

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Central de Las Fuerzas Armadas
Residencia de Medicina Familiar y Comunitaria

**TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA
DEL HOSPITAL CENTRAL FUERZAS ARMADAS OCTUBRE, 2016 -
MARZO, 2017.**

Tesis de pos-grado para optar por el título de especialista en:
MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA



Sustentante

Yolanda Jáquez Romero

Asesoras

Dra. Maricela Ramírez Salazar

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Los conceptos emitidos en la presente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante

Distrito Nacional: 2017

CONTENIDO

Dedicatoria	I
Agradecimiento	II
Resumen.....	VII
I. Introducción.....	1
I.1. Antecedentes	3
I.2. Justificación.....	4
II. Planteamiento del problema.....	5
III. Objetivos	7
III.1. General	7
III.2. Específicos.....	7
IV. Marco teórico	8
IV.1. Diabetes mellitus	8
IV.1.1. Breve historia de la Diabetes mellitus.....	8
IV.1.2. Definición	11
IV.1.3. Epidemiología	11
IV.1.4. Clasificación de diabetes mellitus	13
IV.1.4. Etiología.....	13
IV.1.5. Patogenia.....	23
IV.1.6. Fisiopatología	23
IV.1.7. Manifestaciones clínicas	25
IV.1.8. Técnicas para medir el nivel glucémico	27
IV.1.9. Alteraciones lipídicas en la Diabetes mellitus	32
IV.1.10. Dislipidemia en la Diabetes mellitus	33
IV.1.11. Patogenia de la dislipidemia diabética	33
IV.1.12. Dislipidemia diabética y aterosclerosis	35
IV.1.13. Metas de lípidos en pacientes diabéticos	36
IV.1.14. Tratamiento.....	37
V. Hipótesis.....	44
V. Variables.....	45
VI. Operacionalización de las variables	46

VIII. Material y métodos	48
VIII.1. Tipo de estudio	48
VIII.2. Demarcación geográfica	48
VIII.3. Universo.....	48
VIII.4. Muestra.....	48
VIII.5. Criterios de inclusión.....	48
VIII.6. Criterios de exclusión.....	48
VII.7. Instrumento de recolección de datos	49
VIII.8. Procedimiento.....	49
VII.9. Tabulación	49
VIII.9. Plan de análisis.....	49
VIII.10. Principios éticos.....	49
IX. Resultados.....	50
X. Discusión	61
XI. Conclusiones	64
XII. Recomendaciones	65
XIII. Referencias bibliográficas.....	66
XIV. Anexos	72
XIV.1. Cronograma	72
XIV.2. Instrumento de recolección de los datos	73
XIV.3. Costos y recursos	75
XIV.4. Evaluación.....	77

DEDICATORIA

A Dios

Por haberme permitido lograr una meta más de esta carrera que él me ha dado la libertad de desarrollar, me ha permitido hacerlo de la mejor manera dándome al mismo tiempo la facilidad de desarrollar y aplicar conocimientos nuevos, conocer nuevas personas y ayudarme a ser una persona más sensible al dolor de los demás. Aun en aquellos momentos en que creí que ya no podía seguir la fuerza y el valor que solo Dios puede dar me ha dirigido, a pesar de muchas altas y bajas lo he logrado, por darme esa paciencia que tanto necesité durante todo este tiempo y por no dejarme sola en este largo camino le dedico mi trabajo, mi vida, mi familia y mis proyectos a Dios porque con su misericordia y su amor todo se logra, tengo la certeza y la fe de que seguirá dirigiendo mis pasos por buen sendero para dar lo mejor de mí a aquellos que lo necesiten.

A mi familia

Porque desde que nací me han dado el apoyo, el amor y las herramientas necesarias para luchar en la vida, ha sido el pilar que me ha levantado en los momentos que creí que ya no podía seguir luchando para lograr esta meta que me había trazado y que gracias a su apoyo he podido alcanzar. En la que he aprendido todos los valores que un ser humano podría tener para lograr grandes cosas en la vida, donde el amor, la unión y el compromiso es parte de la cotidianidad. A aquellos les dedico esto que es tan importante para mí.

Yolanda Jáquez Romero.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme puesto en el camino que él eligió para mí desde mi nacimiento en el cual creo firmemente que es el único que conoce nuestro destino y nos da la libertad de elegir nuestro camino, por darme el valor de enfrentarme a la vida y salir vencedora de todas las adversidades que en ella se presenten, quien me ha sostenido y enviado personas a darme fuerzas para seguir adelante.

Gracias señor por tu bondad conmigo.

A mi madre Ana Heneida Romero por ser esa guerrera que Dios me ha dado por madre quien con amor a podido dirigirme e inculcarme los valores necesarios para enfrentar todas las dificultades propias de la vida, su ejemplo de vida me ha servido para ser perseverante, de ella he aprendido todo lo que he necesitado para enfrentarme a la vida, su apoyo me ha dado la fuerza para seguir adelante la mejor de todas, quien a pesar de las dificultades siempre está ahí cuando más la necesito, no hay palabras que describan todo lo que eres mami, no alcanzan las letras para definirte ni decir la gran madre que eres, si algún día volviera a nacer quisiera volver a caer en tus brazos, gracias mami por permitirme ser tu hija.

Te amo mami.

A mi padre Fernando Jáquez por ser ese ser con brazos fuertes, lleno de valores, en los que me he sentido segura y protegida, quien me ha dado el ejemplo que con trabajo y fe se logra todo en la vida, quien desde pequeña ha demostrado que la responsabilidad y el amor de un padre jamás termina. Sus consejos son muy certeros y me han servido para crecer y demostrarme que si me guio de ellos puedo lograr grandes cosas con éxito. Quien ha dado todo por su familia.

Te amo papi.

A todos mis hermanos especialmente a Juan Antonio: Quien desde pequeña me ha dado el ejemplo a seguir en trabajo y valores, quien a pesar de ser hermano también ha sido como un padre para mí, me ha dado tanto que la vida no me alcanza para devolverte ni la mitad de lo que me has dado, sin tu apoyo no habría podido alcanzar esta meta, las palabras no son suficientes para decir lo mucho que te amo y agradecerte todo el sacrificio que has hecho para que hoy yo haya logrado esto que ahora soy.

Te amo.

A Yovanna: Quien ha sido más que una hermana, una amiga, mi confidente, con la que puedo hablar de todo y a pesar de sus propios problemas está ahí para escucharme y ayudarme, con la que he compartido tantos momentos buenos y no tan buenos, pero de la que he aprendido que por más grande que sean las dificultades con más fe hay que enfrentarlas y tener la certeza de salir victoriosa de todo, mi siamesa, sabes que siempre puedes contar conmigo para todo y que eres mi favorita Yuvannaaaaaa.

Te amo.

A todos mis hermanos: Juan Antonio, Estela, Leonarda (Charo), Maribel, Andrea, Fernando (en memoria), Yovanna, Wanda, Ismael y Renny quienes de una u otra forma me han apoyado en esta gran travesía y me han fortalecido con su ejemplo de trabajo y esfuerzo, quienes me han demostrado que la unión hace la fuerza y si estamos juntos podemos vencer todas las adversidades, a todos les estoy agradecida.

Que Dios los bendiga, los amo.

A mi hija Yovanna Aimeé, Mi razón de ser, mi vida, por quien soy capaz de sacrificar todo, quien a pesar de su corta edad me da las fuerzas necesarias para luchar y seguir adelante, quien aun en los momentos más difíciles de mi vida con solo una mirada es capaz de sacarme una sonrisa y hacerme olvidar cualquier problema, mi niña hermosa eres mi más grande proyecto y todo lo que hago desde que te tengo es por ti y para ti, Dios te bendiga siempre y me ayude a verte crecer.

Te amo mi vida.

A mi esposo Nelson Porque desde que te conocí supe que serías la persona con quien compartiría mi vida y formaría una familia, gracias por estar ahí en este camino, ser testigo del sacrificio, por apoyarme y cuidarme en los momentos más difíciles que pensaba que ya no podía seguir me ayudaste a levantarme, gracias por ser el padre de mi hija.

Te amo.

A mis abuelas Francisca calderón y Natalia Ramírez por haberme dado la oportunidad de conocerlas y crecer en su presencia que en paz descansen.

Siempre las amaré

A todos mis sobrinos por ser la generación que ha de seguir con el ejemplo de la familia para que cuando sea su tiempo también sus hijos tenga esa educación y valores que se han inculcado en cada una de sus familias y sigan siendo hombres y mujeres de bien.

Los amo a todos.

A mis cuñados que han dado a mis hermanas la gracia de sus hijos y la oportunidad de realizar sus respectivas familias.

Gracias a todos.

A mis amigas: Flérida Pérez, Tita Porte, Madelin Burgos, Mikaury Brito Clara Isabel Sosa por haberme dado el apoyo y la amistad incondicional durante todo este tiempo, espero que siempre estemos dispuestas a dar lo que sea para defender nuestra amistad y que la distancia no sea causa del olvido.

Gracias, las quiero mucho.

A mis compañeros de residencia que me dieron el apoyo que necesitaba y con los cuales viví muchos momentos difíciles, me han enseñado que todos somos diferentes y afrontamos las cosas de diferentes puntos de vista y que no todo es como se ve, que cada uno trae consigo su propia historia.

Gracias, que dios les bendiga.

A mis asesoras las doctoras Maricela Ramírez Salazar y Claridania Rodríguez quienes me han dado la facilidad y han aportado esos grandes conocimientos para hacer de este trabajo un proyecto que en el futuro pueda ser de beneficio no solo para mi persona sino también para los demás interesados en este tipo de trabajo.

Muchas gracias.

Al Hospital Central Fuerzas Armadas: por brindarme la oportunidad y el privilegio de formar parte de este gran equipo de salud que siempre trabaja en beneficio de los pacientes y en que he adquirido grandes conocimientos.

Muchas gracias.

A la Residencia de Medicina Familiar y Comunitaria por recibirme con los brazos abiertos, por ser la responsable de mi nueva formación académica y permitirme conocer personas que más que amigos han sido mi nueva familia, en donde sentí que por más grande que fueran las adversidades estaría ahí para dirigirme.

Muchas gracias.

A los profesores que me han dado su mejor esfuerzo para enseñarme y formarme para el futuro, además de ser maestros son un ejemplo de personas dispuestas a dar luz a los que tenemos dudas y corregir nuestros errores en los momentos más oportunos.

Gracias.

A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña por permitirme tener un representante de mi especialidad con gran prestigio y que ha formado grandes profesionales dando al país personas capaces de servir a la sociedad.

Gracias.

Resumen

Tema: tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de atención primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas, octubre 2016- marzo2017.

INTRODUCCIÓN

La epidemia de la Diabetes *mellitus* (DM) es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una amenaza mundial, la diabetes *mellitus* es un padecimiento complejo que lleva implícita una serie de situaciones que comprometen el control en los pacientes, favoreciendo el desarrollo de complicaciones, con los consecuentes trastornos en la calidad de vida, muertes prematuras e incremento en los costos de atención y tasas de hospitalización debido a complicaciones.¹

Sin embargo, debido a la enfermedad microvascular asociada y enfermedad macrovascular, la diabetes es responsable de una alta morbilidad y de complicaciones tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, la insuficiencia renal, retinopatía y úlceras en los pies. Numerosos factores, además de las complicaciones médicas directamente relacionadas, contribuyen a la incidencia de la diabetes sobre la calidad de vida y la economía.²

La dislipidemia diabética es factor de riesgo cardiovascular asociado a la diabetes *mellitus*, la cual es caracterizada por la tríada lipídica (hipertrigliceridemia, descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y aumento de las lipoproteínas de baja densidad contribuye de forma importante al elevado riesgo cardiovascular de los diabéticos tipo 2.

La complejidad de los trastornos metabólicos presentes en los pacientes con diabetes *mellitus* independientemente del tipo, cobra importancia desde el punto de vista médico debido a sus efectos y a su relación directa con múltiples complicaciones que provocan la alta morbilidad y mortalidad de este grupo, por tanto el reconocimiento de la importancia de estos trastornos permite dar una

mejor atención a dichos pacientes con el fin mejorar la calidad de vida de estos pacientes.³

La importancia de determinar dicho trastorno es para realizar un adecuado abordaje del paciente diabético, con el fin universal de reducir la morbilidad y mortalidad reduciendo el riesgo cardiovascular como causa importante de esta.

DISCUSIÓN

En nuestra muestra representativa de los pacientes con diabetes que acuden a la consulta de Atención primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas, el perfil sociodemográfico es relativamente comparable con pacientes observados por Cuevas, en su estudio sobre dislipidemia diabética en el 2016, aunque nuestra población mostró ser de mayor edad promedio y con mayor proporción de pacientes con educación básica o sin educación. Esta última característica no estaría a favor de un mejor control de la diabetes. Así mismo, respecto a la distribución por sexo y grupos étnicos no existe similitud demográfica con población de estudio, pues un 59% correspondió al sexo masculino, lo cual difiere de Concepción en su estudio en el 2011, quien reporta que el sexo femenino estuvo representado por un 72.5%,

El grupo de pacientes con nivel de instrucción inferior en la población con diabetes atendida en el hospital cobra suma importancia respecto al conocimiento de la diabetes, cumplimiento del tratamiento y prácticas de higiene (así como pobre saneamiento ambiental) frente al desarrollo de complicaciones crónicas y agudas como las infecciones, como es señalado por Barrientos en el 2013. En este estudio el 25% era analfabeto, así mismo, un 29% era consumidor de café y un 19% bebía tizana.

Es difícil precisar el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2. Sin embargo, al momento del diagnóstico ya existen varios años de evolución de enfermedad. El tiempo conocido de la enfermedad en nuestra población es comparable a la de población del estudio de Mendoza en el 2015. Dicho factor refleja la larga data verdadera de enfermedad y desarrollo de complicaciones crónicas y agudas que

se presentan después de los cinco a diez primeros años de enfermedad. Así mismo, se destaca que pacientes que llevan más de 6 años de evolución presentan en mayor frecuencia dislipidemias en comparación con el resto de los pacientes, esto puede ser atribuible principalmente a la mayor cantidad de años de evolución, lo que llevará a un mayor número de años de consumo de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad, que de por sí favorecen la aparición de dislipidemias, y también a un tiempo más prolongado en el cual hay mayor posibilidades de aparición de las manifestaciones y complicaciones propias de la enfermedad.

En nuestro estudio se encontró una proporción alta de hipertrigliceridemia dando un porcentaje del 16%, seguido de la hipercolesterolemia aislada con un 50%, es importante mencionar que esto al ser comparado con los demás estudios^{7,112,17} hechos en otras poblaciones tienen diferencias en su presentación, esto refleja la diversidad de trastornos lipídicos que un paciente diabético puede presentar, aunque cabe recalcar que mayoría de estudios,^{2,4,21} presentan prevalencias altas de hipertrigliceridemias, lo cual da un denominador común entre ellos. Se debe dar valor también a que muchas de estas dislipidemias tienen un componente mixto por presentar alteraciones en dos o más tipos de lípidos.

La hipertrigliceridemia encontrada representa un factor de riesgo cardiovascular ya que durante mucho tiempo se ha discutido el papel de los triglicéridos como factor de alto riesgo. En la actualidad existen datos suficientes que avalan su poder predictivo cuando existen con otros factores de riesgo, especialmente con una elevación del colesterol.

De acuerdo a Munguía y cols., en el 2014, el inicio del tratamiento de la dislipidemias es definido por el riesgo de salud del paciente y especialmente por su riesgo CV. Con un apropiado diagnóstico del tipo de dislipidemia, de las enfermedades asociadas y factores condicionantes, debe indicarse un tratamiento que requiere evaluaciones periódicas generalmente de por vida. Las medidas terapéuticas comprenden: Tratamiento de las enfermedades o factores causales

de dislipidemias secundarias si ellas están presentes (diabetes mellitus, hipotiroidismo, obesidad). ‡ Tratamiento no farmacológico: relacionado principalmente a dieta y actividad física. El tratamiento no farmacológico debe ser indicado y mantenido en todo paciente dislipidémico en prevención primaria o secundaria cardiovascular. Si las metas terapéuticas no son alcanzadas en plazos variables y razonables, debe plantearse un tratamiento farmacológico. Antes de indicar una droga hipolipemiente se debe asegurar el diagnóstico con al menos 2 determinaciones del perfil lipídico. En este estudio el 100% fue tratado mediante dieta y en un 97% se usó la estatinas.

CONCLUSIONES

1. De los 39 pacientes mayores de 70 años, el 59% correspondieron al sexo masculino y un 41% al sexo femenino.
2. El 37% de los pacientes tenía un nivel básico de escolaridad y un 25% eran analfabetos.
3. Se evidenció que el 29% de los pacientes consumían café y 19% bebían tizana.
4. Un 37% de los pacientes tenían entre 1-5 años padeciendo la enfermedad.
5. El 95% de los pacientes se encontraban padeciendo diabetes mellitus tipo 2.
6. Un 50% de los pacientes presentaron triglicéridos por encima de 240 mg/dl.
7. El 45% de los pacientes presentaron colesterol total por debajo de 200 mg/dl.
1. Un 52% de los pacientes presentaron LDL por debajo de 130 mg/dl.
8. Un 51% de los pacientes se encontraban padeciendo hipertensión arterial y un 23% retinopatía.
9. Un 100% de los pacientes eran tratados con dieta y en el 97% mediante estatinas.
10. El 30% de los pacientes presentaron complicaciones agudas tipos hipoglucemia y como complicación crónica, un 57% presentó neuropatía.

I.1. INTRODUCCIÓN

La epidemia de la Diabetes *mellitus* (DM) es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una amenaza mundial, la Diabetes *mellitus* es un padecimiento complejo que lleva implícita una serie de situaciones que comprometen el control en los pacientes, favoreciendo el desarrollo de complicaciones, con los consecuentes trastornos en la calidad de vida, muertes prematuras e incremento en los costos de atención y tasas de hospitalización debido a complicaciones.¹

Sin embargo, debido a la enfermedad microvascular asociada y enfermedad macrovascular, la diabetes es responsable de una alta morbilidad y de complicaciones tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, la insuficiencia renal, retinopatía y úlceras en los pies. Numerosos factores, además de las complicaciones médicas directamente relacionadas, contribuyen a la incidencia de la diabetes sobre la calidad de vida y la economía.²

La dislipidemia diabética es factor de riesgo cardiovascular asociado a la diabetes *mellitus*, la cual es caracterizada por la tríada lipídica (hipertrigliceridemia, descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y aumento de las lipoproteínas de baja densidad contribuye de forma importante al elevado riesgo cardiovascular de los diabéticos tipo 2.

La complejidad de los trastornos metabólicos presentes en los pacientes con diabetes *mellitus* independientemente del tipo, cobra importancia desde el punto de vista médico debido a sus efectos y a su relación directa con múltiples complicaciones que provocan la alta morbilidad y mortalidad de este grupo, por tanto el reconocimiento de la importancia de estos trastornos permite dar una mejor atención a dichos pacientes con el fin mejorar la calidad de vida de estos pacientes.³

La importancia de determinar dicho trastorno es para realizar un adecuado abordaje del paciente diabético, con el fin universal de reducir la morbilidad y mortalidad reduciendo el riesgo cardiovascular como causa importante de esta.

I.1.1. Antecedentes

Concepción llevó a cabo un estudio sobre el perfil lipídico y control metabólico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 de 5 años de diagnóstico, en la Consulta de Endocrinología del Hospital Regional Universitario Dr. Luís Manuel Morillo King, Período Agosto-Noviembre 2011. Se reporta que la diabetes tipo 2 representó el 75.6%, el grupo de edad más afectado estuvo comprendido entre 41-60 años, con un 55.1%, el sexo femenino estuvo representado por un 72.5%, el 15.9% eran obesos, un 49.3% presentaron valores de hemoglobina glucosilada de 6.5 a 9% con 34 casos para 49.3%, el colesterol se encontraba en mayor frecuencia en los valores de 123 a 200 con 37 pacientes para un porcentaje de 53.6, en cuanto al c-LDL, se evidencia que hay mayor frecuencia de pacientes con niveles elevados de c-LDL para un porcentaje de 75.4%, en 52 pacientes los triglicéridos se encuentran en mayor frecuencia en los valores menor o igual a 150 para un porcentaje de 58.0%, en los valores mayor a 200 con 15 pacientes para un porcentaje de 21.7%, y los valores de 151 a 200 con 14 pacientes para un porcentaje de 20.⁴

Barrientos, et al, llevaron a cabo un estudio de prevalencia y de asociación cruzada, con base de fuentes documentales (expediente clínico) de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 controlados en el Hospital Nacional Rosales entre abril-julio, 2012. Siendo el rango más frecuente el de 57-65 años con el 23.8% y el menos frecuente fue el de 84-92 años con el 3.0%, con una distribución de género de: 67.3% mujeres y 32.7% hombres, en relación al área de procedencia de los pacientes el 79.2% de ellos provienen del área urbana mientras que el 20.8% lo hacen del área rura, el tiempo promedio de evolución de la enfermedad en nuestra cohorte, fue de 129 meses (10.75 años), el IMC promedio de los pacientes fue de 22.62kg/m² (DE \pm 4.41, IC 95%: 21.55-23.69 kg/m²), por lo que el 60.3% de los pacientes se encuentran en el estrato considerado de peso saludable o normal. Las complicaciones de la diabetes mellitus más frecuentemente encontradas en nuestra cohorte fueron las complicaciones crónicas con un 51.6% (49 pacientes), El 57.6% de los pacientes estaban siendo manejados con insulina en monoterapia.⁵

I.1.2. Justificación

La diabetes *mellitus* es un problema socio sanitario de primera magnitud asociado a un incremento en la morbilidad y la mortalidad de las personas que la padecen. Se trata de una enfermedad de rasgos complejos, de origen multifactorial y que afecta a la supervivencia de los pacientes desde el punto de vista de la calidad, la cantidad y el estilo de vida. Los pacientes con diabetes tienen una esperanza de vida acortada en un promedio de 20 años, y más del 65% de ellos fallece por causas cardiovasculares.

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), menciona que es probable que para el 2030 esta cantidad aumente a más del doble y en los países en vía de desarrollo el número de personas con diabetes aumentará un 150% en los próximos 25 años.

La diabetes *mellitus* trae un gran impacto económico para la familia y la sociedad dominicana, el costo del paciente diabético está relacionado principalmente con una alta frecuencia de complicaciones agudas y crónicas, que son causas de hospitalización, discapacidad, menor productividad laboral y muerte prematura.

En la actualidad, se ha observado un creciente número en las hospitalizaciones por causa de la diabetes *mellitus* o de las enfermedades asociadas, en proporciones superiores a las hospitalizaciones debidas a otras causas. Reducir el impacto de la diabetes *mellitus* significa reducir la incidencia de la enfermedad, anticipándose a su aparición con medidas preventivas.

Es muy sabido de la asociación entre perfil lípido y el padecimiento de diabetes *mellitus*, por lo que es importante realizar la presente investigación con el fin de contribuir a mejorar el control y tratamiento de los pacientes diabéticos y mejorar su calidad de vida. Para el efecto se trabajará en este estudio con las personas con diabetes asistidas en el Hospital Central Fuerzas Armadas.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes *mellitus* ha sido considerada como factor de riesgo de desencadenar dislipidemia y por lo tanto de ser considerado como uno de los mayores factores de riesgo para cardiopatías. La característica más específica de la dislipidemia diabética la constituye la constelación de niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de colesterol de alta densidad (HDL), asociados con una preponderancia de colesterol de baja densidad (LDL) densa y pequeña, a pesar de una concentración normal o incluso por debajo de los valores normales de colesterol LDL total.⁶

Este perfil lipoprotéico está considerado como especialmente aterogénico y, en consecuencia, es un posible candidato para explicar en parte el alto riesgo de Cardiopatía coronaria en la diabetes. El conocimiento de cómo se relacionan entre sí estas anomalías permitiría encontrar estrategias de tratamiento específicas en la diabetes de Tipo 2, así como beneficiaría a este grupo de pacientes previniendo el riesgo de eventos vasculares.⁶

Se encuentran varios reportes en la literatura con respecto a la prevalencia de dislipidemia en general y de su forma de presentación. Es así como encontramos datos de prevalencia que van desde 60.5% hasta 90.7%. En estos, el hallazgo del HDL bajo es el que predominó con prevalencias desde 62% hasta 77% en un estudio peruano, o datos de prevalencia tan bajos como de 3.4% de hipertrigliceridemia pronunciada (>4.0 mmol/l) en un estudio sueco. Un estudio de Khan en Arabia Saudita logró identificar una asociación entre el control glucémico reflejado por adecuados niveles de hemoglobina glicosilada y el perfil lipídico en pacientes diabéticos tipo 2, sugiriendo el buen manejo de la diabetes para el control de la dislipidemia.⁷

Por lo que el estudio del comportamiento de la dislipidemia diabética es necesaria de realizarse en cada población, lo cual hace que nuestro estudio tenga la importancia y la justificación de realizar, debido a la necesidad de evaluar la dislipidemia lipídico en los pacientes diabéticos en nuestro contexto poblacional y

hospitalario, aportando un valioso análisis de estos fenómenos metabólicos, para poder contribuir al manejo integral de estos e intentar disminuir las complicaciones cardiovasculares.⁷

Partiendo de estos informes se hace la siguiente pregunta:

¿Cuál es el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes *mellitus* que asisten a la consulta de atención primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017?

III. OBJETIVOS

III.1. Objetivo general

Evaluar el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de atención primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

III.2. Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas (edad, sexo, escolaridad).
2. Verificar los hábitos tóxicos
3. Identificar el tipo de diabetes padecida.
4. Describir la evolución de la diabetes
5. Determinar el colesterol total, LDL, VLDL, HDL y triglicéridos.
6. Mostrar la comorbilidad de los pacientes en estudio.
7. Identificar el grupo de tratamiento usado por cada paciente.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Diabetes mellitus

VI.1.1. Breve historia de la diabetes mellitus

Esta es una enfermedad que ha marcado el transcurrir de los años, hecho que permite conocer su impacto dentro de la salud pública a escala universal. La diabetes *mellitus* fue mencionada por primera vez en el Papiro de Ebers (1550 a.C.), encontrado en 1862 en Tebas (Luxor). En el papiro se describen síntomas que recuerdan a la diabetes y algunos remedios a base de cierto té. La antigua literatura hindú en los Vedas describe la orina de los diabéticos pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas.⁸

Súsruta, el padre de la medicina hindú describió la diabetes *mellitus* y llegó incluso a diferenciar una diabetes que se daba en los jóvenes que conducía a la muerte (diabetes tipo 1) y otra que se daba en personas de una cierta edad y condiciones como personas mayores y obesas, que claramente corresponden con la diabetes *mellitus* tipo 2, interrogaba al paciente y lo examinaba con los 5 sentidos; observaba el pulso y degustaba la orina para detectar la diabetes. Hacia la misma época, los médicos chinos también conocían la diabetes y el hecho de que la orina de los diabéticos atraía las hormigas.⁸

Apolonio de Memfis acuñó el término de diabetes (*a partir de Dia = Dia " a través" y Betes = Betes "pasar"*) para definir un estado de debilidad, intensa sed y poliuria, creía que era una forma de hidropesía. Pablo de Aegina refinó más aún el diagnóstico de "dypsacus" (diabetes) asociada a un estado de debilidad de los riñones, exceso de micción que conducía a la deshidratación y previno sobre el uso de diuréticos.

Galeno pensaba que la diabetes era una enfermedad muy rara, utilizando términos alternativos como "diarrea urinosa" y "dypsacus" este último término para enfatizar la extrema sed asociada a la enfermedad. Arateus de Capadocia, quien también describió el tétanos, utilizó el término de diabetes para describir la condición que conducía a un aumento de la cantidad de orina. Prescribió una dieta restringida y vino diluido y en estados terminales opio y mandrágora.⁹

En el renacimiento y siglo XVII Paracelso (1491-1541) escribió que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal, la cual quedaba como residuo de color blanco al evaporar la orina, creyendo que se trataba de sal y atribuyendo la diabetes a una deposición de esta sobre los riñones, causando la poliuria y la sed de estos enfermos. Thomas Willis (1621-1675) autor de "Cerebri anatome" el mejor tratado de anatomía del cerebro realizado hasta la fecha, escribió que para la época esa enfermedad era rara y era producto de la mala vida y de la toma de vino.⁹

La figura más sobresaliente de la medicina de este siglo fue Thomas Sydenham (1624-1689), especuló que la diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre que aparecía por una digestión defectuosa que hacía que parte del alimento tuviera que ser excretado en la orina.

Para el siglo XVIII Mathew Dobson (1725-1784) médico inglés de Liverpool hizo por primera vez estudios en grupos de pacientes y se dio cuenta de que tenían azúcar en la sangre y en la orina y describió los síntomas de la diabetes, pensaba que era producto de algún defecto de la digestión y que este exceso de azúcar se eliminaba por los riñones.⁹

Años después un médico inglés, John Rollo describió muchos de los síntomas y el olor a acetona (que confundió con olor a manzana) y proponiendo una dieta anoréxica.

Fue el primero en acuñar el término de diabetes *mellitus* para diferenciar la enfermedad de otras formas de poliuria. También de esta época Thomas Cawley en 1788 dijo que la diabetes *mellitus* tenía su origen en el páncreas, " por ejemplo por la formación de un cálculo".¹⁰ En el siglo XIX, era de la racionalidad, que se inició en Francia con la revolución francesa y continuó a lo largo del siglo XIX, con el comienzo de una ciencia experimental, fue el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) quien realizó importantes descubrimientos, incluyendo la observación de que el azúcar que aparece en la orina de los diabéticos había estado almacenado en el hígado en forma de glucógeno.¹⁰

También demostró que el sistema nervioso central estaba implicado en el control de la glucosa al inducir una glucemia transitoria en un conejo consciente estimulando la médula. Las funciones del páncreas como glándula capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre comenzaron a aclararse en la segunda mitad del siglo XIX.¹⁰

En 1889, Oskar, Minskowski y Josef Von Mering, tratando de averiguar si el páncreas era necesario para la vida, pancreatizaron un perro y observaron que el perro mostraba todos los síntomas de una severa diabetes, con poliuria, sed insaciable y polifagia, con hiperglucemia y glucosuria.

De esta manera quedó demostrado que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa, estimuló a muchos investigadores a tratar de aislar del páncreas un principio activo como un posible tratamiento de la enfermedad.¹¹

En 1869 un joven médico berlinés llamado Paul Langerhans, mientras trabajaba en su tesis doctoral, había observado unos racimos de células pancreáticas bien diferenciadas de las demás y que podían ser separadas de los tejidos de los alrededores. Langerhans, que entonces tenía 22 años, se limitó a describir estas células sin entrar a tratar de averiguar cuál era su función.¹¹

Pero no fue hasta 1893, fecha en la que un médico belga llamado Edouard Laguesse, sugirió que estos racimos de células, que él había llamado "islotos de Langerhans" constituían la parte exocrina del páncreas. Sus ideas fueron continuadas por Jean de Meyer quien denominó "insulina" a la sustancia procedente de los islotos (en latín islote se denomina "ínsula"), que debía poseer una actividad hipoglucemiante, pero todavía era hipotética.¹² En los últimos años del siglo XIX y los primeros del XX, se realizaron grandes esfuerzos para aislar la insulina. Uno de los primeros investigadores en obtener resultados fue el alemán Georg Zuelger quién obtuvo una serie de extractos pancreáticos que eran capaces de reducir los síntomas de diabetes en un perro previamente pancreatizado.¹²

Otros descubrimientos relacionados con la diabetes también tuvieron lugar en la segunda mitad del siglo XIX. William Prout (1785-1859) asoció el coma a la diabetes; el oftalmólogo americano Noyes observó que los diabéticos padecían una forma de retinitis y Kussmaul (1822-1902) describió la cetoacidosis.¹² Después de esta época viene una avalancha de adelantos científicos que realmente ocasionaron una revolución en la medicina y de paso, ayudaron a entender y controlar mejor la diabetes

IV.1.2. Definición

La diabetes *mellitus* (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia que se produce por alteraciones en el metabolismo de la glucosa y otras fuentes de energía, asimismo se acompaña del desarrollo de vasculopatía y neuropatía tardía. Existen varios tipos diferentes de La diabetes *mellitus* debidos a una compleja interacción entre genética y factores ambientales.¹³

Dependiendo de la causa de la diabetes *mellitus* los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento de la producción de ésta.¹³

El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la diabetes *mellitus* provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad y para el sistema sanitario.

IV.1.3. Epidemiología

La prevalencia global de la diabetes mellitus alcanza cifras de hasta el 6 por ciento. Por lo que se refiere a la diabetes mellitus, su prevalencia en individuos menores de 20 años es del 0,1-0,2 por ciento, al tiempo que su incidencia, valorada generalmente por registros hospitalarios, oscila en poblaciones caucásicas entre 8/100.000 y 30/100.000 habitantes.¹⁴ Esta incidencia parecía, en principio, guardar en Europa un gradiente norte/sur, con valores altos en países escandinavos (Finlandia: 28,6/100.000) y más bajos en países mediterráneos

(Francia: 3,7/100.000), si bien se han podido comprobar cifras elevadas en otros lugares de la cuenca mediterránea, como en Cerdeña (30,2/100.000).¹⁵

Los estudios de incidencia han mostrado una tasa de 10,9/100.000 habitantes. La diabetes *mellitus* es rara en recién nacidos, y si bien puede aparecer a todas las edades, la mayor parte de los diagnósticos se establecen antes de los 30 años, con un máximo principal a los 11-14 años en posible relación con el brote puberal.¹⁵

La frecuencia no muestra una diferencia por sexos. En estudios de diversas etnias que viven en un mismo lugar (Estados Unidos) parece haberse comprobado una mayor incidencia de diabetes *mellitus* en caucásicos que en la población hispana (mexicana) o negra, lo cual aboga por una evidente influencia genética. Investigaciones realizadas en poblaciones emigrantes parecen demostrar, no obstante, la doble influencia de factores genéticos y ambientales.¹⁵

Se ha observado mayor incidencia de diabetes mellitus en los meses de invierno en ambos hemisferios, lo que habla de la posible participación de factores estacionales (infecciones víricas).

Los estudios de prevalencia de diabetes *mellitus* pueden verse influidos por diferentes factores, como el tipo de población estudiada, la consideración de diabetes conocida y/o desconocida y los criterios diagnósticos empleados, asumiendo como norma general el hecho de que por cada caso conocido de diabetes *mellitus* hay otro por diagnosticar.¹⁵

En Estados Unidos, las cifras de prevalencia eran del 6,6 por ciento, siendo superior en hispanos (mexicanos) y negros que en caucásicos, evidente fruto de influencia genética.¹⁶ Existen valores extremos, como entre los esquimales (1,9%) y los indios atabascos en Alaska (1,3%), frente a los indios pima en Arizona (40%) y los indígenas nauru en Micronesia (30,3%). Es obvia la influencia ambiental, comprobada por la mayor frecuencia de diabetes en ciertas poblaciones emigrantes en relación con el país de origen (p. ej., japoneses en Hawaii). La

diabetes *mellitus* es más frecuente en mujeres o en hombres según los países, y aumenta con la edad del individuo.¹⁶

Su desarrollo se ve influido positivamente por diferentes factores: gravedad, duración y tipo de obesidad (visceral o con índice cintura-cadera elevado), inactividad física, dieta con elevado aporte calórico, diabetes gestacional previa, residencia en hábitat urbano, occidentalización en el tipo de vida en países en vías de desarrollo (sobreingesta, obesidad, falta de ejercicio físico).

La incidencia de diabetes *mellitus* es difícil de valorar por el carácter solapado de su historia natural, habiéndose barajado cifras aproximadas de 250/100.000 habitantes. La diabetes *mellitus* se considera entre la cuarta y la octava causas de muerte en países desarrollados. El índice de mortalidad con respecto a la población general es 4-7 veces superior en los individuos con diabetes mellitus y 2-3 veces superior en aquellos con diabetes *mellitus*.¹⁶

La expectativa de vida del paciente diabético, en comparación con individuos no diabéticos, es menor cuanto más temprana fue la aparición de la diabetes. En la diabetes *mellitus*, las causas más frecuentes de muerte son, en la actualidad, la nefropatía diabética y las complicaciones vasculares ateroscleróticas, y en la diabetes *mellitus* lo son las complicaciones ateroscleróticas (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular agudo).

IV.1.4. Clasificación de diabetes *mellitus*

Si alguna característica define el nuevo intento clasificatorio de la diabetes mellitus es su intención de reunir tintes etiológicos. Los antiguos y confusos términos de diabetes *mellitus* insulino dependiente y no insulino dependiente desaparecen y se conservan los de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.¹⁷

Los otros dos tipos de diabetes *mellitus* incluidos en la clasificación hacen referencia a: a) otros tipos específicos de diabetes asociados a defectos genéticos de la célula β , defectos genéticos en la acción de la insulina.

Enfermedades asociadas a procesos que afectan al páncreas exocrino, endocrinopatías, fármacos o sustancias químicas, infecciones, formas infrecuentes de diabetes autoinmunes y a otros síndromes que a veces se asocian a la enfermedad, y b) a la diabetes gestacional.¹⁷

Cabe señalar que la asignación de un paciente a uno u otro tipo de DM puede no ser una tarea fácil. Su catalogación puede depender, entre otros factores, de las circunstancias en que se produzca el diagnóstico, de la precocidad del mismo, de la intensidad inicial de la hiperglucemia y de la presencia de enfermedades o tratamientos concomitantes.¹⁷

Del mismo modo, debemos tener siempre presente que la diabetes *mellitus* no es un proceso inerte, sino que constituye una entidad en continua evolución. Así, su severidad puede mantenerse, mejorar o empeorar, y el grado de control metabólico estar íntimamente ligado a la propia historia natural de la enfermedad o al tratamiento considerado como idóneo en cada momento.

Diabetes *mellitus* tipo 1

Esta forma de DM corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes *mellitus* insulino dependiente o juvenil. En la clasificación actual la DM1 se subdivide en dos subtipos, a saber, la DM1 A o autoinmune y DM1 B o idiopática.¹⁸

Diabetes *mellitus* tipo 1^a

Aproximadamente uno de cada 10 pacientes con diabetes presenta este tipo de DM. En nuestro país se diagnostican alrededor de 10 nuevos casos por 100.000 habitantes al año. Cabe señalar que, aunque el pico de nuevos casos se produce entre los 10-12 años, la mitad de los mismos se diagnostican en pacientes mayores de 15 años.¹⁸

Nos encontramos frente a una enfermedad inmunoinflamatoria crónica en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados.

En ella, y tras un período preclínico de duración variable, en el que el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica generada por la insulinopenia y la hiperglucemia: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una irrefrenable tendencia a la cetosis si no se instaura tratamiento con insulina exógena.¹⁸

Aunque en el momento del diagnóstico la presencia de obesidad es un hecho infrecuente, la presencia de la misma no descarta en ningún modo la posibilidad de una DM1

Sin embargo, frente a esta forma clásica de presentación más o menos abrupta y tanto más frecuente cuanto menor es la edad en el momento del diagnóstico, hoy día sabemos que también puede diagnosticarse una DM1 de características autoinmunes en personas de más de 35-40 años, en las que la presentación clínica puede estar mucho más solapada y no necesitar insulina en el momento del diagnóstico, pero que indefectiblemente precisarán este tipo de tratamiento conforme evolucione y descienda la capacidad para secretar insulina. Hoy día, este tipo de DM se conoce como DM tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*).¹⁹

Como en la mayoría de enfermedades autoinmunes, el proceso resulta de la interacción de factores ambientales y genéticos y, como en gran parte de ellas, en la DM1 A poco conocemos de los factores ambientales desencadenantes (virus tipo Coxsackie, fragmentos de proteínas de la leche de vaca, entre otros, etc.) y únicamente conocemos algo de los factores genéticos que hacen susceptible a un determinado individuo a padecer la enfermedad. Alrededor de un 30% de riesgo para padecer la enfermedad se asocia a la presencia de determinados haplotipos en la región que codifica para los genes HLA en el cromosoma 6, y en especial con los alelos HLA DR y DQ.¹⁹

Con independencia de que exista una determinada susceptibilidad genética que predispone a desarrollar una DM1 A, en la práctica clínica diaria debemos tener en cuenta que en el 70-80% de casos en los que se diagnostica un nuevo caso de la enfermedad, no existen antecedentes familiares de la misma.

En el 80-85% de los pacientes con DM1 A podemos detectar algún marcador serológico en forma de auto anticuerpos contra el islote pancreático (ICA), contra la insulina (anticuerpos anti insulina), contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anticuerpos anti-GAD) y contra la tirosinofosfatasa (anticuerpos anti-IA-2). La ausencia de los mismos en alrededor del 10-15% de los pacientes no descarta el diagnóstico de la enfermedad.¹⁹ En los enfermos con DM1 A puede detectarse la presencia de autoinmunidad frente a otros tejidos, destacando la presencia de anticuerpos anti tiroideos en un 25% de los pacientes

Diabetes *mellitus* tipo 1B o idiopática

Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico. Como contraposición a la DM1 A, describe a aquellos pacientes con insulinopenia inicial, tendencia a la cetosis o cetoacidosis, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición.²⁰

Cabe señalar que la insulinopenia puede ser fluctuante a lo largo de la enfermedad, pero que en algunas poblaciones (japonesa) puede tener un carácter fulminante. Inicialmente, y con un fuerte componente familiar, se ha descrito como más frecuente en la población afroamericana, asiática o hispana estadounidense²⁶. Hoy día existen pocos datos sobre su existencia y características en nuestra población.²⁰

Diabetes *mellitus* tipo 2

En este caso, esta forma de diabetes *mellitus* corresponde a lo que anteriormente se denominaba diabetes *mellitus* no insulinodependiente o del adulto (por encima de los 40 años). El carácter no insulinodependiente de la

enfermedad únicamente hacía referencia al tratamiento requerido a lo largo de la historia natural de la enfermedad, con la consiguiente confusión.²¹

En nuestros días sabemos, además, que cada vez son más frecuentes los casos de DM2 diagnosticados en jóvenes, adolescentes y niños. La DM2 supone el 80-90% de todos los casos de diabetes *mellitus*, afecta a un 6-10% de la población española y constituye, como ya hemos comentado en la introducción, un problema socio sanitario y económico de primera magnitud y que en los próximos años va a adquirir características epidémicas, sobre todo en los países occidentales.²¹

La importancia relativa de los defectos en la secreción de insulina o en la acción periférica de la hormona en la aparición de la DM2 ha sido, sigue y seguirá siendo motivo de debate. Teniendo en cuenta la íntima relación que guardan secreción de insulina y sensibilidad a la acción de la hormona en el complicado control del homeostasis de la glucosa, es prácticamente imposible disecar por separado la contribución de cada una de ellas a la etiopatogenia de la DM2.²²

Además, debemos tener en cuenta que ambos fenómenos suelen coexistir y participan en una proporción diferente en la fisiopatología de la enfermedad, no sólo según la población estudiada, sino también según el período evolutivo de la misma. Por otro lado, la expresión fenotípica de los defectos genéticos que condicionan las alteraciones en la secreción de insulina y en su acción periférica se encuentra modulada por diversos factores ambientales, muchos de ellos consecuencia directa de estas propias alteraciones.²²

Ante esta compleja situación, y con buen criterio, la nueva clasificación de la diabetes mellitus de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) elude la discusión bizantina y propone que en la DM2 coexisten ambos defectos, pero que prevalecerá uno u otro según los casos. En las situaciones en las que predomina la resistencia a la insulina, la masa de células β sufre una transformación capaz de aumentar su oferta de insulina y compensar la excesiva y anómala demanda. Sea cual sea el defecto inicial en la patogenia de la DM2, es obvio que el fracaso de la

célula beta pancreática es una condición sine qua non en el desarrollo final de la enfermedad y en su presentación clínica.²²

La presentación clínica de la DM2 puede ser muy diversa. Podemos diagnosticar una DM2 en una analítica de rutina o de cribado de la enfermedad. Puede presentarse con la sintomatología típica de la hiperglucemia. Pero, desafortunadamente, en una gran parte de los casos el diagnóstico ha pasado desapercibido durante años ante la ausencia de sintomatología acompañante y ante su tórpida evolución, y en el momento de reconocer por primera vez la enfermedad son ya evidentes las lesiones propias de algunas complicaciones crónicas de la enfermedad.²³

En resumen, podemos afirmar que existe una serie de premisas que caracterizan la patogenia de la DM2 en las que la mayoría de autores empiezan a ponerse de acuerdo:

Se halla frente a una entidad con una fisiopatología y traducción clínicas heterogéneas.

Se encuentra determinada por componentes genéticos y ambientales (dieta occidental, sedentarismo, etcétera).

Su herencia es claramente poligénica, lo que significa que es necesaria la presencia de varias anomalías genéticas para que aparezca. En su historia natural no debemos confundir entre aquellos determinantes genéticos diabeto génicos: esenciales, específicos de diabetes pero no suficientes por sí solos para generar la enfermedad (genes que determinan defectos en la sensibilidad a la insulina y genes que determinan defectos en la secreción de insulina) y aquellos determinantes genéticos relacionados con la diabetes: no esenciales, no específicos de diabetes pero relacionados con ella y no suficientes por sí solos para producir la enfermedad (obesidad, distribución de la adiposidad, longevidad, entre otros).²³

Los defectos en la sensibilidad y en la secreción de insulina suelen coexistir, ambos son fenómenos importantes en la fisiopatología de la enfermedad y se encuentran determinados genéticamente de forma directa y modulada por factores adquiridos.

Una gran proporción de los pacientes con DM2 son obesos (80%) y la obesidad, especialmente la de localización abdominal, genera per se resistencia a la insulina y está bajo control genético.²³

Otros tipos específicos de diabetes *mellitus*

Bajo este epígrafe se engloba una serie de entidades de fisiopatología muy polimorfa. La forma de presentación de estos tipos de DM variará enormemente dependiendo de la causa subyacente.²⁴

En la mayoría de ellas, la historia familiar, los antecedentes patológicos acompañantes y de la medicación recibida nos ayudará a su identificación. De manera global se caracteriza, en comparación con la DM 1 y la DM 2, por suponer, en su conjunto, menos del 10% de casos DM. Individualmente, algunas formas son en extremo raras. Así pues, haremos mención únicamente a algunas de ellas, y más en concreto a la DM tipo MODY.²⁴

Diabetes tipo MODY

La diabetes tipo MODY, acrónimo que corresponde a maturity onset diabetes of the young, es una forma de diabetes monogénica caracterizada por una transmisión autosómica dominante, por presentar un inicio temprano y por asociarse a defectos de la célula β que limitan la secreción de insulina. La diabetes tipo MODY afectaría, aproximadamente, al 5% del total de pacientes con diabetes mellitus.²⁵

En contraposición con las descripciones efectuadas inicialmente, en las que se describía la diabetes tipo MODY como una entidad homogénea y, en general, con buen pronóstico para los pacientes afectados, hoy día sabemos: a) que se trata de una entidad heterogénea desde el punto de vista genético, metabólico y clínico,

y b) la prevalencia de complicaciones crónicas asociadas a la diabetes tipo MODY, en algunos casos, puede asemejarse a la observada en los pacientes con diabetes tipos 1 y 2.²⁵

Hoy día se han descrito 5 tipos (únicamente tres incluidos en la clasificación ADA 1997) (tabla 2) de diabetes tipo MODY, asociadas a mutaciones en diferentes localizaciones cromosómicas, a saber: en el gen que codifica para la enzima glucocinasa (MODY 2), factor nuclear hepático 1 α (MODY 3), factor nuclear hepático 4 α (MODY 1), factor nuclear hepático 1 β (MODY 5) y en el factor promotor de la insulina 1 (MODY 4). Las formas más frecuentes, incluyendo nuestro medio, son MODY 2 y 3.²⁵

Los pacientes con MODY 2 presentan desde edades tempranas una hiperglucemia discreta que se mantiene estable a lo largo de la vida y que raramente requiere tratamiento farmacológico. La evolución de la enfermedad se asocia de manera excepcional a complicaciones específicas de la diabetes. En el caso de MODY 3 existe un progresivo deterioro de la tolerancia a la glucosa desde la pubertad, muchas veces sintomático y que en los dos tercios de los casos requiere el uso de antidiabéticos orales o insulina para el control metabólico de la enfermedad. En los pacientes con este tipo de diabetes se presentan con frecuencia complicaciones crónicas asociadas a la diabetes.²⁵

IV.1.4. Etiología

Genética

Los genes de la diabetes *mellitus* tipo 1 pueden proporcionar tanto susceptibilidad como protección frente a la enfermedad. Aunque se han localizado mucho loci cromosómicos asociados a esta actividad se ha identificado muy pocos genes concretos. La genética de la DM tipo 1 no puede ser clasificada siguiendo un modelo.²⁶ Los genes más importantes están localizados en la región HLA clase II del MHC en el cromosoma 6P21, previamente llamada (IDDM1) siendo responsable de aproximadamente el 6 por ciento de la susceptibilidad

genética de la enfermedad, aunque su contribución específica a la patogenia de la DM tipo 1 sigue sin conocer.

La importancia de los haplotipos de clase II no sólo depende del riesgo, bien conocido de enfermedad asociado al HLA-DR3 y al HLA-DR4, sino también de la susceptibilidad asociada con las cadenas DQ a y DQ 0. La herencia de los antígenos HLA-DR3 y HLA-DR4 parece conferir un riesgo 2 o 3 veces mayor de desarrollar DM tipo 1. Cuando se heredan juntos DR3 y DR4, el riesgo relativo de desarrollar diabetes aumenta entre 7-10 veces.²⁶

La DM tipo 1 representa un trastorno heterogéneo y poligénico se han identificado aproximadamente 20 loci no HLA que contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad.

Solo se conoce la función de 2 loci no HLA.

La DM tipo 1 en pacientes de origen afroamericano se asocia a los mismos genes HLA en la raza blanca.

Si un hermano comparte ambos tipos HLA-D con un caso índice, el riesgo de adquirir diabetes *mellitus* tipo 1 en este individuo es de un 12-20 por ciento; para un hermano que comparta un haplotipo el riesgo es de un 5-7 por ciento, sin haplotipo comunes es solo de un 1-2 por ciento.²⁶

Se puede afirmar que en la raza blanca el riesgo global es de un 6 por ciento si en el momento del diagnóstico el probando es menor de 10 años de edad y el 3 por ciento si es mayor. El riesgo para descendencia de un padre o madre diabética es de 2-5 por ciento aunque siempre resulta mayor el riesgo para la descendencia para un padre diabético.

Ambiente

Se cree que factores como las infecciones, los productos químicos, la estacionalidad y la ubicación geográfica contribuyen a la diferencia entre la incidencia y la prevalencia de la DM tipo 1 en las distintas etnias. Los

determinantes ambientales del riesgo que han sido investigados de forma activa son las infecciones víricas, la dieta en la primera etapa de la lactancia y los productos químicos.²⁷

Infecciones víricas y vacunaciones

Aunque las funciones etiológicas de las infecciones víricas en la DM tipo 1 es controvertida, las células betas humanas pueden ser infectadas por los virus Coxsackie B3, Coxsackie, citomegalovirus, rubéolas y parotiditis.

Sólo la rubéola congénita se ha asociado con diabetes en estado posterior de la vida, se estima que del 10-12 por ciento de los pacientes con rubéola congénita desarrollan DM tipo 1 y que hasta el 40 por ciento desarrollan intolerancia a la glucosa. La diabetes inducida por la rubéola es semejante a la diabetes mellitus tipo 1 porque se asocia al HLA DR3 y/o HLA DR4 y esta mediada por las respuestas inmunes contra los antígenos de las células betas.²⁷

Factores estacionales

En la incidencia de la diabetes *mellitus* insulino dependiente se producen variaciones cíclicas estacionales y a largo plazo. Los casos nuevos aparecen con mayor frecuencia en los meses de otoño e invierno, en los hemisferios norte y sur. Las variaciones estacionales son más evidentes en los años de la adolescencia.²⁸

Factores dietéticos

La alimentación con leche de vaca en los modelos animales de diabetes *mellitus* tipo 1 se han asociado con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1 en estos animales.²⁸

El mecanismo por el que esto se produce probablemente se deba al mimetismo molecular entre un péptido de la albúmina plasmática bobina de 17 aminoácidos y el antígeno 69 del islote. Los compuestos N-nitroso derivado de la convención de los nitratos, de los vegetales y de las carnes en los intestinos también han sido implicados en el desarrollo de diabetes.

IV.1.5. Patogenia

Lección auto inmunitaria

La predisposición genética y los factores ambientales inician procesos auto inmunitarios contra los islotes pancreáticos. También se asume que la respuesta auto inmunitaria requiere ser mantenida y diversificadas contra múltiples proteínas dianas, durante períodos prolongados de tiempo para superar a los mecanismos protectores.²⁹ El ataque auto inmunitario contra las células de los islotes pancreáticos produce una destrucción gradual y progresiva de las células p con pérdida de la secreción de insulina. Se estima que en el inicio de la diabetes clínica entre el 80 y el 90 por ciento de los islotes pancreáticos han sido destruidos.

En los niños pequeños diabéticos, especialmente aquellos con halotipo de DR3/DR4, la destrucción de las células p es casi completa durante los primeros 3 años tras el inicio de la hiperglicemia mientras que en pacientes mayores la destrucción de las células p puede durar hasta 10 años.²⁹

Esta observación indica que la alteración de la función de las células p al inicio de la hiperglicemia es la consecuencia tanto de la destrucción de las células p, como de la inhibición de la secreción de insulina mediada por citosina.

IV.1.6. Fisiopatología

La insulina tiene como una función esencial en el almacenamiento y recuperación del combustible celular. Su secreción en respuesta a la ingesta esta modulado exquisita por la acción reciproca de mecanismos nerviosos, hormonales y de aquellos relacionados con el sustrato para permitir la disponibilidad del alimento ingerido como energía para una utilización inmediata o futura.³⁰

Los niveles de insulina deben disminuir después para poder movilizar la energía almacenada durante el período de ayuno. Por ello en el metabolismo normal existen oscilaciones periódicas entre el estado anabólico postprandial, con niveles altos de insulina y el estado catabólico basal con niveles bajos de insulina que afectan al hígado, músculo y tejido adiposo.³⁰

La diabetes mellitus tipo 1 es un estado catabólico progresivo con niveles bajos de insulina en el que la ingesta no revierte sino que más bien exagera estos procesos catabólicos. Con la insulinopenia moderada la utilización de glucosa por parte del músculo y la grasa disminuye y aparece la hiperglicemia postprandial. Con niveles de insulina más bajos, el hígado produce un exceso de glucosa mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis y comienza la hiperglicemia en ayuno. La hiperglicemia produce diuresis osmótica (glucosuria) cuando se supera el umbral renal (180mg/dL).³¹

La pérdida resultante de calorías y electrolitos, así como la deshidratación persistente produce un estrés fisiológico con hipersecreción de hormonas de estrés (adrenalina, cortisol, hormona de crecimiento y glucagón).

Estas hormonas a su vez contribuyen a la descompensación metabólica mediante una mayor alteración de la secreción de la insulina (adrenalina) antagonizando su acción y estimulando la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis (glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y cortisol), mientras que disminuye la utilización y aclaración de glucosa.³¹

La combinación del déficit de insulina y los niveles plasmáticos elevados de las hormonas contra reguladoras también es responsable de la lipólisis acelerada y de la alteración de la síntesis lipídica, que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de lípidos totales, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. La acción recíproca hormonal del déficit de insulina y del exceso de glucagón desvía los ácidos grasos libres hacia la formación de cuerpo cetónico, el ritmo de formación de estos compuestos.³¹

Principalmente p-hidroxibutirato y acetoacetato, supera la capacidad de la utilización periférica y la excreción renal, la acumulación de estos cetoácidos produce acidosis metabólica (cetoacidosis diabética CAD), y respiraciones profundas y rápidas compensadoras en un intento de excretar el exceso de CO₂ (respiración de Kussmaul).³²

La cetona formada por la convención no enzimática de acetoacetato es la responsable del característico olor afrutado del aliento. Las cetonas se excretan en la orina asociadas a cationes y por ello aumenta más la pérdida de agua y electrolitos. Con la deshidratación, la acidosis y la hiperosmolaridad progresiva, y la disminución del consumo cerebral de oxígeno se altera el nivel de conciencia y el paciente finalmente entra en coma.

IV.1.7. Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la diabetes descompensada están claramente definidos: poliuria, polidipsia, astenia y adelgazamiento inexplicado. En la primera infancia, el aumento de la diuresis es enmascarado por el uso de pañales y la sed se manifiesta por llanto o irritabilidad, por lo que el diagnóstico se retrasa y los niños llegan a la consulta médica, frecuentemente, en cetoacidosis diabética.³³

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo1 experimentan un período de remisión clínica parcial, caracterizado por un requerimiento bajo de insulina y prácticamente la normalización de la glucemia. Este período se prolonga por más tiempo, cuando la diabetes tipo 1 se presenta durante o después de la pubertad, en comparación a la que inicia en edades más tempranas de la vida.

Se debe tomar en cuenta que la diabetes tipo 1 se asocia a varias enfermedades autoinmunes como son la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad gástrica autoinmune, enfermedad celíaca y enfermedad de Addison.³³

La enfermedad celíaca se diagnostica en el 1.5 a 10 por ciento de los pacientes con diabetes tipo 1 (niños y adultos), en comparación al 0.5 por ciento de la población general. Respecto a la tiroiditis de Hashimoto, su prevalencia en la población diabética es más elevada que en la población general, por lo que se recomienda la determinación anual de los anticuerpos anti-TPO y de los niveles de hormona tiroestimulante (TSH), como tests de rutina en los pacientes diabéticos, especialmente en niños mayores de 12 años de edad o con más de 9 años de enfermedad y en aquellos que presentan otra enfermedad autoinmune.³³

Por otro lado, la diabetes tipo 1 puede ser la manifestación inicial de varias poliendocrinopatías, ya que las otras enfermedades autoinmunes pueden estar en fase latente.

Tres entidades clínicas distintas, causadas por desarreglos genéticos, están asociadas a múltiples desórdenes auto-inmunes: el síndrome linfoproliferativo autoinmune, las poliendocrinopatías autoinmunes (APSs) y la desregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligada a X (IPEX). La diabetes autoinmune o tipo 1, puede estar presente en las APSs y en la IPEX.³⁴

No se recomienda la pesquisa sistemática de enfermedad adrenal y de otras patologías componentes de las poliendocrinopatías autoinmunes, en pacientes diabéticos, exceptuando la investigación de enfermedad celíaca y tiroiditis de Hashimoto.

Por otro lado, el incremento alarmante de la prevalencia de obesidad en los niños ha aumentado la incidencia de diabetes tipo 2 en todas las edades; por lo que es importante realizar el diagnóstico diferencial entre la diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, ya que los factores fisiopatológicos que determinan la hiperglucemia no son los mismos.³⁴

Además de la obesidad, la historia familiar de diabetes tipo 2 y la ausencia de los anticuerpos antiglutamato descarboxilasa GAD-65, los niños con diabetes tipo 2 pueden distinguirse de aquellos con diabetes tipo 1, por una combinación de parámetros bioquímicos: péptido C (elevado en diabetes tipo 2), IGFBP-1 (elevada en diabetes tipo 1) y cetonas urinarias (frecuentes en diabetes tipo 1).³⁴

El incremento de la incidencia de la diabetes tipo 1 en niños, se ha atribuido a factores ambientales y el aumento de la incidencia de la diabetes tipo 2 es explicada por el sedentarismo y la obesidad. Varios niños presentan la combinación de ambos tipos de diabetes; en ellos se evidencian signos de resistencia a la insulina y marcadores positivos de autoinmunidad de las células beta; esta nueva forma de diabetes se denomina “diabetes doble o híbrida”. Otros

sinónimos de esta forma de diabetes son: diabetes tipo 1.5, diabetes autoinmune latente del adulto, diabetes insulino dependiente lentamente progresiva y diabetes atípica.³⁴

Fase preclínica

La positividad de anticuerpos relacionados con la diabetes tipo 1, identifican la fase preclínica de la enfermedad; los anticuerpos relacionados con la diabetes tipo 1 son los anticuerpos anticélulas de los islotes (ICA), anticuerpos antiinsulina (IAA), anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (GAD) y los anticuerpos antitirosina fosfatasa (IA2 o ICA512). Sin embargo, la negatividad de los anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (GAD) no es concluyente para descartar la existencia de un componente auto-inmune específico en niños con diabetes.³⁵

Hasta la fecha, se considera que la evaluación de los autoanticuerpos en individuos en riesgo de desarrollar o con diagnóstico de diabetes, tiene un valor clínico limitado. Sin embargo, los estudios clínicos referentes a opciones terapéuticas para retrasar o tratar la diabetes tipo 1, requieren la evaluación de los anticuerpos asociados a la enfermedad.³⁵

IV.1.8. Técnicas para medir el nivel glucémico

Medir los niveles de glucosa en sangre, es una de las actividades primordiales del manejo del paciente diabético. Para ello, existen muchas técnicas para medir la glucemia. Estas varían en su utilidad, así como en costos. Para este estudio se entiende por control glucémico el mantener los niveles de hemoglobina glucosilada dentro de los límites de la normalidad (<7%). En este estudio el nivel glucémico fue evaluado a través de la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c).³⁶

Esta es la cantidad de glucosa adherida al glóbulo rojo en forma glicada en los últimos tres meses. Se recomienda como prueba de laboratorio necesaria para evaluar el control glucémico, teniendo varias ventajas sobre la determinación de la glucosa en ayunos. Al respecto, un estudio realizado en el norte de nuestro país, propone a la determinación de hemoglobina glucosilada como una prueba idónea para vigilar el nivel de glucosa en sangre.³⁶

Este estudio realizado en 93 pacientes diabéticos encontró que, a través de la prueba de determinación de glucemia en ayuno, solamente el 52 por ciento de los encuestados tuvo un inadecuado control glucémico (> 140 mg/dl).

En cambio, a través de la determinación de HbA1c, realizada a este mismo grupo de pacientes, sorprendentemente el 100 por ciento de los sujetos presento un inadecuado control glucémico (>8.0%), lo anterior nos indica que la determinación de HbA1c es un método más sensible para evaluar el control glucémico que la determinación de la glucosa en ayuno.³⁶

Control glicémico

La diabetes *mellitus* es una enfermedad cada vez más prevalente en el ámbito mundial que se asocia a complicaciones tanto microangiopáticas como macroangiopáticas, que condicionan una morbimortalidad alta. Estudios de intervención de la década de 1990 demostraron la relación directa entre la mejora del control glucémico y la disminución del riesgo de complicaciones, particularmente microangiopáticas.³⁷

La continuación de estos estudios en fase abierta ha ratificado una reducción del riesgo también en las complicaciones cardiovasculares. Todos estos estudios han conseguido demostrar el beneficio del control glucémico en la prevención del riesgo vascular a partir de la hemoglobina glucosilada (HbA1C) como parámetro de control glucémico. Sin embargo, parece haber una evidencia creciente de que fluctuaciones agudas de glucemia también estarían implicadas en la patogenia de las complicaciones crónicas.³⁷

Se ha indicado que las decisiones sobre el tratamiento no deberían tomarse exclusivamente a partir de la HbA1C, sino también teniendo en cuenta la variabilidad glucémica. El control glucémico en el paciente con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) se centra principalmente en la determinación de 3 parámetros: la HbA1C, la glucemia plasmática en ayunas (GPA) y la glucemia posprandial (GPP).

Actualmente, la HbA1C se considera el método de referencia en el control glucémico del paciente diabético. Sin embargo, queda por definir el papel de la GPA, la GPP y la variabilidad glucémica como parámetros de control glucémico en la práctica clínica habitual.³⁷

Hemoglobina glucosilada

La HbA1C es la medida del grado de hemoglobina A1 unida a la glucosa, expresada en porcentaje del total de la concentración de hemoglobina. Proporciona un valor indicativo de las concentraciones de glucosa en sangre en los 2-3 meses previos, dando una estimación del control glucémico crónico.³⁷

No obstante, la contribución relativa de las glucemias más recientes supera a las más antiguas, de forma que la media de las glucemias en los 30 días precedentes a la determinación contribuye en aproximadamente un 50 por ciento del resultado total, mientras que las glucemias cercanas a los 90 días lo hacen sólo en un 10 por ciento. En individuos sanos los valores normales de HbA1C están comprendidos entre el 4 y el 6 por ciento.³⁷ Los valores de HbA1C pueden variar dependiendo del tipo de test utilizado, y hoy día hay la tendencia de intentar estandarizar su medida. Estudios realizados en pacientes con DM2 muestran una correlación positiva entre los valores de HbA1C y los valores de glucemia media plasmática.

La contribución relativa de la GPA y la GPP al valor de HbA1C está relacionada con el grado de control metabólico del paciente. Monnier et al demostraron que en pacientes con buen control metabólico (HbA1C < 7,3%) la GPP contribuye en un 70 por ciento a los valores de HbA1C, mientras que en pacientes con mal control (HbA1C > 9,3%) el valor que más influye es la GPA. En pacientes con valores de HbA1C entre el 7,3 y el 9,2 por ciento, la contribución de ambos parámetros sería equivalente.³⁷

Control de glucemia basal y postprandial

No cabe duda de que la reducción en los valores de HbA1C se acompaña de una disminución del riesgo de complicaciones crónicas. No obstante, los valores

de HbA1C no aportan información sobre la magnitud o la frecuencia de las excursiones glucémicas, y actualmente hay evidencias que indican que estarían implicadas en la fisiopatología de las complicaciones crónicas.³⁸

Glucemia plasmática en ayunas

La glucemia preprandial se debe determinar después de 8-12 horas sin ingesta. Indica la capacidad de cada individuo de regular las concentraciones de glucemia en ausencia de la toma de alimentos. En individuos sanos, su concentración suele ser inferior a 100 mg/dl. El objetivo de la glucemia preprandial en pacientes diabéticos se ha fijado en el intervalo de valores entre 70 y 130 mg/dl.³⁸

La glucemia preprandial es el valor correspondiente al momento antes de la ingesta después de un período de ayuno de 4-6 horas. Los objetivos de la glucemia preprandial son idénticos a los de glucemia preprandial. El seguimiento de los valores de glucemia preprandial forma parte de la práctica habitual en el control del paciente diabético. Es un test sencillo y económico.³⁸

Diversos estudios han demostrado que es posible conseguir un buen control glucémico (HbA1C próximas al 7%) a partir del cumplimiento de los objetivos de glucemia preprandial y, como consecuencia, una disminución del riesgo de complicaciones crónicas. Como se ha descrito previamente, el distinto peso relativo de la glucemia preprandial sobre el valor de la HbA1C.³⁸

La glucemia preprandial óptima (< 100 mg/dl) en una diana terapéutica prioritaria en pacientes con mal control (HbA1C > 9,2%). En cambio, para HbA1C próximas al 7 por ciento, adquiriría mayor relevancia el control óptimo de la glucemia preprandial.

Glucemia postprandial

La glucemia postprandial es una medida directa de las concentraciones de glucemia después de una comida, realizándose habitualmente a las 2 horas del inicio de la ingesta. En individuos sanos, el pico de glucemia se produce 1 hora después de la ingesta, volviendo a los valores previos entre las 2 y las 3 horas.³⁹

El objetivo de glucemia postprandial en pacientes diabéticos se ha establecido entre 140 y 180 mg/dl. La hiperglucemia postprandial es un fenómeno frecuente en el paciente con DM2 y puede ocurrir incluso en los casos con un buen control metabólico aparente. Diversos estudios, tanto epidemiológicos como de intervención, señalan la importancia del control de la glucemia postprandial como estrategia dirigida a la mejora del control metabólico y la disminución del riesgo vascular.³⁹

Variabilidad glucémica

Tradicionalmente, la tríada del control glucémico se ha compuesto por los parámetros de HbA1C, glicemia preprandial y glicemia postprandial.⁴⁰ No obstante, en diversos estudios se sugiere que fluctuaciones agudas de glucemia participarían en la patogenia de las complicaciones crónicas. Por este motivo, a estos 3 componentes tendría que añadirse el concepto de variabilidad glucémica, que puede definirse como un índice global del control glucémico.

La variabilidad glucémica expresa el promedio de la diferencia entre los picos hiperglucémicos y los valles posteriores.⁴⁰ La medida de la variabilidad glucémica no está claramente establecida, habiéndose descrito distintos métodos (media de las diferencias diarias de glucemia, desviación estándar de la glucemia media, índice de amplitud media de las excursiones glucémicas).⁴⁰

El mejor método parece ser el índice de amplitud media de las excursiones glucémicas (*índice MAGE [Mean Amplitude Glucose Excursions]*), que se obtiene calculando la media aritmética de las diferencias entre picos y valles (nadir) de glucemia consecutivos. El inconveniente de la medida del índice MAGE es que requiere el uso de monitorización continua de glucosa.⁴⁰ Distintos autores han enfatizado el papel de la variabilidad glucémica en la generación de estrés oxidativo y el desarrollo de complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes *mellitus*, siendo incluso un estímulo más potente que la hiperglucemia crónica. Incluso se ha propuesto un nivel teórico de variabilidad glucémica como diana de tratamiento que corresponde a un índice MAGE de 40 mg/dl.⁴⁰

IV.1.9. Alteraciones lipídicas en la diabetes *mellitus*

El patrón lipídico característico de la diabetes tipo 2 consiste en un aumento de la concentración de triglicéridos, disminución en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y aumento en el número de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. Las concentraciones de colesterol total y del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) no suelen estar aumentados. Los niveles de triglicéridos suelen tener una buena correlación con el control glicémico; es decir, suelen disminuir con un adecuado control de la diabetes *mellitus*.⁴¹

Por otra parte, el predominio de partículas LDL pequeñas y densas, se asocia con los niveles de triglicéridos, especialmente cuando estos están sobre los 150 mg/dl. Estas alteraciones lipídicas también conocidas como dislipidemia aterogénica, suelen preceder al diagnóstico de la diabetes en aquellos sujetos con factores de riesgo como la obesidad central y la resistencia a la insulina.⁴¹

En la dislipidemia diabética también se observa frecuentemente aumento en la concentración de la apolipoproteína B (ApoB) por sobre 120 mg/dl, en el colesterol transportado por las partículas remanentes y por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y aumento en la actividad enzimática de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y de la lipoprotein-lipasa.

Alteraciones lipoproteicas y enzimáticas en la dislipidemia diabética

Colesterol total	Normal o discretamente aumentado.
Triglicéridos	Aumentados.
Lipoproteínas de baja densidad	c-LDL normal o discretamente aumentado. Aumento de partículas pequeñas y densas.
Lipoproteínas de alta densidad	c-HDL bajo. Disminución del número de partículas. Aumento del contenido en triglicéridos.
Lipoproteínas ricas en triglicéridos	Aumento del número de partículas. Aumento del contenido en colesterol y triglicéridos. Aumento de lipemia postprandial.
Apolipoproteína B	Aumento de síntesis hepática. Aumento de concentración plasmática (>120mg/dL)
Apolipoproteína A1	Disminución de síntesis hepática. Aumento en eliminación renal. Disminución concentración plasmáticas.
Enzimas	Aumento actividad CETP. Aumento actividad Lipoprotein-lipasa endotelial

IV.1.10. Dislipidemia en la diabetes *mellitus*

La hipertrigliceridemia es la dislipidemia más prevalente en la diabetes mellitus. En un estudio realizado en una población de 2.500 pacientes con diabetes, cerca del 50% de los pacientes tuvo concentraciones de triglicéridos superiores a 150 mg/dl y uno de cada cuatro los tenía por sobre 200mg/dl. Por otra parte, en el estudio Framingham la prevalencia de hipercolesterolemia (>Percentil [P] 90) en varones (9%) y mujeres (15%) con diabetes fue similar a la de la población no diabética y la prevalencia de hipertrigliceridemia por sobre el P90 fue del 18%, más del doble de la hallada en la población sin diabetes.⁴²

La prevalencia de colesterol HDL bajo fue superior al 20% tanto en varones como en mujeres diabéticas, aproximadamente el doble que en los no diabéticos. Frecuencias similares se han descrito en el estudio UKPDS, con la única diferencia que el colesterol total y LDL fue más alto en las mujeres diabéticas comparadas con las no diabéticas.⁴²

IV.1.11. Patogenia de la dislipidemia diabética

Los pacientes con diabetes suelen tener obesidad de predominio central concentrando el exceso de grasa a nivel abdominal y visceral. El aumento de la grasa abdominal se asocia con insulinoresistencia, hiperinsulinemia y dislipidemia aterogénica.⁴³

El mecanismo de la resistencia a la insulina inducida por la grasa visceral está mediado en parte por la liberación por parte del tejido adiposo de adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleukina 6 (IL-6). Producto de la resistencia a la insulina, se produce un aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde los adipocitos los que inducen la síntesis hepática de triglicéridos y estimulan la producción de Apo B. De este modo, la resistencia a la insulina promueve una sobreproducción de partículas VLDL ricas en triglicéridos, hecho que explica la hipertrigliceridemia en la diabetes mellitus.⁴³

Este aumento de VLDL ricas en triglicéridos aumenta la expresión de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP en sus siglas en inglés)^{9,10}. La CETP es una glicoproteína producida por el hígado y que se encuentra en el plasma unido a las HDL.

Esta proteína promueve el intercambio de ésteres de colesterol de las HDL a las lipoproteínas ricas en Apo B (VLDL y LDL) y de triglicéridos desde las VLDL a las HDL y LDL¹¹. De esta forma, en la diabetes, especialmente en presencia de hipertrigliceridemia, se produce un enriquecimiento en el contenido de triglicéridos de las partículas HDL, lo que va a afectar su catabolismo.⁴³

Estas partículas de HDL ricas en triglicéridos son sustrato para la lipoprotein lipasa endotelial y para la lipasa hepática que hidrolizan sus triglicéridos, resultando en una partícula de HDL pequeña y con escaso contenido en colesterol.⁴³

Además, la hidrólisis de los triglicéridos contenidos en las HDL induce la disociación de la apolipoproteína AI (ApoAI) principal proteína de las HDL, favoreciendo su filtrado y catabolismo renal. Estos dos efectos explican las concentraciones bajas de c-HDL en los sujetos con diabetes e hipertrigliceridemia.

CETP = Colesterol ester transfer protein.⁴⁴

Ce= Colesterol-ester

TG=triglicéridos; VLDL= lipoproteínas de muy baja densidad

LDL= lipoproteínas de baja densidad; HdL lipoproteínas de alta densidad

dp= densas y pequeñas

Otros mecanismos propuestos para explicar los niveles bajos de HDL en la diabetes son una disminución en la síntesis hepática de Apo AI por la resistencia a la insulina¹², inhibición de la expresión hepática de Apo AI en presencia de citocinas proinflamatorias, especialmente TNF- α que suele estar aumentada en los pacientes con diabetes tipo 2¹³, y por último un efecto directo a través de un mecanismo no conocido de la adiponectina sobre HDL que es independiente de la concentración plasmática de triglicéridos.⁴⁴

La sobreproducción hepática de VLDL y el enriquecimiento en triglicéridos de las mismas explica tanto el aumento en la concentración de Apo B como el de partículas LDL pequeñas y densas. El incremento de Apo B se debe al aumento de su síntesis hepática, y su elevación en plasma indica un aumento en el número total de partículas que la contienen (VLDL, IDL y LDL).

Por otro lado, el enriquecimiento en triglicéridos se asocia con una mayor actividad de la lipoprotein-lipasa endotelial y de la lipasa hepática sobre las partículas ricas en triglicéridos, lo que induce al aumento en los remanentes de VLDL y de partículas LDL ricas en triglicéridos, que son sustrato de las lipasas, lo que favorece la presencia de partículas LDL pequeñas y densas.

IV.1.12. Dislipidemia diabética y aterosclerosis

En el estudio UKPDS, tanto c-LDL como c-HDL fueron las variables que mostraron una mayor asociación independiente con la enfermedad cardiaca coronaria en la diabetes tipo 2. En este punto hay que resaltar que el riesgo cardiovascular es muy dependiente de la concentración de LDL y HDL, pero rara vez la concentración de c-LDL está muy elevada en la diabetes.⁴⁵

Las partículas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas debido a que tienden a la hiperagregación, a diferentes modificaciones como la glicosilación o la oxidación que las hacen más susceptibles a la fagocitosis por parte de los macrófagos subendoteliales, y por otra parte, tienen un catabolismo disminuido por su menor afinidad al receptor hepático de las LDL, lo que permite un mayor tiempo de residencia vascular y paso al espacio subendotelial.

Algo semejante ocurre con las partículas HDL, que no solamente se encuentran disminuidas en número, sino que son partículas más pequeñas y densas, pobres en Apo AI y con menor capacidad de captación periférica de colesterol y, por lo tanto, funcionalmente menos eficaces.⁴⁵

IV.1.13. Metas de lípidos en pacientes diabéticos

Aún cuando los pacientes diabéticos frecuentemente presentan elevación de los niveles séricos de triglicéridos y bajos niveles de c-HDL, el objetivo primerio es la reducción del c-LDL.⁴⁶

Las guías del *American Heart Association* y *American College of Cardiology (AHA/ACC)* recomiendan que todo diabético tipo 1 o 2 entre la edad de 40 a 75 años y con niveles de c-LDL superiores a 70 mg/dL debe recibir una estatina de moderada intensidad o alta intensidad, dependiendo del riesgo.

De igual forma, las recientes guías de la *American Diabetes Association (ADA)* están en línea con estas guías no estableciendo metas de c-LDL y recomiendan el uso de estatinas en todo diabético mayor de 40 años o menor de 40 años con enfermedad CV o presencia de factores de riesgo.⁴⁶

Por otra parte, la *International Atherosclerosis Society (IAS)* la *Sociedad Europea de Cardiología* recomienda metas de col-LDL bajo 100 mg/dl en diabéticos sin enfermedad cardiovascular.

En diabéticos de alto riesgo cardiovascular (portadores de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo asociados), se debería lograr una meta de col-LDL de menos de 70 mg/dL. Por otra parte y considerando que los diabéticos con gran frecuencia presentan elevación de triglicéridos y bajos niveles de c-HDL, se recomienda como objetivo terapéutico secundario el colesterol no-HDL (colesterol total menos c-HDL), que se ha visto tiene un muy buen poder predictivo de desarrollo de enfermedad cardiovascular. De acuerdo a las guías de IAS y de la ADA, las metas de c-no HDL debería ser de menos de 100mg/dl y 130 mg/dl para diabéticos con y sin factores de riesgo o enfermedad cardiovascular respectivamente.⁴⁷

En forma similar, la *National Lipid Association (NLA)* recomienda una meta en c-LDL de menos de 70 mg/dl y de c-no HDL de menos de 100mg/dl en diabéticos tipo 1 o 2 con ECV, dos o más factores de riesgo CV (edad >45 años para

hombres, >55 años para mujeres; historia familiar de enfermedad coronaria prematura; tabaquismo; presión arterial >140/90 mmHg; o c-HDL bajo (<40mg/dl hombres, <50 mg/dl mujeres), o evidencia de daño terminal de órgano (retinopatía, relación albumina/ creatinina en orina >30 mg/g, o nefropatía crónica). En diabéticos sin alguna de estas condiciones la meta de c-LDL recomendada es de menos de 100mg/dl y de c-no HDL inferior a 130 mg/dl.⁴⁷

En consecuencia, existen varias guías para el manejo de las dislipidemias en diabéticos, pero todas ellas establecen el uso de estatinas en la mayoría de los pacientes.

IV.1.14. Tratamiento

Cambios de estilo de vida

En pacientes diabéticos los cambios de estilo de vida son fundamentales en el control metabólico. En pacientes con sobrepeso u obesidad, una reducción moderada del peso corporal (5-10% del peso) se asocia a mejoría de la sensibilidad a la insulina, mejor control glucémico, reducción de los triglicéridos y aumento del c-HDL séricos.⁴⁸

En cuanto a la composición de la dieta, para lograr reducir los niveles de c-LDL se recomienda una alimentación baja en grasas hidrogenadas y saturadas con aumento del consumo de grasas insaturadas, principalmente monoinsaturadas y de omega. También es importante el consumo diario de fibra y eventualmente de esteroides vegetales que reducen la absorción intestinal de colesterol. Dado que frecuentemente se observa aumento de triglicéridos y reducción de c-HDL, se debe restringir los carbohidratos refinados y el alcohol.⁴⁸

Un patrón de alimentación que ha demostrado ser efectiva en la reducción de enfermedad cardiovascular es la dieta mediterránea. En el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), una intervención con este tipo de alimentación se asoció a una leve reducción de los niveles de triglicéridos y de c-LDL y aumento del c-HDL, con una reducción significativa de la incidencia de enfermedad cardiovascular.

Estatinas

El grupo de fármacos conocido como estatinas inicialmente se empleó como hipolipemiantes en las hipercolesterolemias. Se descubrieron en la segunda mitad del siglo pasado, integrando este grupo Pravastatina, Simvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Atorvastatina y Rosuvastatina.⁴⁹

Todas tienen similares efectos. En este siglo múltiples ensayos clínicos han demostrado que este grupo de fármacos tienen además otros efectos beneficiosos en prevención, reducción de complicaciones y una mejor recuperación de distintas formas clínicas de la enfermedad cardiovascular. Las estatinas tienen un potente efecto antiinflamatorio a nivel endotelial provocando modificaciones en el proceso aterogénico por distintos mecanismos, lo que ha permitido que su uso se extienda más allá del tratamiento de las dislipidemias

Clasificación

Los medicamentos de estatinas que se derivan de fuentes naturales se llaman:

- Tipo I. Tipo I estatinas incluyen lovastatina, pravastatina y simvastatina.⁴⁹
- Tipo II Las estatinas
- Tipo II estatinas se sintetizan los medicamentos con estatinas . Ellos no se extraen a partir de fuentes naturales y como resultado, son más abundantes.
- Tipo II estatinas se desarrollaron después de un número de años de extracción de estatinas a partir de fuentes naturales. Tipo II estatinas incluyen fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina y rosuvastatina.⁴⁹
- La FDA aprobó recientemente un nuevo medicamento de estatina. La pitavastatina, vendido bajo el nombre de marca Livalo, es una estatina sintética de tipo - II

Mecanismo de acción

El efecto hipolipemiante de las estatinas se debe a que inhiben de forma competitiva y reversible la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, lo que bloquea la formación de mevalonato, paso inicial y limitante de la síntesis de colesterol. Esto provoca disminución del colesterol intrahepático, que ocasiona aumento en la expresión de los receptores de LDL-C e implica incremento del aclaramiento sanguíneo de esta lipoproteína. Farmacocinética: Se absorben rápidamente después de su administración vía oral, alcanzando concentraciones picos en 1 a 2 horas.⁴⁹

La absorción se incrementa en proporción a la dosis administrada. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 12% y la capacidad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es cercana al 30%. Se unen en 98% a las proteínas plasmáticas. Se metabolizan por el citocromo P-450 3A4 a derivados orto y parahidroxilados y otros productos de la betaoxidación.

El metabolismo de primer paso, por citocromo P-450 3A4, difiere con las distintas estatinas, como sucede con rosuvastatina. Aproximadamente 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.⁴⁹

Las estatinas y sus productos son sustratos de la glicoproteína P. Se eliminan por vía biliar luego del metabolismo hepático y extrahepático. Su vida media es 14 horas, pero la inhibición de la actividad inhibitoria enzimática persiste de 20 a 30 horas. La dosis mínimas eficaces de las estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular son: atorvastatina 10 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día, lovastatina 20–40 mg/día y pravastatina 40 mg/día. Estas dosis consiguen un 20% de reducción de lipoproteínas de baja densidad (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad) en los ensayos clínicos.⁴⁹ Las dos organizaciones más importantes que se ocupan de la salud cardiovascular de los Estados Unidos. (AHA/ACC) han publicado las nuevas guías de manejo del riesgo cardiovascular con significativas modificaciones respecto de las anteriores.

La principal novedad consiste en que los pacientes bajo tratamiento con estatinas ya no necesitan descender sus valores de colesterol plasmático hasta una cifra objetivo o meta determinada monitoreada a lo largo del tiempo mediante sucesivas determinaciones de análisis sanguíneos. Simplemente deberían recibir la dosis adecuada del fármaco indicado de acuerdo a su contexto clínico.⁴⁹

Este nuevo abordaje divide a los pacientes en dos categorías de alto riesgo:

- 1) Aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular debido a sus antecedentes de Diabetes o eventos cardíacos previos que deberían recibir siempre estatinas a menos que existan contraindicaciones formales
- 2) Aquellos pacientes con valores de lipoproteínas de baja densidad >190 mg/dl (también deberían recibir estatinas). Anteriormente en estos grupos de personas se buscaba alcanzar una meta de lipoproteínas de baja densidad de 70 mg/dl lo que ya no sería necesario. Estas nuevas recomendaciones toman en cuenta el riesgo de eventos cardíacos tanto como de episodios cerebrovasculares.⁴⁹

Aspectos destacados

Identificar pacientes de riesgo más que objetivos o metas de cifras de lipoproteínas de baja densidad. Ya no se recomienda tratar a los pacientes para alcanzar determinadas cifras objetivo de lipoproteínas de baja densidad. En su lugar, los clínicos deben determinar si el paciente está en alguno de las 4 grupos de alto riesgo para comenzar el tratamiento con estatinas.⁵⁰

- Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida: deben recibir tratamiento con estatinas de alta intensidad si su edad es <75 años o de intensidad moderada si tienen >75 años.
- Pacientes con un lipoproteínas de baja densidad ≥ 190 mg/dL deben recibir un tratamiento con estatinas de alta intensidad.
- Pacientes diabéticos con edad entre 40-75 años con un lipoproteínas de baja densidad entre 70-189 mg/dL y sin enfermedad cardiovascular establecida deben recibir un tratamiento con estatinas de intensidad

moderada (y, posiblemente de alta intensidad si el riesgo cardiovascular a 10 años es $\geq 7,5\%$).⁵⁰

- Pacientes sin una enfermedad cardiovascular establecida ni diabéticos con unos niveles de cLDL entre 70-189 mg/dL y un riesgo cardiovascular estimado a 10 años $\geq 7,5\%$ deben recibir un tratamiento con estatinas de intensidad moderado o intensiva.
- En los dos primeros grupos se indica tratamiento con estatinas de alta intensidad - lo que reduce el colesterol lipoproteínas de baja densidad en un 50%.⁵
- Calculador de riesgo cardiovascular de acuerdo a la guía (sustituye al score de Framingham).

¿Cómo categorizar la "intensidad" del tratamiento con estatinas?

Alta intensidad: emplea atorvastatina (40-80 mg) o rosuvastatina (20-40 mg).

Intensidad moderada: incluye atorvastatina (10-20 mg) rosuvastatina (5-10 mg) simvastatina (20-40 mg) pravastatina (40-80 mg) y otros. Salvo pocas excepciones, se desaconseja utilizar otros hipolipemiantes distintos a las estatinas.

Inhibidores de la absorción del colesterol: Ezetimibe

El uso de Ezetimibe reduce los niveles de lipoproteínas de baja densidad en aproximadamente un 13-15% y asociado al uso de estatinas se pueden lograr reducciones de los niveles de lipoproteínas de baja densidad en un 50-70%.⁵¹

El asociar ezetimibe a una dosis fija de estatina, es más efectiva en reducir niveles de c-LDL y c-no-HDL en comparación a duplicar la dosis de la misma estatina.

Por otra parte el estudio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) demostró la efectividad de la terapia combinada de simvastatina con ezetimibe en la reducción de eventos cardiovascular en pacientes de alto riesgo, y este beneficio fue mayor en los diabéticos en comparación a los no diabéticos.

Esto podría explicarse por el adicional efecto reductor de los triglicéridos del ezetimibe, o también algunos estudios han evidenciado una mayor expresión del transportador intestinal de colesterol NPC1L1 (Niemann Pick C like 1) en individuos diabéticos, lo cual podría sugerir un mayor beneficio hipolipemiante del ezetimibe en estos pacientes. Ezetimibe es bien tolerada y no se han comunicado efectos secundarios graves.⁵¹

Fibratos

Los fibratos son los fármacos más efectivos para reducir los niveles de triglicéridos plasmáticos, y además incrementan los niveles de lipoproteínas de baja densidad. Es por esto que el uso de terapia combinada de estatinas con fibratos es una razonable opción terapéutica para el manejo de la dislipidemia en pacientes diabéticos.⁵¹

No obstante, el estudio ACCORD no demostró un beneficio en reducción de eventos cardiovascular al combinar fibratos con estatinas, en comparación a la monoterapia con estatinas. A pesar de esto, al analizar sólo el subgrupo de pacientes con triglicéridos en el tercil más alto y lipoproteínas de baja densidad en el tercil más bajo, si se observó un beneficio significativo en reducción de eventos cardiovasculares.

Por lo cual es posible considerar la terapia combinada de fibratos con estatinas en algunos diabéticos, siempre teniendo precaución con el desarrollo de miopatía. En este sentido, solo se pueden usar el fenofibrato, bezafibrato o ciprofibrato y en ningún caso el gemfibrozilo en terapia combinada con estatinas.⁵¹

En general, los fibratos se toleran bien y tienen pocos efectos secundarios, como molestias digestivas (5%), erupciones cutáneas (2%), cefalea, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas musculares como mialgias.

Niacina

Este fármaco aumenta los niveles de lipoproteínas de baja densidad y además reduce los niveles de triglicéridos. Es por esto que se podría pensar como una

buena alternativa terapéutica en diabéticos. Sin embargo, la niacina reduce la sensibilidad a la insulina y puede empeorar el control metabólico de pacientes diabéticos y además en dos grandes estudios de intervención, la combinación de estatina con niacina no demostró un efecto beneficioso adicional en comparación a la monoterapia con estatinas.⁵²

Omega 3

Los ácidos grasos Omega 3 reducen los triglicéridos, pero tienen poco efecto sobre los niveles de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad, además no se ha demostrado un efecto beneficioso en reducción de eventos cardiovascular en pacientes diabéticos. La administración de Omega 3 es en general segura; sin embargo, en aquellas personas que toman aspirina o algún otro antiagregante hay que vigilar una posible mayor propensión al sangrado por el efecto antitrombótico de este tipo de ácidos grasos.⁵²

V. HIPÓTESIS

El perfil lipídico se encuentra alterado en los pacientes con diabetes *mellitus* que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

VI. VARIABLES

Dependiente

- Dislipidemia en pacientes con diabetes *mellitus*

Independientes

- Edad
- Sexo.
- Escolaridad.
- Hábitos tóxicos
- Diabetes
- Evolución
- Colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos.
- Comorbilidad.
- Tratamiento.
- Complicaciones.

VI. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la entrevista	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Característica fenotípica condicionado genotípicamente que determinan el género al que pertenece un individuo	Masculino Femenino	Nominal
Escolaridad	Nivel educativo que se encuentra el paciente diabético	Ninguno Básico Medio Superior	Nominal
Evolución de la diabetes	Tiempo que tiene el paciente padeciendo dicha enfermedad	< 1 años 1-5 años 6-10 años 11 y más	Ordinal
Hábitos tóxicos	Consumo de sustancias dañinas al organismo por parte del paciente	Café Tabaco Alcohol Tizana Drogas	Nominal
Diabetes mellitus	conjunto de trastornos metabólicos , cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica,	Tipo 1 Tipo2	Nominal
Evolución	Tiempo que tiene el pacientes padeciendo la enfermedad	< 5 años 5-9 años 10-14 años > 15	Ordinal
Colesterol total.	Principal esteroles del organismo humano y precursor de todos los demás esteroides corporales. Se encuentra formando parte de membranas celulares, lipoproteínas, ácidos biliares y hormonas esteroideas	< 200 mg/dl 200-239 mg/dl > 240 mg/dl	Ordinal
LDL	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, presentando su exceso la acumulación de grasa en las arterias y predispone a enfermedades cardiovasculares.	< 130 mg/dl 130-159 mg/dl > 160 mg/dl	Ordinal

Triglicéridos	Principal tipo de grasa transportado a todo el organismo para dar energía o para ser almacenados como grasas o lípidos	< 200 mg/dl 200 mg/dl	Ordinal
Comorbilidad		Hipertensión arterial Insuficiencia renal Cardiopatía Retinopatía Otras_____	Nominal
Tratamiento		Insulina Sulfonilurea Biguanidas Inhibidores de la alfa glucosilasa Sulfonilurea + biguanidas Insulina + HO Dieta	Nominal
Complicación	Fenómeno que se sobrepone a una enfermedad sin ser arte de ella	Agudas Pie diabético Hipoglucemias Infarto agudo del miocardio Cetoacidosis Crónicas Nefropatía Cardiopatías isquémicas Neuropatía Retinopatía Sin complicación	Nominal

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

VIII.1. Tipo de Estudio

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal con el objetivo de evaluar la dislipidemia en pacientes con diabetes *mellitus* que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

VIII.2. Demarcación geográfica

El estudio fue realizado en el Hospital Central Fuerzas Armadas, ubicado en el Ensanche Naco, el cual corresponde a un tercer nivel de atención y delimitado, al Norte, por la calle Dr. Heriberto Pieter, al Sur, por la calle Prof. Aliro Paulino, al Este, por la calle Ortega y Gasset y al Oeste, por la calle del Carmen

VIII.3. Universo

Estuvo representado por todos los pacientes diabéticos que asistan a la consulta de de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

VIII.4. Muestra

Estará representada por 100 diabéticos escogidos aleatoriamente que presentaron dislipidemia en la consulta de Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

VIII.5. Criterios de inclusión

- . Pacientes diabéticos con más de 6 meses de evolución.
- . Pacientes que asisten a la consulta de atención primaria.
- . Pacientes con dislipidemia.

VII.6. Criterios de exclusión

- . Pacientes con otros trastornos.

VII.7. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de la información se elaboró un cuestionario, el cual se aplicó a los pacientes. Las preguntas contenidas en el cuestionario son de tipos cerradas.

VII.8. Procedimiento

Se revisaron los cuestionarios que los pacientes llenaron en la consulta externa a través de preguntas directas durante el período de estudio.

VII.9. Tabulación

Fue procesada mediante el programa de computadora digital: EPI-INFO-7.0

VII.10. Análisis

Se realizaron mediante medidas relativas tales como: frecuencia simple,

VII.11. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las informativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del comité de la universidad a través de la Escuela de Medicina y de la Coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos. Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad, la identidad contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento. Finalmente toda la información fue incluida en el texto del presente estudio, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

IX. RESULTADOS

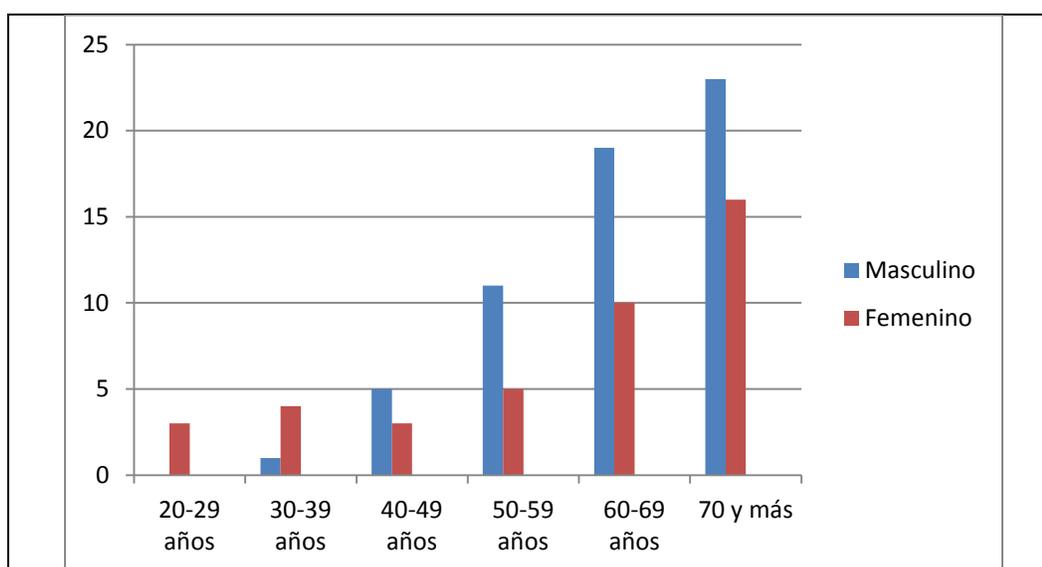
Cuadro 1. Edad y sexo de los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas, octubre, 2016 - marzo, 2017.

Edad (años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	Fc.	%	Fc.	%	Fc.	%
20 – 29	0	0.0	3	100.0	3	3.0
30 – 39	1	20.0	4	80.0	5	5.0
40 – 49	5	62.5	3	37.5	8	8.0
50 – 59	11	66.4	5	33.6	16	16.0
60 – 69	19	65.5	10	34.5	29	29.0
70 y más	23	59.0	16	41.0	39	39.0
Total	59	59.0	41	41.0	100	100.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se evidenció que de los 39 pacientes mayores de 70 años, el 59% correspondieron al sexo masculino y un 41% al sexo femenino.

Gráfico. 1. Edad y sexo de los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas, octubre, 2016 - marzo, 2017.



Fuente: Cuadro 1

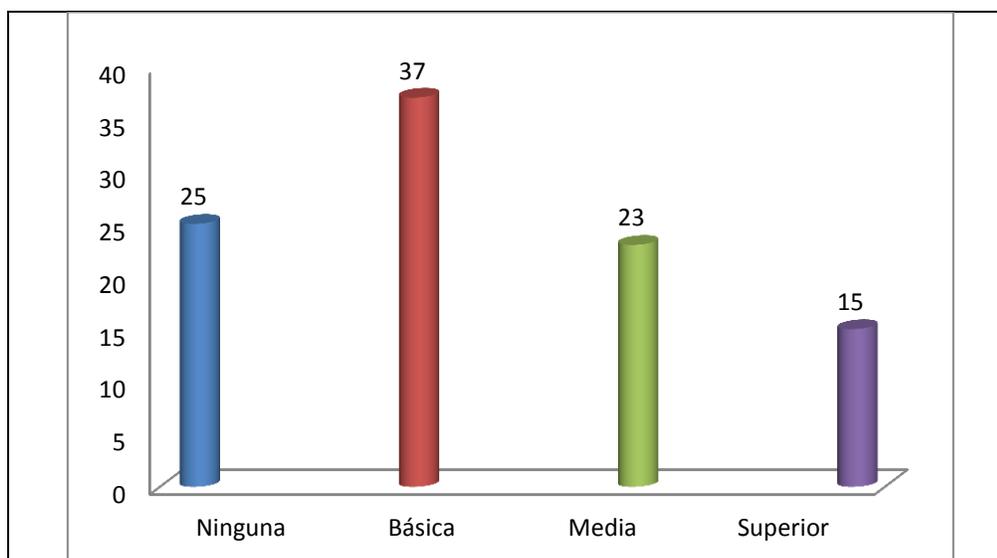
Cuadro 2. Escolaridad de los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

Escolaridad	Frecuencia	%
Ninguna	25	25.0
Básica	37	37.0
Media	23	23.0
Superior	15	15.0
Total	100	100.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se evidenció que el 37% de los pacientes tenía un nivel básico de escolaridad y un 25% eran analfabetos.

Gráfico 2. Escolaridad de los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.



Fuente: Cuadro 2

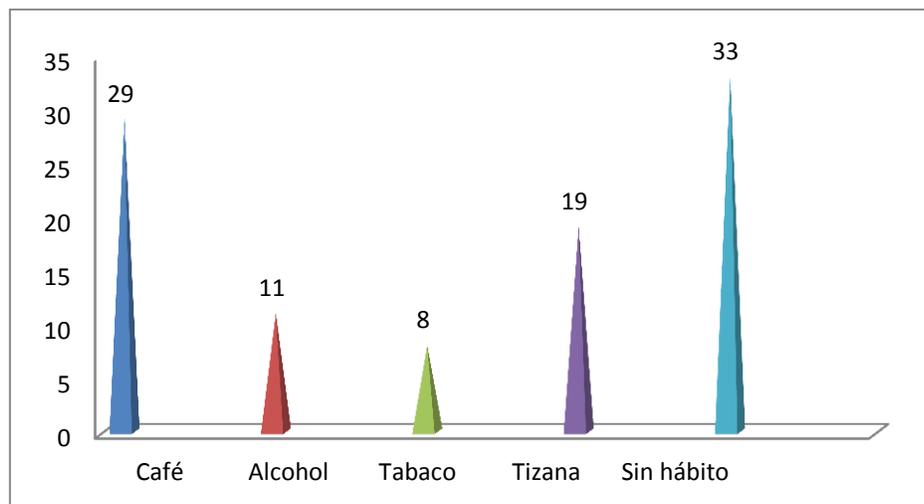
Cuadro 3. Hábitos tóxicos de los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

Hábitos tóxicos	Frecuencia	%
Café	29	29.0
Alcohol	11	11.0
Tabaco	8	8.0
Tizana	19	19.0
Sin hábito	33	33.0
Total	100	100.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se evidenció que el 29% de los pacientes consumían café y 19% bebían tizana.

Gráfico 3. Hábitos tóxicos de los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.



Fuente: Gráfico 3

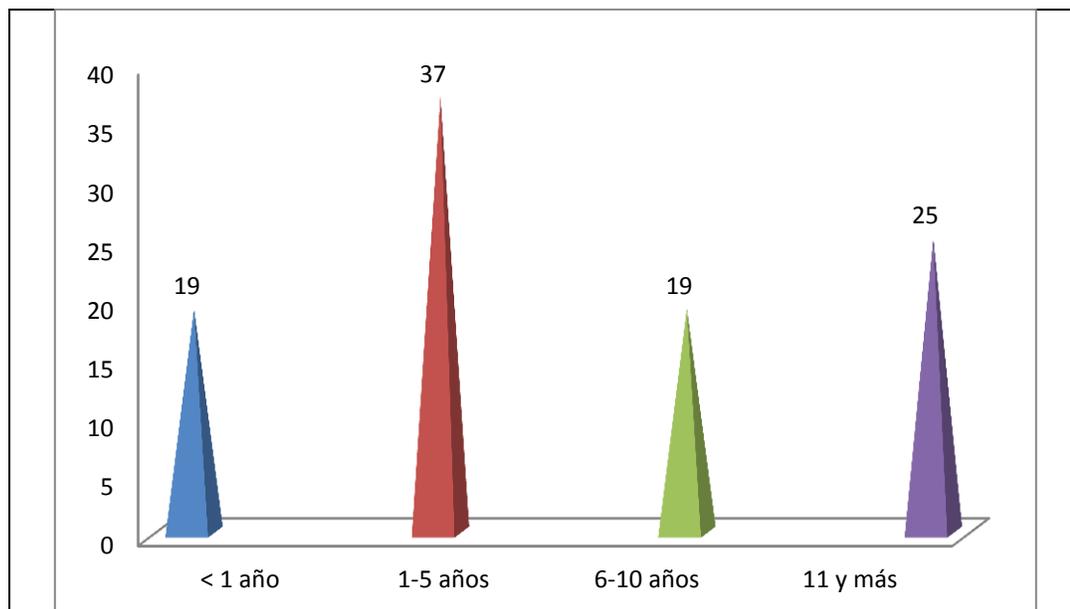
Cuadro 4. Evolución de los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

Evolución (años)	Frecuencia	%
< 1	19	19.0
1 – 5	37	37.0
6 – 10	19	19.0
11 y más	25	25.0
Total	100	100.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se encontró que un 37% de los pacientes tenían entre 1-5 años padeciendo la enfermedad.

Gráfico 4. Evolución de los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.



Fuente: Cuadro 4

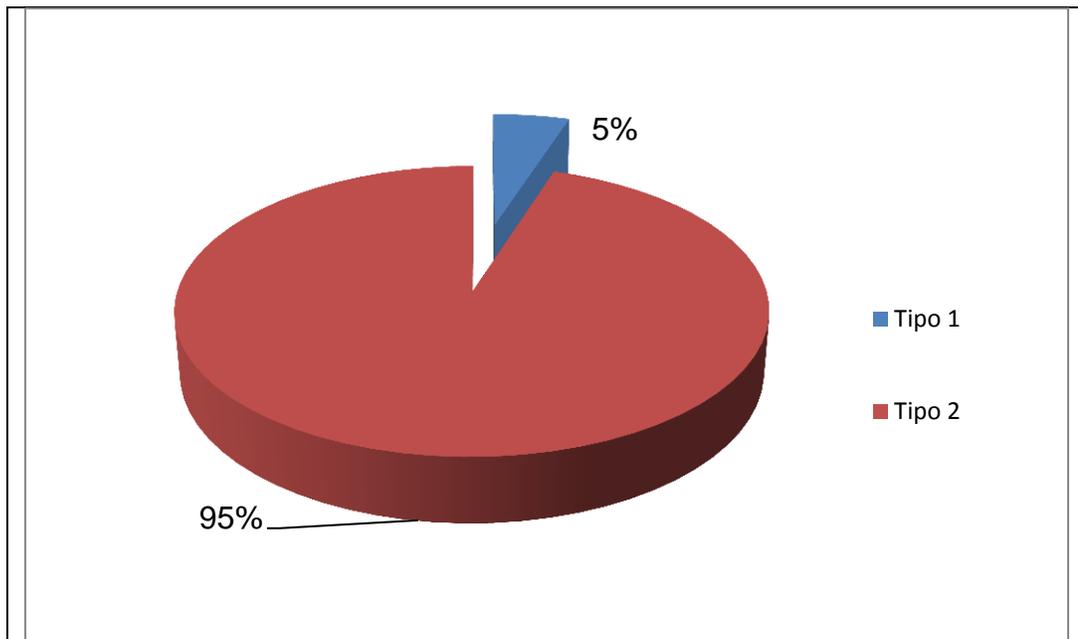
Cuadro 5. Tipos de diabetes padecida por los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

Tipos de diabetes	Frecuencia	%
Tipo 1	5	5.0
Tipo 2	95	95.0
Total	100	100.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se observó que el 95% de los pacientes se encontraban padeciendo diabetes mellitus tipo 2.

Gráfico 5. Tipos de diabetes padecida por los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.



Fuente: Cuadro 5

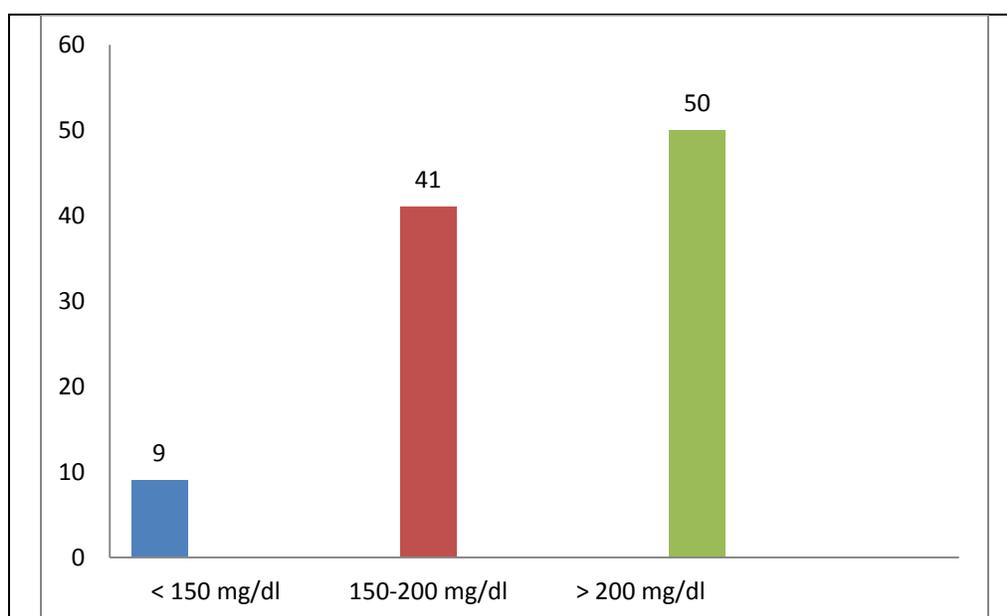
Cuadro 6. Triglicéridos en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

Triglicéridos	Frecuencia	%
< 150 mg/dl	9	9.0
150 – 200 mg/dl	41	41.0
> 200 mg/dl	50	50.0
Total	100	100.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se evidenció que un 50% de los pacientes presentaron triglicéridos por encima de 150 mg/dl.

Gráfico 6. Triglicéridos en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.



Fuente: Cuadro 6

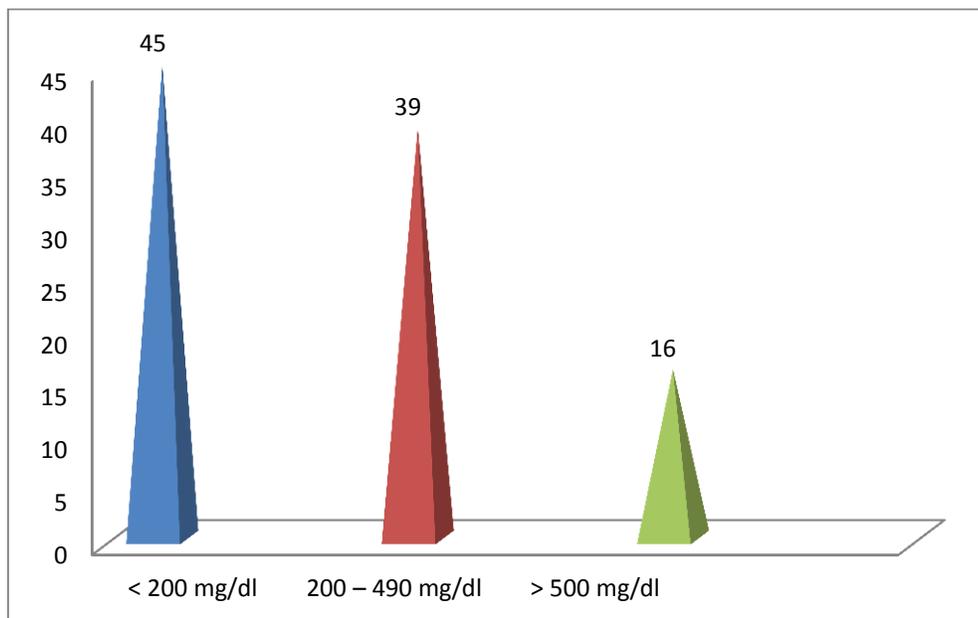
Cuadro 7. Colesterol total en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

Colesterol total	Frecuencia	%
< 200 mg/dl	45	45.0
200 – 490 mg/dl	39	39.0
> 500 mg/dl	16	16.0
Total	100	100.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se encontró que el 45% de los pacientes presentaron colesterol total por debajo de 200 mg/dl.

Gráfico 7. Colesterol total en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.



Fuente: Cuadro 7

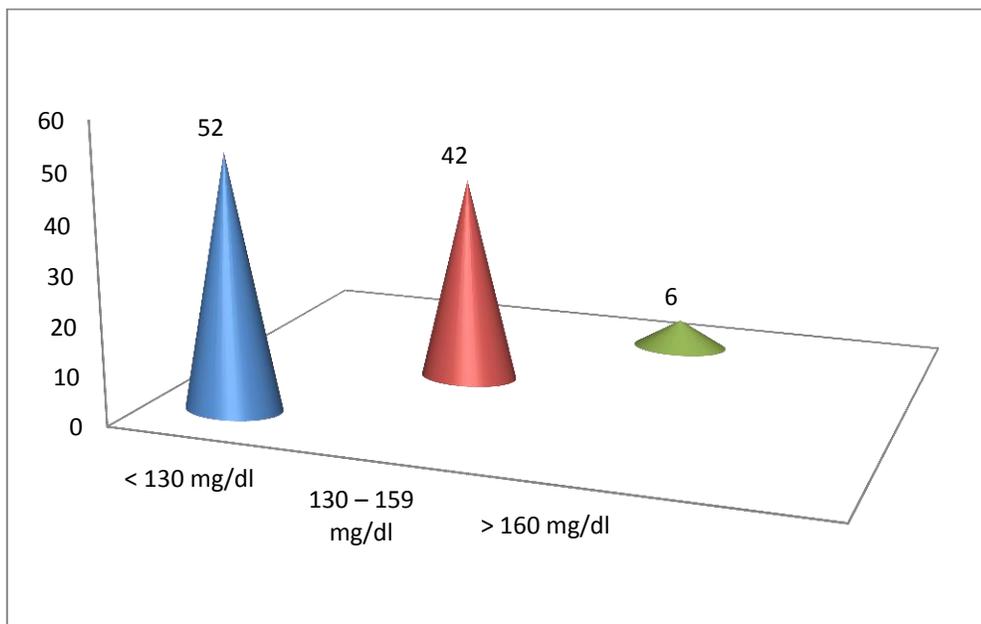
Cuadro 8. Lipoproteínas de baja densidad en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

Lipoproteínas de baja densidad	Frecuencia	%
< 130 mg/dl	52	52.0
130 – 159 mg/dl	42	42.0
> 160 mg/dl	6	6.0
Total	100	100.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se observó que un 52% de los pacientes presentaron LDL por debajo de 130 mg/dl.

Gráfico 8. Lipoproteínas de baja densidad en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.



Fuente: Cuadro 8

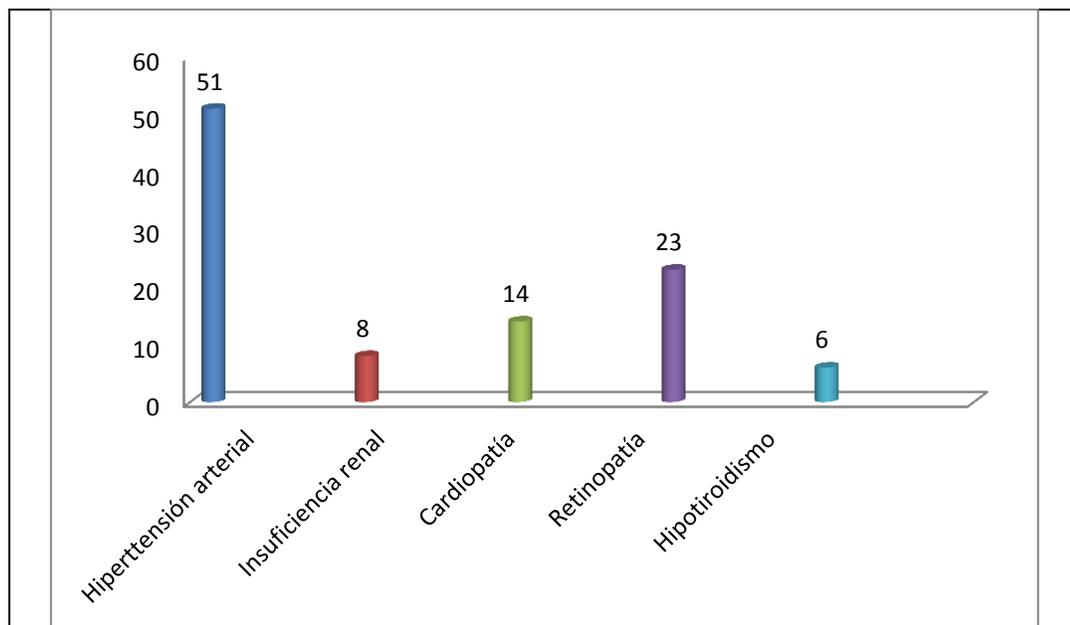
Cuadro 9. Comorbilidad en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

Comorbilidad	Frecuencia	% (n=100)
Hipertensión arterial	51	51.0
Insuficiencia renal	8	8.0
Cardiopatía	14	14.0
Retinopatía	23	23.0
Hipotiroidismo	6	6.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se observó que un 51% de los pacientes se encontraban padeciendo hipertensión arterial y un 23% retinopatía.

Gráfico 9. Comorbilidad en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.



Fuente: Cuadro 9

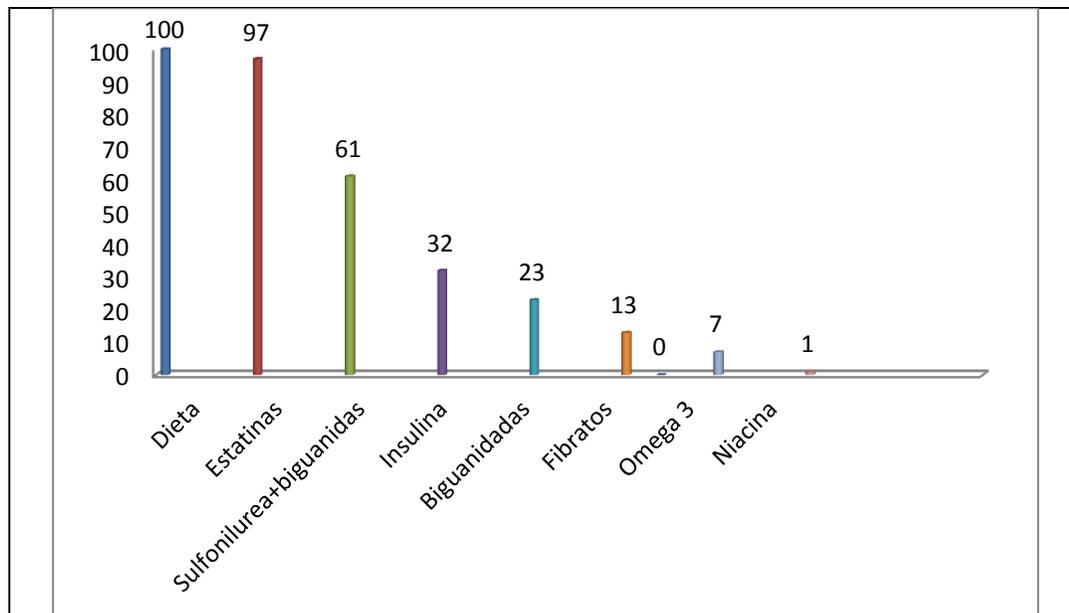
Cuadro 10. Tratamiento aplicado en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

Tratamiento	Frecuencia	% (n=100)
Dieta	100	100.0
Estatinas	97	97.0
Sulfonilurea+biguanidas	61	61.0
Insulina	32	32.0
Biguanidades	23	23.0
Fibratos	13	13.0
Omega 3	7	7.0
Niacina	1	1.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se observó que un 100% de los pacientes eran tratados con dieta y en el 97% mediante estatinas.

Gráfico 10. Tratamiento aplicado en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.



Fuente: Cuadro 10

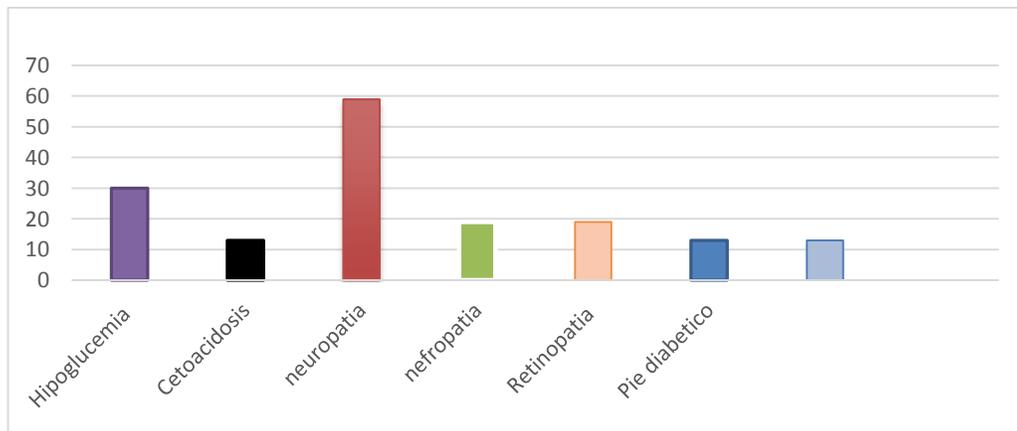
Cuadro 11. Tratamiento aplicado en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.

Complicaciones		Frecuencia	% (n=100)
Agudas	Hipoglucemia	30	30.0
	Cetoacidosis	13	13.0
Crónicas	Neuropatía	57	57.0
	Nefropatía	19	19.0
	Retinopatía	19	19.0
	Pie diabético	13	13.0
	Cardiopatías isquémicas	13	13.0

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diabéticos, octubre, 2016-marzo, 2017.

Se evidenció que un 30% de los pacientes presentaron complicaciones agudas tipos hipoglucemia y como complicación crónica, un 57% presentó neuropatía.

Grafico No. 11. Complicaciones presentadas en los pacientes diabéticos con dislipidemia que asisten a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre, 2016 - marzo, 2017.



X. DISCUSIÓN

En nuestra muestra representativa de los pacientes con diabetes que acuden a la consulta de Atención primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas, el perfil sociodemográfico es relativamente comparable con pacientes observados por Cuevas, en su estudio sobre dislipidemia diabética en el 2016, aunque nuestra población mostró ser de mayor edad promedio y con mayor proporción de pacientes con educación básica o sin educación. Esta última característica no estaría a favor de un mejor control de la diabetes. Así mismo, respecto a la distribución por sexo y grupos étnicos no existe similitud demográfica con población de estudio, pues un 59% correspondió al sexo masculino, lo cual difiere de Concepción en su estudio en el 2011, quien reporta que el sexo femenino estuvo representado por un 72.5%,

El grupo de pacientes con nivel de instrucción inferior en la población con diabetes atendida en el hospital cobra suma importancia respecto al conocimiento de la diabetes, cumplimiento del tratamiento y prácticas de higiene (así como pobre saneamiento ambiental) frente al desarrollo de complicaciones crónicas y agudas como las infecciones, como es señalado por Barrientos en el 2013. En este estudio el 25% era analfabeto, así mismo, un 29% era consumidor de café y un 19% bebía tizana.

Es difícil precisar el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2. Sin embargo, al momento del diagnóstico ya existen varios años de evolución de enfermedad. El tiempo conocido de la enfermedad en nuestra población es comparable a la de población del estudio de Mendoza en el 2015. Dicho factor refleja la larga data verdadera de enfermedad y desarrollo de complicaciones crónicas y agudas que se presentan después de los cinco a diez primeros años de enfermedad. Así mismo, se destaca que pacientes que llevan más de 6 años de evolución presentan en mayor frecuencia dislipidemias en comparación con el resto de los pacientes, esto puede ser atribuible principalmente a la mayor cantidad de años de evolución, lo que llevará a un mayor número de años de consumo de

medicamentos para el tratamiento de la enfermedad, que de por sí favorecen la aparición de dislipidemias, y también a un tiempo más prolongado en el cual hay mayor posibilidades de aparición de las manifestaciones y complicaciones propias de la enfermedad.

En nuestro estudio se encontró una proporción alta de hipertrigliceridemia dando un porcentaje del 16%, seguido de la hipercolesterolemia aislada con un 50%, es importante mencionar que esto al ser comparado con los demás estudios^{7,112,17} hechos en otras poblaciones tienen diferencias en su presentación, esto refleja la diversidad de trastornos lipídicos que un paciente diabético puede presentar, aunque cabe recalcar que mayoría de estudios,^{2,4,21} presentan prevalencias altas de hipertrigliceridemias, lo cual da un denominador común entre ellos. Se debe dar valor también a que muchas de estas dislipidemias tienen un componente mixto por presentar alteraciones en dos o más tipos de lípidos.

La hipertrigliceridemia encontrada representa un factor de riesgo cardiovascular ya que durante mucho tiempo se ha discutido el papel de los triglicéridos como factor de alto riesgo. En la actualidad existen datos suficientes que avalan su poder predictivo cuando existen con otros factores de riesgo, especialmente con una elevación del colesterol.

De acuerdo a Munguía y cols., en el 2014, el inicio del tratamiento de la dislipidemias es definido por el riesgo de salud del paciente y especialmente por su riesgo CV. Con un apropiado diagnóstico del tipo de dislipidemia, de las enfermedades asociadas y factores condicionantes, debe indicarse un tratamiento que requiere evaluaciones periódicas generalmente de por vida. Las medidas terapéuticas comprenden: Tratamiento de las enfermedades o factores causales de dislipidemias secundarias si ellas están presentes (diabetes mellitus, hipotiroidismo, obesidad). ‡ Tratamiento no farmacológico: relacionado principalmente a dieta y actividad física. El tratamiento no farmacológico debe ser indicado y mantenido en todo paciente dislipidémico en prevención primaria o secundaria cardiovascular. Si las metas terapéuticas no son alcanzadas en plazos

variables y razonables, debe plantearse un tratamiento farmacológico. Antes de indicar una droga hipolipemiente se debe asegurar el diagnóstico con al menos 2 determinaciones del perfil lipídico. En este estudio el 100% fue tratado mediante dieta y en un 97% se usó la estatinas.

XI. CONCLUSIONES

11. De los 39 pacientes mayores de 70 años, el 59% correspondieron al sexo masculino y un 41% al sexo femenino.
12. El 37% de los pacientes tenía un nivel básico de escolaridad y un 25% eran analfabetos.
13. Se evidenció que el 29% de los pacientes consumían café y 19% bebían tizana.
14. Un 37% de los pacientes tenían entre 1-5 años padeciendo la enfermedad.
15. El 95% de los pacientes se encontraban padeciendo diabetes mellitus tipo 2.
16. Un 50% de los pacientes presentaron triglicéridos por encima de 240 mg/dl.
17. El 45% de los pacientes presentaron colesterol total por debajo de 200 mg/dl.
2. Un 52% de los pacientes presentaron LDL por debajo de 130 mg/dl.
18. Un 51% de los pacientes se encontraban padeciendo hipertensión arterial y un 23% retinopatía.
19. Un 100% de los pacientes eran tratados con dieta y en el 97% mediante estatinas.
20. El 30% de los pacientes presentaron complicaciones agudas tipos hipoglucemia y como complicación crónica, un 57% presentó neuropatía.

RECOMENDACIONES

- 1) Involucrar a toda la familia, orientándolos con talleres, conferencias sobre los beneficios de una correcta alimentación, y fomentar la práctica frecuente de actividad física para el desarrollo, mantenimiento y el restablecimiento de la salud.
- 2) Se hace necesaria la existencia de un/a profesional nutricionista y de medicina familiar en las instituciones del sector público para evaluar periódicamente el estado nutricional.
- 3) Realizar campañas de salud y control mensual de exámenes bioquímicos y perfil lipídico para evitar dispersión de las dislipidemias.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuevas A, Alonso R. dislipidemia diabética Revista Médica Clínica Las Condes 2016;27:152-9
2. Stone J, Robinson A. Lichtenstein. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 2014;129:1-4.
3. S.M. Grundy. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dislipidemia. J Clin Lipidol, 2013;7:561-565
4. Concepción H. Perfil lipídico y control metabólico en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 de 5 años de diagnóstico, en la Consulta de Endocrinología del Hospital Regional Universitario Dr. Luís Manuel Morillo King, Período Agosto- Noviembre 2012. Tesis de grado, UASD, 2012:23-26.
5. Barrientos C, Mayén R. Prevalencia y de asociación cruzada, con base de fuentes documentales (expediente clínico) de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 controlados en el Hospital Nacional Rosales, El Salvador, abril-julio, 2012. Tesis de post-grado, 2013:34-37.
6. Espinoza M, Ruiz N, Barrios E, Reigosa A, Leal U, González J. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular y resistencia a la insulina según índice de masa corporal, circunferencia de cintura y cintura hipertriglicéridémica en pacientes adultos. Rev. Med Chile. 2013;137:1179-1186
7. Mataix V, José B. Tratado de Nutrición y Alimentación. Ed.Madrid.España. Editorial Océano/Ergón:2014:123-125.
8. Mahan L. Nutrición Dietoterapia de Krause. México Editorial Mc GrawHill.Interamericana S.AE dic 13 :2012:1-5.
9. Acosta E, Carías D, Páez M, et al. Acta bioquímica clínica Latinoamericana. Venezuela, 2012:34-35.
10. Balcells A, Prieto J. La clínica y el laboratorio. 21ª edición. Masson-El servier. Barcelona.2011:235-236.

11. Mendoza R. Relación del perfil lipídico y glicemia en pacientes diabéticos tipo 2 que asisten al laboratorio del seguro social universitario Univ May de San Andrés. La paz Bolivia. 2015:1-6
12. Gutiérrez C, Hilario V. Estado nutricional y perfil lipídico en trabajadores administrativos del Hospital Eleazar Guzmán Barrón. Chimbote. Perú. 2010.
13. Arruda M, Martins R, Machado E. Relación de Indicadores Antropométricos con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Univ Federal de Santa Catarina. Florianópolis. Brasil, 2012:56-60.
14. Carrasco F, Reyes E, Rimler O, Ríos F. Exactitud del índice de masa corporal en la predicción de la adiposidad medida por impedanciometría bioeléctrica. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. Univ Stgo de Chile. Chile. 2014:38-40.
15. Munguía C, Sánchez R, Hernández D, et al. Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. Salud pública de México. México. 2014:78-81.
16. OMS. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N° 311. 2012. 29. Caicedo M. Caracterización del perfil lipídico como uno de los factores de riesgo cardiovascular en los trabajadores usuarios evaluados por una institución de salud ocupacional. Universidad Nacional de Colombia. 2007–2009. 2012:12-16.
17. Caicedo M. Caracterización del perfil lipídico como uno de los factores de riesgo cardiovascular en los trabajadores usuarios evaluados por una institución de salud ocupacional. Universidad Nacional de Colombia. Colombia 2012.
18. Zeljko R, Alberico L, Alegria E. Guía de la ESC/EAS sobre manejo de las dislipidemias. Rev Esp cardiol. 2014;64(2):1168-1170.
19. Serra L, Aranceta J. Prevención de las enfermedades asociadas a la nutrición. En: Nutrición y salud pública. 2da edición, Barcelona: Elsevier, 2016:143-155.

20. Suverza A, Haua K. Evaluación de la masa grasa. En: Manual de antropometría para la evaluación del estado nutricional en el adulto. México; 2013:35-62.
21. Pamplona J. Alimentos para el metabolismo. En: Salud por los alimentos, 4ta edición, Madrid: Editorial Safeliz, 2016:275-276
22. Romero B. Análisis de los defectos de un programa nutricional y ejercicio físico sobre el perfil lipídico en persona con sobre peso y obesidad. Tesis de post-grado, Madrid, 2014:6-9.
23. Younes T, Gil Y, González E. Prevalencia de Hiperlipidemia en Escolares de Naguanagua, Valencia, estado Carabobo. Source: Informe Medico . 2013;15(3):93-97.
24. Escobedo J, De Jesús R, Schargrotsky h. Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Gaceta Médica de México. 2014;150 128
25. Prevalencia de hiperlipidemia en pacientes VIH+ que reciben Terapia Antirretroviral de Gran Actividad, atendidos por el Servicio de Consulta Externa del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo, en el período de enero a junio 2014.
26. Wiesbauer, H. Blessberger, D. Azar, G. Goliash, O. Wagner, L. Gerhold Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (<or =40 years of age). Eur Heart J, 2013;30:1073-1079
27. Andrews, G. Guyatt, A.D. Oxman, P. Alderson, P. Dahm, Y. Falck-Ytter GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol, 2013;66:719-725
28. Brouwers J. van Greevenbroek C, Stehouwer The genetics of familial combined hyperlipidaemia Nat Rev Endocrinol, 2012;8:352-362
29. Pedro Mataa, Rodrigo Alonso b, Antonio Ruíz-García. Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. Aten Primaria. 2014;46(8):440-446.
30. Brouwers MC, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2012;182:E839-42.

31. Morillo R. Determinación de de hiperlipidemia como factor de riesgo en personas de ambos sexos en edades de 30 a 60 años con hipertensión y/o diabetes que acuden al Hospital de Yaguahi, área 32, Guayaquil, Ecuador entre mayo-julio, 2014. Tesis de grado, 2015:34-36.
32. Acevedo V, Castaño J, Fernando J. Determinación del perfil lipídico y dislipidemias en pacientes hipertensos de Chinchiná, Colombia, desde febrero de 2013 hasta noviembre de 2014. Tesis de grado, Colombia, 2015:45-48.
33. González H, Cedeño I. Perfil lipídico y la presión arterial en adultos que asistieron al laboratorio "LV SALUD, R. L." ubicado en Puerto Ordaz, Estado Bolívar, entre enero-mayo, 2011. Tesis de post-grado, 2012:21-24.
34. Lorenzatti A, Cuneo C, Lozada A. Guías FAC III. Abordaje de las Dislipidemias. Comité de Epidemiología y Prevención de la FAC. Argentina. 2015:24-25.
35. Berenson GS Impacto adversos de los factores de riesgo de aterosclerosis coronaria en niños y adultos. *Rev Card*, 2014:375-378.
36. Braunwald E. Medicina cardiovascular del milenio. *N Engl J Med* 2013;1360-1369.
37. Casanueva V, Cid X. Perfil lipídico y prevalencia de dislipidemias en adolescentes de Concepción, Chile. *Rev Med Chil*, 2013:1453-1461.
38. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, FalckYtter Y, et al. GRADE guidelines: Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:719-25.
39. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, IbarrolaJurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:1-10.
40. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30:1160-71.

41. Díaz J, Muñoz J, Sierra C. factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en trabajadores de una institución prestadora de servicios de salud, Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2015.
42. Larrea S, Luna C, Doris M. Correlación entre el perfil lipídico y el índice de masa corporal de los pacientes con diabetes atendidos en el S.C.S N° 4 de Chimbacalle de la ciudad de Quito periodo enero a septiembre 2010. Departamento de Nutrición y salud Comunitaria. Univ. Técnica del Norte. Ibarra. Ecuador. 2013:7-10.
43. Deirdre T, Chandra J, Walter W. Relación entre índice de masa corporal y mortalidad en adultos con diabetes tipo 2. Desmontando la “paradoja de la obesidad. *N Engl J Med*. January 2014; 370:233-244.
44. World Health Organization (WHO). Why hypertension is a major public health issue En: *A global brief on hypertension*, Ginebra: WHO 2013:92-93
45. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281---357
46. World Health Organization (WHO). Burden, mortality, morbidity and risk factors. En: *Global status report on noncommunicable diseases*, Ginebra: OMS 2014:9-13
47. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317---26.
48. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
49. Ortega E. Prevalencia y características clínicas de la nefropatía diabética. *Rev. Nac. (Itauguá)*, 2013;5(1):1-6.

50. Álvarez F. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y factores asociados en los pacientes mayores de 40 años, Hospital Vicente Corral Moscos, Cuenca, 2013. Tesis de post-grado, 2014:31-35.
51. Sarabia B, Can A, Guerrero J. Identificación de Factores de Riesgo de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en Adultos de 30 a 60 Años de edad en la Comunidad de Isla Aguada, Municipio de Ciudad del Carmen, Campeche. Revista Iberoamericana para la Educación y Desarrollo Educativo, 2016;6(12):1-6.

XIV.1. Cronograma

Actividades	2017																								
	Enero				febrero				marzo				abril				mayo				Junio				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Módulo sobre investigación en salud	X	X																							
Selección del tema y revisión de bibliografía			X	X	X																				
Determinación del problema						X	X																		
Elaboración de instrumento								X	X																
Aplicación del cuestionario y tabulación de los datos										X	X	X	X												
Elaboración del informe final														X	X										
Entrega de informe final y digitación de tesis																X	X		X	X	X	X			
Examen de tesis																							X	X	

XIV.2. Formulario de recolección de información

Evaluar el tratamiento de la dislipidemia en pacientes diabéticos que acuden a la consulta de Atención Primaria del Hospital Central Fuerzas Armadas entre octubre 2016-marzo, 2017.

DATOS GENERALES

1. Edad _____ años

20-29 años _____ 30-39 años _____ 40-49 años _____ 50-59 años _____ > 60 años _____

2. Sexo: Masc _____ Femenino _____

3. escolaridad

Ninguna _____ Básica _____ Media _____ Superior _____

Hábitos tóxicos

Café _____ Alcohol _____ Tabaco _____ Tizana _____ Otros _____

4. Evolución

< 1 años _____ 1-5 años _____ 6-10 años _____ 11 y más _____

5. Tipos de Diabetes

Tipo 1 _____ Tipo 2 _____

6. Triglicéridos

< 150 mg/dl _____ 200-239 mg/dl _____ > 240 mg/dl _____

7. Colesterol total

< 200 mg/dl _____ 200 a 499 mg/dl _____ 500 mg/dl _____

8. LDL

< 130 mg/dl_____ 130-159 mg/dl_____ > 160 mg/dl_____

9. Comorbilidad

Hipertensión arterial_____ Insuficiencia renal_____ Cardiopatía_____

Retinopatía_____ Otras_____

10. Tratamiento

Insulina_____ Sulfonilurea_____ Biguanidas_____ Inhibidores de la
alfaglicosilasa_____ Sulfonilurea + biguanidas_____ Insulina + HO_____

Dieta_____ Estatinas_____ Fibratos_____ Niacina_____ Omega 3_____

11. Complicación

Agudas

Pie diabético_____ Hipoglucemias_____ Infarto agudo del miocardio_____

Cetoacidosis_____

Crónicas

Nefropatía_____ Cardiopatías isquémicas_____ Neuropatía_____ Retinopatía_____

Sin complicación_____

XIV.4. Presupuesto

Humanos			
Una médico			
Dos asesores			
Un estadígrafo			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio RD\$	Total RD\$
Papel bond 20 (8 ½ x 11)	3resma	160.00	480.00
Paper Graphics-gray 28 (8 ½ x 11)	1 resma	300.00	300.00
Lápices	2unidades	5.00	10.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	2 unidades	10.00	20.00
Sacapuntas	2 unidades	10.00	20.00
Computador			
Impresora			
Proyector			
Cartucho HP	2 unidades	1500.00	3000.00
Calculadoras	1 unidad	150.00	150.00
Información			
Adquisición de libros			
Revistas			

Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
Económicos			
Papelería (copias)	1000 copias	2.00	2000.00
Encuadernación	8 informes	200.00	600.00
Transporte	10 pasajes x 3	25.00 c/u	750.00
Imprevistos	1 médico		1000.00
Pago de tesis	10	13,000.00	13000.00
Tarjetas de llamada		60.00 c/u	600.00
Total		RD\$ 21950.00	

XIV.4 Evaluación

Sustentante

Dra. Yolanda Jáquez Romero

Asesores:

Dra. Maricela Ramírez Salazar
(Asesora clínica)

Dra. Claridania Rodríguez Berroa
(Asesora metodológica)

Jurados

Médico Familiar y Comunitaria

Médico Familiar y Comunitaria

Médico Familiar y Comunitaria

Autoridades

Dr. Martin Manuel Salazar Simo
Director general de Residencias
Médicas y post-grado del MIDE

Dr. Manuel Fernández Martínez
Jefe de Enseñanza Medica del
HCFFAA

Dra. Heidy de los santos
Coordinadora de Residencia MF& C

José Asilis Zaiter
Decano de la facultad
de Ciencias de la Salud

Fecha de Presentación: _____

Calificación: _____