



UNIVERSIDAD TECNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

***HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c) COMO PARÁMETRO DE CONTROL
METABÓLICO EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE
ASISTEN A CONSULTA EXTERNA DE LOS HOSPITALES: REGIONAL
“ISIDRO AYORA” Y “MANUEL IGNACIO MONTEROS” PERIODO AGOSTO
2009-FEBRERO 2010***

Previo a la obtención del título de
Bioquímico Farmacéutico

AUTORAS:

Yuridia Mercedes Montero Jiménez

Betsy Yuliana Pardo Cevallos

DIRECTOR:

Bq. Andrea Vintimilla.

Loja – Ecuador

2011

CERTIFICACIÓN

Bq. Andrea Vintimilla
DIRECTORA DE TESIS

CERTIFICA:

Que una vez revisado el trabajo de investigación realizado por las Srtas. Yuridia Mercedes Montero Jiménez y Betsy Yuliana Pardo Cevallos, previo a la obtención del título de **BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**, se autoriza su presentación final para la evaluación correspondiente.

Loja, 03 de febrero de 2011

Bq. Andrea Vintimilla.
DIRECTORA DE TESIS

AUTORÍA

Los conceptos, ideas, metodologías esquemas y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo son de absoluta responsabilidad de sus autoras.

Yuridia Mercedes Montero Jiménez
Betsy Yuliana Pardo Cevallos

DEDICATORIA

Con todo nuestro amor:

A nuestros padres quienes han sido los pilares fundamentales, gracias a su esfuerzo y apoyo incondicional nos han permitido culminar con nuestros estudios superiores para convertirnos en profesionales.

AGRADECIMIENTO

A Dios principalmente, por sus infinitas bendiciones.

A la Universidad Técnica Particular de Loja, en la persona del Ph. Dr. Luis Miguel Romero Fernández, por habernos acogido durante 5 años en la familia utepelina y formarnos para buscar la verdad a través de la ciencia y poder servir a la sociedad.

A la Escuela de Bioquímica y Farmacia, bajo la dirección de la Dra. Paula Torres quien siempre estuvo presta a escuchar nuestras inquietudes y por su lucha constante para mejorar nuestros conocimientos formando buenos profesionales. De una manera muy especial queremos agradecer a cada uno de nuestros grandes y queridos profesores de quienes aprendimos cada día no solo en el ámbito académico sino también personal.

A la Bq. Andrea Vintimilla, nuestra Directora de Tesis, quien nos ha ayudado en la realización de este proyecto y de quien hemos aprendido cosas muy valiosas, no solo en el ámbito académico sino valores personales que los llevaremos presente en nuestras vidas personales.

A nuestros compañeros de aula por habernos acogido para formar un grupo de trabajo solido los cuales nos enseñaron a ser responsables y trabajar juntos en equipo.

Finalmente agradecer a nuestros padres, ya que ellos han sido la inspiración que nos han ayudado a seguir luchando para triunfar en la vida.

A todas y cada una de las personas que nos apoyaron desinteresadamente. Mil Gracias...

CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHO DE TESIS

Nosotras, Yuridia Mercedes Montero Jiménez y Betsy Yuliana Pardo Cevallos declaramos conocer y aceptar la disposición del artículo 67 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y de tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.

Yuridia M. Montero J.

AUTORA

Betsy Y. Pardo. C

AUTORA

Bq. Andrea Vintimila.

DIRECTORA DE TESIS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	PAG
CERTIFICACIÓN	I
AUTORÍA	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHO DE TESIS	V
ÍNDICE DE CONTENIDOS	VI
RESUMEN	X
ABSTRACT	XI
OBJETIVOS	XII
PAPER	XIII
INTRODUCCIÓN	
1. DIABETES.	1
1.1 Generalidades	1
1.2 Prevalencia e incidencia de la diabetes	3
1.3 Tipos de diabetes	6
1.4 Complicaciones y factores que aumentan	10

el riesgo de padecer diabetes.

1.5 Test diagnóstico y control.	13
1.5.1 Glucosa en ayunas.	13
1.5.2 Test de tolerancia a la glucosa	14
1.5.3 Fructosamina	15
2. Hemoglobina glicosilada	
2.1 Generalidades	15
2.2 Principio del método.	18
2.3 Ventajas y desventajas.	20
MATERIALES Y METODOS	22
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFIA	39

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de pacientes de acuerdo al género	25
Tabla 2: Distribución de pacientes de acuerdo a la edad	26
Tabla 3: Distribución de pacientes de acuerdo al IMC	27
Tabla 4: Correlación del número de pacientes de acuerdo al género y los valores correspondientes de glucosa y hemoglobina glicosilada	29
Tabla 5: Distribución del número de pacientes de acuerdo a los valores de glucosa y hemoglobina glicosilada relacionados con la edad	30

INDICE DE GRÁFICOS

Grafica 1: Distribución de acuerdo al género	25
Grafica 2: Distribución de acuerdo a la edad	26
Grafica 3: Índice de masa corporal	27
Grafica 4: Actividad física	28
Grafica 5: Relación glucosa/hemoglobina glicosilada de acuerdo al sexo	29
Grafica 6: Relación glucosa/hemoglobina glicosilada	30

de acuerdo a la edad

Grafica 7: Correlación glucosa/hemoglobina glicosilada	31
--	----

INDICE DE FOTOGRAFIA:

Fotografía 1: Proceso y análisis de las muestras.	24
---	----

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Encuesta	43
-------------------	----

Anexo 2: Estadística poblacional Ecuador 2003-2007	45
--	----

RESUMEN

La Diabetes es un problema de salud pública a nivel mundial, no solo por su alta prevalencia sino también por las complicaciones crónicas que produce, y su elevada tasa de mortalidad. La hemoglobina glicosilada es actualmente la mejor prueba disponible que refleja el control glucémico del paciente diabético, suministrando una información muy útil para el tratamiento de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue determinar el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a través de los valores de hemoglobina glicosilada y su contraste con glicemia en ayunas.

El estudio integró a 390 pacientes mayores de 22 años, usuarios del servicio de consulta externa de los hospitales Isidro Ayora y Manuel Ignacio Montero, de los pacientes se analizaron todas las glicemias y hemoglobina glicosilada. Los resultados indican que en su gran mayoría los niveles de glicemia se presentaron con mayor frecuencia en rangos superiores a 115mg/dl con una media igual a 140,3mg/dl, la distribución porcentual media de acuerdo a los niveles de hemoglobina fue de 7,14%. Al relacionar los niveles de glicemia con los rangos de equivalencia de Hemoglobina Glicosilada, se encontró que en el rango de 70 a 100mg/dl el 73,3 % tenían niveles mayores al 6% que nos demuestra el mal control metabólico. El estudio demostró que es necesario realizar la prueba de hemoglobina glicosilada para valorar la calidad de control metabólico.

Palabras clave: *Diabetes, glucosa, hemoglobina glicosilada.*

ABSTRACT

Diabetes is a public health problem worldwide due to its high prevalence, chronic complication and high mortality rate. Glycated hemoglobin is currently the best evidence available that reflects the glycemic control in diabetic patients, providing information useful for the treatment of disease. The aim of this study was to determine the metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus through the glycated hemoglobin and its contrast with fasting glucose.

This research got 390 patients over 22 years involved, who made use of the consultative services of "Isidro Ayora" and "Manuel Ignacio Monteros" hospitals, patients were analyzed all blood glucose and glycosylated hemoglobin. The results indicate that the vast majority of blood glucose levels occurred more often at rates higher than 115mg/dl, with a mean equal to 140.3 mg / dl, the mean percentage distribution according to hemoglobin levels were 7, 14%. When we compared glucose levels with ranges of equivalence of glycated hemoglobin, was found in the range of 70 to 110mg/dl, 73.3% had levels greater than 6% which demonstrates the poor metabolic control. The study showed that it is necessary to perform the glycosylated hemoglobin test to assess the quality of metabolic control.

Key words: Diabetes. Glucose. Glycated hemoglobin.

OBJETIVOS:

General:

- Determinar el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que asisten a consulta externa del “Hospital Regional Isidro Ayora” y “Hospital Manuel Ignacio Monteros” de la ciudad de Loja. Durante el periodo agosto 2009–febrero 2010; a través de los valores de hemoglobina glicosilada y su contraste con valores de glicemia en ayunas.

Específicos:

- Determinar el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes diabéticos tipo 2.
- Determinar el nivel de glucosa en pacientes diabéticos tipo 2.
- Correlacionar los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glicemia de tres meses en pacientes atendidos en los Hospitales: “ Regional Isidro Ayora” y “Manuel Ignacio Monteros”



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

GLYCATED HEMOGLOBIN (HBA1C) AS PARAMETERS OF METABOLIC CONTROL IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ATTENDING FOREIGN HOSPITALS CONSULTATION: REGIONAL ISIDRO AYORA Y MANUEL IGNACIO MONTEROS "PERIOD AUGUST 2009 - FEBRUARY 2010

*Betsy P.¹, Yuridia M.¹

¹Biochemistry and Pharmacy School. Universidad Técnica Particular de Loja
[*betsypar1986@hotmail.com](mailto:betsypar1986@hotmail.com), yury_fr@hotmail.com

SUMMARY

Diabetes is a public health problem worldwide due to its high prevalence, chronic complication and high mortality rate; the most effective method to diagnose diabetes mellitus is by obtaining glucose, however, the best proof that reflects the patient's glycemic control is the glycated hemoglobin, which provides useful information for treatment. Therefore, our main objective was to determine the metabolic control in patients with Type 2 Diabetes Mellitus through the values of glycated hemoglobin and its contrast with FBG.

This research got 390 patients over 22 years involved, who made use of the consultative services of "Isidro Ayora" and "Manuel Ignacio Monteros" hospitals; all of the blood gluces and glycosylated hemoglobin were clinically analyzed. Most of the blood glucose levels showed ranges greater than 115mg/dl, including an average rate of 140.3 mg / dl, and average distribution of hemoglobin of 7.14 percent. Concerning to the correlation among the glycated hemoglobin-blood glucose levels in the normal range from 70 to 110mg/dl, 73.3% showed levels higher than 6 percent, establishing the poor metabolic control.

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, glucose, glycated hemoglobin.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is one of the most important pandemics nowadays; it is a frequent cause of consulting in Ecuadorian Hospitals, because of the increase of reports about the disease. (Bernard H. 2001). It is considered as a chronic-degenerative disease characterized by hyperglycemia and altered glucose metabolism (Perez M. et al 2002).

Inability of the pancreatic beta cells to adapt to sensitivity reductions to insulin, which occur during the human beings lives, motivates the beginning of type 2 diabetes mellitus. (Kronenberg et al, 2009). Insulin is considered as a small protein hormone consisting of two amino-acids chains. It is secreted by β cells of Langerhans Islets in the Pancreas (Guyton A1994), and stimulates the glycogen formation mechanism. There is a close retroactive relationship between the insulin secretion rate and the blood glucose concentration; the increased blood glucose leads to increased insulin secretion and decreased glucagon secretion. (Cox M 2001).

According to the International Diabetes Federation Program, in 2007 there were over 250 million of people suffering diabetes worldwide. Within 20 years it is expected there will be 380 million. The number of people suffering diabetes in America was 35 million in 2000, and 19 million (54%) lived in Latin America and the

Caribbean. Projections for 2025 indicate this number will rise to 64 million, and 40 million (62%) will correspond to Latin America and the Caribbean (Díaz A. 2010). According to the reports submitted by the Ministry of Public Health of Ecuador (1998 – 2007), the number of annual cases of diabetes in the province of Loja in 1998 was 624 patients, as long as 933 patients were reported in 2007; since then there is not enough update information due to the lack of reports about diabetes in our country.

Diabetic syndrome can be classified in four groups: diabetes mellitus type 1 (DM1) or insulin, whose insulin deficiency is almost total, it is basically characterized by a general and sudden beginning and usually starts before the age of 30, tending to ketosis, absence of obesity and evidence of autoimmune phenomena. (Islas S, Revilla C. 2005); diabetes mellitus type 2 (DM2) or non-insulin, which often appears in people with varying levels of resistance to insulin, although deficiency in insulin production is required which either can or can't be decisive. Both phenomena must be present any time so that blood sugar levels rise to. (ADA 2010); other specific types of diabetes; Genetic defects in beta cell function with secretory failure which cause different types of MODY are located in this group; they have low frequency, dominant inheritance and clinical onset before the age of 25. Also Genetic Defects in insulin action are included like resistance insulin Type A, including mutations in the

insulin receptor, hyperinsulinemia, hyperglycemia, occasionally acanthosis nigricans and in some women, virilization and polycystic ovary. This category includes pediatric diseases as the leprechaun and Rabson-Mendenhall syndrome (ADA 2010); and gestational diabetes mellitus (GDM) caused by pregnancy hormones or lack of insulin. (Diaz G, et al. 2006).

The diabetes diagnosis is exclusively biochemical and it is made by a proper determination of blood glucose. (Figuerola D. 1997). Fasting blood glucose is a reliable and widely accepted method to diagnose Diabetes Mellitus; It is useful even though it requires successive checks and confirmations, due to the fact that its value is important when trying to judge acute changes in diabetes compensation, and this is easily affected because of diet changes, which might get the diagnosis confuse in relation to the metabolic control level. (Perez M. et al 2002), it requires a previous period of fast not less than 8 hours and no more than 16 hours (Alayon A, et al. 2008). Glycosylated or glycated hemoglobin is a turbidimetric assay for quantification in whole blood, based on antigen-antibody interaction for the direct determination of HbA1c; it provides retrospective about glucose levels and it is considered the best control indicator in diabetic patients of type 1, 2 and 3, since the close contact of hemoglobin with glucose and other saccharides within erythrocytes causes the formation of stable hemoglobin adducts by post-

translational modifications, which are commonly named glycated hemoglobin (HBG). (Rojas, et al. 2007). Glycated hemoglobin (HbA1c) is a protein which carries oxygen in the red blood cells and it's formed by the binding of hemoglobin and glucose (Rohlfing C, et al. 2001).

The information which is provided by the measurement of glycated hemoglobin is the integrated value of eight to twelve weeks. Theoretically, four quarterly glycosylated hemoglobin determinations provide a wider testing than many glucose measurements. (Islas S, Revilla C. 2005). The application of glycosylated hemoglobin test allows us to get a non-update vision, but retrospective about glycemic control in diabetic patients, offering us an objective determination instead. (Lee et al, 1997). This test has allowed to stratify patients in risk categories for developing microvascular complications, so it helps to evaluate and forecast the future of patients. (Lacle A et al 2004). The concentration of this is expressed as the percentage of hemoglobin concentration divided by the total hemoglobin HbA1c (THB) in the sample. It has been established that the normal value of hemoglobin A1c is from 3 to 6%. (Alayon A, et al. 2008).

MATERIALS AND METHODS

This research was made in Isidro Ayora and Manuel Ignacio Monteros hospitals from August 2009 to February 2010 where a sample of 390 diabetic patients over 22 was obtained. Only people with diabetes were chosen for this research, taking in consideration that those patients agreed to participate on it with an age range of over 22. Pregnant women were the only group of people who was not taken in account for this research, because of the fact that they belong to another type of diabetes. A survey was used as a working tool to collect information about age, gender, weight, body mass index, physical activity and clinical data such as: type of disease, associated diseases and family history about diabetes mellitus.

Clinical analysis: Glucose in fasting: sugar value in venous blood without anticoagulant collected in patients with 8 to 12 hours fasting, through turbidimetric essay, analyzed on the Hitachi 902 equipment with a range of 70 to 105 mg / dl. Glycosylated hemoglobin: percentage value of hemoglobin saturated with glucose, collected of venous blood with anticoagulant EDTA to each patient in fasting state, under hemolytic preparation determined by using the Tina-quant HbA1c Kit Roche / in HITACHI 902 equipment with a scale from 2.8 to 6%.

The data were statistically analyzed using the free software R version

2.11.1, through the significance test of correlation, and scatter plots to represent the data correlation through the analyzed variables (sex, age, BMI, glycosylated hemoglobin and glucose).

RESULTS

The whole sample was 390 people; 240 were women and corresponded to a 61.54 percent, followed by men with 38, 46% (150).

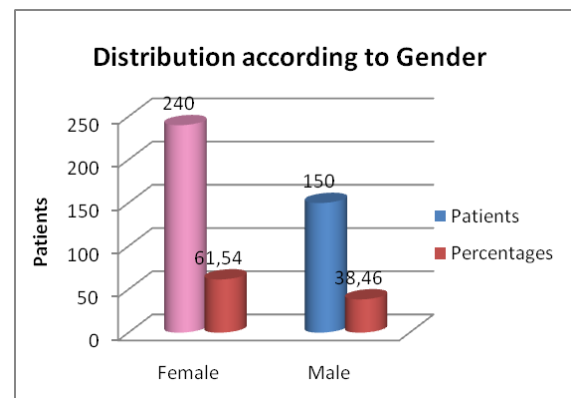


Figure 1: It represents male patients (150), female (240) of the whole sample.

In patients with metabolic syndrome, the average age was 62,18 years with an age range of 23 to 93 years, predominantly the elderly group.

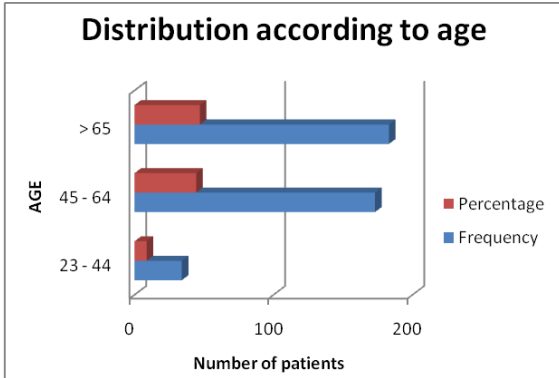


Figure 2: It represents the number of patients according to the age range.

Regarding to the body mass index > 25 patients with diabetes mellitus represented 43.84% and obesity taken as BMI > 30 was less frequent. Related to obesity, it was more frequent in women.

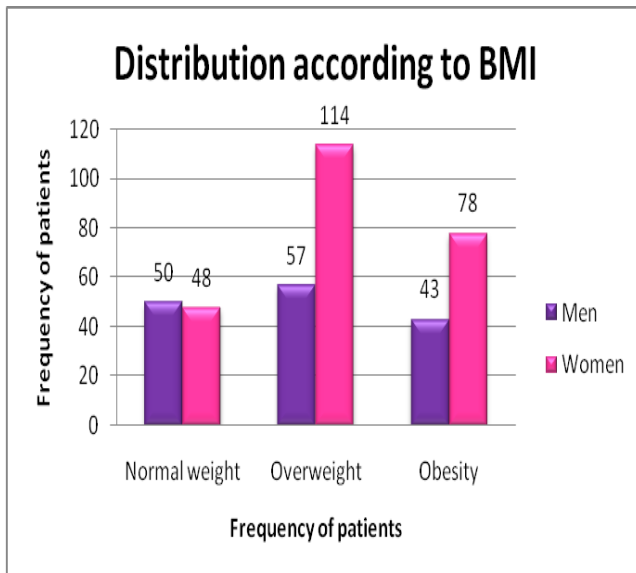


Figure 3: Body Mass Index. Obesity as BMI > 30 and overweight as BMI between 25 and 30.

According to the patient's lifestyle with metabolic syndrome, 56% of people take a continuous exercise program, which is an important factor to improve the condition of patients with type 2 diabetes mellitus.



Figure 4: Patients who do physical activity, sport (volleyball), exercise (patients who belong to the diabetic club), walk (30-60 minutes two to three times a week)

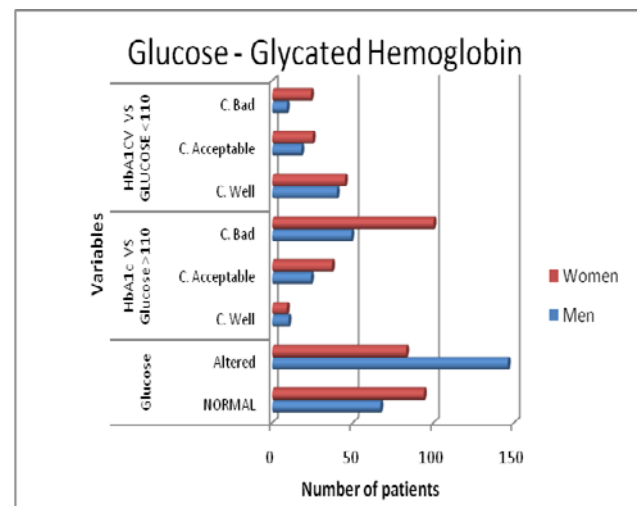


Figure 5: Correlation of the number of patients according to gender and the corresponding values of glucose and glycosylated hemoglobin to determine the control parameter: Good (4% -6%), acceptable (6% -7%), poor (> 7%).

CORRELATION GLUCOSE - Glycosylated Hemoglobin

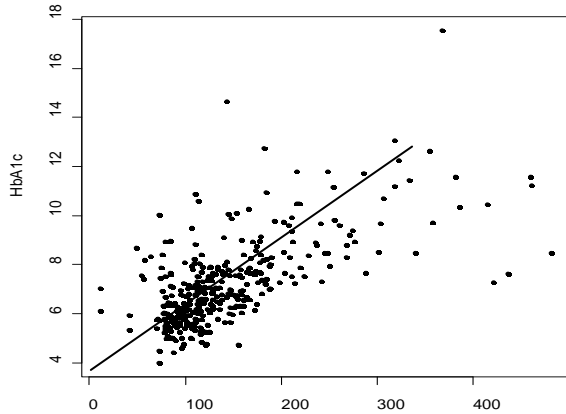


Figure 7: Correlation of corresponding values between glycosylated hemoglobin and glucose, p -value $<2.2e-16$, $r = 0.65$, where $r < 5$ is a representative value to determine the correlation between both variables.

DISCUSSION

The glycosylated hemoglobin and blood glucose in type 2 diabetic patients were analyzed and quantified. Figure 1 shows the distribution of patients according to the gender and the majority were women, which coincides with the statistics provided by diverse information systems from the health field. (R. Samaniego 2006).

The diabetes risk and, presumably insulin resistance increases according to what is made by the fat content, from the thinnest ones to the fattest ones, which implies that the amount of absolute fat in the body

has an effect on insulin sensitivity in a broad range (Kronenberg, et al. 2009). Therefore we consider women as the most predisposed ones to suffer type 2 Diabetes Mellitus due to the increased body fat, followed by other factors such as: sedentary life, hormonal changes and stress. As shown in Figure 2, the largest number of patients was between 46 and 65 years respectively with an average age of 62.18 years, data which are according to the latest researches, which mentioned age as one of the risk factors related to type 2 diabetes mellitus, since the incidence of this disease gets to the top in the elderly groups. (Goday A. 2002).

In Figure 3 the patients included a heterogeneous group in which one third were thin (20 - 25 BMI), the rest of the population was overweight (43.84%) and suffered obesity (31.2%). It means there is increase in the whole body fat mass, causing interference of the balance between production and endogenous release of insulin and its sensitivity in peripheral tissues (Alayon A, et al. 2008). Nowadays we know that people who suffer overweight, obesity and glucose intolerance are at a high risk to get type 2 Diabetes Mellitus. (Torrades S. 2006). It is claimed that glucose tolerance improves with weight loss and worse with weight gain.

Physical activity and a moderate exercise program allow lowering the sugar level in blood, blood pressure, bad cholesterol level and increasing

the good cholesterol level; to improve the body's ability to use insulin reducing the risk of suffering complications. In this research the data shown in Figure 4 indicates that 61.3% of patients do or have an ongoing exercise program, and 38.7 % represents the physical inactivity or sedentary life. It was noticed that patients who did physical activity were within the acceptable metabolic control group, emphasizing that this is not the only decisive factor to keep the normal glucose and glycosylated hemoglobin values. Therefore, doing constant physical activity is very important since it is a therapeutic tool in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. (Aguilar C. et al. 2007)

Basing on the determination of fasting glucose in diabetic patients, every time they come to control appointments to monitor their glycemic control, is not reliable; it can be influenced negatively by different factors such as patient adherence and quality control by the health equipment. (Lacle A. et al 2004). The obtained values show that in most patients the glycemic levels are above the allowable range (70-110mg/dl) (López J, et al. 1997), with the average ranging in 140.3mg/dl.

Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) is useful for monitoring the treatment of diabetes mellitus; therefore those that exceed the level of 8% should undergo a more intensive therapy, seeking to get benefits for more than 25-40% cases. (Murray Lacle A.2004), in comparison with our

research, the average glycosylated hemoglobin value obtained was 7.4%, being this considered value acceptable for those diagnosed diabetic patients..

Patients whose clinical test result exceeded the mean value were considered unacceptable because they belonged to the poor metabolic control group. According to the distribution of glycosylated hemoglobin and glycemia, as shown in Figure 5, 58.72%, it represents the group of patients who have blood glucose levels greater than 110mg/dl, and 41.28%, corresponding to the group of patients with blood glucose less than 110mg/dl. In accordance with current recommendations and based on glycosylated hemoglobin levels, patients were classified in glycemic control: good (glycosylated hemoglobin \leq 6%), acceptable values between 6 and 7% and poor (more than 7%). It should be taken into consideration that there were patients who had normal glucose levels and concentrated hemoglobin due to the mismanagement and poor control with the disease in those patients.

The determination of glycosylated hemoglobin (HbA1c), as an integrating index of the glycemic levels is very useful to define more precisely the metabolic control level measurement. (Lopez, 1997). We can confirm this information mentioning that in our analysis we obtained a correlation of 0.65 between glucose and glycosylated hemoglobin which demonstrates that there is a direct

correlation between both variables, which allows us to conclude that glycosylated hemoglobin is the key factor to control diabetic patients.

REFERENCES

1. Aguilar C, Canisalez S, Rojas R, Garcia E, Olaiz G, Gomez F, Tusi M. 2007. Successful collaborations between three Mexican institutions in the study of lipid abnormalities, obesity and diabetes. *Gac Méd Méx* Vol.143. No 5.
2. Alayón A, Mosquera M, Alvear C. 2008. Glycemic control and comprehensive metabolic, two additional goals for the diabetic patient.
3. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004, 27 (Suppl 1): S5-10.
4. Bernard M, 2001. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 20th. Edition, USA, W. B. Saunders Company.
5. Cox, N, Lehninger D. 2001. *Principles of Biochemistry* 3 rd ed. Barcelona: Ediciones Omega SA, (p. 293, 294, 304, 888)
6. Diaz G, Fernandez G, Casado I, García M, Portuburu M, Vazquez L. 2006. Fulfilling the objectives of metabolic control in diabetes mellitus in rural areas of Ourense. *En Rev Public Health*. 67-75.
7. Figuerola D. 1997. *Diabetes*. Third Edition. S. MASSON A. Madrid - Spain.
8. Goday A, 2002. Diabetes and cardiovascular disease (II) Epidemiology of diabetes and coronary complications. *Rev Esp Cardiol* 55 (6) :657-70 Barcelona.
9. Goday A, Franch N, Mata C. 2004. Control criteria and combination therapies in type 2 diabetes. Updated. *Med Clin (Barc)*, 187-97.
10. Guyton, A. 1994. *Textbook of Medical Physiology*. 8 th ed. Mexico: Interamericana Mc Graw-Hill. (P. 893-905)
11. Islas S, Revilla C, 2005. *Diabetes Mellitus*. Third Edition. Editorial Mc Graw Hil American. Mexico.
12. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen, P. 2009. *Williams textbook of endocrinology (including e-dition)*. 11 Edition. Elsevier. Spain.
13. Lacle A, Jiménez M. 2004. "Quality of glycemic control by glycated hemoglobin vs fasting glycaemia: analysis in an urban population of diabetics and a rural Costa Rican, *Costa Rican Acta Med*, vol. 46.
14. López J, Lopez Y, Lopez J, Fasanela H, F. Escalante 1997. Metabolic evaluation of non-insulin dependent diabetics controlled by ambulatory blood glucose, glycated hemoglobin (A1) and hemoglobin A1C. *Gac*

Méd. Caracas 105 (4) :470-482
Vol 105, No. 4.

15. U Pérez, Sacristán A, Fernandez R, Garcia L, 2002. Type 2 diabetes. What can we expect after the adoption of the new diagnostic criteria? Increased prevalence of diabetes and early diagnosis in the population attending a health center. MEDIFAM, Vol 12. Madrid. p. 191-198
16. C. Rohlfing, H. Wiedmer, Little R., J. England, Tennil A., Goldstein D. 2001. Quality of glycemic control by glycosylated hemoglobin vs fasting blood glucose analysis in an urban and a rural population of diabetics in Costa Rica. Diabetes Care, vol.46, no.3 p.139-144.
17. Rojas E, Acosta R, Bocanegra A, Rivera G, Sierra R. 2007. Performance of a group of Mexican laboratories in the determination of HbA1c. Artemis Medigraphic Biochemistry. Vol 32.
18. Samaniego R, Alvarez J. 2006. Control of the disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Mexico, vol. 16, 63-70p.
19. Schwarcz, R. 1997. Gynecology, 5 th ed. Buenos Aires: Editorial Ateneo, 1422p. (P.309-321)
20. S. Torrades 2006. Type 2 Diabetes Mellitus. Health Outreach pharmaceutical field. OFFARM. VOL 25.

INTRODUCCION

1. DIABETES

1.1 Generalidades

La diabetes mellitus es una de las pandemias más importantes de la actualidad (Lacle A. *et al* 2004), y constituye una causa frecuente de consulta en los hospitales de nuestro país, debido a que se ha reportado un aumento en la prevalencia de esta enfermedad. (Bernad H. 2001). Es un hecho bien conocido que uno de los objetivos fundamentales en la asistencia al paciente diabético es mantener niveles de glicemia que no excedan los límites normales (Normal 70-100mg/dl), (López *et al*, 1997). Es una enfermedad crónica caracterizada por hiperglucemia, por la alteración del metabolismo de la glucosa. Está causada por una disminución absoluta o relativa de la secreción y/o actividad de la insulina. Se asocia a lesiones microvasculares específicas (retinopatía y nefropatía), enfermedad macrovascular por aterogénesis acelerada y otras complicaciones (embarazo de alto riesgo y mayor susceptibilidad a las infecciones). (Pérez M. *et al* 2002).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) 2009, define como *diabetes mellitus* a una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. También es considerada como una enfermedad crónico-degenerativa, de disfunción metabólica, y por alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y las grasas. (Bernard H. 2001)

Desde el punto de vista fisiopatológico, las personas con diabetes mellitus tipo 2 presentan tres alteraciones de forma constante:

- 1) Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos especialmente en el músculo y la grasa, pero también en el hígado
- 2) Secreción alterada de insulina especialmente como respuesta al estímulo de la glucosa.
- 3) Producción aumentada de glucosa por el hígado (Kronenberg *et al*, 2009)

No se conoce de forma precisa cómo interactúan los factores genéticos, ambientales y fisiopatológicos para producir diabetes mellitus tipo 2. Con excepción de las formas monogénicas específicas de la enfermedad, que puedan ser el resultado de defectos que están relacionados a las vías de regulación de la acción de la insulina en el músculo, el hígado o la grasa, o de los defectos de la secreción de insulina en las células beta pancreáticas, existe un consenso cada vez mayor en que las formas frecuentes de diabetes mellitus 2 son de naturaleza poligénica y se deben a la combinación de una secreción anormal de insulina y a la resistencia de la misma. La imposibilidad de las células beta pancreáticas de adaptarse a las reducciones de la sensibilidad a la insulina que se producen durante toda la vida de los seres humanos es la que precipita el inicio de la diabetes mellitus tipo 2. (Kronenberg *et al*, 2009)

Sin embargo, la insulina es considerada una pequeña hormona proteica, compuesta por dos cadenas de aminoácidos, conectadas entre sí por enlaces disulfúricos. Cuando se separan ambas cadenas de aminoácidos, desaparece la actividad funcional de la molécula de insulina (Guyton A, 1994).

Es secretada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, cuando se secreta esta hormona hacia la sangre, circula casi por completo en forma libre; tiene una semi-desintegración plasmática del orden de seis minutos, de modo que desaparece de la circulación en un plazo de 10 a 15 minutos. Esta rápida

eliminación del plasma es importante porque es fundamental poder activar e inactivar rápidamente el sistema regulador constituido por esta hormona (Guyton A. 1994).

Además, la insulina, estimula el mecanismo de formación de glucógeno (polisacárido de reserva más importante en los animales). Debido a la captación acelerada de la glucosa sanguínea, la concentración de esta en sangre disminuye hasta niveles normales, provocando una disminución en la tasa de liberación de insulina por el páncreas. Existe una estrecha relación retroactiva entre la velocidad de secreción de insulina y la concentración de glucosa en sangre, que mantiene la concentración de la misma sanguínea casi constante a pesar de grandes fluctuaciones en la dieta. Cuando la glucosa llega a la sangre desde el intestino, tras una comida rica en glúcidos, este aumento provoca un incremento en la secreción de insulina y una disminución en la secreción de glucagón. (Cox M 2001)

La insulina estimula la captación inmediata, almacenamiento y uso de glucosa por casi todos los tejidos del organismo, en especial hígado, músculos y tejido adiposo (Cox M. 2001, Guyton A. 1994). El efecto de la insulina consiste en potenciar la transformación del exceso de glucosa en sangre en dos formas de almacenamiento energético: glucógeno (en hígado y músculo) y triglicéridos (en tejido adiposo) (Cox M. 2001).

1.2 Prevalencia e incidencia de la diabetes

Según el Programa de la Federación Internacional de diabetes, 2007, existen más de 250 millones de personas con diabetes en todo el mundo, con lo que se estima que en 20 años esta cifra aumente hasta alcanzar los 380 millones, siendo la diabetes una epidemia mundial con complicaciones debilitadoras y potencialmente letales.

A nivel mundial, la diabetes es responsable de 3 millones de muertes al año; más de un millón de las mismas en Asia. Por lo tanto, en Asia la diabetes contribuye con un 6 -10% de la mortalidad total; la afección es más prevalente dentro del grupo de edad de 35 - 64 años de edad. Se ha documentado que la mortalidad es mayor entre las mujeres que en los hombres. (Diaz A. 2010)

El número de personas que padecen diabetes en América se estimó en 35 millones en el 2000, de las cuales 19 millones (54%) vivían en América Latina y el Caribe. Las proyecciones indican para el 2025 esta cifra ascenderá a 64 millones, de las cuales 40 millones (62%) corresponden a América Latina y el Caribe. (Diaz A. 2010)

La importancia social de la diabetes a nivel mundial se comprende fácilmente si tenemos en cuenta su elevada prevalencia, en poblaciones adultas de América para el año 2000, estimada por la Organización Mundial de la Salud para Estados Unidos, Canadá, Argentina, Chile y Uruguay fue de 6,1% y 8,1%. En Brasil, Perú, Venezuela, Colombia y Cuba la prevalencia de diabetes fue estimada entre 5,1% y 6,0% de los adultos, mientras que en Bolivia, Paraguay, Ecuador, Panamá, Costa Rica y Guatemala fue de entre 4,1% y 5%; y en Surinam, Guyana, Nicaragua y Honduras de entre 3,1% y 4,0% de la población adulta. (Diaz A. 2010). El aumento se debe al envejecimiento de la población, a su crecimiento, especialmente en grupos étnicos con mayor susceptibilidad a la enfermedad, a un mayor consumo de azúcares simples y de comidas con un alto contenido calórico, y al gran aumento de la obesidad como consecuencia del estilo de vida cada vez mas sedentario. (Kronenberg H. *et al.* 2009.)

Este sedentarismo es uno de los principales factores de riesgo para enfermedades de alta prevalencia, como la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, la osteoporosis y algunos cánceres. La asociación del sedentarismo con la actual pandemia de obesidad y con el síndrome metabólico (SM) es clara. (Cabera A. *et al.* 2007),

La morbilidad, la mortalidad y los costes asociados con la diabetes son enormes. En las sociedades occidentales, las personas con diabetes tienen un riesgo tres veces superior de ser hospitalizadas que las personas no diabéticas. (Kronenberg H. *et al.* 2009.), lo que obliga a la búsqueda de nuevos enfoques diagnósticos en relación con el control metabólico tales como: la medición de la hemoglobina glicosilada que es promisorio en este sentido. (López *et al.*, 1997).

En España y Europa se estima que la prevalencia de la diabetes mellitus es del 4%. (Díaz A. 2010) En España la tasa bruta de mortalidad por diabetes obtenida de los certificados de defunción, es del 29,3 por 100.000 habitantes /año en mujeres (tercera causa de mortalidad) y del 16,1 en hombres (séptima causa). Estas tasas son intermedias respecto a otros países de Europa (7,9% en Grecia y 32,2% en Italia) (Díaz A. 2010).

Los factores de riesgo de las diabetes mellitus más importantes son la edad, la obesidad y la historia familiar de cada paciente. La incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 se estima en 8/1.000 habitantes por año, y la de diabetes mellitus tipo 1 en 11-12 casos por 100.000 habitantes por año. La prevalencia de las distintas complicaciones crónicas varía en función del tipo de diabetes, tiempo de evolución y grado de control metabólico, estimándose globalmente en la siguiente: neuropatía, 25%; retinopatía, 32%, y nefropatía, 23%. (Goday A. 2002). En casi todos los países desarrollados y como ejemplo en Estados Unidos, la diabetes mellitus es una de las cinco principales causas de muerte. En Cuba la mortalidad por esta causa, tiene una tendencia a la disminución, pero se mantiene dentro de las 10 primeras causas de muerte, actualmente ocupa el noveno lugar. (Díaz A. 2010)

Según el reporte presentado por el Ministerio de salud pública del Ecuador 1998 – 2007, (Anexo 2), el número de casos anual de diabetes en la provincia de Loja en el año 1998 corresponde a 624 pacientes reportados mientras que el año 2007 es de 933 observándose un incremento de personas con esta enfermedad en la población. Para la realización de este estudio no se contó con la información

bibliográfica suficiente y con datos actualizados debido a la falta de reportes sobre la prevalencia de diabetes en nuestro país.

1.3 Tipos de diabetes

Se puede clasificar al síndrome diabético en cuatro grupos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), otros tipos específicos de diabetes, diabetes mellitus gestacional (DMG). (ADA 2010)

Diabetes tipo 1 o insulino dependiente.

Conocida también como diabetes juvenil, por lo que generalmente se diagnostica inicialmente en niños, adolescentes o adultos jóvenes. (Schwarcz R. *et al.* 1997)

En la diabetes mellitus tipo 1 o insulino dependiente, el déficit insulínico es casi total, (Herrera P. *et al.* 2004). Se caracteriza básicamente por un inicio general y brusco y antes de los 30 años, con tendencia a la cetosis, ausencia de obesidad y evidencia de fenómenos autoinmunitarios. (Islas S., Revilla C. 2005)

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se presentan con una historia reciente de síntomas hiperglucémicos, generalmente de menos de 3 meses de evolución. Suelen ser delgados y casi de forma invariable han perdido peso recientemente antes de realizarse el diagnóstico, si hasta ese momento no se hallan en cetosis, la desarrollarán rápidamente. (Roche E. 2003)

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad de base autoinmune en la que se produce la destrucción de los islotes pancreáticos con el consiguiente déficit de insulina, de manera que el organismo no es capaz de mantener la glucemia y en consecuencia la normalidad metabólica. (Costa B, *et al.* 2000). Sus primeras manifestaciones clínicas suelen ocurrir en la infancia o más adelante, en la pubertad, cuando la función se ha perdido significativamente y la terapia con insulina es indispensable para la sobrevivencia del paciente. (ADA 2010).

En los últimos años se han realizado estudios epidemiológicos que muestran un aumento del número de casos cercano al 5% anual. (Barrientos J, *et al.* 2007).

Diabetes tipo 2 o no insulino dependiente.

En la diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente, la deficiencia hormonal es relativa o parcial, y, aunque puede requerir tratamiento insulínico, la enfermedad no conduce espontáneamente a la muerte por cetoacidosis. (Herrera P. *et al.* 2004)

La diabetes mellitus tipo 2 se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina, aunque se requiere que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser determinante. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se eleve la glicemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos predomina en cada paciente, el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina, mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de insulina. Aunque tradicionalmente se reconocía a este tipo de diabetes principalmente en el adulto, su frecuencia está aumentando en niños y adolescentes obesos. Desde el punto de vista de su fisiopatología se puede subdividir en: diabetes mellitus tipo 2 predominantemente INSULINO-RESISTENTE con deficiencia relativa de insulina, y diabetes mellitus predominantemente con un DEFECTO SECRETOR DE INSULINA, con o sin resistencia a la insulina. (ADA 2010).

En general los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 suelen tener más de 30 años de edad en el momento del diagnóstico. El 70-80 por 100 de estos pacientes son obesos. Sin embargo, esto no implica el que no puedan desarrollar cetosis en ciertas circunstancias cuando las necesidades insulínicas superan la capacidad pancreática de estos pacientes. Ello puede ocurrir en situación de estrés médico o quirúrgico, en las que se producen incrementos importantes de los niveles de hormonas con efecto antagonista de la insulina (hormona de crecimiento, epinefrina, cortisol, glucagón) (Casanueva F., Vázquez G. 1995).

Los individuos con diabetes mellitus tipo 2 también están caracterizados por una reducción en la masa de células beta del páncreas por un aumento en la apoptosis celular. Biológicamente, la resistencia a la insulina se puede definir como la respuesta disminuida por parte de los tejidos a la insulina en uno o más sitios en la compleja vía de acción de la hormona. Se han identificado múltiples anomalías en las reacciones de señalización de la insulina que contribuyen a esta resistencia:

- Reducción en el nivel de expresión de receptores de insulina.
- Reducción en el nivel de actividad de la enzima tirosina cinasa.
- Inadecuada fosforilación del sustrato del receptor de la insulina. (Giorgino, *et.al.* 2005)

Dentro de las causas potenciales para la disfunción de las células beta del páncreas tenemos:

- Anormalidades metabólicas reversibles como la glucotoxicidad (mecanismo por el cual la hiperglucemia, puede dañar la función de la célula beta del páncreas, empeorando su capacidad secretora, así como alterar la utilización periférica de la glucosa, favoreciendo la insulinoresistencia) y la lipotoxicidad (es el efecto adverso de un exceso de triacilglicerol (triglicéridos), sobre la función o la viabilidad de células que no son adipositas.).
- Cambios hormonales como la acción inadecuada de la incretina y la secreción aumentada de glucagon.
- Anormalidades genéticas de las proteínas (quinasas) de las células beta del páncreas: glucocinasa, complejo formado por el receptor de las sulfonilúreas y el canal de potasio, factor 1 promotor de la insulina, factor nuclear de los hepatocitos, sustrato 1 del receptor de la insulina.
- Reducción de la masa de las células beta del páncreas causada por apoptosis. (Giorgino, *et.al.* 2005)

Otros tipos de diabetes:

Se ubican en este grupo los defectos genéticos en la función de la célula beta con falla secretoria que causan los distintos tipos de MODY; éstos tienen baja frecuencia, herencia dominante e inicio clínico antes de los 25 años. También se incluyen los defectos genéticos en la acción de la insulina, como la insulinoresistencia Tipo A, con mutaciones en el receptor de la insulina, hiperinsulinemia, hiperglicemia, ocasionalmente acantosis nigricans y, en algunas mujeres, virilización y ovario poliquístico. Figuran en esta categoría enfermedades pediátricas como el leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall. Asimismo la diabetes lipotrófica, caracterizada por resistencia insulínica, pérdida del tejido celular subcutáneo y adiposo, hepatoesplenomegalia, hiperlipoproteinemia e hipermetabolismo.

Corresponden, además, a este tipo de diabetes las enfermedades del páncreas exocrino como pancreatitis infecciosa, carcinoma, fibrosis quística, hemocromatosis y otras. Figuran en este listado las endocrinopatías que provocan hiperglicemia, la diabetes inducida por drogas o agentes químicos, infecciones virales que provocan destrucción específica de la célula beta y otras formas infrecuentes de diabetes mediada inmunológicamente, como un síndrome neurológico autoinmune (stiff-man) y la resistencia insulínica Tipo B, con anticuerpos anti-receptor de insulina. Finalmente se incluye otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados a diabetes, como el síndrome de Down, Klinefelter, Turner y otros. (ADA 2010).

Diabetes gestacional

La diabetes gestacional es causada por las hormonas del embarazo o por la escasez de insulina. (Diaz G, *et al.* 2006).

La diabetes gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a los carbohidratos, que aparece y se reconoce por primera vez durante el embarazo. Esta definición incluye pacientes controladas con dieta o con insulina, incluso si la

alteración persiste después del embarazo, lo que no excluye que posiblemente la alteración haya evolucionado antes del mismo y fue sólo en ese momento que se detectó. La gravedad de este tipo de diabetes se relaciona directamente con el grado de disfunción de las células beta del páncreas, por tanto, la diabetes gestacional se traduce como un estado insulinodeficiente que se descubre por la acción antinsulínica de las hormonas gestacionales. (Diaz G, *et al.* 2006).

La diabetes gestacional afecta a cerca de 4% de todas las mujeres embarazadas, alrededor de 135.000 casos anuales reportados en los Estados Unidos (*ADA 2010*).

La diabetes gestacional es de herencia poligénica, es decir, en su origen participan distintos genes de susceptibilidad, además de factores ambientales. El antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2 se considera uno de los factores de riesgo más importantes de diabetes gestacional. Se han realizado diversos estudios con el fin de identificar los genes y las variantes alélicas particulares que se relacionan con este padecimiento. Algunos de los genes que se han estudiado son los vinculados con el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2. (Silva C. 2009)

1.4 Complicaciones y factores que aumentan el riesgo de padecer diabetes.

En la fisiopatología de la microangiopatía diabética (retinopatías, nefropatías y neuropatías) estarían implicadas alteraciones celulares y estructurales, alteraciones en las barreras fisiológicas (hemato-retiniana; glomerular), alteraciones en la matriz extracelular y alteraciones en los diversos mecanismos bioquímicos. (Casanueva F., Vázquez G. 1995).

RETINOPATIA DIABETICA

Las complicaciones oculares de la diabetes y en particular la retinopatía diabética, constituyen la principal causa de ceguera en los sujetos en edad laboral en los países desarrollados. Pueden detectarse manifestaciones retinianas que implican un elevado riesgo de ceguera, incluso en ausencia de síntomas visuales graves, y cuando estos síntomas aparecen, a menudo ya es muy tarde para evitar el daño subyacente. (Casanueva F., Vázquez G. 1995).

NEFROPATIA DIABETICA

El riñón es uno de los principales órganos comprometidos, en fase temprana sirve como factor de predicción para el diagnóstico de la diabetes mellitus (glucosuria y poliuria) y en la fase tardía. Por el deterioro acumulado, lleva al paciente a la insuficiencia renal crónica. La nefropatía diabética constituye la principal causa de insuficiencia renal terminal. Entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el riesgo depende del origen étnico, 5 a 10% de los pacientes de raza blanca la desarrollan, mientras que en los nativos norteamericanos, latinos y afroamericanos la incidencia de insuficiencia renal es del 50% o más. (Kronenberg, *et al* 2009).

En pacientes recién diagnosticados el tamaño de los riñones es claramente aumentado, así como el filtrado glomerular. Ausencia de microalbuminuria persistente es decir albuminuria superior a 20ug/mg, pero inferior a 200ug/mg, referido a los valores de aclaramiento de creatinina, o bien albumina superior a 30mg/24h, pero inferior a 300mg/24h.

La prevención primaria que se recomienda para la nefropatía diabética se basa en 4 objetivos principales:

1. Normalización de los perfiles glucémicos y de los valores de hemoglobina glicosilada.
2. Normalizar la tensión arterial sistémica.
3. Normalizar la presión intraglomerular.
4. Atenuar o provocar una regresión en los elementos de alteración estructural glomerular. (Casanueva F., Vázquez G. 1995) (Kronenberg, *et al* 2009).

NEUROPATIA DIABETICA

La neuropatía diabética es un cuadro heterogéneo que incluye muy diversas disfunciones y cuya aparición podría atribuirse a la propia diabetes mellitus o a factores vinculados con ella. Su forma más común es la polineuropatía simétrica distal, que puede afectar a nervios sensoriales o motores somáticos y nervios del sistema autónomo.

Se acepta que es la complicación tardía más frecuente de la diabetes mellitus, la que más afecta la calidad de vida, con pérdidas de años de vida saludable; además, es el factor más importante en el desarrollo del pie diabético y es uno de los más fuertes datos de predicción de amputación del pie. La neuropatía autónoma aumenta la mortalidad y favorece las arritmias cardíacas y la muerte súbita. (Islas S., Revilla C. 2005)

1.5 Test diagnóstico y control.

En sentido estricto, el diagnóstico de la diabetes es exclusivamente bioquímico y se hace mediante una adecuada determinación de la glucemia. (Figuerola D. 1997).

La diabetes generalmente se diagnostica mediante las bases clínicas, tomando en consideración los síntomas y las complicaciones agudas o crónicas secundarias a los niveles de glucosa sanguínea elevados. (Casanueva F., Vázquez G. 1995).

En apoyo al diagnóstico a través de las manifestaciones clínicas de la enfermedad se han aplicado diversas pruebas de laboratorio para confirmarlo o descartarlo, así como para vigilar adecuadamente los resultados del tratamiento y conocer las condiciones del paciente diabético de lo cual depende su pronóstico y calidad de vida. Es de suma importancia conocer la utilidad y limitaciones de cada una de las pruebas para la adecuada indicación e interpretación. (Islas S., Revilla C. 2005).

1.5.1 Determinación de glucosa en ayunas:

La determinación de la glicemia en ayunas es un método fiable y ampliamente aceptado para el diagnóstico de la diabetes mellitus, es útil aunque requiere de sucesivos controles y confirmaciones, ya que su valor es importante al intentar juzgar cambios agudos en la compensación del diabético, y esta se ve afectada fácilmente por cambios en la dieta pudiendo confundir el diagnóstico en relación al grado de control metabólico. (Pérez M. *et al* 2002). Su preponderancia se debe a diversas ventajas sobre otros métodos: en primer lugar, no sufre variaciones importantes por causa de la edad o de la actividad física, y únicamente se ve influida de forma mínima por el valor calórico de la ingesta reciente; en segundo lugar, las condiciones y requisitos para su realización son fácilmente estandarizable. (Martínez J. 2008).

Esta prueba precisa un periodo previo de ayuno no menor de 8 horas y no mayor de 16 horas. En pacientes asintomáticos o con escasos síntomas, es conveniente

demostrar una glucemia en suero venoso superior a 140mg/dl en dos ocasiones antes de dar por definitivo el diagnóstico de diabetes. (Alayón A, *et al.* 2008).

Los niveles de glucemia basal no cumplen los criterios de diabetes pero son lo suficientemente altos como para que no puedan considerarse normales (glucemia basal < 126 mg/dl pero \geq 110 (100) mg/dl). ADA desde 2003 baja el punto de corte para el estado de normalidad de 110 a 100 mg/dl, la OMS y otras organizaciones siguen manteniendo el punto de corte en 110 mg/dl.

1.5.2 Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

Es el método más sensible para diagnosticar la diabetes mellitus. Debe practicarse cuando se hayan detectado repetidamente glucemias plasmáticas superiores a 115mg/dl e inferiores a 140mg/dl. Ha sido aceptada la dosis de 75g de glucosa pura anhidra para adultos, y 1,75g/Kg para niños. El TTOG debe llevarse a cabo por la mañana, tras un ayuno de 10 a 16 horas. Las muestras son recogidas a los 30, 60 y 120 minutos; en casos de gestación, el TTOG se realiza con 100g de glucosa y la recogida de muestras se realiza a los 60, 120 y 180 minutos, tras la ingesta de la glucosa. (Casanueva F., Vázquez G. 1995).

No debe llevarse a cabo en situaciones de estrés médico, quirúrgico e ingesta de fármacos; pues pueden influir adversamente en la tolerancia a la glucosa. Uno de los problemas con el TTOG es su reproducibilidad. El criterio mayor para el diagnóstico es obtener una glucemia \geq 140 y < 199 mg/dl a las 2 horas. Para incrementar la especificidad, se recomienda además la valoración de la glucemia a los 30, 60 y 90 minutos (Rohlfing E. *et al.* 2001).

Durante la gestación, los valores glucémicos basales son fisiológicamente más bajos que en situación de no gestación por un importante efecto de escape transplacentario de la glucosa materna hacia el compartimento fetal, mientras que se incrementa la hiperglucemia inducida por la ingesta. (Casanueva F., Vázquez G. 1995).

1.5.3 Fructosamina

La albúmina se encuentra en mayor concentración. Reaccionan con la glucosa para formar almidinas, que por un re arreglo de Amadori forman una cetoamina. La concentración de la albúmina glicosilada puede utilizarse como una medición de control glucémico a largo plazo. El periodo que mide es el de vida media de la albúmina en circulación, que es de 19 días, por lo que brinda información de la condición glucémica de las dos a cuatro semanas precedentes. A esta prueba se le conoce comúnmente como determinación de fructosamina y aun cuando la fructosamina es el nombre genérico para el producto proteína-cetoamina, debe referirse estrictamente como un análisis de proteína glicosilada.

Las determinaciones se pueden realizar por métodos colorimétricos, cromatografía de afinidad, métodos cinéticos e inmunoanálisis. Esta determinación se basa en la capacidad de las fructosaminas para actuar como agentes reductores en solución alcalina, distinguible de glucosa y otros agentes reductores. El principio de esta prueba es sencillo: al suero se le adiciona amortiguador de carbonatos de pH 10.35 con nitroazul de tetrazolio, el cual se reduce a formazán, una sustancia que absorbe a 550nm; los valores son 2.1 a 2.8 mmol/L. En la actualidad esta determinación se lleva a cabo en forma automatizada en los analizadores que se encuentran en el mercado. (Islas S. , Revilla C. 2005).

2. HEMOGLOBINA GLICOSILADA

2.1 Generalidades

La hemoglobina glicosilada o glicada con sus siglas HbA1c, es una técnica que se basa en la interacción de antígeno y anticuerpo para su determinación directa en sangre total, da una retrospectiva de los niveles de glucosa y es considerado el mejor indicador de control en los pacientes diabéticos del tipo 1, 2, debido a que el contacto estrecho de la hemoglobina con glucosa y otros sacáridos dentro de los eritrocitos provoca la formación de aductos estables de la hemoglobina por modificaciones post-transduccionales. (Rojano. *et al.* 2007). La velocidad de formación de la HbA1c es directamente proporcional a la concentración ambiente de glucosa. (Figuerola D. 1997).

La hemoglobina glicosilada es una proteína que transporta el oxígeno dentro de los glóbulos rojos que se forma por la unión de la hemoglobina con la glucosa, es un producto de glicosilación no enzimática, donde la molécula de glucosa se une a la valina N-terminal de cada cadena β de la hemoglobina, dependiendo de las concentraciones crónicas del glúcido, es decir, a mayor cantidad de glucosa por mayor tiempo, más cantidad de hemoglobina glicosilada. (Rohlfing C, *et al.* 2001)

Virtualmente toda la hemoglobina en circulación está contenida en el eritrocito, el cual tiene un promedio de vida de 120 días. Durante la vida del eritrocito y debido a la permeabilidad de su membrana a la glucosa, la hemoglobina se incuba con la glucosa sanguínea. Como ésta es una sustancia reactiva, el resultado es la glicosilación de los sitios respectivos de los aminoácidos hemoglobínicos. Si se toma en cuenta el promedio de vida del eritrocito, predominan aquellos que tienen entre 30 y 90 días de vida y como la glicosilación depende de la concentración integrada de la glucosa en el tiempo, la información que proporciona la medición de hemoglobina glicosilada es el valor integrado de las ocho a doce semanas, para evitar las oscilaciones bruscas motivadas por el ayuno y al horario de la toma de la muestra. Teóricamente, cuatro determinaciones trimestrales de

hemoglobina glicosilada ofrecen una visión mucho más amplia que un sin número de mediciones de glicemia. (López *et al*, 199, Islas S., Revilla C. 2005)

Se han desarrollado muchos métodos diferentes para la determinación de rutina de la hemoglobina glicosilada en los laboratorios de análisis clínicos. Los métodos difieren considerablemente en lo que se refiere a los componentes glicosilados medidos, interferencias y rango considerado no diabético. (Islas S., Revilla C. 2005)

Este examen se utiliza para medir el control de la glucosa sanguínea en un período prolongado en individuos con diabetes. En general, cuanto más alto sea el nivel de hemoglobina glicosilada, mayor será el riesgo para el paciente de desarrollar complicaciones de la diabetes (enfermedad ocular, enfermedad renal, enfermedad cardíaca y accidente cerebro vascular). (Lacle A. 2004)

El papel de la hemoglobina glicosilada resulta de gran utilidad en la monitorización del tratamiento de la diabetes mellitus y su papel en el diagnóstico de la misma ha sido objeto de debate en numerosas ocasiones. El diagnóstico de diabetes debe establecerse en cifras de glucemia que se asocien con el desarrollo de complicaciones micros vasculares específicos. Los productos finales de glucosilación avanzada constituyen un factor patogénico importante (aunque probablemente no único) en las complicaciones metadiabéticas (retinopatías, nefropatías y neuropatías). No deberíamos "etiquetar" como diabéticos a personas que a pesar de cifras de glucemia discretamente elevadas mantienen niveles de hemoglobina glicosilada normales (Pérez U. *et al* 2002).

La aplicación del test de hemoglobina glicosilada permite obtener una visión no actual, sino retrospectiva del control glucémico del paciente diabético, ofreciéndonos como ventajas una determinación objetiva, ya que su importancia es creciente, puesto que mantener sus valores dentro de la normalidad constituye un objetivo a alcanzar en el tratamiento del paciente diabético. (López *et al*, 1997)

Sin embargo, existe evidencia científica que correlaciona las complicaciones a largo plazo con los niveles elevados de hemoglobina glicosilada y el control de la

diabetes mellitus. La hemoglobina glicosilada es la mejor prueba disponible que refleja el control glucémico del paciente diabético. Esta prueba ha permitido estratificar a los pacientes en categorías de riesgo para desarrollar complicaciones microvasculares, por lo que sirve para evaluar y pronosticar el futuro de los pacientes. La hemoglobina glicosilada puede ayudar a intensificar a tiempo la terapia de control de la diabetes mellitus (control glucémico), así como a identificar los casos que requieran atención especial (enfoque de riesgo) (Lacle A *et al* 2004).

Se ha demostrado que es necesario realizar la hemoglobina glicosilada para valorar la calidad del control metabólico, sobre todo en pacientes que manejan glicemias en ayunas con valores menores a 180 mg/dl. (Álvarez J. *et al* 2002)

Sin embargo en enero 2010 la ADA, basándose en un comité de expertos, admite como cuarto criterio diagnóstico de diabetes mellitus la Hb A1c. De este modo una Hb A1c $\geq 6,5$ % estimada en un laboratorio que utilice el método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado al Diabetes Control and Complications Trial (DDCT), y al igual que ocurre con las otras determinaciones, repetida en una segunda ocasión en los días siguientes, es diagnóstica de diabetes.

2.2 Principio del método

La hemoglobina glicosilada es un ensayo turbidimétrico para la cuantificación de la misma en sangre total humana. La concentración de hemoglobina glicosilada se expresa como el porcentaje de concentración de hemoglobina sobre la hemoglobina total (THb) de la muestra (Alayón A, *et al.* 2008).

La molécula de hemoglobina liberada como consecuencia de lisis de los hematies, es hidrolizada por acción de una proteasa, y los derivados de hemoglobina resultantes se convierten en hematina alcalina, que presenta una absorción a 600 nm.

La HbA_{1c} se mide utilizando un método de inhibición de la aglutinación de partículas de látex. Las partículas de látex recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-HbA_{1c} compiten con la HbA_{1c} de la muestra cuando se mezclan con un reactivo constituido por partículas de polímero sensibilizadas con haptenos de HbA_{1c}. La presencia de HbA_{1c} en la muestra inhibe la aglutinación de las partículas de látex. El grado de aglutinación de las partículas es indirectamente proporcional a la concentración de HbA_{1c} de la muestra y puede cuantificarse por comparación con un calibrador de concentración desconocida. (Alayón A, *et al.* 2008)

La cuantificación de hemoglobina glicosilada se basa en la proporción o porcentaje total de hemoglobina que ha sido glicosilado, por lo que es una medida relativa que hace necesario utilizar una metodología reproducible y llevar a cabo todas las determinaciones confiables y precisas. Su utilidad clínica radica en que permite vigilar las condiciones del paciente en las ocho semanas precedentes bajo condiciones de vida reales y se ha utilizado para discriminar el diagnóstico de diabetes. Es un criterio de la calidad del control de la diabetes, la cual brinda la posibilidad de conocer los efectos de los diferentes tratamientos; asimismo, se ha utilizado para realizar estudios de relación de glucosa sanguínea y desarrollo de las complicaciones de la diabetes. (Rojano R, *et al.* 2007)

El fundamento de esta determinación radica en el hecho de que se ha demostrado por cromatografía de intercambio catiónico que una fracción de la hemoglobina se encuentra en fase móvil antes que la fracción principal (A [HbA]). Bioquímicamente tiene una composición de aminoácidos idéntica a la hemoglobina A(HbA), con la única diferencia de que se apropia una glucosa unida al grupo amino de la valina terminal de las cadenas beta. Esta fracción esta a su vez compuesta por tres subfracciones, Hb A_{1a}, Hb A_{1b} y Hb A_{1c}. El componente que se encuentra en mayor porcentaje es la Hb A_{1c}, que alcanza un valor de 60 a 80%. Se ha demostrado que la fracción A_{1c} es la menos afectada por la adición de diversas sustancias, como narcóticos, plomo y alcohol, y es más resistente a factores como temperatura, por lo que su determinación se considera como la más confiable (Islas S., Revilla C. 2005)

Se ha establecido que el valor normal de hemoglobina glicosilada A_{1c} es de 3 a 6% y que el de HbA₁ es de 5 a 8 %; en términos absolutos, los valores de HbA₁ son 1 a 2 % superiores a los de HbA_{1c} y un 1% de cambio de los niveles de la HbA_{1c} o de la HbA₁ corresponde a un cambio en el promedio de la glucosa sanguínea de 35mg/100ml(1.9mmol/L). Si se considera que los niveles de glucosa tienden a aumentar con la edad aun en los individuos no diabéticos, los valores de HbA_{1c} de 8 a 9% en los pacientes de edad avanzada pueden relacionarse con un nivel aceptable de control. (Alayón A, *et al.* 2008)

2.3 Ventajas y desventajas

Las ventajas que ofrece la determinación de la hemoglobina glicosilada son varias: es un criterio de la calidad de control de diabetes mellitus, una determinación objetiva, y reduce el control a un único número. Su importancia es creciente, puesto que mantiene sus valores dentro de la normalidad, constituye un objetivo a alcanzar en el tratamiento del paciente diabético. (López *et al.*, 1997)

La medición de la hemoglobina glicosilada es fundamental en la atención a la diabetes. Es la medida que sirve a los profesionales para relacionar el control de la glucosa en sangre con el riesgo de complicaciones, como lesiones oculares o insuficiencia renal. Sin embargo, la falta de estandarización de los métodos utilizados para medir la hemoglobina glicosilada provoca amplias variaciones entre los resultados y es una de las limitaciones actuales para el uso eficaz de los resultados de la hemoglobina glicosilada como indicadores del riesgo de una persona de desarrollar dichas complicaciones.

El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ha demostrado que la normalización de la glucemia en pacientes tipo 2 reduce el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares. Se estableció que cada descenso de un 1% de la HbA_{1c} se asocia a una reducción de al menos un 30% del riesgo a padecer complicaciones microvasculares en 10 años. (Murillo S. *et al.* 2009)

Es importante señalar que una de las desventajas de la determinación de este parámetro bioquímico es que los valores de referencia difieren sustancialmente con el laboratorio y la metodología (Islas S., Revilla C. 2005)

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio fue realizado en los hospitales Isidro Ayora y Manuel Ignacio Monteros durante el período Agosto 2009 – Febrero 2010 donde se obtuvo una muestra de 390 pacientes diabéticos mayores de 22 años usuarios del servicio de consulta externa.

Los pacientes seleccionados para este estudio fueron únicamente las personas diabéticas, tomando como criterio de inclusión que los pacientes aceptaran participar en el estudio con un rango de edad mayor de 22 años. Las mujeres embarazadas fueron tomadas como la única restricción para el análisis de dicho estudio, debido a que pertenecen a otro tipo de diabetes.

El instrumento de trabajo fue una encuesta en la cual se recolecto información como edad, género, peso, índice de masa corporal, actividad física y datos clínicos que incluyo tipo de enfermedad, enfermedades asociadas y antecedentes familiares de diabetes mellitus (Anexo 1). Siendo las variables analizadas:

Sexo: considerada como variable categórica, como las características género y fenotípicas de hombres y mujeres; su indicador observacional descriptivo y su escala (M) masculino, (F) femenino.

Edad: concebida en años cumplidos, como una variable numérica, indicador fecha de nacimiento y su escala 23-44, 45-64 y mayor a 65 años.

Índice de masa corporal (IMC): resultado de la formula peso/talla (Kg/m²), siendo una variable numérica continua, cuyos rangos representa entre 18-25 normal, 25-30 sobrepeso, mayor de 30 obesidad.

Glucosa en ayunas: valor de azúcar en sangre venosa sin anticoagulante recolectada en pacientes con ayuno de 8 a 12 horas, sometida a centrifugación para finalmente separar el suero sanguíneo utilizado para el análisis respectivo

en el equipo HITACHI 902 con un rango de 70 a 105 mg/dl normal y mayor a 105mg/dl anormal.

Hemoglobina glicosilada: valor porcentual de hemoglobina saturada con glucosa, recolectada de sangre venosa con anticoagulante EDTA a cada uno de los pacientes en estado de ayuno, sometida a preparación hemolítica, determinada con el Kit Tina-quant HBA1c de Roche/Hitachi en el equipo HITACHI 902 con una escala de 2,8 a 6%.

Los datos fueron analizados estadísticamente, usando el software libre R versión 2.11.1, mediante la prueba de significación de correlación, y gráficas de dispersión para representar la correlación de los datos, a través de las variables analizadas (sexo, edad, IMC, hemoglobina glicosilada y glucosa).



Venopunción



Muestra con EDTA



Preparación Dilución HbA1c
Centrifugación



HITACHI 902.



Muestra sin Anticoagulante



Separación de suero

Fotografía 1: Proceso y análisis de las muestras en estudio

RESULTADOS:

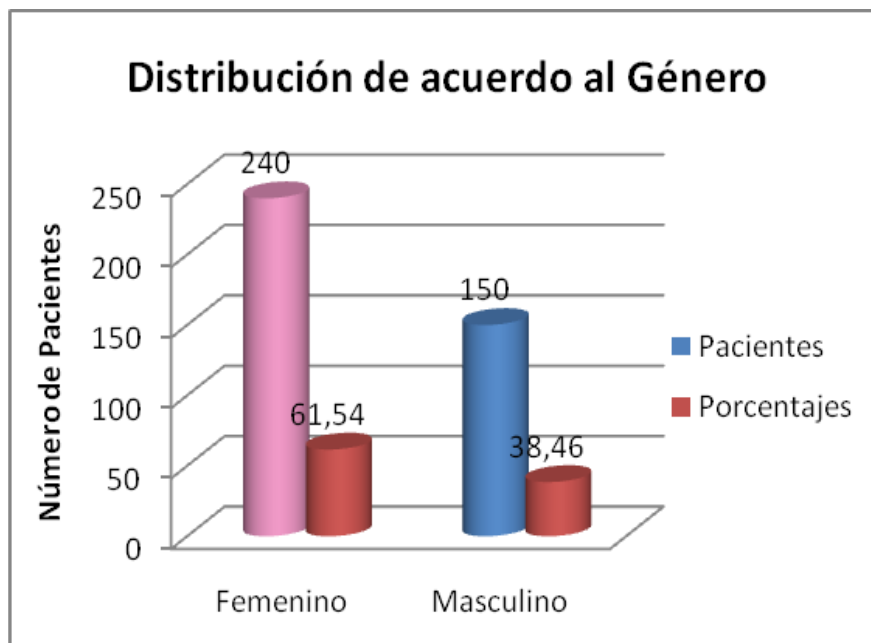
Del total de pacientes estudiados (390) se determinó que 240 pertenecen al género femenino y corresponden a un porcentaje del 61,54%, seguido por el género masculino 150 con un 38,46%.

Tabla 1.

Distribución de pacientes de acuerdo al Género.

Genero	Frecuencia(n)	Porcentaje (%)
Femenino	240	61.54
Masculino	150	38.46

Tabla 1. Representa la frecuencia según el género clasificados así en masculino y femenino respectivamente.



Grafica 1: Cada barra representa el número de pacientes masculinos (150), femeninos (240) de la población total estudiada.

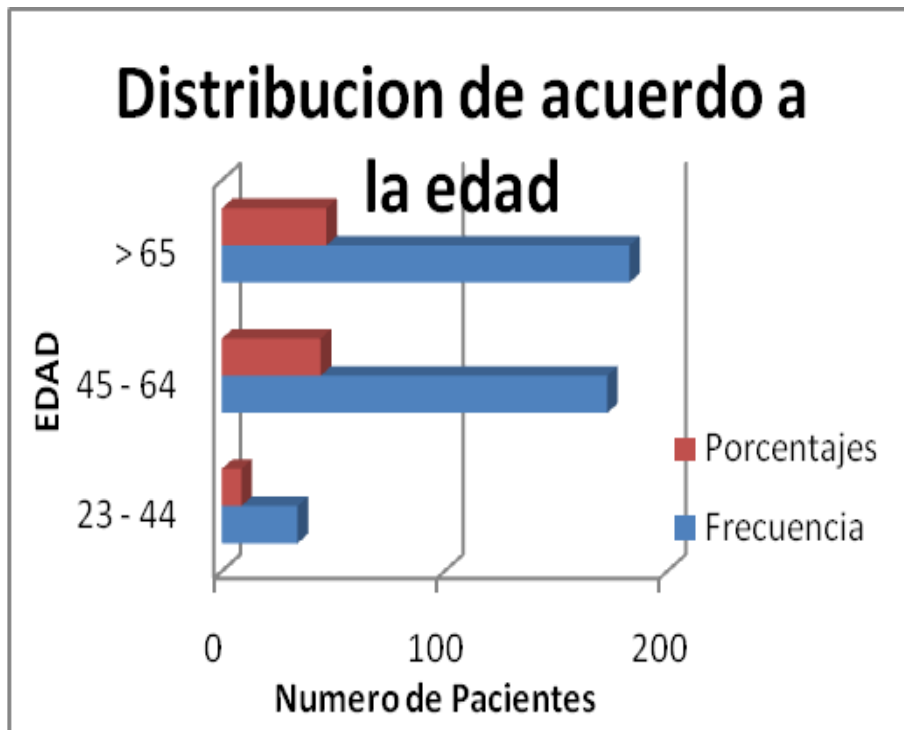
Tabla 2.

Del universo analizado, se muestran las frecuencias y porcentajes de acuerdo a los rangos de edad

Edad (años)	Frecuencia(n)	Porcentaje (%)
23 – 44	34	8.72
45 – 64	173	44,36
> 65	183	46,92

Tabla 2. Distribución de los pacientes de acuerdo con su edad.

En los pacientes con síndrome metabólico estudiados, la media de edad fue de 62,18 años con un rango de edades de 23 a 93 años, predominando los pacientes de edad avanzada.



Grafica 2: Cada barra representa el número de pacientes por rango de edades.

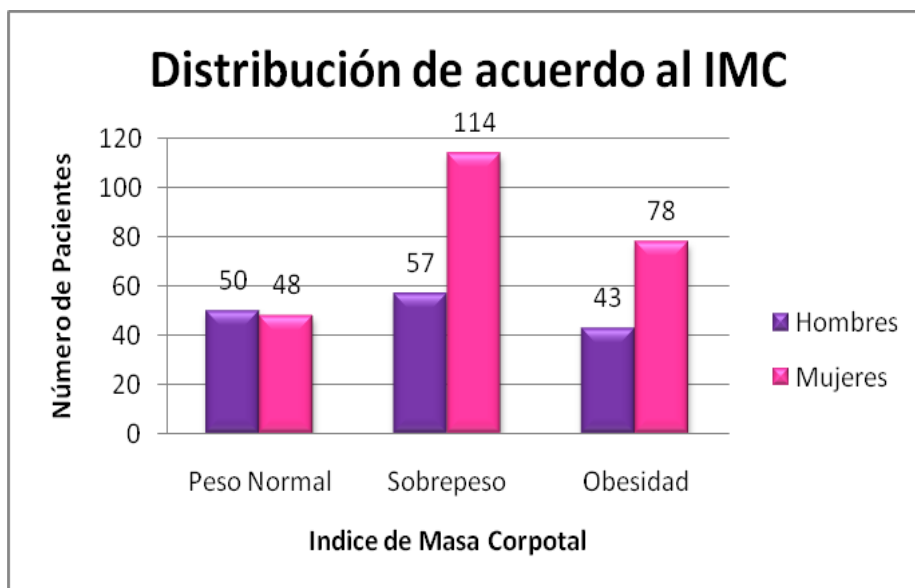
Tabla 3

Distribución de los pacientes de acuerdo al IMC

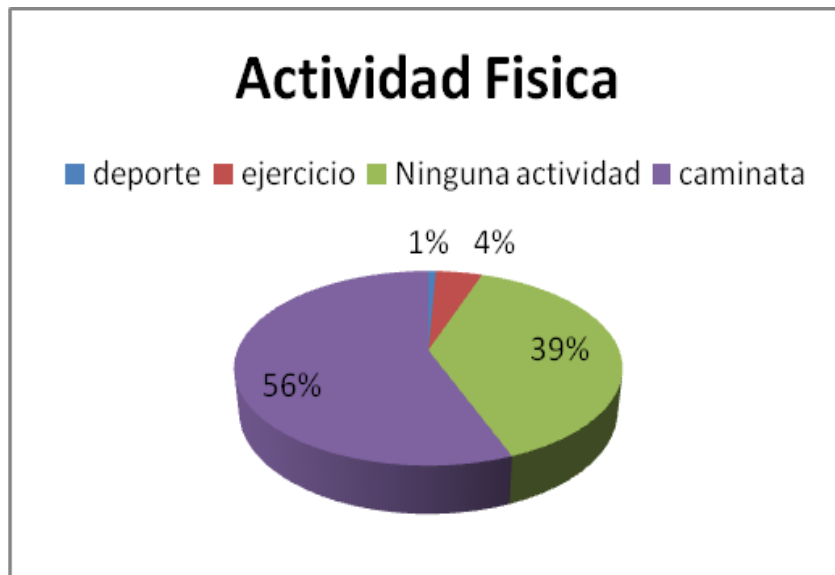
IMC Kg/m²	Peso normal IMC 20-25	Sobrepeso IMC 25-30	Obesidad IMC mayor 30
# Pac	98	171	121
M	50	57	43
F	48	114	71

Tabla 3. Representa los valores en peso normal, sobre peso y obesidad de los pacientes en estudio.

La mayor parte 171 (43.84%) de los pacientes con diabetes mellitus tuvieron índice de masa corporal (IMC) mayor de 25 y la obesidad tomada como IMC mayor de 30 fue menos frecuente en estos pacientes, sin embargo podemos recalcar que se observó la presencia de un buen control en individuos de peso normal. En relación a la obesidad fue más frecuente en el sexo femenino.



Grafica 3: Índice de masa corporal. Obesidad tomada como IMC >30 kg/m² y sobrepeso como IMC entre 25 y 30 kg/m²



Grafica 4: Representa el número de pacientes que realizan actividad física. Cada porción de la grafica indica las actividades tanto: deporte (voleibol), ejercicio (pacientes que pertenecen al club de diabéticos), caminata (en un periodo de 30 a 60 min de dos a tres veces por semana)

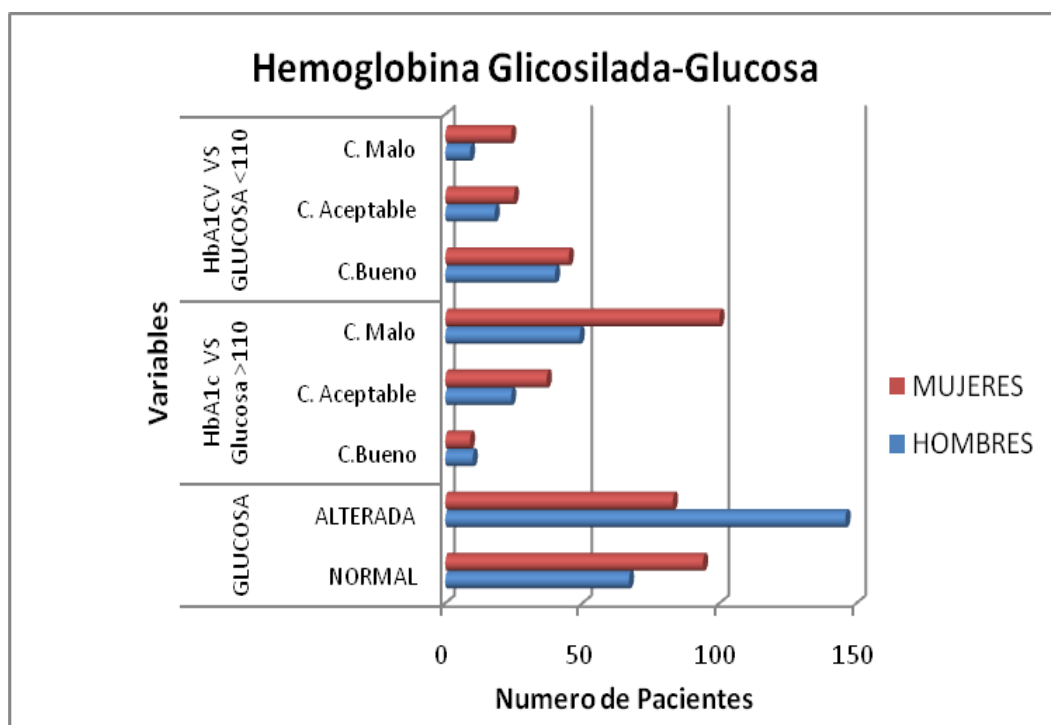
El estilo de vida de los pacientes con síndrome metabólico demuestra sedentarismo en 151 pacientes (38,71%).

Tabla 4.

De acuerdo con las recomendaciones vigentes y con base a los niveles de hemoglobina glicosilada, los pacientes se clasificaron en control glucémico: **bueno** ($\leq 6\%$), **aceptable** (entre 6 y 7 %), y **malo** (mayor a 7%). (Alayón A. 2008)

Sexo	Glucosa mg/dl		HbA1c vs Glucosa >110mg/dl			HbA1c vs Glucosa <110mg/dl		
	Normal 70-110	Alterado >110	C. Bueno	C. Aceptable	C. Malo	C. Bueno	C. Aceptable	C. Malo
M	67 ± 17	146 ± 65	10	24	49	40	18	9
F	94 ±15	83 ±77	9	37	100	45	25	24

Tabla 4. Representa el parámetro de control: bueno, aceptable, malo de los valores de glicemia y hemoglobina glicosilada, de acuerdo al número de pacientes según el género.



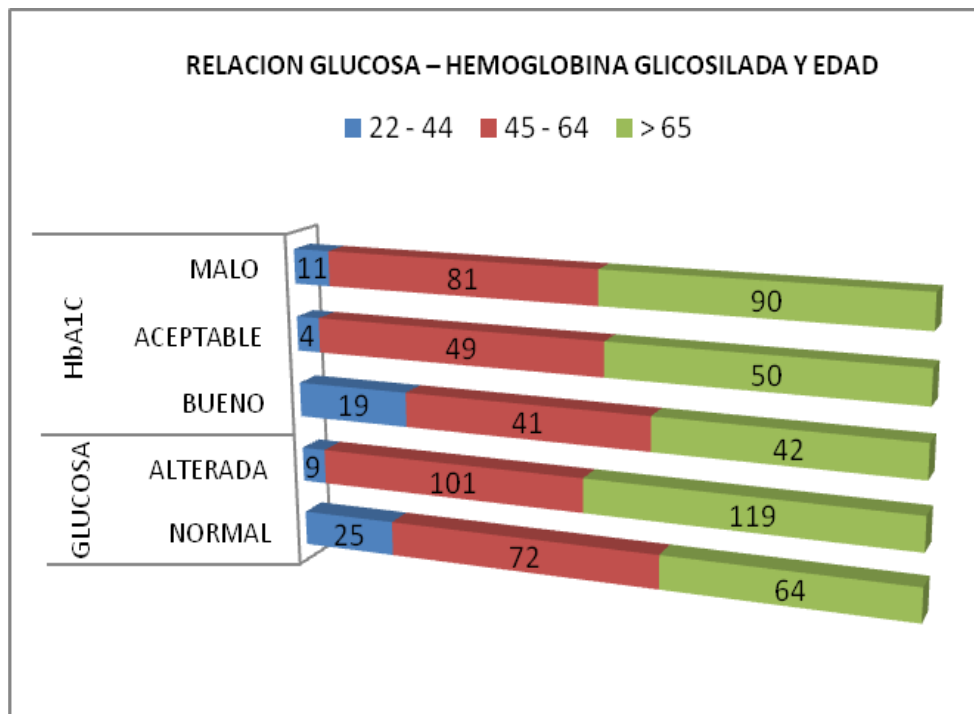
Grafica 5. Describe el número de pacientes de acuerdo al género y su control metabólico de las variables mencionadas.

Tabla 5.

Distribución del número de pacientes de acuerdo a los valores de glucosa y hemoglobina glicosilada relacionados con la edad

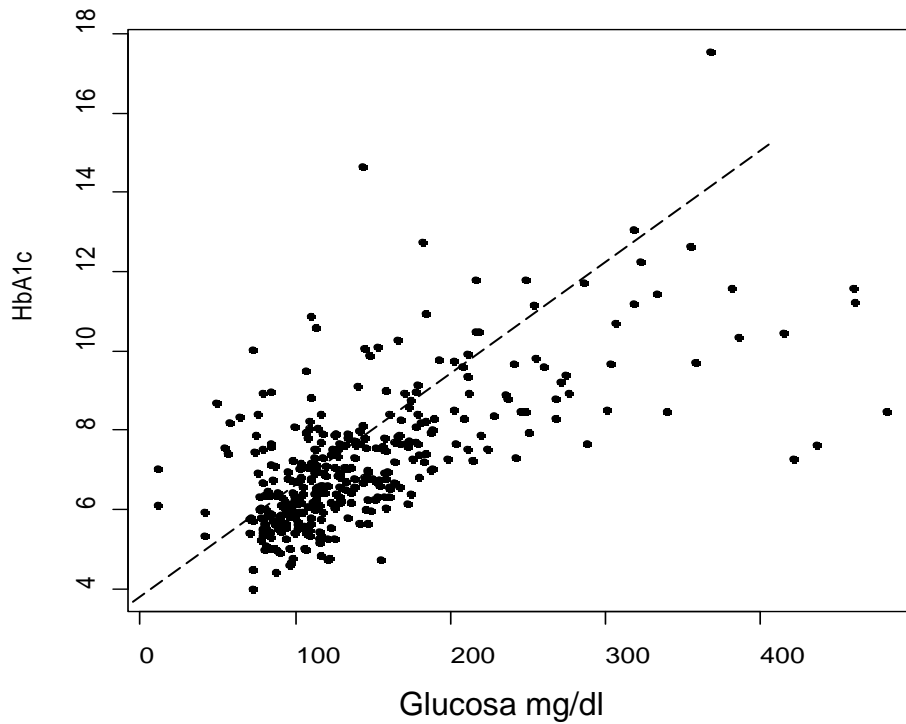
EDAD	Glucosa (mg/dl)		HbA1c vs Glucosa >110mg/dl		
	Normal	Alterado	C. Bueno	C. Aceptable	C. Malo
22-44 años	25	9	19	4	11
45-64 años	72	101	41	49	81
> 65 años	64	119	42	43	90

Tabla 5. Describe el grupo etario de pacientes y su control metabólico de glucosa y hemoglobina glicosilada.



Grafica 6. Describe el grupo etario de pacientes con relación a su control metabólico de glucosa y hemoglobina glicosilada.

CORRELACIÓN GLUCOSA – HEMOGLOBINA GLICOSILADA



Grafica 7: Correlación de valores correspondientes entre hemoglobina glicosilada y glucosa; $p\text{-value} < 2.2e-16$, que indica que un valor de $p < 5$ representa una buena correlación según el programa R utilizado, por lo que en nuestro estudio $r=0,65$ es un valor representativo para determinar la buena correlación entre ambas variables (hemoglobina glicosilada y glucosa)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo se analizó y cuantificó los niveles de hemoglobina glicosilada y glicemia en pacientes diabéticos tipo 2, esto basándonos en estudios relacionados con el tema, dado que para la asistencia médica de los pacientes diabéticos se requiere de un examen de laboratorio que tenga alto valor predictivo, lo cual se realiza mediante la aplicación de estas pruebas que han demostrado ser un parámetro de control metabólico de dichos pacientes. En el grafico 1 correspondiente a la distribución de pacientes según el sexo, se observa un aspecto especialmente llamativo que, al menos en esta muestra, la mayoría estaba conformada por mujeres, lo cual coincide con las estadísticas proporcionadas por los diversos sistemas de información que existen en el sector de la salud, las cuales reflejan que la enfermedad tiene mayor incidencia y prevalencia en el género femenino. (Samaniego R. 2006)

De acuerdo con Kronenberg, *et al.* 2009. varios estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de diabetes y, presumiblemente de resistencia a la insulina aumenta conforme lo hace el contenido de grasa, lo que implica que la cantidad de grasa absoluta del cuerpo tiene un efecto en la sensibilidad a la insulina en unos amplios límites. No obstante la adiposidad central (intrabdominal) tiene una relación más estrecha con la resistencia a la insulina y con otro número de variables metabólicas, entre las que se encuentran la glicemia y la concentración total de insulina colesterol total y triglicéridos, y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que con la adiposidad total. Por lo que consideramos al sexo femenino con mayor predisposición a padecer diabetes mellitus tipo 2 debido a que las mujeres en relación a los hombres poseen mayor cantidad de grasa corporal siendo este el mayor factor de riesgo a adquirir dicha enfermedad seguida de otros factores tales como el sedentarismo, cambios hormonales y el estrés.

De acuerdo a la muestra de nuestro estudio en la ciudad de Loja (2009), y como se observa en el tabla 2 correspondiente a la distribución de los pacientes por grupos de edades, el mayor número de pacientes se encontraron entre 46 y 65

años de edad respectivamente con una media de 62.18 años, datos que concuerdan con investigaciones realizadas en las que mencionan la edad como uno de los factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2, ya que la incidencia de esta enfermedad alcanza un máximo en los grupos de edad más avanzada. Este aumento de la prevalencia con la edad se atribuye a la paulatina disminución de la secreción de las células β pancreáticas y al aumento de la resistencia periférica a la insulina. (Goday A. 2002)

Correspondiente al índice de masa corporal como se muestra en la grafica 3, los pacientes analizados pertenecen a un grupo heterogéneo donde una tercera parte son delgados, es decir poseen un índice de masa corporal entre 20 y 25 razón por lo se sugiere una deficiencia en la secreción de insulina. El resto de la población tiene sobrepeso (43.84%) y obesidad (31.02%) lo que quiere decir que existe un aumento de la masa grasa corporal total, provoca una interferencia del equilibrio entre la producción y liberación endógena de insulina y su sensibilidad en los tejidos periféricos, características clínicas propias del síndrome metabólico. (Alayón A, *et al.* 2008). Hoy en día conocemos que las personas con sobrepeso y obesidad e intolerancia a la glucosa tienen un riesgo elevado para desarrollar diabetes mellitus tipo 2. (Torrades S. 2006).

El conocimiento del sobre peso y la obesidad como factores de riesgo permite desarrollar actividades preventivas, con el fin de modificar el estilo de vida en la población y de ese modo disminuir las tasas de la enfermedad y de sus complicaciones. (García F. 2007). La presencia de la obesidad en cualquier momento de la historia natural de la diabetes es altamente desfavorable ya que aumenta la resistencia insulínica y las exigencias al páncreas, lo cual se convierte en un antecedente importante del mal manejo de la enfermedad. (Alayón A. *et al.* 2008)

La actividad física y un programa de ejercicio moderado permiten bajar el nivel de azúcar en la sangre, presión arterial, el nivel de colesterol malo (LDL) y aumentar el nivel de colesterol bueno (HDL). Mejorar la capacidad del cuerpo para usar la insulina reduciendo así el riesgo de padecer una enfermedad del corazón y de

sufrir un derrame cerebral, bajar de peso y reducir la cantidad de grasa corporal, por lo que el ejercicio regular resulta una mejora diaria en el control de la glucosa y, por lo tanto una disminución en la hemoglobina glicosilada. A largo plazo la actividad física practicada podría prevenir, demorar o corregir el desarrollo de los cambios fisiológicos o bioquímicos que ocurren con una vida sedentaria y que están asociadas con un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa y de diabetes tipo 2, mejora el transporte de glucosa muscular, esto se revierte rápidamente una vez finalizado el ejercicio, pero es reemplazado por incremento en la sensibilidad a la insulina en el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno. Durante el ejercicio, la cantidad de glucosa producida por la gluconeogénesis iguala la cantidad requerida por el aumento de los requerimientos fisiológicos de otros sistemas (ej: sistema nervioso central y sistema cardiovascular). Como resultado, la glucemia puede estar estable o un poco elevada en ejercicios de hasta 1-2min, sin ingesta de comida. Con ejercicio prolongado de moderada a alta intensidad de más de 60-90 min de duración, la glucemia tiende a disminuir como consecuencia de la salida de glucosa hepática, luego de la pérdida de las reservas hepáticas de glucógeno. (Patiño F, *et al.* 2009.) En nuestro estudio los datos registrados indican que el 61,3% de pacientes realizan o llevan un programa de ejercicio continuo, y el 38,7% representa la inactividad física o sedentarismo, tal como se muestra en la grafica 4. Por lo tanto el realizar una actividad física constante es de gran importancia ya que constituye una herramienta terapéutica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. (Aguilar C. *et al.* 2007)

La determinación única de la glucemia venosa en ayunas, aun cuando es útil, requiere de sucesivos controles y confirmaciones, y se ve afectada fácilmente por cambios en la dieta y puede confundir el diagnóstico sobre el grado de control metabólico, sin embargo, su valor es importante al intentar juzgar cambios agudos en la compensación de la diabetes. (López 1997), Basarse en la determinación de glucemia en ayunas en los pacientes diabéticos, cada vez que acuden a sus citas control con el fin de monitorear su control glucémico, no es confiable. (Lacle A. *et al* 2004). Los valores obtenidos muestran que en la mayoría de pacientes los niveles glucémicos son mayores al rango permisible (70-110mg/dl), con el valor medio que oscila en 140.3mg/dl, un nivel considerado por encima de los rangos

establecidos por la Federación Mexicana de Diabetes 2010, la cual señala que el rango normal es de 70 a 100mg/dl; López J, *et al.* 1997, afirma que la escasa utilidad que tiene la medición de glucemia venosa en ayunas no es suficiente por lo que es necesario contrastar con la hemoglobina glicosilada para detectar a los pacientes con compensación inadecuada.

Dada la importancia de la glicosilación excesiva de las proteínas en el origen y desarrollo de las complicaciones diabéticas algunos autores sugieren una estrategia diagnóstica alternativa que combina la determinación de glucosa basal y hemoglobina glicosilada. (Pérez *et al.* 2002). La determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c) es, por lo tanto, mandatorio e imprescindible.

Por lo antes expuesto parece lógico planear la necesidad de introducir la determinación de la hemoglobina glicosilada y fracción A1c en la asistencia del paciente diabético, sin menospreciar el valor que tiene la medición de glicemia en ayunas. (López. 1997)

La Asociación Americana de Diabetes 2010 enfatiza la importancia de asumir la determinación de la hemoglobina glicosilada como cuarto criterio de diagnóstico y para el control de las personas con esta enfermedad tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la diabetes mellitus tipo 2, por lo que en nuestro estudio la determinación de esta prueba permitió determinar el control metabólico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La hemoglobina glicosilada es útil para el seguimiento en el tratamiento de diabetes mellitus favoreciendo un mejor control y cuidado médico, sobre todo en un nivel de atención primaria, en donde se controla la gran mayoría de los pacientes. Así, aquellos que sobrepasen el nivel del 8% deberían ser sometidos a una terapia más intensiva, en procura de lograr beneficios hasta en más del 25-40%. (Lacle Murray A.2004), al comparar con nuestro estudio realizado, el valor medio de hemoglobina glicosilada obtenido fue de 7,4%, siendo este valor considerado aceptable para los pacientes diabéticos diagnosticados. Los pacientes cuyo resultado del análisis clínico superaron al valor medio se

consideraron no aceptables debido a que pertenecen al grupo de control metabólico malo.

De acuerdo a la distribución de los valores de hemoglobina glicosilada y glicemia observada en la tabla 4. El 58.72% representa al grupo de pacientes que tienen valores de glicemia mayor a 110mg/dl, y el 41,28% corresponden al grupo de pacientes con glicemia menor a 110mg/dl. Esto de acuerdo con las recomendaciones vigentes y con base a los niveles de hemoglobina glicosilada los pacientes se clasificaron en control glucémico: bueno (cuando la hemoglobina glicosilada es menor o igual al 6%), aceptable valores entre 6 y 7% y malo (mayor a 7%). Tal como se muestra en los resultados de la tabla 4 el porcentaje de pacientes correspondientes al control bueno 26,15%, aceptable 24,2% y control malo 49,23%. Esto sumado a las consecuencias directas de los niveles glucémicos, la diabetes supone un elevado riesgo cardiovascular. (Alayón A. *et al.* 2008.)

Cabe recalcar que existieron pacientes que presentaron niveles de glucosa normal y hemoglobina concentrada debido al mal manejo del tratamiento y mal control de la enfermedad en dichos pacientes. Analizando por un lado, los pacientes permanecen con el convencimiento de que la única meta importante es el nivel de glicemia y se atienden únicamente a él, y por el otro lado las entidades sanitarias focalizan la evaluación de sus intervenciones en metas de control glucémico llamadas hemoglobina glicosilada, glicemia en ayunas, postprandial o combinación de ambas. Lo anterior pone de manifiesto que en muchos o en la mayoría de casos el énfasis de los programas de control y seguimiento de los pacientes con diabetes está enfocado en mantener la glicemia y hemoglobina glicosilada en valores normales o cercanos a la normalidad. (Alayón A. *et al.* 2008.)

La determinación de hemoglobina glicosilada, como índice integrador de los niveles glucémicos resulta muy útil a la hora de definir con mayor exactitud, en qué medida el grado de control metabólico se relaciona con cada uno de las complicaciones asociadas a la diabetes. (López, 1997). Información que la

podemos afirmar mencionando que en el análisis que se presenta obtuvimos una correlación de $r=0,65$ valor representativo entre glucosa y hemoglobina glicosilada lo que nos demuestra que existe una buena correlación directa entre ambas variables, permitiendo concluir que la hemoglobina glicosilada es el patrón de oro para el control de los pacientes diabéticos.

CONCLUSIONES

- El estudio demostró que es necesario realizar la hemoglobina glicosilada para valorar la calidad del control metabólico, sobre todo en pacientes que manejan glicemias en ayunas con valores ≤ 180 mg/dl. Por sí sola, la glicemia en ayunas no reveló el verdadero estado del control glucémico, por lo que la disponibilidad de hemoglobina glicosilada debe garantizarse en todas las áreas de salud, para su uso cada 3 meses, como se especifica en las normas de la Seguridad Social.
- La hemoglobina glicosilada sigue siendo el método de control más eficaz para la monitorización del tratamiento de la diabetes, por lo que la realización de la prueba cada 3 o 4 meses es generalmente suficiente.
- Los resultados obtenidos respaldan la necesidad de continuar con el mejoramiento continuo del control glucémico en el grupo estudiado ya que la persistencia de hiperglucemia deterioran en forma progresiva todos los sistemas del organismo del diabético, lo cual favorece el desarrollo posterior de graves complicaciones tales como: ceguera, amputaciones, falla renal, con los consecuentes costos económicos y en calidad de vida del paciente. (Alayón A. *et al.* 2008.)

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar C, Canisalez S, Rojas R, Garcia E, Olaiz G, Gómez F, Túsie M. 2007. Colaboraciones exitosas entre tres instituciones mexicanas en el estudio de las dislipemias, la Obesidad y la Diabetes. *Gac Méd Méx* Vol.143. No 5.
2. Alayón A. Mosquera M, Alvear C. 2008. Control glucémico y metabólico integral; dos metas complementarias para el paciente Diabético.
3. Álvarez J, Sandoval F., Dávila A, Torres A. González M. 2002. Frecuencia de valores de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos. *Synthesis. Facultad de Ciencias Químicas*
4. American Diabetes Association. 2010. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*
5. Barrientos J, Varela C, 2007. Síndrome metabólico en pacientes diabéticos e hipertensos en la consulta externa de medicina interna. *rev. unahm. Vol 10, Nº 3*
6. Bernard H, 2001. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 20a. Edición, EUA, W.B.Saunders Company.
7. Casanueva F. Vazquez G. 1995. *Endocrinología Clínica*. Ediciones Diaz de Santos. España.
8. Codner E, Mericq V, García H, López C, Cáceres J, Gaete X, Avila A Ab. 2003. Resultados de un programa multidisciplinario de tratamiento intensificado de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en un Hospital Público. *Rev Méd Chile* 131: 857-864
9. Costa B, Martín F, Donado A, Parera F, Piñol J, Basora J. 2000. Diabetes ignorada y otras alteraciones del metabolismo glucídico en la población española de alto riesgo. *El estudio ITG. Med Clin (Barc)*; 114: 601-8.
10. Cox, N, Lehninger D. 2001. *Principios de bioquímica* 3ª ed. Barcelona: Ediciones Omega S.A., (p. 293, 294, 304, 888)

11. Díaz A. 2010. Caracterización clínico-epidemiológica de la Diabetes Mellitus. Medicina Preventiva y Salud Pública. Endocrinología y Nutrición Medicina Familiar y Atención Primaria. Revista de Medicina y Ciencias de la Salud. Madrid- España.
12. Díaz G, Fernández G, Casado I, García M, Portuburu M, Vazquez L. 2006. Cumplimiento de los objetivos de control metabólico en diabetes mellitus en el medio rural de Ourense. Rev Esp Salud Pública. 67-75.
13. Figuerola D. 1997. Diabetes. Tercera Edición. MASSON S. A. Madrid - España.
14. García F, Solís J, Calderón J, Luque E, Neyra L, Manrique H, Cancino R, Castillo O, Cornejo S, Rodríguez E, Freundt J, Escudero R, Zacarías E. 2007. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo relacionados en una población urbana. Rev Soc Peru Med Interna; vol 20 (3)
15. Giorgino F, Luigi L, Leonardini A. 2005. Pathophysiology of type 2 diabetes: Rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. Diabetes Research and Clinical Practice, 1-8.
16. Goday A, 2002. Diabetes y enfermedades cardiovasculares (II) Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. Rev Esp Cardiol 55(6):657-70 Barcelona.
17. Goday A, Franch N, Mata C. 2004. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización. Med Clin (Barc), 187-97.
18. Guyton, A. 1994. Tratado de fisiología médica. 8ª ed. México: Interamericana Mc Graw-Hill, (p. 893-905)
19. Herrera, Sánchez-Vilar O. 2004. Diabetes mellitus tipo 2. Manifestaciones clínicas y seguimiento. Referencia a la medicina especializada Medicine, 981-989
20. Islas S, Revilla C, 2005. Diabetes Mellitus. Tercera Edición. Editorial Mc Graw Hil Interamericana. Mexico.

21. Kronenberg, 2009. Tratado de Endocrinología
22. Lacle A, Jiménez M. 2004. "Calidad del control glicémico según la hemoglobina glicosilada vs la glicemia en ayunas: análisis en una población urbana y otra rural de diabéticos costarricenses", Acta Med. Costarric, vol. 46.
23. López J, Lopez Y, Lopez J, Fasanela H, Escalante F. 1997. Evaluación metabólica de diabéticos no insulino dependientes controlados ambulatoriamente mediante glicemia, hemoglobina glicosilada (A1) y hemoglobina A1C. Gac Méd. Caracas 105(4):470-482 Vol. 105, N° 4.
24. Martínez J, 2008. Síndrome metabólico: percepción de enfermedad y falta de adherencia a la prescripción médica. amc, vol 50 (4),
25. Mena F, Martín J, Simal F, Bellido J, Carretero J, 2006. Diabetes mellitus tipo 2 y calidad de vida relacionada con la salud: resultados del estudio hortega. Anales de Medicina Interna. Madrid. Aran Ediciones, S.L. vol 23 número 8. Pp. 357-360
26. Murillo S. Iglesias I. Reinoso E. 2009. Educación Diabetológica para Profesionales Sanitarios. FUNIBER.
27. Patiño F, *et al.* 2009. Actividad física y ejercicio físico en salud: retos en un contexto globalizado. Funámbulos Editores. Medellín-Colombia.
28. Pérez U, Sacristán A, Fernández R, García L, 2002. Diabetes tipo 2. ¿Qué podemos esperar tras la adopción de los nuevos criterios diagnósticos? Incremento de la prevalencia de diabetes y diagnóstico precoz en la población atendida en un centro de salud. MEDIFAM, Vol. 12. Madrid. pag 191-198
29. R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
30. Roche E. 2003. Diabetes tipo 2: gluco-lipo-toxicidad y disfunción de la célula β pancreática, Ars Pharmaceutica, 44:4; 313-332.

31. Rohlfig C., Wiedmer H., Little R., England J., Tennil A., Goldstein D. 2001. Calidad del control glicémico según la hemoglobina glicosilada vs la glicemia en ayunas análisis en una población urbana y otra rural de diabéticos costarricenses. *Diabetes Care*, vol.46, no.3 p.139-144.
32. Rojano E, Acosta R, Bocanegra A, Rivera G, Sierra R. 2007. Desempeño de un grupo de laboratorios mexicanos en la determinación de HbA1c. *Medigraphic Artemisa Bioquímica*. Vol 32.
33. Ruiz G. 2004. Fundamentos de interpretación clínica de los exámenes de Laboratorio. Primera Edición. Editorial Medica Paamericana, S. A. Argentina.
34. Samaniego R, Alvarez J. 2006. Control de la enfermedad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Mexico*, vol. 16, 63-70p.
35. Schwarcz, R. 1997. *Obstetricia*, 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Ateneo, 1422p.(p.309-321)
36. Silva C. Escobedo F, Tusie M. 2009. Propuesta para identificar alteraciones genómicas para diabetes gestacional en población Mexicana. *Rev de Especializadas Medico-Quirurgicas*. Vol 14. Núm 2.
37. Torrades S. 2006. Diabetes Mellitus tipo 2. *Ambito Farmaceutico Divulgación Sanitaria*. OFFARM. VOL 25.

ANEXO 1

Encuesta.

UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA TESIS DE GRADO PREVIO A LA OBTENCION DEL TITULO DE BIOQUIMICO FARMACEUTICO

Guía de Cuestionario a los pacientes diabéticos que acuden a realizarse la prueba de **HEMOGLBINA GLICOSILADA (HbA1c)** en los laboratorios clínicos de los hospitales: Isidro Ayora y Manuel Ignacio Monteros de la ciudad de Loja, durante el periodo Septiembre 09 – Marzo 2010.

Fecha:

Paciente: **Nro:**.....

Edad:

Sexo:

Masculino () Femenino ()

Embarazo ()

Peso: **Talla:** **IMC:**.....

Tipo de diabetes:

Insulino-Dependientes ()

Insulino- no dependientes ()

Actividad Física:

Si ()

No ()

.....

Herencia:

Padre () Madre () Familiares () Otros ()

Alimentación:

.....

Presencia de otras enfermedades:

.....

Administración Farmacológica:

.....

HOJA DE REPORTE DE LABORATORIO
Pruebas a realizar

Glucosa en Ayunas:

.....

Hemoglobina Glicosilada (HbA1c):

.....

Porcentaje:

.....