



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

**Evaluación de datos antropométricos y clínicos entre individuos
diabéticos tipo 2 y no diabéticos de la ciudad de Loja”**

**Tesis Grado Previa a la Obtención del
Título de Bioquímico Farmacéutico**

AUTORA:

Vivanco Castillo María Isabel

DIRECTORA:

BIQ. Ana Belén Córdova Rodríguez

2012

I. CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHO DE TESIS

Yo, María Isabel Vivanco Castillo, declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 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 tesis de grado que se realicen a través o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.

Loja, 19 de abril de 2012

María Isabel Vivanco Castillo

Autora

Bq. Ana Belén Córdova

Directora de tesis

II. CERTIFICACIÓN

Biq. Ana Belén Córdova
DIRECTORA DE TESIS

CERTIFICA:

Que una vez revisado el trabajo de investigación realizado por la alumna María Isabel Vivanco Castillo, previo a la obtención del título de BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO, se autoriza su presentación final para la evaluación correspondiente.

Loja, 19 de abril del 2012

Biq. Ana Belén Córdova
DIRECTORA DE TESIS

III. AUTORÍA

Todos los criterios, opiniones, afirmaciones, resultados, análisis, interpretaciones, conclusiones, recomendaciones y todos los demás aspectos vertidos en el presente trabajo son de absoluta responsabilidad de su autora.

María Isabel Vivanco Castillo

IV. DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo primero a Dios, quien me dio fe, fortaleza, y salud para terminar este trabajo. A mis padres y hermanos, quienes durante todos los años de estudio, me apoyaron, confiaron en mí, me ayudaron y me dieron fuerza a seguir adelante.

También a mi esposo por su apoyo incondicional, por estar ahí guiándome en cada uno de mis pasos y ser el pilar fundamental en mi vida.

MARIA ISABEL.

V. AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer especialmente a la Bioq. Ana Belén Córdova y a la Dra. Paula Torres, por todo el apoyo brindado y colaborar en la dirección de esta tesis. A la Bq. Verónica Morocho, Diana Loaiza, por su valiosa cooperación.

También al personal que labora en el laboratorio del Dispensario Ambulatorio de IESS de Loja, en especial al Dr. Oswaldo Aguirre y al Dr. Servio Romero por su valiosa colaboración desinteresada en este proyecto. Y a todas las personas que de una u otra forma me ayudaron con la culminación de este trabajo.

Gracias

María Isabel



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CONTENIDO	PAGINAS
I. Portada y Contraportada	I
II. Contrato de cesión de derechos.....	II
III. Certificación	III
IV. Autoría	IV
V. Dedicatoria.....	V
VI. Agradecimiento	VI
VII. Índice de contenido.....	VII
VIII. Resumen	10
IX. Artículo	11
9. .Fin, propósito y componentes del proyecto	20
10. Introducción	22
10.1. Antecedentes.....	23
10.2. Diabetes.....	23
10.3. Clasificación de la Diabetes.....	24
10.3.1. Diabetes tipo I.....	24
10.3.2. Diabetes tipo II.....	24
10.3.3. Diabetes Gestacional.....	25
10.3.4. Otros tipos de Diabetes.....	25
10.4. Características de la Diabetes tipo II.....	25
10.5. Glucosa.....	27
10.6. Perfil lipídico.....	28
10.7. Hemoglobina Glicosilada.....	29
10.8. Creatinina.....	29
10.9. Medicamentos para la Diabetes.....	31
10.9.1. Metformina	31
10.9.2. Sulfonilureas.....	32
10.9.3. Insulina.....	32
11. Materiales y Métodos.....	33
11.1. Esquema de procedimiento.....	34
11.2. Recolección de Muestras.....	35

11.3. Pruebas de Laboratorio Clínico.....	36
11.3.1. Glucosa.....	36
11.3.2. Colesterol.....	36
11.3.3. HDL- Colesterol.....	37
11.3.4. LDL- Colesterol.....	37
11.3.5. Triglicéridos.....	37
11.3.6. Creatinina.....	38
11.3.7. Depuración de la Creatinina.....	38
11.3.8. Hemoglobina Glicosilada.....	38
11.3.9. Insulina.....	39
11.3.10. Microalbuminuria.....	39
12. Resultados.....	40
13. Análisis de Resultados.....	49
14. Conclusiones.....	56
15. Recomendaciones.....	58
16. Bibliografía	60
17. Anexos.....	70
17.1. Formato del Consentimiento Informado.....	71
17.2. Formato de Encuestas.....	72

RESUMEN

La diabetes tipo 2 es la forma más común de diabetes, afectando aproximadamente al 90% de los casos. Esta patología es el resultado de un defecto en la acción y/o secreción de la insulina produciendo hiperglicemia y desordenes en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos, grasas y proteína; aumentando el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. El objetivo fue determinar si existe diferencia significativa en los valores de química sanguínea y datos antropométricos dentro de laboratorio clínico entre individuos sanos y diabéticos de la ciudad de Loja. Se analizaron 300 individuos diabéticos y no diabéticos del IESS Loja, para determinaciones antropométricas y clínicas, obteniéndose diferencias significativas para el índice de masa corporal, glucosa, colesterol total, HDL-colesterol en mujeres, LDL-colesterol, y creatinina en hombres; lo que muestra que los individuos diabéticos podrían tener cierta tendencia a desarrollar enfermedades cardiovasculares. Además la glucosa y hemoglobina glicosilada en individuos diabéticos, que consumen medicamentos como sulfonilureas, presentaron valores dentro de un parámetro aceptable, con lo que se podría decir que dichos individuos están controlados y por ello podría disminuir el riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares.

.

ANTHROPOMETRIC AND CLINICAL DATA EVALUATION AMONG PEOPLE WITH DIABETES

TYPE 2 AND NON-DIABETICS IN THE CITY OF LOJA, ECUADOR

MARIA I. VIVANCO CASTILLO, Ana B. Córdova

Technical University of Loja

San Cayetano Alto s/n, P.O. Box 11-01-608 Loja-Ecuador

m_vivanco_castillo@hotmail.com, abcordovax@utpl.edu.ec

Type 2 diabetes is the most common form of diabetes, affecting approximately 90% of cases. This condition is the result of a progression in defect in the action and / or secretion of insulin producing hyperglycemia and disorders in the metabolism of carbohydrates, lipids, fats and protein, increasing the risk of cardiovascular disease. For this reason, diabetic patients require a continuous evaluation which includes a physical examination and clinical laboratory tests; in order to select the most suitable drug as well as assess changes in dose or guidelines to control glucose.

Given these characteristics 300 diabetic and non-diabetic patients from IESS Loja were considered for anthropometric and clinical measurements, having significant differences for BMI ($p \leq 0.0001$), glucose ($p \leq 0.0001$), total cholesterol ($p \leq 0.0074$), HDL-cholesterol in women ($p \leq 0.0120$), LDL-cholesterol ($p \leq 0.0061$), and creatinine in men ($p \leq 0.0024$); showing that given these results, it is possible that this group of diabetic may have a tendency to develop cardiovascular disease. Glucose and glycosylated hemoglobin levels in diabetic individuals using drugs such as sulfonylurea, showed values within an acceptable parameter with which we could say that such individuals are controlled and

therefore may reduce the potential risk of developing cardiovascular diseases.

Keywords: Type 2 diabetes, glucose, lipid profile.

INTRODUCTION

Currently the biggest problem in the diabetic field and one of the most important in medicine of the twenty-first century is type 2 diabetes, as the number of people with this disease exceeds 220 million. (OMS, 2011).

Diabetes type 2 (T2D) is a disease with greater social and health impact, given its high prevalence, its chronic complications and high mortality. This is a defect in the action and / or secretion of insulin producing hyperglycemia and disorders in the metabolism of carbohydrates, lipids, fats and proteins, further increasing the risk of heart attacks or strokes. (Gonzalez et.al, 2005, ADA, 2009).

However, glucose levels alone while fasting does not reveal the true state of glycemia, therefore the HbA1c test is more accurate to ensure good control, because it provides information on the degree of control in the previous 2-3 months. (Arno, 2011).

Moreover, a risk factor for T2D is obesity, but is a precipitating factor

rather than the root cause of diabetes. (Goday, 2011). Obesity is the increased accumulation of adipose tissue (AT), which presents with weight gain. The globally recognized indicator of obesity is Body Mass Index (BMI) ($>25\text{kg/m}^2$) (Schnell, 2007).

In diabetic patients, consumption of important medications that help regulate glucose levels within an acceptable parameter is very important. Among the most commonly used drugs for treatment of diabetes are sulfonylurea, metformin and insulin, which act in different ways, providing adequate control of the disease.

This background led to the goal of this study, which is to determine whether significant differences in blood chemistry values and anthropometric data exist between diabetic and non-diabetic individuals.

MATERIALS AND METHODS

In this study, participated 150 individuals diagnosed with T2D and the same number of non-diabetic individuals, all from the Social Security Institute (IESS).

The inclusion criteria for diabetic subjects were: be male or female over 40 years old with DT2. For patients non-diabetics were: male or female over 60 years old, with fasting glucose $\leq 100\text{mg/dl}$. Both groups were Ecuadorian based on a three generation report. In addition, all subjects filled out and signed a questionnaire which informed and gave consent to participate in the study.

CLINIC LABORATORY TEST

All blood chemistry determinations were carried out following the recommendations and protocols described by various business houses:

Analyticon (glucose, cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol), Wiener lab. (Creatinine), TECO DIAGNOSTICS (glycated hemoglobin) and Roche (microalbuminuria).

We also carried out measurements of blood pressure, weight, height and waist circumference and calculation of BMI.

STATISTIC ANALYSIS

The determination of significant differences in anthropometric and blood chemistry between diabetic and non-diabetic individuals was conducted by t test statistical analysis with a post test of Mann Whitney. (GraphPad 5.0).

RESULTS

General anthropometric data and blood chemistry of people who took part in this study are shown in Table 1.

A significant difference was found between diabetic and non-diabetic individuals for the determination of BMI (p value ≤ 0.0001), glucose (p value ≤ 0.0001), total cholesterol (p value ≤ 0.0074), HDL-cholesterol in women (p value ≤ 0.0120), LDL-cholesterol (p value ≤ 0.0061) and creatinine in men (p value ≤ 0.0024).

TABLE 1. Clinical and anthropometric values of diabetic and non-diabetic groups.

	TYPE 2 DIABETICS N= 150				NON-DIABETICS N.=150					
	MEDIA	PERCENTILE 25%	PERCENTILE 75%	SD	MEDIA	PERCENTIL 25%	PERCENTIL 75%	SD	P VALUE	Benchmark Values
WEIGHT	68,62	58.00	77.25	11,57	64,11	58,00	71.00	9,37	0,0018	
SIZE	1,54	1,48	1.60	0,08	1,57	1,52	1.64	0,08	0,0006	
BMI	28,85	25,75	30.98	4,29	25,92	23,10	28,45	3,95	≤ 0.0001	18.5 – 24.9 kg/m2 (1)
PA	102,0	95,00	109,3	10,46	96,02	88.00	102.0	12.48	≤ 0.0001	M=88 cm H=102 cm (2)
HR	73,24	68,00	80,00	11,35	72,64	65.00	81.00	11,65	0,5391	60-80 /minuto (2)
SBP	139,2	128.8	150.0	20,47	122,2	110.00	130.00	15,17	≤ 0.0001	≤140 mm Hg (1)
DBP	77,68	70.00	80.00	9,713	76,21	70.00	84,00	11,26	0,2824	≤80 HHmg (1)
FASTING GLUCOSE	145,6	101,8	168,3	55,61	89,49	85,38	95,93	8,97	≤ 0.0001	≤ 100 mg/dL (1)
CHOLESTEROL	206,4	175,8	237,0	41,24	194,0	167,0	224,0	44,24	0,0074	≤200 mg/dL (1)
HDL-CHOLESTEROL										
Men (N =139)	47.44	39.00	55,50	11,75	47,24	37,75	55,10	14,00	0,4917	H(35mg/dl)
Women (N.=161)	47.82	42.00	52,00	11,02	52,41	44,00	57,50	12,19	0,0120	M (40mg/dl) (1)
LDL-CHOLESTEROL	122,6	94,30	149,4	40,26	110,5	87,63	133,3	38,40	0,0061	≤160mg/dL (1)
TRYGLYCERIDES	186,1	126,0	216,3	103,8	168,9	122,9	196,3	71,37	0,2200	≤200 mg/dL (1)
CREATININE										
Men (N=139)	0.84	0,64	0,91	0,35	1.00	0.75	1.18	0,49	0,0024	Men ≤ 1.4(1)
Women (N =161)	0,82	0,69	0,87	0,34	0,79	0.61	0,90	0,22	0,9708	Women ≤ 1
PURIFICATION OF CREATININE										
Men (N=39)	94,58	52,33	121,0	41,83	77,94	61,71	94,49	20,00	0,1686	H (97-137 ml/min)
Women (N= 261)	72,42	56,99	87,59	26,95	69,51	52,53	81,61	26,77	0,2045	M:(88-126 ml/min) (1)
GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN	7,43	6,038	8,247	1,661	-----	-----	-----	----	-----	7% (1)

BMI: Body Mass Index, PA: Abdominal circumference, HR: heart rate, SBP, systolic blood pressure, DBP, diastolic blood pressure, F: Female, M: Males. Statistical analysis of variables was obtained by t test post test by Mann Whitney test (GraphPadPrism 5.0) with a value of p-value ≤ 0.05. 1. ADA (American Diabetes Association) 2. WHO (World Health Organization)

Analysis of glucose and glycosylated hemoglobin for diabetics treated with sulfonylurea, insulin and metformin, is shown in Table 2, with significant differences between these groups for glucose and glycated hemoglobin

TABLE 2. Glucose and glycosylated hemoglobin in diabetic subjects with and without treatment. Statistical analysis of variables was obtained by one-test simple t test for columns statistic (GraphPadPrism 5.0) with a value of p value ≤ 0.0001

Tratamiento	GLUCOSA				P value	HEMOGLOBINA GLICOSILADA				
	MEDI A	PERCENTI LE 25%	PERCENTI L 75%	SD		MEDI A	PERCENTI L 25%	PERCENTI L 75%	SD	P value
SULFONILUREA (N=19)	130,8	88,0	171,0	45,5		7,2	6,7	8,6	1,58	
INSULINA (N=45)	156,2	115,3	186,4	61,53		7,6	7,0	8,6	1,54	
METFORMINA (N=47)	138,2	101,0	165,0	47,93		7,6	6,8	8,2	1,50	
NO ESPECIFICADO (N=39)	142,8	101,0	158,0	57,44		7,6	7,0	8,6	1,5	

DISCUSSION

Patients with T2D have a 3-4 fold increase in cardiovascular mortality as the main cause of death. The control of T2D has been shown to reduce this incidence, which is why it is important to evaluate levels of glucose because it can help control diabetes. (ADA, 2009), (ARNO, 2011).

Because diabetes is strongly associated with obesity, this study analyzed the body mass index, which found a significant difference ($p \leq 0.0001$) between diabetics and non-diabetics, this may be related to other study reported by Schnell 2007, which confirms that a secondary effect of obesity and overweight is T2D, which leaves an obligation to

consider the importance of behavioral factors in the prevention and control, and the need to create programs to improve people's lifestyles.

The hyperglycemia is the characteristic of diabetes, glucose levels in the diabetic group were 55.61 ± 145.6 mg/dl and in the non-diabetic group were 89.49 mg/dl ± 8.91 showing a significant difference of $p \leq 0.0001$, considering the criteria for the last group.

In addition to hyperglycemia, the dyslipidemia (abnormal lipid profile), is an important modifiable risk factor that usually uncontrolled in patients with T2D, leading to common frequency of cardiovascular disease in

diabetics than in the general population. (Visvanathan, 2010). In our work, the lipid profiles were studied in diabetic and non-diabetic individuals found significant differences, $p = 0.0074$, for total cholesterol, HDL-cholesterol in women $p = 0.0120$ and LDL $p = 0.0061$. (see table 1).

Data reported by Perez, *et al* 2000 showed that in patients with type 2 diabetes in adulthood (≥ 65 years) frequently have elevated cholesterol levels in often higher prevalence of other risk factors to develop cardiovascular diseases. Also the 2010 study by Visvanathan, was reported that dyslipidemia associated with insulin resistance is characterized by increased triglycerides, low HDL, but LDL did not differ between diabetics and non-diabetics. This can be compared with data reported by Guerra in 2005, where 60 diabetic and non-diabetic individuals were analyzed, all in adulthood, and reported high lipid values above the established ranges for triglycerides, total cholesterol, LDL and low for HDL.

Moreover, in the therapeutic management of diabetic patients is useful to assess the levels of blood glucose and HbA1c, and for selecting the most suitable drug and changes doses or guidelines to control glucose. (Goday 2001). That is why in our study glucose and HbA1c in regards to the treatment administered to diabetic patients

were analyzed; results found glucose values of 131 mg / dL and glycosylated hemoglobin of 7.2% in those treated diabetic individuals and those treated with sulfonylurea and for those treated with metformin glucose values were found to 138.2 mg / dL, and glycated hemoglobin of 7.6%. With these data and results it can be said that these drugs are acting as expected and the patients glucose level is being controlled. (Fau, 2001) Moreover, in those patients not specified what type of treatment received, glucose values were 142.8 mg / dL and an HbA1c of 7.6. It is possible that these patients are being treated with just diet or with a single drug, although their glucose levels are not favorable, the hemoglobin is still within normal parameters.

As mentioned (Maclsaac 2010), when neither diet nor oral hypoglycemic agents are able to achieve good glucose control in diabetic patients, the next step is insulin. In our study, patients treated with insulin, the glucose values were 156.2 mg / dL and HbA1c of 7.6%. As reported by Maclsaac 2010, it's suggested that patients who are treated with insulin may have glucose levels that could be more under control than those to whom are given any medicine designed to treat diabetes; however, this did not occur in our study, but HbA1c was within the normal range. It's observation may be due to the fact that the diabetic individuals are not following a proper diet or they need to combine insulin with an oral

drug with a different purpose (Goday, 2002).

Finally, kidney disease is often present with no symptoms in diabetic individuals, so testing of renal function is very important. In our study, the average value found for creatinine was similar for diabetics and non-diabetics patients; but a significant difference was found among diabetic and non-diabetic male patients; even though these values are within the normal range. Similar results have been found by Fresnedo G, which studied 1053 diabetic individuals, trying to find mean values of creatinine and the results were of 1.01 mg / dL for men and 0.86 mg / dL for women.

CONCLUSIONS

- Once this study was concluded, it was determined that the 300 patients who were considered in this trial to obtain anthropometric and clinical data among patients with type 2 diabetes and non-diabetics, significant differences were found in BMI and glucose determination. In regards to the lipid profile, there was a significant difference in both groups for total cholesterol, HDL-cholesterol in women, LDL-cholesterol and creatinine in men. With which we can say that the lipid profile in people

with diabetes, if altered, and it can lead to cardiovascular diseases.

- Regarding the group of diabetics patients treated with drugs, it can be said that those patients treated with sulfonylurea successfully responded to it and this was evidenced in the glucose and HbA1 results.

BIBLIOGRAPHY

-Acosta, de los Reyes A, Levy C., Farquharson G., Comparación del Clearance de Creatinina Calculado por Fórmula Versus el Método Convencional en una Población Anciana, *Cátedra de Fisiología Humana I- Facultad de Medicina- U.N.N.E.*

-Aguilar M, Herrera J, Pallardo L, 2011, Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2 Documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria,

-Alayón AI, Sedán C, 2006, Prevalencia de desórdenes del metabolismo de los glúcidos y perfil del diabético en Cartagena de Indias (Colombia), 20 Salud Uninorte. Barranquilla (Col.); 22 (1): 20-28.

-American Diabetes Association, (ADA) "Standards of Medical Care in Diabetes-2009", Diabetes Care, Vol 33, Supplement 1, Págs. S11-S61.

- Arno A, Nadal M, Guisasola F, Espino J, Acosta D, Aguilar M, Pallardo L, 2011, Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2 Documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
- Campos-Mondragón M., Oliart-Ros R, Méndez-Machado G, Angulo-Guerrero O, 2010 Metabolic Syndrome and its correlation with serum levels of urea, creatinine and uric acid in adults from Veracruz, Biomed, Vol. 21, No. 2.
- Contreras F, Romero B, Suárez N, González M, Fouillieux C, Guevara E, Betancourt MC, Torres D, Velasco M, Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2
- Cruz M, García J, López E, Valladares , Sanchez R, Wachter N, Aguilar R, Kumatej 2005, Genes candidatos como posibles marcadores de susceptibilidad a diabetes tipo, Revista de Educación Bioquímica 24 (3,4) 81-86.
- Cunio C, 2001, Lipoproteínas de alta densidad (HDL) y enfermedad coronaria, Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 103-111
- Davidson M, Philip R, Tanenberg R, Vljajnic A, Hollander P, 2011 Stepwise Approach to Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes failing basal insulin treatment, American Association of Clinical Endocrinologists, DOI:10.4158/EP10323.OR
- Díaz Jaime, 2008, Bases de la Medicina Clínica, Unidad 6, tema dislipidemia.
- Fau M, Sánchez-pozo A, Tratamiento, control y seguimiento farmacoterapéutico del paciente diabético, Pharm Care Esp 2001; 3: 240-247
- Fresnedo G, Piñera R, Herráez I, Ruiz J, Arias M, 2002 *Insuficiencia renal «oculta» por valoración*
- Galindo C, Vega M, Hernández I, Ayala A. 2007, Mecanismos de acción de los agentes sensibilizantes de insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, ginecol Obstet Mex 2007;75:148-54
- Goday Arbet, 2011, Epidemiology of Diabetes and its Non-Coronary, Rev Esp Cardiol 2002;55(6):657-70
- Goday Arbet, 2011, Epidemiology of Diabetes and its Non-Coronary, Rev Esp Cardiol 2002;55(6):657-70
- González S. Enrique, Pacual C. Isaac, Laclaustra G. Martín, Casanovas L. José, 2005, Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus, Rev Esp Cardiol Supl.;5:30D-7D.
- Guerra M., Luján D, Alvarado M., Moreno D., Silva M. 2005, Estudio del perfil lipídico en sujetos con diabetes Mellitus tipo 2 de Bogotá, Vol. 10, 81-89. UNIVERSITAS SCIENTIARUM Revista de la Facultad de Ciencias
- Hateren K, Landman G, Kleefstra N, Logtenberg S, Groenier K, Kamper A,

- Houweling S, Bilo H, 2009 The Lipid Profile and Mortality Risk in Elderly Type 2, Diabetic Patients: A Ten-Year Follow-Up Study (ZODIAC-13, Volume 4, Issue 12, e8464.
- Hundal R, Krssak M, Dufour S, Lauren D, Lebon V, Mechanism by Which Metformin Reduces Glucose Production in Type 2 Diabetes, DIABETES, VOL. 49, DECEMBER 2000.
- Jialal I, Amess W., Kaur M., 2010 Management of Hypertriglyceridemia in the Diabetic Patient, Springer, curr Diab Rep (2010) 10:316–320 DOI 10.1007/s11892-010-0124-4
- Jimenez R, Aguilar C, Lopez M, 2004, Función Renal en diabéticos tipo 2, determinada por fórmula de Cockcroft Gault y depuración de creatinina, Rev Med IMSS; 41(1): 5-10.
- Maclsaac R, Cheung A, Jerums G, Type 2 diabetes Controlling hyperglycaemia with early insulin use.
- Meza Santiago, 2005, Universidad Zacatecas, Tesis de Maestría.
- Orna G, Juliani B, Arnal L, Castro F, Factores relacionados con el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2, AN. Med. interna (Madrid) Vol. 20, N.º 3, pp. 122-126, 2003.
- Paul Zimmet*, K. G. M. M. Alberti† & Jonathan Shaw*, 2001, Global and societal implications of the diabetes epidemic, nature, VOL 414.
- Pérez I, Álvarez F, López P, Jiménez F, 2000, Galáne A, Casanovas J, Banegas J, Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular, Rev Esp Cardiol Vol. 53, Núm. 6, 815-837
- Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine Donald W. Cockcroft, Henry Gault Departments of Medicine, Queen Mary Veterans' Hospital, Montreal, Quebec, and Memorial University, St. John's, Newfoundland *Nephron* 1976;16:31-41 (DOI: 10.1159/000180580)
- Randomized A, Double-Blind, Placebo-Controlled trial AVFT, vol.21 no.2 Caracas July 2002
- Reyes J, Urquiza G, 2008, Hemoglobina glucosilada A1C como parámetro de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus, La Paz, Cuad. - Hosp. Clín. v.53 n.2
- Rivas V, 2005, Estudio de las propiedades Antiaterogénicas de las HDL de ratones transgénicos de apo A-II humana, Departamento de bioquímica y Biología Molecular, Barcelona.
- ROBERTSHA M. Prediction of creatinine clearance from plasma creatinine: comparison of five formulae, J. clin. Pharmac. (1989), 28, 275-280.
- Sáenz A., Fernández I, Sanjuán A, Ausejo M., Roqué M. y Mohe D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión

sistemática y metaanálisis, Atención Primaria. 2005;36(4):183-93

-Santa L, Sinding J, Raskin P, Effects of Metformin in Patients with Poorly Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus

- Schnell M. Dominguez1Z Carrera C2 2007Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico, An Venez Nutr;20 (2): 92-98.

-Silvio E. , Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes JAMA, January 16, 2002, Vol 287, No. 3.

-Tonkin A.M. The Year in Dyslipidaemia, 2008, clinical publishing,2009, España.

-Velázquez O, Lara Agustín, Tapia R, 2002, Metformina y Síndrome Metabólico, Revisata Salud.

-Visvanathan Chandramouli, Silvio E. Inzucchi, William C. Schumann, Kitt F. Petersen, Vujovic A, Kotur-Stevuljevic S, Bujisic N, Martinovic J, Vujovic M, Spasojevic-Kalimanovska V, Zeljkovic A, Pajic D, 2010, Evaluation of different formulas for LDL-C calculation, bio med central, 9:27.

-Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, 2004 Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030, DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 5.

-Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, 2004, Global Prevalence of Diabetes Estimates



**9. FIN, PROPOSITO Y COMPONENTES
DEL PROYECTO.**

Fin del Proyecto (objetivos del desarrollo):

- Determinar si existe diferencia significativa en los valores de química sanguínea y datos antropométricos dentro de laboratorio clínico entre individuos sanos y diabéticos de la ciudad de Loja.
-
-

Propósito del Proyecto (Objetivo inmediato):

- Establecer valores de glucosa basal y función renal en ambos grupos de individuos.
 - Determinar el perfil lipídico en condiciones de ayuno en los individuos diabéticos y no diabéticos.
 - Comparar los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada en el grupo de diabéticos en relación al medicamento administrado.
-
-

Componentes del Proyecto (productos)

- Elaborar una base de datos de las determinaciones obtenidas en los individuos diabéticos y no diabéticos, para su correspondiente análisis.



10. INTRODUCCIÓN

10.1. Antecedentes

Actualmente el más grande problema en el campo de la diabetología y uno de los más importantes en la medicina del siglo XXI es la diabetes tipo 2 (DT2), ya que el número de personas con esta enfermedad por todo el mundo excede 220 millones. (OMS, 2011).

Según la Organización Mundial de la salud (OMS) esta patología afecta a más de 346 millones de personas a nivel mundial y, en el Ecuador existió en el 2009 un (14.7%) de muertes a causa de esta enfermedad. Aproximadamente una de cada diez muertes de adultos entre 35 y 64 años es consecuencia de la diabetes, y el aumento global se debe a la tendencia hacia la obesidad, por una dieta desequilibrada y vida sedentaria. (OMS 2009).

Según datos obtenidos del registro del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) de nuestro país, durante el 2008 la diabetes fue la primera causa de muerte en mujeres; y en el mismo año la Dirección Provincial de Salud de Loja, documentó que en relación a enfermedades crónicas a nivel de hospitales, se presentaron 933 casos de diabetes, ocupando el segundo lugar con un 22%, después de la hipertensión.

10.2. Diabetes

La diabetes es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no sólo por su elevada frecuencia, sino también por las consecuencias de sus complicaciones crónicas; a su vez, es un factor de riesgo para aterosclerosis y patología cardiovascular vinculada con una alta incidencia de

mortalidad y morbilidad, es por ello, que esta patología puede ser considerada como un factor para una muerte cardiovascular prematura. (Fisher, 2004.).

La diabetes es considerada como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas principalmente por una elevación en la glucosa (hiperglucemia), resultante de defectos en la secreción y/o acción de insulina. La hiperglucemia crónica está asociada con daño a largo término y con disfunción de varios órganos especialmente ojos, riñones, nervios, y vasos sanguíneos. (ADA, 2010).

10.3 Clasificación de la Diabetes

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) clasifica a la diabetes en diferentes tipos, cada uno con distintas causas e incidencia:

10.3.1. Diabetes tipo 1 (DT1).- Este tipo representa solo un 5 – 10% de las personas con diabetes. Es llamada diabetes juvenil y se debe a una destrucción autoinmune de las células beta-pancreáticas, lo que conlleva a una deficiencia absoluta de la secreción de la insulina, obligando al individuo a depender de la administración de dicha hormona. (ADA, 2010).

10.3.2. Diabetes tipo 2 (DT2).- Es la más frecuente, comúnmente no presenta síntomas en los primeros años. Puede aparecer a cualquier edad, preferentemente en la edad adulta; la anormalidad primaria en la fisiopatología es la insulinoresistencia. (Benarouch, 2001).

10.3.3. Diabetes Gestacional.- Durante muchos años, este tipo de diabetes se ha definido como cualquier grado de intolerancia a la glucosa, con inicio o reconocimiento por primera vez durante el embarazo. (ADA, 2009).

10.3.4 Otros tipos específicos de diabetes.- Se pueden subdividir en 8 categorías que conllevan a la hiperglucemia e incluyen:

- a) Defectos monogénéticos que afectan la función de la célula β (MODYS).
- b) Defectos genéticos en la acción de la insulina.
- c) Enfermedades del páncreas exocrino.
- d) Endocrinopatías.
- e) Inducidas por químicos o fármacos.
- f) Infecciones.
- g) Formas raras de diabetes mediadas por el sistema inmune.
- h) Síndromes genéticos asociados en ocasiones con diabetes (ADA, 2009).

10.4 Características de la Diabetes tipo 2

Afecta aproximadamente al 90% de las personas diabéticas. Para el desarrollo de DT2 existen una serie de determinantes etiológicos entre los que se pueden mencionar factores genéticos, historia familiar, características demográficas, edad, sexo, etnicidad, factores de riesgo asociados al estilo de vida, obesidad, inactividad física, dieta, estrés, resistencia a la insulina, entre otras. (Paul, *et al* 2001).

La obesidad es probablemente el factor de riesgo más importante, como se muestra en el estudio pionero de West *et al*, citado en el artículo de Goday, 2011, donde dicho autor manifiesta que la obesidad es un factor precipitante más que una causa fundamental de la diabetes. La característica más

evidente en la obesidad, es el aumento en la acumulación de tejido adiposo (TA), lo que produce un incremento del peso corporal, el mismo que puede ser determinada mediante Índice de Masa Corporal (IMC). (Schnell, *et al*, 2007).

Además la deficiencia relativa o absoluta de insulina característica de la DT2, se expresa mediante un aumento en la concentración plasmática de glucosa y un déficit intracelular; lo que da lugar a una señal aumentada de apetito, conocida como **polifagia**. También se produce cetoacidosis, por el incremento en la utilización de ácidos grasos como fuente de energía. Por otra parte cuando la hiperglucemia supera el umbral renal de filtración, se presenta la pérdida de glucosa a través de la orina; la glucosa excretada acarrea agua, lo que se manifiesta como **poliuria** y para compensar esta pérdida el individuo requiere ingerir grandes cantidades de líquidos, lo que se conoce como **polidipsia**. (Meza, 2006).

En el manejo y control de la diabetes es muy importante controlar los valores de glucosa en sangre, a mas de llevar un control adecuado de lípidos, así como considerar los riesgos cardiovasculares que el individuo diabético podría sufrir en caso de no llevarlos a cabo.

A continuación se exponen algunos conceptos importantes al estudiar la DT2 como son glucosa, perfil lipídico, hemoglobina glucosilada (Hb1A) y creatinina.

10.5 Glucosa.

Cuando se tiene diabetes es importante mantener constantes y en un nivel aceptable la cantidad de glucosa en sangre. Una forma de saber cómo se encuentran los niveles de azúcar es mediante la determinación de glucosa en sangre, que le informará la concentración de este carbohidrato en el día y a la hora que se realiza la prueba.

Es la principal fuente de energía en el organismo humano, cuya concentración en sangre se mantiene dentro de los límites normales (70-100 mg/dL) por medio de diversas hormonas producidas por el páncreas; Por un lado la insulina que se forma en las células β , cuya hormona moviliza la glucosa de la sangre hasta las células, donde se almacena y luego se utiliza para obtener energía. Por otro lado la hormona glucagón sintetizada por las células α pancreáticas, actúa principalmente en el hígado donde estimula la formación de glucosa. La proporción insulina/glucagón, es importante en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono. (Henry, et al. 2005).

La mayoría de pacientes con DT2 son obesos, y sintetizan glucosa hepática en exceso por lo que tienen alterado el uso de la misma en los tejidos periféricos. Bajo estas circunstancias el páncreas debe secretar una cantidad extra de insulina, para tratar de mantener los niveles de glucosa dentro de los valores normales; si ello no ocurre, se genera una alteración en la homeostasis. (Henry, et al, 2005).

10.6 Perfil Lipídico.

Las dislipidemias constituyen un conjunto de patologías, que se caracterizan por alteraciones de los lípidos sanguíneos, lo que implica riesgos para la salud. (Díaz, 2008). Las personas con DT2, presentan con frecuencia dislipidemias o también conocidas como alteraciones del perfil lipídico, en el que se muestra un aumento en el colesterol total, triglicéridos y LDL-colesterol, y bajas concentraciones de HDL –colesterol; aumentando todo ello, el riesgo a padecer ataques cardíacos o derrames cerebrales. (Pérez 2000, ADA 2009).

Además la colesterolemia está influida por determinantes genéticos y alimentarios en especial por la ingestión de grasas saturadas y en menor medida por colesterol. (Henry, et al, 2005)

El HDL-colesterol normalmente contienen entre el 20 al 30% del colesterol total, y se considera un factor protector frente a la aterosclerosis, por lo que es responsable del llamado “transporte reverso del colesterol”, nombre que recibe el flujo del colesterol desde las células de la pared vascular (y otros órganos) hacia el hígado. (Cunio, 2001).

El LDL-colesterol contiene entre el 60 al 70% del colesterol total y está directamente correlacionado con el riesgo de enfermedad coronaria. Actúa como transportador de colesterol a los tejidos de nuestro organismo, pero si se encuentran en exceso puede acumularse en las paredes de venas y arterias favoreciendo la aterosclerosis (Cunio, 2001)

10.7 HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Cuando se quiere conocer como han estado los niveles de glucosa en los últimos tres meses, existe una prueba de laboratorio llamada Hemoglobina Glicosilada (HbA1c).

La hemoglobina es la proteína encargada de transportar el oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo y se encuentra dentro de los glóbulos rojos. Al igual que otras proteínas, se une con azúcares como la glucosa. La misma fisiopatología de la diabetes nos indica que la glucosa se encontrará en niveles muy elevados en sangre, por la deficiencia de insulina o por la incapacidad de esta para poderla llevar a las células (resistencia a la insulina). Esa glucosa en exceso entra a los glóbulos rojos y se une con moléculas de hemoglobina, glucosilándola. Entre más altos sean los niveles de glucosa en sangre más se glicosila la hemoglobina. (Álvarez – Morales, et al, 2003)

Puesto que los glóbulos rojos tienen una vida de 120 días, es posible saber de esta forma como han estado sus concentraciones de glucosa durante los últimos tres meses. En particular, la HbA1c refleja de una forma bastante exacta (Reyes A, 2008).

10.8 CREATININA

La creatinina es un producto de desecho de la creatina muscular, cuya sustancia es el principal componente de almacenamiento de energía necesaria para el metabolismo del músculo, está presente en niveles relativamente estables en el plasma. La tasa de producción de la creatinina se relaciona con la masa muscular, la actividad muscular y la ingesta total de

proteínas especialmente de carne. Un incremento de cada una de estas variables incrementa la creatinina en plasma, mientras que la disminución, reduce los niveles de creatina. (Henry, et al, 2005).

La producción de la creatinina esta aumentada en la sepsis, el traumatismo y tras cirugías mayores, pero desciende al aumentar la edad, con la atrofia muscular de cualquier causa, enfermedades hepáticas y en el hipertiroidismo y el síndrome de Cushing o al tomar corticoides. Dado que la tasa de Filtración Glomerular (GFR) disminuye con la edad, es preciso advertir que los valores de referencia no varían entre jóvenes y mayores, y la creatinina sérica elevada está asociada con un descenso en la GFR. (Henry, et al, 2005).

La diabetes es la causante más común de insuficiencia renal, llamada nefropatía diabética, un estado claro de alteración de la función renal, asociado con cambios morfológicos en el riñón, que pueden llevar a una insuficiencia renal terminal. (Donald, 1976).

La tasa de filtración glomerular (TFG) es el mejor parámetro para establecer el grado de severidad de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y uno de los criterios más calificados para decidir el momento de inicio de terapia de reemplazo renal, y se puede valorar con la creatinina y depuración de la creatinina.

Existen varias formulas para calcular la depuración de la creatinina, entre ellas y la más utilizada es la de Cockcroft y Gault elaborada en 1976. Asumiendo que la excreción de creatinina está en equilibrio con su

elaboración y como la producción de creatinina puede valorarse a partir de la edad, del sexo y del tamaño corporal, conociendo estas variables y el nivel sérico de creatinina puede calcularse el Clearance de Creatinina sin recolección de orina. : $CICR = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso}] \div (72 \times PCR)$ corregida $\times 0,85$ para la mujer. (Di, 2008)

10. 9 MEDICAMENTOS PARA LA DIABETES TIPO 2

Muchos pacientes con DT2 son tratados eficazmente mediante dieta, ejercicio y antidiabéticos orales, mientras que otros requieren insulino terapia. (Henry, et al. 2005).

El tratamiento inicial en la DT2 consiste en establecer un plan de alimentación y actividad física adecuada, que permita controlar las cifras de glucemia. Estas medidas son insuficientes en la mayoría de pacientes por lo que, tras aproximadamente 3 meses sin conseguir un control metabólico aceptable, se debe iniciar tratamiento con un fármaco oral, entre los que podemos mencionar: (Arno, et al, 2011)

10.9.1 Metformina.- Este medicamento disminuye la glucosa plasmática basal y postprandial, al aminorar la producción hepática de glucosa y aumentar la acción de la insulina en el músculo y la grasa. La metformina tiene efectos favorables en el metabolismo de los ácidos grasos por sus efectos antihiper glucémicos. Los triglicéridos y el colesterol también se reducen, disminuye el peso corporal y la concentración de insulina y proinsulina de los pacientes. (Galindo, et al, 2007).

10.9.2 Sulfonilureas. Causan hipoglicemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células β pancreáticas. También pueden incrementar las cifras de insulina al reducir la depuración de la hormona en el hígado. En el transcurso de los meses iniciales de la terapéutica con sulfonilurea se detecta aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina en ayuno, así como de las respuestas con insulina ante exposición a glucosa por vía oral. Con la administración crónica, las cifras circulantes de insulina declinan hasta llegar a las cifras previas al tratamiento, pero a pesar de esta reducción se conservan cifras plasmáticas reducidas de glucosa. No existe una explicación clara pero puede relacionarse con la reducción de la glucosa plasmática, lo cual permite que la insulina circulante tenga efectos más pronunciados sobre sus tejidos blancos y con el hecho de que la hiperglucemia crónica en sí altera la secreción de insulina. (Galeno, et al, 2009)

10.9.3 Insulina.- Puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular, de cualquier modo el tratamiento a largo plazo se fundamenta en la inyección de la hormona por vía subcutánea. La administración de la insulina por esta vía difiere de su secreción fisiológica, al menos en dos aspectos principales: la cinética no reproduce el aumento y declinación rápidos normales de la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de nutrimentos y la insulina se difunde hacia la circulación periférica en lugar de liberarse hacia la circulación portal; de este modo, se elimina el efecto directo de la insulina secretoria sobre los procesos hepáticos.

Cuando ese tipo de terapéutica se lleva a cabo con sumo cuidado, se logran resultados satisfactorios considerables. (Hardman, 2001)



11. MATERIALES Y METODOS

11.1 Esquema de procedimiento

APLICACIÓN DEL CUESTIONARIO Y FIRMA DE
CONSENTIMIENTO INFORMADO

(DIBETICOS Y NO DIABÉTICOS)



TOMA DE LOS DATOS ANTOPOMÉTRICOS
(Presión arterial, peso, talla Perímetro Abdominal).



Toma de muestras de sangre en ayuna



Realización de Pruebas de Laboratorio Clínica



11.2 RECOLECCION DE MUESTRAS

La población estudiada comprendió 150 pacientes con diagnóstico de DT2 y el mismo número de individuos no diabéticos. Todos fueron personas que se hacían atender en el Centro Ambulatorio del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) y del “Hospital Manuel Ignacio Montero”, a los cuales se les solicitó que firmarán un consentimiento informado (Anexo 9.1) y se les aplicó un cuestionario (Anexo 9.2). A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, que constan en la tabla 1, se procedió a tomarles una muestra de sangre en condiciones de ayuno, para la realización de pruebas de laboratorio clínico.

TABLA 1. Criterios de Inclusión para individuos diabéticos y no diabéticos.

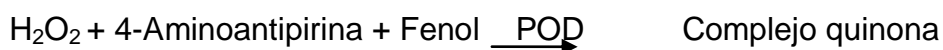
DIABÉTICOS	NO DIABÉTICOS
Diagnóstico positivo para diabetes tipo 2	Hombres / Mujeres (> 60 años sin antecedentes de DT2 línea directa).
Ecuatorianos/as (basado en su propio reporte por 3 generaciones).	No presentar antecedentes de diabetes tipo 2 al menos por tres generaciones.
	Glucosa en ayunas \leq 100 mg/dl

11.3 PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO:

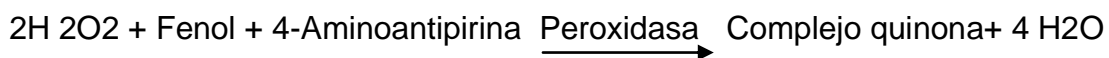
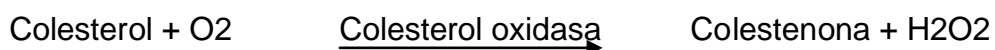
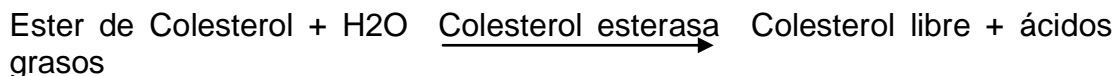
Las siguientes pruebas fueron realizadas en el laboratorio clínico del dispensario del IESS, siguiendo los protocolos descritos por las casas comerciales: ANALYTICON: Glucosa, Colesterol, Triglicéridos, HDL-Colesterol; Wiener lab: Creatinina, TECO DIAGNOSTICS: Hemoglobina Glicosilada y ROCHE: Microalbuminuria.

Los fundamentos de las pruebas están basados en lo siguiente:

11.3.1 Glucosa.- La glucosa fue determinada por una reacción enzimática de oxidación, en presencia de la glucosa oxidasa (GOD), formándose ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno reacciona en presencia de la peroxidasa (POD) con 4 aminoantipirina más fenol y genera un complejo de quinona de color rojo violeta.



11.3.2. Colesterol.- Se determinó mediante una reacción enzimática de los ésteres de colesterol en presencia de colesterol esterasa formando colesterol libre y ácidos grasos. El colesterol libre es convertido en presencia de colesterol oxidasa en colesteno más peróxido de hidrógeno, éste último reacciona con 4 aminoantipirina más fenol mediante la acción catalítica de la peroxidasa, formando un complejo de quinona de color rojo-violeta.

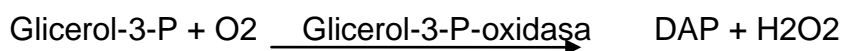
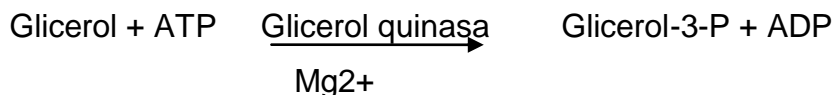
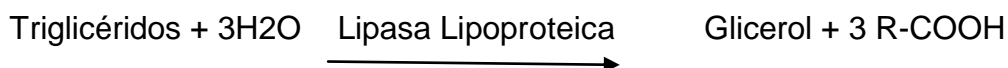


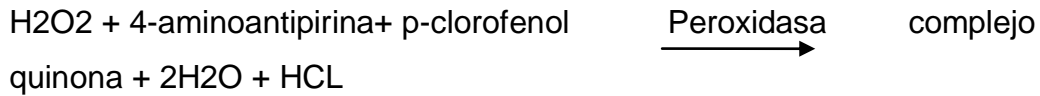
11.3.3. HDL-colesterol.- Se determinó mediante un proceso de precipitación de las fracciones de colesterol (HDL, VLDL, LDL) y quilomicrones; por adición de ácido fosfotungstico y cloruro de magnesio. Los quilomicrones, VLDL y LDL fueron eliminados mediante centrifugación, quedando en el sobrenadante la fracción HDL (lipoproteínas de alta densidad) y simultáneamente por medio de la reacción de colesterol se obtuvo un complejo de quinona de color rojo-violeta.

11.3.4. LDL-colesterol.- El cálculo de LDL-colesterol se llevo a cabo mediante la ecuación de Friedewald, la cual se basa en mediciones de colesterol total HDL-colesterol y Triglicéridos. (Díaz, 2008).

$$\text{LDL} = \text{colesterol total} - \text{HDL} - \text{Triglicéridos} / 5$$

11.3.5. Trigliceridos.- Se determinó por acción enzimática de la lipasa lipoproteica, generándose glicerol más ácidos grasos. El glicerol formado reacciona con ATP por medio de la glicerol quinasa obteniéndose glicerol 3 fosfato, éste por acción de la glicerol 3 fosfato oxidasa forma dihidroxiacetona fosfato (DAP) y peróxido de hidrogeno; que forma un complejo de quinona de color rojo-violeta por acción de la peroxidasa.





11.3.6. Creatinina.- La determinación de creatinina se llevó a cabo mediante la reacción de ésta con picrato alcalino en medio tamponado, previa desproteinización con ácido pícrico; obteniéndose un cromógeno que fue medido a 510 nm.

11.3.7. Depuración de la Creatinina.- El cálculo para la depuración de creatinina, fue llevado a cabo mediante la ecuación de Cockcroft-Gault, la cual está basada en la regresión lineal de excreción de creatinina en función de la edad y que permite predecir satisfactoriamente la depuración de creatinina a partir de la edad, peso y creatinina en suero. (Donald W, 1976)

Hombres: $[(140 - \text{Edad}) \times (\text{Peso kg})] / (72 \times \text{Creatinina Sérica mg/100 ml})$

Mujeres: $[(140 - \text{Edad}) \times (\text{Peso kg}) \times 0.85] / (72 \times \text{Creatinina Sérica mg/100 ml})$

11.3.8. Hemoglobina Glicosilada (HbA1c).- El proceso de análisis para esta prueba utiliza una reacción de antígeno-anticuerpo; la misma que permite determinar directamente la concentración de HbA1c en sangre completa. La hemoglobina total (HbA0) y la HbA1c tienen la misma tasa de absorción inespecífica a las partículas de latex, es por ello que cuando un anticuerpo monoclonal de ratón (HbA1c antihumano) es adicionado, se forma un complejo latex- anticuerpo HbA1c antihumano de ratón-HbA1c; la aglutinación se produce cuando el anticuerpo policlonal de cabra anti-IgG-ratón interactúa con el anticuerpo monoclonal. Finalmente la cantidad de aglutinación es proporcional a la cantidad de HbA1c absorbida en la superficie de las partículas de latex, la cual se mide por absorbancia (0.48

nm) y se obtiene el valor de la HbA1c a partir de una curva de calibración. (Reyes, 2008).

La hemoglobina Glicosilada se puede calcular por la fórmula:

Hemoglobina Glicosilada ÷ Hemoglobina Total × 12

11.3.9. INSULINA,- Es un inmunoanálisis quimioluminiscente inmunométrico en fase sólida, marcado con enzima. La fase sólida (bola) está recubierta con anticuerpo monoclonal murino anti-insulina. La fase líquida consiste en fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con anticuerpo policlonal de oveja anti-insulina y fosfatasa alcalina (de intestio de ternera) conjugada con anticuerpo monoclonal murino anti-insulina. La muestra del paciente y el reactivo se incuban junto con la bola recubierta durante 60 minutos. Durante este tiempo la insulina presente en la muestra forma un complejo sándwich de anticuerpos con el anticuerpo monoclonal murino anti-insulina de la bola, el anticuerpo policlonal de oveja anti-insulina conjugado con la enzima y el anticuerpo monoclonal murinoi anti-insulina conjugado con la enzima del reactivo. La muestra de paciente y el conjugado con la enzima no unidos se eliminan mediante lavdos por centrifugación. Finalmente, se añade el substrato quimioluminiscente a la unidad de reacción que contiene la bola y se genera una señal proporcional a la enzima unida.

11.3.9. Microalbuminuria.- Existen varios métodos de detección y cuantitativos disponibles para el análisis de proteínas en la orina entre estos están las tiras reactivas; estas presentan la ventaja de que evitan los falsos

positivos por medio de reacciones de yoduros orgánicos, como los que se usan como contraste para los rayos x y las tolbutaminas u otras sustancias. Puesto que las proteínas están cargadas de pH, la tira reactiva está impregnada con azul de tetrabromofenol tamponado a un pH 3 o con tetraclorofenol-tetrabromulfoftaleína. En ausencia de proteínas la tira es amarilla, entre 30 a 60 minutos después de la aplicación de la orina aparecen sombras variables dependiendo del tipo y concentración de las proteínas presentes. Las tiras reactivas suelen ser más sensibles para la albúmina que para las globulinas. Excepcionalmente, muestras de orina alcalinas y/o altamente tamponadas pueden dar resultados positivos en ausencia de una proteinuria significativa. (**Viberti, 2003**).

La prueba con la tira reactiva Micral II (Boehringer Mannheim, Indianápolis, IM), que se utilizó en nuestro trabajo de la casa comercial ROCHE, es un sistema inmunológico de prueba que proporciona una determinación semicuantitativa fiable casi inmediata de concentraciones bajas de albúmina en orina. (**Viberti, 2003**).

OTRAS DETERMINACIONES:

También se tomaron y registraron datos de presión arterial, peso, talla y perímetro de cintura. Teniendo estos datos se puede calcular el IMC, cuyo cálculo es sencillo, por lo cual es usado frecuentemente para clasificar las modificaciones del peso corporal de un sujeto. El IMC se calcula dividiendo el peso del sujeto en kilogramos, por el cuadrado de la talla expresada en metros ($IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$); sin embargo, se debe tomar en cuenta que el IMC puede aumentar en individuos que tienen una gran masa muscular (atletas, fisiculturistas), o una masa ósea aumentada

(acromegalia). En estos casos el IMC aumentado no se corresponde con el sobrepeso o la obesidad. (Schnell, 2007).



12. RESULTADOS

Los datos generales antropométricos y clínicos de las personas que formaron parte de este estudio se muestran en la tabla 2 y gráfico 1. Como se puede observar el valor medio para el Índice de Masa Corporal (IMC) en personas diabéticas es de 28,8 Kg/m² SD ± 4.29; en tanto que para el grupo no diabético su valor medio fue de 25.9 kg/m² SD ± 3.95, encontrándose diferencia significativa (p value ≤ 0.0001) entre los individuos diabéticos y no diabéticos para esta determinación.

Como era de esperarse, entre los dos grupos, existió una gran diferencia en cuanto a los valores de glucosa en ayuno, cuyo valor medio fue de 145.6 mg/dL SD± 55.61 para los diabéticos; mientras que los individuos no diabéticos presentaron una media de 89.49 mg/dL SD ± 8.91, mostrando una diferencia significativa (p value ≤ 0.0001) bastante clara entre los dos grupos.

Con respecto a las determinaciones de lípidos, los individuos diabéticos presentaron una media de 206,4mg/dL SD ± 41,24, sin embargo los individuos no diabéticos presentaron valores medios de 194,0 mg/dL SD ± 44,24 para colesterol, con una diferencia significativa (p value ≤ 0,0074) entre ambos grupos.

La fracción de HDL-colesterol en hombres diabéticos fue de 47.44 mg/dL SD±11.75 y en mujeres diabéticas de 47.82 mg/dL SD ± 11.02; en tanto que para hombres no diabéticos fue de 47.24 mg/dL SD± 14.00, y para mujeres no diabéticas de 52.41 mg/dL SD± 12.19. No se encontró diferencia significativa entre hombres diabéticos y no diabéticos, pero si entre mujeres diabéticas y no diabéticas (p value ≤ 0.0120).

El valor medio para la fracción de LDL-colesterol para individuos diabéticos fue 122,6 mg/dL SD ± 40,26 y para no diabéticos de 110,5 mg/dL SD ± 38.4,

mostrando una diferencia significativa (p value $\leq 0,0061$) entre individuos diabéticos y no diabéticos.

En cuanto a los valores medios de triglicéridos para individuos diabéticos fueron de 186,1 mg/dL SD \pm 103,8 y para no diabéticos de 168,9mg/dL SD \pm 71,37, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos.

En las determinaciones para la función renal como el caso de creatinina, se encontraron valores medios de 0,84 mg/dL SD \pm 0,35 y 0,82 mg/dL SD \pm 0,34, para diabéticos hombres y mujeres respectivamente. Para el caso de no diabéticos fueron de 1.00 mg/dL SD \pm 0,49 para hombres y 0.79 mg/dL SD \pm 0.22 para mujeres, encontrándose una diferencia significativa solo en hombres diabéticos y no diabéticos.

Para el caso de la depuración de creatinina encontramos para hombres diabéticos 94.58 mg/min \pm 41.83 y no diabéticos 77.94mg/min \pm 20 y para mujeres diabéticas 72.42mg/min \pm 26.95 y no diabéticas 69.51 mg/min \pm 26.77.

Por otro lado para los valores de insulina se encontró una media de 10.5 SD \pm 7.13. para individuos no diabéticos.

TABLA 2.- Valores clínicos y antropométricos del grupo diabético y no diabético

	DIABETICOS TIPO 2 N= 150				NO DIABETICOS N.=150				P EVALU	Valores de referencia
	MEDIA	PERCENTIL 25%	PERCENTIL 75%	SD	MEDIA	PERCENTIL 25%	PERCENTIL 75%	SD		
PESO	68,62	58,00	77,25	11,57	64,11	58,00	71,00	9,37	0,0018	
TALLA	1,54	1,48	1,60	0,08	1,57	1,52	1,64	0,08	0,0006	
IMC	28,85	25,75	30,98	4,29	25,92	23,10	28,45	3,95	≤ 0,0001	18.5 – 24.9 kg/m2 (1)
PA	102,0	95,00	109,3	10,46	96,02	88,00	102,0	12,48	≤ 0,0001	M=88 cm H=102 cm (2)
FC	73,24	68,00	80,00	11,35	72,64	65,00	81,00	11,65	0,5391	60-80 /minuto (2)
TAS	139,2	128,8	150,0	20,47	122,2	110,00	130,00	15,17	≤ 0,0001	≤140 mm Hg (1)
TAD	77,68	70,00	80,00	9,713	76,21	70,00	84,00	11,26	0,2824	≤80 HHmg (1)
GLUCOSA EN AYUNO	145,6	101,8	168,3	55,61	89,49	85,38	95,93	8,97	≤ 0,0001	≤ 100 mg/dL (1)
COLESTEROL	206,4	175,8	237,0	41,24	194,0	167,0	224,0	44,24	0,0074	≤200 mg/dL (1)
HDL-COLESTEROL										
Hombres (N =139)	47,44	39,00	55,50	11,75	47,24	37,75	55,10	14,00	0,4917	H(35mg/dl)
Mujeres (N.=161)	47,82	42,00	52,00	11,02	52,41	44,00	57,50	12,19	0,0120	M (40mg/dl) (1)
LDL-COLESTEROL	122,6	94,30	149,4	40,26	110,5	87,63	133,3	38,40	0,0061	≤160mg/dL (1)
TRIGLICERIDOS	186,1	126,0	216,3	103,8	168,9	122,9	196,3	71,37	0,2200	≤200 mg/dL (1)
CREATININA										
Hombres (N =139)	0,84	0,64	0,91	0,35	1,00	0,75	1,18	0,49	0,0024	Hombres ≤ 1.4(1)
Mujeres (N =161)	0,82	0,69	0,87	0,34	0,79	0,61	0,90	0,22	0,9708	Mujeres ≤ 1
DEPURACION DE CREATININA										
Hombres (N=39)	94,58	52,33	121,0	41,83	77,94	61,71	94,49	20,00	0,1686	H (97-137 ml/min)
Mujeres (N= 261)	72,42	56,99	87,59	26,95	69,51	52,53	81,61	26,77	0,2045	M:(88-126 ml/min) (1)
HEMOGLOBINA GLICOSILADA	7,43	6,038	8,247	1,661						7% (1)
INSULINA (N=65)					10,5	6,95	15,25	7,13		6 – 28 uLU/ML

IMC: Índice de Masa Corporal, PA: Perímetro Abdominal, FC: Frecuencia Cardíaca, TAS, Tensión Arterial Sistólica, TAD, Tensión Arterial Diastólica, M: Mujeres, H: hombres. El análisis estadístico de las variables se obtuvo mediante la prueba de t test por un post test Mann Whitney (GraphPadPrism

5.0) con un valor de p-value ≤ 0.05 . 1. ADA (America Diabetes Association) 2. OMS (Organización mundial de la salud)

Considerando que dentro del grupo de individuos diabéticos existieron pacientes tratados con sulfonilureas, insulina y metformina; se analizaron los valores de glucosa y hemoglobina glicosilada. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Los valores de glucosa en aquellos individuos diabéticos tratados con sulfonilureas (glibenclamida y tolbutamina) fueron de 130,8 mg/dL SD \pm 45,5, en los tratados con insulina sus valores fueron de 156,2 mg/dL SD \pm 61,53, y los que reciben tratamiento con metformina sus valores medios fueron de 138,2mg/dL SD \pm 47,93. Para el grupo de individuos que no especificaron si reciben tratamiento, sus valores medios de glucosa fueron de 142,8 mg/dL SD \pm 57,44. Entre todos los grupos (sulfonilureas, metformina, insulina, no especificado) se presentaron una diferencia significativa de $p < 0.0001$

Los valores de hemoglobina glicosilada en individuos diabéticos tratados sulfonilurea fue de 7.2 mg/dL SD \pm 1.5, insulina 7.6 mg/dL SD \pm 1.5 y metformina 7.6 mg/dL SD \pm 1.50. Existió un grupo que no se especificó su tratamiento en base a los dos parámetros. Como podemos observar en el gráfico 2, la diferencia significativa entre todos estos grupos de medicamentos (sulfonilureas, metformina, insulina, no especificado) fue de p value < 0.0001 .

TABLA 3. Valores de glucosa y hemoglobina glucosilada en individuos diabéticos con su tratamiento y sin tratamiento. El análisis estadístico de las variables se obtuvo mediante la prueba de one-simple t test, por column *stadic* (GraphPadPrism 5.0) con un valor de *p* value ≤ 0.0001

Tratamiento	GLUCOSA				P value	HEMOGLOBINA GLICOSILADA				
	MEDIA	PERCENTIL 25%	PERCENTIL 75%	SD		MEDIA	PERCENTIL 25%	PERCENTIL 75%	SD	P value
SULFONILUREA (N=19)	130,8	88,0	171,0	45,5		7,2	6,7	8,6	1,58	
INSULINA (N=45)	156,2	115,3	186,4	61,53		7,6	7,0	8,6	1,54	
METFORMINA (N=47)	138,2	101,0	165,0	47,93		7,6	6,8	8,2	1,50	
NO ESPECIFICADO (N=39)	142,8	101,0	158,0	57,44		7,6	7,0	8,6	1,5	
p value					≤ 0.0001					≤ 0.0001

Por otra parte, la base de datos totales del presente estudio reposa en el Centro de Biología Celular y Molecular de la Universidad Técnica Particular de Loja.

Gráfico 1. Datos totales diabéticos y no diabéticos.

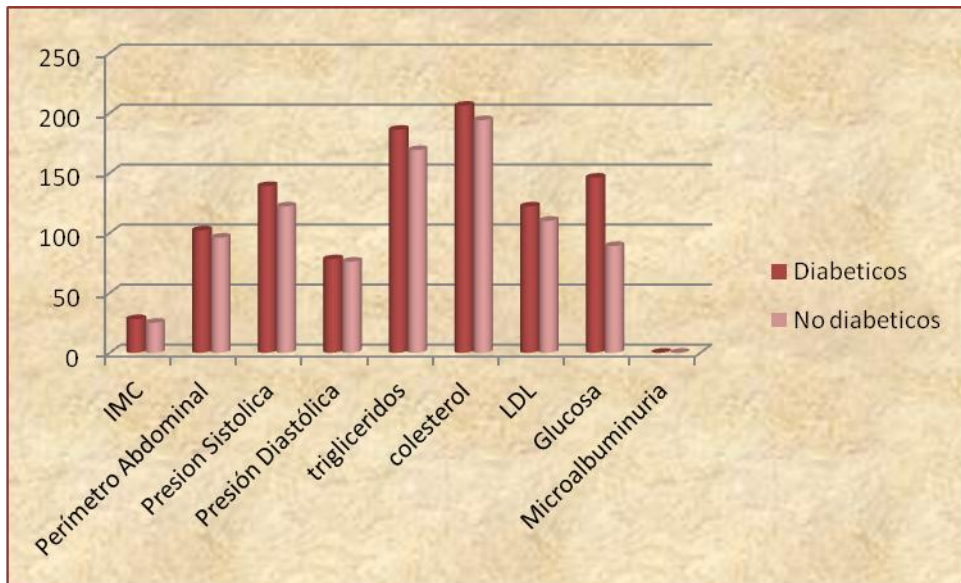
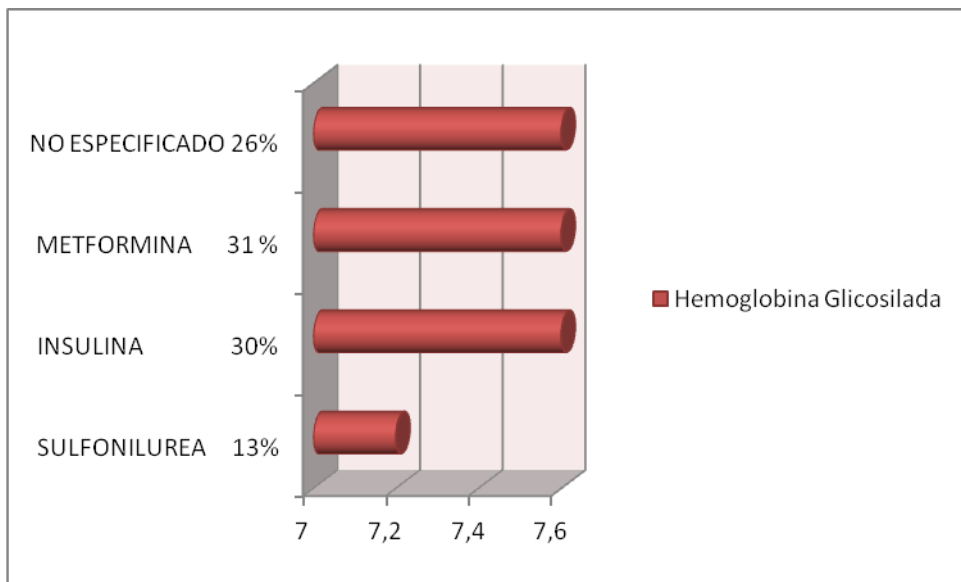


Gráfico 2. Hemoglobina Glicosilada con respecto al medicamento que se administra a pacientes diabéticos.





13. ANALISIS DE RESULTADOS

Tomando en cuenta que la diabetes está fuertemente asociada con la obesidad, en el presente estudio se analizó el índice de masa corporal donde se encontró una diferencia significativa ($p \leq 0.0001$) entre diabéticos y no diabéticos. Este resultado se lo puede relacionar con el estudio de Schnell 2007, en el cual confirma que el efecto principal de la obesidad y sobrepeso es la diabetes tipo 2, lo que obliga a pensar la importancia sobre los factores conductuales para la prevención y control, y la necesidad de crear programas para mejorar el estilo de vida de las personas.

Como se había mencionado, la hiperglucemia es el primer síntoma de la diabetes y como era de esperarse los valores de glucosa en el grupo diabético fueron mayores del valor norma $145.6 \text{ mg/dl} \pm 55.61$ y para el grupo no diabético de $89.49 \text{ mg/dl} \pm 8.91$ obteniéndose una diferencia significativa de $p \leq 0.0001$, considerando los criterios de inclusión en especial para este último grupo.

Además de la hiperglucemia, la dislipidemia (alteración en el perfil lipídico), es un importante factor de riesgo modificable que sigue siendo incontrolable en pacientes con diabetes tipo 2, ocasionando enfermedades cardiovasculares, afectando casi al 50% de esta población y es más común en los diabéticos que en la población en general. (Visvanathan, 2010). En nuestro trabajo se estudio el perfil lipídico en individuos diabéticos (colesterol total $206.4 \text{ mg/dL} \pm 41.24$, HDL-colesterol en hombres $47.44 \text{ mg/dL} \pm 11.02$, HDL-colesterol en mujeres $47.82 \text{ mg/dL} \pm 11.75$, LDL-colesterol $122.6 \text{ mg/dL} \pm 40.26$ y triglicéridos $186.1 \text{ mg/dL} \pm 103.8$) y no diabéticos, (Colesterol Total $194.0 \text{ mg/dL} \pm 44.24$, HDL-colesterol en Hombres $47.24 \text{ mg/dL} \pm 14$, HDL-colesterol en Mujeres $62.4 \text{ mg/dL} \pm 12.19$, LDL-colesterol $110.5 \text{ mg/dL} \pm 38.40$ y triglicéridos $168.9 \text{ mg/dL} \pm 71.37$), encontrando diferencias

significativas únicamente para colesterol total p 0.0074 , HDL en mujeres p 0,0120 y LDL p 0.0061.

Datos reportados por Pérez., *et al* 2000 nos dice que en pacientes con diabetes tipo 2 y en edad adulta (\geq 65 años) presentan con frecuencia colesterolemia elevada y prevalencia más alta de otros factores de riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares. Así mismo en el estudio realizado por Visvanathan 2010, reporta que la dislipidemia asociada con resistencia a la insulina se caracteriza por el incremento en los niveles de triglicéridos, bajos niveles de HDL, sin embargo el LDL no difiere entre diabéticos y no diabéticos. Esto lo podemos comparar con los datos reportados por Guerra., *et al* en el 2005, en donde se analizaron 60 individuos diabéticos y no diabéticos, todos en edad adulta, cuyo perfil lipídico reportó valores por arriba de los rangos establecidos para triglicéridos, colesterol total , LDL y bajos para HDL. Además propone que el incremento de colesterol y LDL-colesterol residen en defectos de los receptores periféricos presentes en las superficies celulares de la musculatura lisa, adipocitos, células endoteliales e inclusive de fibroblastos, lo que dificulta la captación de las LDL.

La insulina es una hormona producida por el páncreas para transformar el azúcar en energía, en nuestro estudio se analizó la insulina solamente en personas sanas, puesto que las personas con diabetes tienen alterado el uso de insulina y además la administración de la misma, o de fármacos que ayuden a la producción de insulina no nos proporciona datos exactos. Un informe similares se reportaron en el artículo de Acosta 2002, en el cual se estudiaron 120 individuos sanos, encontrando una media de $9.7 \pm 2.4.$, con lo

que podemos decir que estos individuos se encuentran con la insulina normal.

Por otra parte, mantener los niveles de glucosa y HbA1 en parámetros aceptables en pacientes diabéticos, disminuye el riesgo de complicaciones cardiovasculares; (glucosa: ≤ 126 mg/dL HbA1: 7.0 % en ayunas) (Cajas, 2002), en tanto la HbA1 constituye el mejor parámetro de control glucémico ya que se correlaciona con la aparición de complicaciones microvasculares y cardiovasculares a largo plazo y además proporciona información sobre el control de glucosa en los últimos 3 -4 meses. Cabe mencionar que en nuestro trabajo solo se estudio la HbA1 en personas diabéticas, debido a que no se conto con las muestras de sangre para aquellos individuos no diabéticos.

El objetivo de cada uno de los medicamentos (sulfonilureas, metformina, insulina,) es mantener la glucosa en valores aceptables ≤ 139 mg/ dL y de HbA1. ≤ 7.5 de glucosa postpandrial (Fau, 2001).

En el manejo terapéutico del paciente diabético es de gran utilidad evaluar las cifras de glicemia, ya que permite seleccionar tanto el fármaco más adecuado como valorar cambios en dosis o pautas para el control de la glucosa. (Goday 2001). Estos datos los podemos observar en la tabla N. 3 en donde se analizó la glucosa y HbA1 con respecto al tratamiento que se administra a pacientes diabéticos en comparación con aquellos individuos diabéticos que no tienen un tratamiento en específico. (Goday 2001).

Las sulfonilureas son fármacos a elección para el tratamiento en diabéticos no obesos, ya que estimulan la secreción de insulina. (Faus, 2001). En

nuestro estudio se encontró valores de glucosa 131 mg/dL y hemoglobina glicosilada de 7.2% en aquellos individuos diabéticos tratados con este fármaco, y de acuerdo a lo que hace referencia el artículo de Fau, el medicamento está actuando como se esperaba y los individuos están con su glucosa controlada.

La metformina actúa reduciendo la producción hepática de glucosa mediante la disminución de la gluconeogénesis y es utilizado también en las personas obesas. En nuestro estudio se encontraron valores de glucosa de 138.2 mg/dL, y de hemoglobina glicosilada de 7,6%, para aquellos individuos diabéticos tratados con metformina. Esto lo podemos comparar con el estudio de Hundal 2000, en el que estudiaron 9 sujetos diagnosticados con diabetes tipo 2 a quienes se les realizó la determinación de glucosa y hemoglobina glicosilada antes y después del tratamiento por 3 meses con metformina, los cuales antes del tratamiento presentaron una glucosa de 278 mg/dL y después del tratamiento 194 mg/dL encontrándose diferencia significativa para glucosa ($P < 0.0001$) entre ambos grupos. De igual manera, para la HbA1 presentaron valores de 14.1% antes del tratamiento y de 9.7 % después del tratamiento, presentando una diferencia significativa ($P < 0.0001$) entre ambos grupos (Hundal, *et, al* 2000).

Cuando ni la dieta ni los hipoglucemiantes orales son capaces de lograr un buen control de la glucosa en pacientes diabéticos, el siguiente paso será la administración de insulina. (Maclsaac 2010). En nuestro estudio, aquellos pacientes tratados con insulina, con un promedio de 13 años con esta enfermedad, presentaron valores de glucosa de 156.2 mg/dL y de HbA1 de 7,6 %. Según lo reportado por Maclsacc 2010, sugiere que los pacientes

que son tratados con insulina, podrían tener valores de glucosa más controlados, que aquellos a los que se les suministra cualquier otro medicamento para el tratamiento de la diabetes; sin embargo esto no ocurrió en nuestro trabajo, aunque la HbA1c estuvo dentro del parámetro normal. Esto se puede deber a que los individuos diabéticos no se encuentran sometidos a una dieta adecuada o necesitan combinar la insulina con un fármaco oral de diferente acción. (Goday, 2002).

Finalmente, las enfermedades renales son frecuentes en individuos diabéticos, por lo cual el estudio de la función renal tiene una gran importancia. En nuestro trabajo, el valor promedio encontrado para creatinina sérica fue similar para diabéticos (hombres: 0.84 mg/dL y mujeres: 0.82mg/dL), como no diabéticos (hombres: 1mg/dL y mujeres: 0.79 mg/dL), pero se encontró una diferencia significativa ($p \geq 0,0024$) entre hombres diabéticos y no diabéticos, a pesar de que estos valores se encuentran dentro del rango normal. Resultados similares han sido encontrados por Fresnedo G, el cual estudio de 1.053 individuos diabéticos, tratando de encontrar valores promedio de creatinina y cuyos resultados fueron de 1.01 mg/dL para hombres y 0.86 mg/dL para mujeres

Existen diferentes técnicas para evaluar el filtrado glomerular, utilizando diversas fórmulas matemáticas a partir de la creatinina en sangre, la edad y peso; entre ellas se destaca la de Cockcroft y Gault. Esta fórmula ha sido validada ampliamente lo que permite hacer una buena estimación de la tasa de filtración glomerular en pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal de leve a moderada. (Jimenez. 2004). En nuestro estudio encontramos valores para hombres diabéticos de 94.58 mg/min y no

diabéticos 77.94 mg/min y para mujeres diabéticas de 72.42 mg/min y no diabéticas 69.51 mg/min, sin encontrarse diferencias significativas.



14. CONCLUSIONES

- En los 300 individuos estudiados para la evaluación de datos antropométricos y clínicos entre individuos con diabetes tipo 2 y no diabéticos, existieron diferencias significativas en las pruebas antropométricos como el IMC, y en la determinación de glucosa.

En el caso del perfil lipídico existió una diferencia significativa en ambos grupos para colesterol total, HDL-colesterol en mujeres, LDL-colesterol y creatinina en hombres. Con lo que podemos decir que el perfil lipídico en personas diabéticas si esta alterado, lo que puede llevar a enfermedades cardiovasculares.

- Considerando al grupo de personas diabéticas tratadas con fármacos, se observa que aquellas tratadas con sulfonilureas, estuvieron mejor controladas lo que se observó por sus valores de glucosa y HbA1.

15. RECOMENDACIONES:

- Debido a que la prueba de hemoglobina glicosilada es una de las determinaciones, que a partir del año 2010 ha sido recomendada por la ADA para el diagnóstico de diabetes, sería interesante considerarlo como un parámetro para aquellos individuos no diabéticos con lo que se garantiza un mejor control. Y de igual manera la determinación de insulina en individuos no diabéticos que permitirá evaluar resistencia a la insulina.
- Como se habla en este estudio la diabetes es una de las enfermedades que ocupa el 2do lugar a nivel mundial, es por ello que se debería continuar con este estudio e incluso incorporar un número más alto de personas tanto diabéticas como no diabéticas.



16. BIBLIOGRAFÍA

1. *Acosta, de los Reyes A, Levy C., Farquharson G., Comparación del Clearance de Creatinina Calculado por Fórmula Versus el Método Convencional en una Población Anciana, Cátedra de Fisiología Humana I- Facultad de Medicina- U.N.N.E.*
2. Acosta A, Escalona M. Maiz A, Pollak F, Leighton F, 2002, Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población en la Región Metropolitana de Chile, Rev. méd. Chile v.130 n.11 Santiago
3. Aguilar M, Herrera J, Pallardo L, 2011, Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2 Documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.
4. Alayón AI, Sedán C, 2006, Prevalencia de desórdenes del metabolismo de los glúcidos y perfil del diabético en Cartagena de Indias (Colombia), 20 Salud Uninorte. Barranquilla (Col.); 22 (1): 20-28.
5. American Diabetes Association, "Standards of Medical Care in Diabetes-2010", Diabetes Care, Vol 33, Supplement 1, Págs. S11-S61.
6. Alvarez-morales J., Sandoval-domínguez, Torres-reyes y González – Rangel M., Frecuencia de valores de, 2001. Hemoglobina glicosilada

en pacientes diabéticos del hospital lázaro cárdenas del issste de la ciudad de chihuahua, facultad de ciencias químicas/universidad autónoma de chihuahua.

7. Arno A, Nadal M, Guisasola F, Espino J, Acosta D, Aguilar M, Pallardo L, 2011, Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2 Documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.
8. Benarroch I, Sanchez G, 2001, Factor de Riesgo y Complicaciones crónicas en el diagnóstico reciente de la diabetes tipo 2, Rev. Cubana Endocrinol 12 (2): 76-81
9. Bosch X, Alfonso F. y Bermejo J, 2002,.Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI, Rev Esp Cardiol;55(5):525-7
10. Campos-Mondragón M., Oliart-Ros R, Méndez-Machado G, Angulo-Guerrero O, 2010 Metabolic Syndrome and its correlation with serum levels of urea, creatinine and uric acid in adults from Veracruz, Biomed, Vol. 21, No. 2.
11. Contreras F, Romero B, Suárez N, González M, Fouillioux C, Guevara E, Betancourt MC, Torres D, Velasco M, Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

12. Cruz M, Garcia J, Lopez E, Valladares , Sanchez R, Wachern, Aguilar R, Kumatej 2005, Genes candidatos como posibles marcadores de susceptibilidad a diabetes tipo, Revista de Educación Bioquímica 24 (3,4) 81-86.
13. Cunio C, 2001, Lipoproteínas de alta densidad (HDL) y enfermedad coronaria, Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30: 103-111.
14. Davidson M, Philip R, Tanenberg R, Vlajnic A, Hollander P, 2011 Stepwise Approach to Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes failing basal insulin treatment, American Association of Clinical Endocrinologists, DOI:10.4158/EP10323.OR.
15. Di B, Juan J. - Puyol, Raúl B. - Svibel de Mizdraji, Graciela R. - Miño, Claudia, 2008. Estimación del filtrado glomerular en distintos niveles de función renal.
16. Caja C. 2002, *Manual para la Atención Integral de la Diabetes Mellitus en el Primer Nivel de atención (con énfasis en la DT2)*. Departamento de Medicina Preventiva, CCSS, Costa Rica.
17. Clearance de Creatinina Convencional versus Clearance Calculado a partir de Creatinina Sérica *Cátedra de Fisiopatología - Carrera de Bioquímica - Facultad de Cs. Exactas y Naturales y Agrimensura – UNNE.*

18. Díaz Jaime, 2008, Bases de la Medicina Clínica, Unidad 6, tema dislipidemia.
19. Fau M, Sánchez-pozo A, Tratamiento, control y seguimiento farmacoterapéutico del paciente diabético, Pharm Care Esp 2001; 3: 240-247
20. -Fisher M., 2004, *Diabetes and Atherogenesis, heart; Vol. 90:336-340.*
21. Fresnedo G, Piñera R, Herráez I, Ruiz J, Arias M, 2002 *Insuficiencia renal «oculta» por valoración*
22. Galindo C, Vega M, Hernández I, Ayala A. 2007, Mecanismos de acción de los agentes sensibilizantes de insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, ginecol Obstet Mex 2007;75:148-54
23. Goday Arbet, 2011, Epidemiology of Diabetes and its Non-Coronary, Rev Esp Cardiol 2002;55(6):657-70
24. González S. Enrique, Pacual C. Isaac, Laclaustra G. Martín, Casanovas L. José, 2005, Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus, Rev Esp Cardiol Supl.;5:30D-7D.
25. Guerra M., Luján D, Alvarado M., Moreno D., Silva M. 2005, Estudio del perfil lipídico en sujetos con diabetes Mellitus tipo 2 de Bogotá, Vol. 10, 81-89. UNIVERSITAS SCIENTIARUM Revista de la Facultad de Ciencias

26. Hateren K, Landman G, Kleefstra N, Logtenberg S, Groenier K, Kamper A, Houweling S, Bilo H, 2009 The Lipid Profile and Mortality Risk in Elderly Type 2, Diabetic Patients: A Ten-Year Follow-Up Study (ZODIAC-13, Volume 4, Issue 12, e8464.
27. Hanis C.L., Boerwinkle E., Chakraborty R., Ellsworth D.L., Concannon P., Stirling B., Morrison V.A., Wapelhorst B., Spielman R.S., Gogolin-Ewens K.J., Shepard J.M., Williams S.R., Risch N., Hinds D., Iwasaki N., Ogata M., Omori Y., Petzold C., Rietzch H., Schroder H.E., Schulze J., Cox N.J., Menzel S., Boriraj V.V., Chen X., Lim L.R., Lindner T., Mereu L.E., Wang Y.Q., Xiang K., Yamagata K., Yang Y., Bell G.I., 1996, A genome-wide search for human non-insulindependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2, Nat. Genet. 13:161–166.
28. Hardman G, Limbird L, Gilman A, Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica 9na Edición, 2001.
29. Henry R, Riddle M, Poon T, Zhang B, Mac S, Holcombe J, Dennis D, Maggs D, 2006, Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin

30. Hundal R, Krssak M, Dufour S, Lauren D, Lebon V, Mechanism by Which Metformin Reduces Glucose Production in Type 2 Diabetes, DIABETES, VOL. 49, DECEMBER 2000.
31. Jialal I, Amess W., Kaur M., 2010 Management of Hypertriglyceridemia in the Diabetic Patient, Springer, curr Diab Rep (2010) 10:316–320 DOI 10.1007/s11892-010-0124-4
32. Jimenez R, Aguilar C, Lopez M, 2004, Función Renal en diabéticos tipo 2, determinada por fórmula de Cockcroft Gault y depuración de creatinina, Rev Med IMSS; 41(1): 5-10.
33. Maclsaac R, Cheung A, Jerums G, Type 2 diabetes Controlling hyperglycaemia with early insulin use.
34. *Meza Santiago, 2005, Universidad Zacatecas, Tesis de Maestría.*
35. Orna G, Juliani B, Arnal L, Castro F, Factores relacionados con el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2, AN. Med. interna (Madrid) Vol. 20, N.º 3, pp. 122-126, 2003.
36. Paul Zimmet*, K. G. M. M. Alberti† & Jonathan Shaw*, 2001, Global and societal implications of the diabetes epidemic, nature , VOL 414.
37. Pérez A, Álvarez F, López P, Banegas J, Abadal L, Artalejo R, López E, 2000. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular, Rev Esp Cardiol; 53: 815-837.

38. Pérez I, Álvarez F, López P, Jiménez F, 2000, Galáne A, Casasnovas J, Banegas J, Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular, Rev Esp Cardiol Vol. 53, Núm. 6, 815-837

39. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine Donald W. Cockcroft, Henry Gault Departments of Medicine, Queen Mary Veterans' Hospital, Montreal, Quebec, and Memorial University, St. John's, Newfoundland *Nephron* 1976;16:31-41 (DOI: 10.1159/000180580)

40. Randomized A, Double-Blind, Placebo-Controlled trial AVFT, vol.21 no.2 Caracas July 2002.

41. Reyes J, Urquiza G, 2008, Hemoglobina glucosilada A1C como parámetro de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus, La Paz, Cuad. - Hosp. Clín. v.53 n.2

42. Rivas V, 2005, Estudio de las propiedades Antiaterogénicas de las HDL de ratones transgénicos de apo A-II humana, Departamento de bioquímica y Biología Molecular, Barcelona.

43. ROBERTSHA M. Prediction of creatinine clearance from plasma creatinine: comparison of five formulae, J. clin. Pharmac. (1989), 28, 275-280.

44. Sáenz A., Fernández I, Sanjuán A, Ausejo M. , Roqué M. y Mohe D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis, Atención Primaria. 2005;36(4):183-93
45. Santa L, Sinding J, Raskin P, Effects of Metformin in Patients with Poorly Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus
46. Silvio E. , Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes JAMA, January 16, 2002, Vol 287, No. 3.
47. Schnell M. Dominguez1Z Carrera C2 2007Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico, An Venez Nutr;20 (2): 92-98.
48. Tonkin A.M. The Year in Dyslipidaemia, 2008, clinical publishing,2009, España..
49. Velázquez O, Lara Agustín, Tapia R, 2002, Metformina y Síndrome Metabólico, Revisata Salud.
50. Visvanathan Chandramouli, Silvio E. Inzucchi, William C. Schumann, Kitt F. Petersen,

51. Vujovic A, Kotur-Stevuljevic S, Bujisic N, Martinovic J, Vujovic M, Spasojevic-Kalimanovska V, Zeljkovic A, Pajic D, Evaluation of different formulas for LDL-C calculation, bio med central, 2010 9:27.
52. viberti c., jarrett, r, mahmud u., hill, r. d. a. argyropoulos and keen h., 2003. microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus unit for metabolic medicine and department of community medicine, guy's hospital medical school, london, united kingdom.
51. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, 2004 Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030, DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 5.



17. ANEXOS

17.1 FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**CENTRO DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR
CARTA DE CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN**

FECHA: _____

FOLIO: _ | _ | _ | _ | _ | _ | _

HOSPITAL: _____

El Centro de Biología Celular y Molecular de la Universidad Técnica Particular de Loja está realizando parte de un proyecto, titulado **“El Linfocito como modelo para el estudio de calpaínas en individuos diabéticos y no diabéticos”**.

Se le invita a participar en este proyecto y le solicitamos su consentimiento para llevar a cabo una entrevista en donde le pedirán información de su peso, talla, hábitos de fumar, entre otros. Esta información será estrictamente confidencial y de suma importancia para el logro de los objetivos de este estudio.

Asimismo quisiéramos que nos donara tres muestras de sangre en ayuno, las mismas que nos permitirán obtener información sobre su estado de salud y propensión al desarrollo de diabetes. La toma de sangre será realizada con material nuevo y estéril, puede ser un poco dolorosa y en ocasiones dejar un moretón alrededor del sitio de la misma; sin embargo, la persona encargada de realizarla (bioquímica/o farmacéutica/o, enfermera, tecnóloga/o médica/o o encuestador/a capacitado/a) cuenta con experiencia para ello y tratará de que esto no ocurra.

De sus muestras de sangre se aislarán ácidos nucleicos (ADN y ARN) y proteínas, con los cuales determinaremos factores involucrados en la inducción en diabetes. También le solicitamos su colaboración para en el futuro realizar una nueva toma de muestra que nos permitirá completar las pruebas para con este proyecto. Así mismo pedimos su autorización para utilizar dicho material biológico en el estudio de otras enfermedades. Los resultados que se obtengan serán codificados y no podrán ser relacionados con usted o su familia.

Su participación es voluntaria y anónima, y por lo tanto puede dejar de contestar alguna pregunta o suspender la entrevista en cualquier momento, así como aclarar cualquier duda o información específica acerca de su participación y/o del proyecto.

Le agradecemos de antemano su valiosa colaboración.

Para cualquier aclaración o duda respecto a este estudio por favor comunicarse con la Dra. Paula Torres Bailón y/o Ana Belén Córdova, al teléfono 2570275 ext 2107

AUTORIZACIÓN

Leído lo anterior, acepto participar en el estudio descrito ya que los propósitos de este han sido explicados a mi satisfacción. Recibo copia de esta forma de consentimiento.

Nombre: _____ Firma: _____

Encuestado: _____ Firma: _____

Testigo 1: _____ Testigo2: _____

17.2. FORMATO DE ENCUESTA

**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA UTPL
CENTRO DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR CBCM
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR / DISPENSARIO MÉDICO DEL SEGURO
SOCIAL IESS LOJA**

“El linfocito como modelo para el estudio de calpaínas en individuos diabéticos y no diabéticos.”

Fecha:

1.- FICHA DE IDENTIFICACIÓN PARA

1.- CASO.....

2.- CONTROL.....

1.- Nombre _____ # Historia Clínica _____

2.- Lugar y fecha de nacimiento _____ # Cédula _____

3.- Dirección: _____

4.- Teléfono: _____

5.- Género: 1. Masculino _____ 2. Femenino _____

2.- HISTORIA DE PROCEDENCIA FAMILIAR.

Procedencia	2.1 Abuelos		2.2 Abuelas		2.3 Padre	2.4 Madre
	1.- Paterno	2.- Materno	1.-Paterno	2.- Materno		
1.-Ecuatoriano						
2.- Extranjero						
3.- No Sabe						

3.- ANTECEDENTES

3.1.- DIABETES MELLITUS

1.-Algún médico le ha dicho que padece de azúcar en la sangre? 1.- Si () 2.- No ()

Si la respuesta es SI continúe con las preguntas de este apartado

1.- ¿A qué edad le diagnosticaron la Diabetes? _____ Años

2.- ¿Cuánto hace que le realizaron el último control para Diabetes? **Escoja solo una elección**

1. -Semanas 2.- Meses 3.- Años 4.- No Sabe

3.- ¿Cuál fue el resultado del último estudio de azúcar en la sangre? 1.- _____ mg/dl

4.- ¿Toma algún medicamento para su diabetes?

1.- Si () 2.-No ()

5.- ¿Cual medicamento utiliza actualmente?

Otro 1.-Glibenclamida () 2.-Tolbutamida () 3.-Insulina () 4.-Metformina 5.-
6.-No recuerda Cuál_____

6.- ¿Desde cuándo toma éste o estos medicamentos? **Escoja solo una elección**

1. – Semanas () 2. – Meses () 3.- Años ()

3.2.- FAMILIARES CON DIABETES MELLITUS

1.- ¿Tiene algún familiar que tenga o haya tenido Diabetes Mellitus? 1.- Si () 2. – No ()

Si su respuesta es no, pase a la pregunta 2

1.- Si su respuesta es afirmativa, ¿Qué parentesco tiene o tenía con Ud?

Antecedentes	1 Padre	2 Madre	3 Hermano(s)	4 Hermana(s)	5 Abuelos		6 Abuelas	
					5.1 Paterno	5.2 Materno	6.1 Paterno	6.2 Materno
Diabetes								
No sabe								
Tipo 1								
Tipo 2								
No sabe								

3.3 - HIPERTENSIÓN ARTERIAL

1.- ¿Padece de presión alta (hipertensión)? 1. Si () 2. No ()

1.- ¿Cuántos años tenía cuando le diagnosticaron Hipertensión? __Años

3.4.- CONSUMO DE ALCOHOL	Si	No	3.5.- CONSUMO DE TABACO	Si	No
1.- Consume bebidas alcohólicas			1.- Fuma		
2.- Frecuencia			2.- Frecuencia		
1.- Todos los días			1.- Todos los días		
2.- Cada semana			2.- Cada semana		
3.- Cada mes			3.- Cada mes		
4.- Rara vez			4.- Rara vez		

4.- COMORBILIDAD

4.1.- ¿Padece alguna de las siguientes enfermedades?

- 1.- Cáncer ()
- 2.- Enfermedad Cardíaca ()
- 3.- Enfermedad Vascul ar Periférica ()
- 4.- Otra () Cual
- 5.- Ninguna ()

4.2.- ¿Alguna vez un médico, enfermera u otro profesional de salud, le ha dicho que está pasado de peso, que esta obeso o que tienen sobrepeso o que pesa más de lo debería?

1. Si () 2. No ()

4.3 ¿Está en estos momentos tratando de bajar de peso?

1. Si () 2. No ()

5.- ACTIVIDAD FISICA

1.- ¿Acostumbra realizar algún tipo de ejercicio?

1. Si () 2. No ()

Si la respuesta es “No” pase a la pregunta

TIPO DE ACTIVIDAD	1.- FRECUENCIA VECES A LA SEMANA								2.- TIEMPO (MINUTOS)
	1	2	3	4	5	6	7	Rara vez	¿Cuánto dura
1.- Caminata									
2.- Trotar									
3.- Correr									
4.- Bicicleta									
5.- Aeróbicos									
6.- Natación									
7.- Football									
8.- Voleyball									
9.- Otra actividad									

2.- ¿Acostumbra ver programas de televisión?

1.- Si () 2.- No ()

1.- ¿Con qué frecuencia lo hace? _____

2.- ¿Cuánto tiempo dedica a dicha actividad? _____

3.- ¿Su trabajo es de oficina?

1.- Si () 2.- No ()

1.- Cuanto tiempo permanece sentado Hrs / día

19.1. Base de Datos Total

NOMBRE	CÓDIGO UTPL	PESO (lb)	TALLA	IMC	P.A	Pulso	T.A.S	T.A.D	COLESTEROL	HDL	TRIGLICERIDOS	LDL	GLUCOSA AY	HbA1C	CREATININA	DEP. CREATININA	INSULINA
--------	-------------	-----------	-------	-----	-----	-------	-------	-------	------------	-----	---------------	-----	------------	-------	------------	--------------------	----------