



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

VALORACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO FÓLICO EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE ASISTEN A LA UNIDAD
DE DIABETES DEL HOSPITAL “Dr. JULIO RODRÍGUEZ”
CUMANÁ, ESTADO SUCRE.
(Modalidad: Investigación)

GLORIANA CASTRO SUÁREZ

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2009

VALORACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO FÓLICO EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE ASISTEN A LA UNIDAD
DE DIABETES DEL HOSPITAL “Dr. JULIO RODRÍGUEZ”
CUMANÁ, ESTADO SUCRE.
(Modalidad: Investigación)

APROBADO POR:

Prof. Henry A. De Freitas F.
Asesor Académico

Licda. Luz Mujica
Coasesora

Jurado Principal

Jurado principal

INDICE

DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTO	V
LISTA DE TABLAS	VI
RESUMEN	VIII
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	8
Muestra poblacional.....	8
Criterios de selección de la muestra	8
Normas de bioética	9
Recolección de las muestras	9
Determinación de la concentración de glicemia	10
Determinación de la concentración de ácido fólico.....	10
Determinación del porcentaje de hemoglobina glicada (HbA _{1c}).....	11
Determinación de homocisteína sérica	11
Determinación del índice de masa corporal (IMC)	12
Análisis estadístico	12
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	25
RECOMENDACIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	32

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgen del Valle por darme fuerza y fe para mantenerme optimista y guiarme por el camino de la vida.

Mis padres, Zenaida Suárez y Carlos Castro, por ser los mejores, apoyarme en todo momento difícil y estimularme con sus palabras para seguir adelante, sin ustedes no lo hubiese logrado, los amo, este éxito se lo debo a ustedes.

A mi hermano, Carlos Castro, a quien quiero mucho, espero que este logro mío sea motivo para que te animes.

Mis sobrinos, Carlos Miguel y Harold Castro, por ser tan especiales para mí. Los quiero mucho.

Miguel Esparragoza, por aparecer en mi vida y estar a mi lado en todo momento, difícil y de alegría, gracias a tu ayuda se me hizo más fácil alcanzar este éxito. Gracias al destino que te puso en mi camino. Te amo.

A mis abuelas, Ana Castro y Gloria Pazo, por ser ejemplo de vitalidad y de fuerza.

A la memoria de mi abuelo César Suárez y mi bisabuela Josefa Pazo, son mis ángeles.

Mis demás familiares y compañeras de clase Mónica Daza, Ysmelys Rivas, Lilian Caña, Nancy lista, Numirin Carreño, Elimar Bueno, Yasmery Brito, Osmary Rodríguez y especialmente a Leocmary Carrasco y Rosa Gamardo por acompañarme en este camino y brindarme buenos momentos.

AGRADECIMIENTO

A

Dr. Henry De Freitas, por su asesoramiento y orientación en este trabajo.

La Licda. Luz Mujica por brindarme su apoyo incondicional, conocimientos y asesoría en la realización de este estudio.

Los pacientes que voluntariamente aportaron su muestra biológica, gracias a ellos fue posible la realización del presente estudio.

El personal de la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez.” Cumaná, estado Sucre, la doctora Josefa Velásquez y las enfermeras, por la gran colaboración prestada en la realización de este trabajo.

El personal que labora en el Laboratorio Clínico Bacteriológico “Rafael Abreu”, gracias por la colaboración brindada en la realización de este estudio.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resumen estadístico del análisis de varianza de una vía para los valores de glicemia en ayunas (mg/dl) en pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en un grupo control.....	13
Tabla 2. Resumen estadístico del análisis de varianza de una vía para los valores de hemoglobina glicada (%) en pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en un grupo control.....	14
Tabla 3. Resumen estadístico del análisis de varianza de una vía para los valores de ácido fólico (ng/ml) en pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en un grupo control.....	15
Tabla 4. Resumen estadístico del análisis de varianza de una vía para los valores de homocisteína ($\mu\text{mol/l}$) en pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en un grupo control.....	17
Tabla 5. Resumen estadístico del análisis de varianza de una vía para los valores de Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la unidad de diabetes del hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en un grupo control.....	19
Tabla 6. Correlación lineal entre los valores de glicemia en ayuna y los valores de ácido fólico, homocisteína, hemoglobina glicada e índice de masa corporal; ácido fólico y los valores de homocisteína, hemoglobina glicada e índice de masa corporal; homocisteína y hemoglobina glicada e índice de masa corporal, y hemoglobina glicada e índice de masa corporal en un grupo de pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.....	21
Tabla 7. Correlación lineal entre los valores glicemia en ayuna y los valores de ácido	

fólico, homocisteína, hemoglobina glicada e índice de masa corporal; ácido fólico y los valores de homocisteína, hemoglobina glicada e índice de masa corporal; homocisteína y hemoglobina glicada e índice de masa corporal, y hemoglobina glicada e índice de masa corporal en un grupo control.....	21
Tabla 8. Frecuencia de los pacientes diabéticos tipo 2 que asistieron al control médico en la Unidad de Diabetes del hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre, con ácido fólico normal o disminuido según la presencia de homocisteína normal y homocisteína elevada.....	23

RESUMEN

Con la finalidad de evaluar los niveles de ácido fólico como factor de riesgo cardiovascular, se estudiaron 49 pacientes, adultos, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 35 y 70 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, provenientes de la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre (grupo experimental) y 20 individuos adultos aparentemente sanos (grupo control). Además, se determinaron los niveles de glicemia, hemoglobina glicada, homocisteína e índice de masa corporal en ambos grupos. Mediante la aplicación del análisis de ANOVA simple, se hallaron diferencias altamente significativas para la glicemia (Fr: 33,95; $p < 0,001$), hemoglobina glicada (Fr: 55,99; $p < 0,001$) y diferencias significativas para el índice de masa corporal (Fr: 6,34; $p < 0,05$). Para el ácido fólico (Fr: 0,01; $p > 0,05$) y la homocisteína (Fr: 0,60; $p > 0,05$) no se hallaron diferencias significativas. Así mismo, se utilizó una prueba de correlación lineal, la cual arrojó una asociación altamente significativa entre los valores de glicemia y hemoglobina glicada; significativa entre la hemoglobina glicada y el índice de masa corporal en los pacientes diabéticos, y una correlación lineal estadísticamente no significativa entre el ácido fólico y la glicemia, la hemoglobina glicada, la homocisteína y el índice de masa corporal en el grupo experimental. Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten concluir que los niveles de ácido fólico no constituyen un factor de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 evaluados.

INTRODUCCIÓN

A lo largo del siglo XXI las enfermedades crónicas han pasado de manera progresiva a ocupar los primeros lugares en cuanto a importancia sanitaria y social, constituyendo la diabetes mellitus (DM) el trastorno endocrino más común, que se encuentra, actualmente, entre las primeras 10 causas de muerte en el país, con una tendencia al incremento de su prevalencia proporcionalmente al envejecimiento de la población (Harrison, 2000). Se estima que para el año 2010 existirán 200 millones de diabéticos en el planeta (Zimmet, 1999; Mensah y Kohner, 2002).

La DM es un trastorno heterogéneo primario del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, cuya principal característica es un estado de hiperglicemia crónica debido a la deficiencia absoluta o relativa en la secreción de insulina y también por la resistencia, en grado variable, a la misma (Lloza y Vacaflor 1999; Merino 2002). Este trastorno se acompaña de alteraciones en la estructura y función de los vasos sanguíneos, al acumularse glucosa, principalmente en la sangre, lo que conlleva a que las paredes de los vasos sanguíneos se afecten considerablemente provocando diversos trastornos o lesiones vasculares (Vázquez, 1999).

Este disturbio metabólico puede dividirse principalmente en dos grandes grupos; DM tipo 1 y tipo 2: La DM tipo 1 es provocada por la destrucción auto inmune de las células β de los islotes pancreáticos, que producen insulina; puede desarrollarse por años y cuando aproximadamente el 90 % de estas células se han destruido, la deficiencia hormonal no logra mantener la concentración de glucosa en sangre dentro del límite de referencia. La DM tipo 2 se origina por un trastorno heterogéneo caracterizado por cierto grado de resistencia a la insulina y su secreción. Este término se aplica a los trastornos que se caracterizan por hiperglicemia en ayunas o niveles de glucosa plasmáticas superiores a los valores de referencia, y entre los factores predisponentes se pueden señalar una mayor prevalencia de obesidad, disminución de actividad física, ingesta de alcohol, hábito de fumar y predisposición genética (Centurión y cols., 2001). También existe un tipo de diabetes que se desarrolla por primera vez durante el embarazo, produciendo alteración en el metabolismo de los carbohidratos, que es conocida como diabetes gestacional; la misma traduce una insuficiente adaptación a la insulino resistencia que se produce en la gestante (Buchanan y Xiang, 2005).

La DM cursa con complicaciones neurológicas y vasculares específicas o microangiopáticas, e inespecíficas o macroangiopáticas (Mensah y Kohner, 2002). Entre las alteraciones microvasculares producidas se encuentran: nefropatías, neuropatías y retinopatía. El riesgo relativo de ceguera e insuficiencia renal es de 20 y 25 veces, respectivamente, superior en la DM, al ser comparado con sujetos sanos. La presencia de estas complicaciones se manifiesta, de forma significativa, con mayor frecuencia en los casos en que la enfermedad comienza temprano, lo que indirectamente sugiere que el tiempo de evolución es uno de los factores determinantes en su incidencia (Iliff e Holtzman, 1999). Casi la mitad de las personas con el diagnóstico de DM tienen algún grado de retinopatía. Inicialmente, la mayoría de los pacientes experimentan solamente pequeños trastornos de visión, pero la condición puede empeorar y avanzar hasta la pérdida total de ésta (Licea y cols., 2003; Osorio y cols., 2003).

La macroangiopatía es la patología de los vasos de mediano y gran calibre, cuya principal causa es la aterosclerosis. Las complicaciones macrovasculares manifestadas clínicamente, como: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia arterial periférica, son las principales causas de muerte en pacientes con diabetes. Estudios recientes han hecho evidente que los defectos del eje metabólico que marca la diabetes, incluyendo la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, los estados pro inflamatorios y protrombóticos, la disfunción endotelial, la aterogénesis acelerada, y el incremento del tono simpático presentes en las personas con diabetes se asocian con cambios en la función cardíaca y vascular que desencadenan hipertensión, disfunción ventricular izquierda y neuropatía autonómica cardíaca, con incremento en la probabilidad de muerte cardiovascular, Por ello la DM tipo 2 se considera un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, equivalente a enfermedad coronaria (Wascher, 2001; Rohlfing y cols., 2002).

Tanto la diabetes como las enfermedades cardiovasculares representan problemas sanitarios, ya que las personas con diabetes son más susceptibles de desarrollar eventos cardiovasculares; la combinación de las dos afecciones constituye un doble riesgo. Si no se toman medidas para hacer frente a esto, el creciente avance de la diabetes tiene probabilidades de contribuir con una epidemia de enfermedades cardiovasculares, en particular en los países en vías de desarrollo (Cockram, 2001). Todas las formas de enfermedad cardiovascular son de 2 a 8 veces más comunes en pacientes diabéticos, comparados con la población en general. Al hablar de enfermedad cardiovascular se incluye infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular periférica (Wascher, 2001).

La diabetes predispone a las enfermedades cardiovasculares en varias formas: a) favoreciendo el establecimiento de las lesiones ateromatosas y b) acelerando dicho proceso, así como sus extensiones. Cerca de la mitad del aumento de riesgo cardiovascular en caso de diabetes se explica por el hecho de que las personas con esta enfermedad tienen una prevalencia mayor de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como hipertensión, trastornos lipídicos y obesidad. Sin embargo, incluso cuando estos factores adicionales se tienen en cuenta, sigue existiendo una marcada elevación del riesgo, que es atribuible a la diabetes en sí misma. Aunque el aumento de riesgo es mayor en las personas con diabetes establecida, este aumento se encuentra también en las personas que presentan grados menores de hiperglucemia, tales como la intolerancia a la glucosa (ITG). Por cada factor de riesgo presente, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular es tres veces mayor en personas con diabetes que en la población en general (Cockram, 2001).

Un factor de riesgo cardiovascular, de reciente consideración, es la hiperhomocisteinemia, para lo cual se ha establecido que dentro de los factores de riesgo para padecerla se encuentra la DM. Se ha demostrado que el riesgo de eventos coronarios, en personas con DM, se eleva en un 28% por cada aumento de homocisteína en plasma de 5 $\mu\text{mol/l}$, mientras que la hiperhomocisteinemia no ha tenido ningún efecto notable sobre el riesgo coronario de personas no diabéticas. Como sucede con muchos otros factores de riesgo cardiovascular, la homocisteinemia parece ser un factor de riesgo más fuerte para las personas con diabetes que para quienes no tienen esta patología (Van Guldener y Da Stehouwer, 2003).

Los altos niveles de homocisteína pueden dañar las arterias coronarias o facilitar que las plaquetas se agrupen y formen un coágulo. Sin embargo, no existe evidencia actualmente disponible que sugiera que los niveles de homocisteína reducidos por el consumo de vitaminas pueda reducir el riesgo de enfermedad cardíaca (Malinow, 1995). Existe evidencia de que un elevado nivel de homocisteína en sangre es un factor independiente de riesgo para enfermedad cardiovascular e infarto (Refsum y cols., 1998).

Aunque los mecanismos que involucran a la homocisteína en las enfermedades vasculares no se han esclarecido aún, algunos trabajos experimentales sugieren que promueve la aterogénesis a través de

un mecanismo oxidativo, en el que se produce un aumento de las especies reactivas del oxígeno, como el ion superóxido y el peróxido de hidrógeno, los cuales interfieren con la disponibilidad del óxido nítrico producido por las células endoteliales y el cual interviene en los mecanismos de vasodilatación (Van Guldener y Da Stehouwer, 2003). Toda esta serie de eventos conducen a la alteración de las funciones de las células que recubren el interior del corazón y los vasos sanguíneos (células endoteliales), a anomalías de la matriz estructural que rodea la célula, así como a un aumento de la tendencia a formar coágulos en la sangre y por consiguiente, se dificulta su eliminación (Kanani y cols., 1999).

La homocisteína un aminoácido sulfurado, se forma durante el metabolismo de la metionina en el hígado, músculo y otros tejidos. Su presencia elevada en sangre (hiperhomocisteinemia) ha sido señalado como un factor de riesgo cardiovascular que se ve favorecido con la diabetes mellitus, edad avanzada, baja actividad física, enfermedad inflamatoria intestinal, consumo exagerado de café y alcohol, desnutrición, hipotiroidismo e insuficiencia renal; constituyendo la baja ingesta de vitaminas pertenecientes al complejo B (B₆, B₁₂ y ácido fólico) los principales determinantes de esta condición. La hiperhomocisteinemia puede mejorarse de manera fácil e inocua mediante el tratamiento con ácido fólico (Van Guldener y Da Stehouwer, 2003).

El ácido fólico, una vitamina hidrosoluble del grupo complejo B, se encuentra en algunos alimentos enriquecidos y en forma sintética. Se considera un nutriente esencial, lo que significa que el ser humano no es capaz de sintetizarlo, siendo necesario para la formación de proteínas estructurales y hemoglobina (y por ello de los glóbulos rojos); su insuficiencia en los humanos es muy rara. Las únicas fuentes de folatos son la dieta y la síntesis a partir de algunas bacterias intestinales, su estructura está determinada por un anillo de pteridina, ácido p-amino benzoico y una "cola" de 1 a 6 moléculas de ácido glutámico (Lawrence y cols., 2001).

Las principales causas de deficiencia de ácido fólico se debe a una ingesta inadecuada, problemas en su absorción intestinal, las interferencias producidas por medicamentos como metotrexato, trimetoprim y fenobarbital, el alcohol, anticonceptivos orales y el embarazo, ya que el feto en desarrollo consume rápidamente los depósitos maternos de ácido fólico. Las reservas corporales totales del folato son de aproximadamente 5000 µg, suficientes como para satisfacer los requerimiento de 2 a 3 meses

(Watkins, 1998; Lawrence y cols., 2001).

El ácido fólico tradicionalmente se ha asociado en medicina a la anemia macrocítica; sin embargo, en la actualidad se sabe que deficiencias marginales o alteraciones de su metabolismo se asocian a otras patologías frecuentes, tales como: malformaciones congénitas y enfermedades cardiovasculares. Los folatos tienen principalmente dos efectos fisiológicos importantes: son un cofactor para enzimas que sintetizan ácido desoxirribonucleico (ADN), que transmiten caracteres genéticos y ácido ribonucleico (ARN), necesario para formar las proteínas y tejidos del cuerpo, así como otros procesos celulares. Por lo tanto, la presencia de ácido fólico en el organismo es indispensable para la correcta división y duplicación celular, como también son necesarios para la conversión de homocisteína a metionina (Watkins, 1998).

La homocisteína es metabolizada fundamentalmente a través de dos vías, la remetilación y la transulfuración. La vía de la remetilación permite la recuperación de metionina, siendo fundamental la presencia de cianocobalamina (vitamina B₁₂) y ácido fólico. Esta se trata de una reacción catalizada por la enzima homocisteína metiltransferasa (también denominada metionina sintetasa), utilizando 5 metiltetrahidrofolato como fuente de grupos metilo y vitamina B₁₂ como cofactor. Esta constituye la principal vía metabólica, manteniendo los valores basales de homocisteína. La otra vía metabólica de la homocisteína es la transulfuración, que representa la alternativa en el caso de que la metionina esté en relativo exceso en el organismo y no se requiera de su recuperación; en este caso participa la enzima cistationina beta sintetasa y requiere como cofactor la vitamina B₆. Por esta vía, se revierten transitoriamente los incrementos de homocisteína postprandiales (Padrón y cols., 2005).

La homocisteína es remetilada a metionina, requiriéndose metionina-sintetasa y 5,10-dimetiltetrahidrofoloreductasa. En estas reacciones, son necesarios aportes suficientes de vitamina B₁₂ y ácido fólico. La metionina se convierte, por acción de la S-adenosilmetionina sintetasa y la adición de ATP, en S-adenosilmetionina (SAM). El SAM es el principal regulador metabólico (donantes de grupo metilo) que dirige la entrada de homocisteína en la vía de remetilación o transulfuración. El aumento en los niveles de SAM refleja un exceso de metionina, e inhiben la dimetiltetrahidrofolato reductasa a favor de la vía de transulfuración (Benes y cols., 2001).

Si se produce un déficit enzimático, e incluso ligero en la vía de remetilación, conducirá a un incremento sustancial en la concentración de homocisteína plasmática; en cambio, un déficit ligero en la vía de transulfuración llevará como máximo a un ligero aumento en los niveles de homocisteína plasmática (Jakubowski, 1999).

En Valencia, estado Carabobo, Morón y Garcés (2005) realizaron un estudio en un grupo de 24 pacientes con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV e isquemia al miocardio, los cuales se caracterizaron por presentar una marcada elevación de los triglicéridos plasmáticos, colesterol normal o elevado, una concentración de homocisteína ligeramente elevada, así como una resistencia de la insulina al metabolismo de la glucosa. Estos fueron suplementados con dosis terapéuticas de las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico, durante 120 días. Los resultados obtenidos demostraron que la concentración plasmática de homocisteína disminuyó significativamente en un 24% por la suplementación con ácido fólico, en combinación con las vitaminas B₆ y B₁₂ en estos pacientes, resultados que concuerdan con los reportados por otros investigadores, quienes utilizaron las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico para disminuir los niveles de homocisteína plasmática en pacientes con enfermedad cardiovascular (Julius y cols., 2001).

Además de estar asociada al ácido fólico, la homocisteína se halla fuertemente relacionada a ciertos indicadores de obesidad, tales como el aumento en el índice de masa corporal (IMC), masa grasa e hiperinsulinismo, e incluso se ha visto que la hiperhomocisteinemia disminuye en personas obesas que pierden peso (Gallisti y cols., 2001; Rogers y cols., 2003).

El aumento del índice de masa corporal incrementa considerablemente las posibilidades de muerte por algún evento coronario; sobre todo, si se padece algún trastorno metabólico de base, como la diabetes mellitus tipo 2 (Simonen y cols., 2000). La obesidad, como expresión de malnutrición, puede coexistir con situaciones de deficiencia, es por esta razón que fácilmente podrían encontrarse problemas en la ingesta de vitaminas como la B₁₂ y el ácido fólico, que se traduciría en una deficiencia de las mismas, lo que conllevaría a incrementos de la homocisteína que se sumaría, a su vez, a los riesgos inherentes a este trastorno, resaltando entre muchos los problemas cardiovasculares y la DM tipo 2 (Gallisti y cols., 2001).

Considerando el alto riesgo cardiovascular de la DM y de la hiperhomocisteinemia y que, a su vez, puedan hallarse asociados con deficiencia de ácido fólico, se ha considerado conveniente evaluar el aumento y niveles de ellos, en pacientes diabéticos tipo 2, a fin de aportar al clínico datos importante que le permitan establecer un tratamiento oportuno y preventivo de enfermedad cardiovascular.

METODOLOGÍA

Muestra poblacional

La población evaluada estuvo integrada por 49 pacientes con diagnóstico clínico de DM tipo 2, con edades comprendidas entre 35 y 70 años (masculinos y femeninos), que asistieron al control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre. De igual forma, se estudió un grupo de 20 individuos (masculinos y femeninos), aparentemente sanos, que conformaron el grupo control. El número (n) muestral empleado para la realización del presente estudio fue determinado con un nivel de confiabilidad de 95% y de acuerdo al número de pacientes diabéticos tipo 2 que asistieron a dicha unidad. El tamaño de la muestra se calculó, aplicando la fórmula propuesta por Cochran (1985).

$$n = \frac{K^2 \times N \times PQ}{(E^2 \times N) + (K^2 \times PQ)}$$

Donde:

K: 1,96 nivel de confiabilidad

P: 0,05 probabilidad de aceptación

E: 0,06 error de estudio

Q: 0,995 probabilidad de rechazo

N: tamaño de la población diabética tipo 2 entre 35 y 70 años.

Criterios de selección de la muestra

La revisión de historias médicas y datos de laboratorios actualizados permitieron incluir en el estudio aquellos pacientes que presentaban clínica y laboratorio compatibles con DM tipo 2 como única patología, sin terapias farmacológicas para el momento del estudio, que pudieran alterar el metabolismo del ácido fólico tales como metotrexato, trimetoprim, fenobarbital, pentamidina anticonceptivos orales, pirimetamina, y en las mujeres se descartó la presencia de un embarazo en curso. Así mismo, se incluyó una encuesta para recopilar datos clínicos, epidemiológicos, hábitos tabáquicos y alcohólicos (apéndice 1).

Normas de bioética

En este estudio se siguieron los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki, para la investigación en grupos humanos, según los cuales: el trabajo de investigación estará solo a cargo de personas con la debida preparación científica y bajo la vigilancia de profesionales de la salud, se respetará el derecho de cada individuo participante en la investigación a salvaguardar su integridad personal, se adoptarán las precauciones necesarias para respetar la intimidad, la integridad física y mental del sujeto. Ambos grupos recibieron información acerca de los objetivos planteados y los métodos que fueron utilizados en esta investigación. Se les notificó sobre el respeto de su decisión de participar o no en el estudio y de la confiabilidad de la información (anexo 1) (Asamblea de Edimburgo, 2000). Tras verificar que cada uno de los pacientes cumpliera con todos los criterios establecidos, se llevó a cabo el interrogatorio para llenar la encuesta, así como la extracción de la muestra sanguínea para cuantificar los niveles de glicemia en ayunas, hemoglobina glicada, ácido fólico y homocisteína sérica.

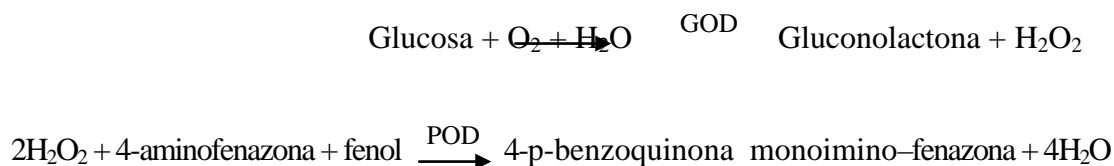
Recolección de las muestras

A cada paciente se le extrajo, previa antisepsia de la región ante cubital del brazo y mediante la técnica de venipunción, 10 ml de sangre venosa con jeringa estéril. De la muestra obtenida, una alícuota de 5 ml, se colocó en un tubo limpio y seco para realizar las determinaciones de glicemia, ácido fólico y homocisteína; otra alícuota 5 ml fue dispensada en un tubo con anticoagulante (EDTA-K₃) para determinar hemoglobina glicada. La muestra de sangre contenida en el tubo de ensayo seco, se dejó reposar durante 10 a 15 minutos para conseguir la retracción del coágulo; luego se procedió a centrifugarla para la obtención del suero, el cual fue transvasado a tubos de ensayos secos y estériles

para ser congelados (2-8°C) hasta el momento en el cual se realizaron las determinaciones de ácido fólico, glicemia y homocisteína (Slockvower y Blumenfeld, 2000).

Determinación de la concentración de glicemia

Para la determinación de glicemia se utilizó el analizador automático Roche de química clínica, el cual emplea un método que se basa en un test enzimático – colorimétrico. Debido al oxígeno del aire, la glucosa se oxida a gluconolactona bajo la acción de la glucosaoxidasa (GOD). De esta reacción se forma peróxido de hidrógeno que, en presencia de la enzima peroxidasa (POD) oxida los compuestos 4-aminofenazona y fenol a 4-p-benzoquinona-monoimino-fenazona. La intensidad del color de la reacción es directamente proporcional a la concentración de glucosa en la muestra, la cual se mide fotocolorimétricamente. Al agregar el tampón fosfato a la muestra se da inicio a la reacción mostrada posteriormente, Los valores de referencia de este método son de 70 a 115 mg/dl (Bablok, 1999).



Determinación de la concentración de ácido fólico

Para la determinación cuantitativa del ácido fólico en suero se utilizó el analizador IMMULITE. El principio de la prueba empleada por este equipo se fundamenta en un inmunoensayo competitivo, en el cual el ácido fólico, presente en el suero del paciente, el análogo de ácido fólico marcado con ligando y la proteína transportadora de ácido fólico se introducen simultáneamente en la unidad de reacción, que contiene una esfera de poliestireno recubierta con un anticuerpo murino monoclonal anti proteína de unión a folato, específico para la proteína transportadora de ácido fólico. Durante 30 minutos de incubación, a 37 °C, y con agitación intermitente, el ácido fólico presente en la muestra, compite con el análogo del ácido fólico, marcado con ligando, por una cantidad limitada de la proteína transportadora del ácido fólico, siendo la misma capturada por el anticuerpo que recubre la esfera de poliestireno. La

enzima conjugada no ligada se elimina por un lavado con centrifugación. Luego se introduce un anti ligando marcado con fosfatasa alcalina y la unidad de reacción se incuba por 30 minutos. La enzima conjugada no ligada se elimina por un lavado con centrifugación luego el sustrato es añadido y el proceso continúa como el resto de los inmunoensayos, generando una emisión de luz. El complejo ligado es inversamente proporcional a la concentración de ácido fólico presente en la muestra. Los valores de referencias oscilan entre 3-15 ng/ml para adultos (hombres y mujeres) (Refsum, 2004).

Determinación del porcentaje de hemoglobina glicada (HbA_{1c})

En la determinación de la HbA_{1c}, se empleó un test de afinidad de boronato, en el cual la sangre es adicionada al reactivo (solución de glicinamida) que contiene iones de borato de zinc conjugado con un colorante y detergente, con lo que los eritrocitos son inmediatamente lisados; precipitando la hemoglobina total y uniéndose el conjugado con la HbA_{1c}. Posteriormente, esta mezcla es agregada a las placas cubiertas de una membrana de filtro, en la cual se une la hemoglobina total libre o conjugada. El conjugado enzimático no unido es eliminado por una solución de lavado, el precipitado es valorado por la medida de la intensidad de la coloración. Una vez separadas las fracciones de la hemoglobina, éstas son leídas a una longitud de onda de 405 nm en el analizador Nycocard Reader II; la lectura obtenida es proporcional al porcentaje de HbA_{1c} en la muestra. Los valores referenciales en pacientes sanos son de 4 a 6 % (Rohlfing y cols., 2002).

Determinación de homocisteína sérica

Para la determinación cuantitativa de homocisteína sérica se utilizó el analizador IMMULITE, el método empleado se fundamenta en un inmunoensayo competitivo, en el cual la homocisteína, presente en el suero, es liberada de sus proteínas de unión y convertida en S-adenosil-homocisteína (SAH) durante una incubación de 30 minutos, a 37 °C, en presencia de la S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa y ditiotriol (DTT). La muestra tratada y anticuerpos anti SAH, marcados con fosfatasa alcalina, son introducidos simultáneamente en la unidad de reacción que contiene una esfera de poliestireno recubierta de SAH. Durante 30 minutos de incubación, la SAH obtenida a partir de la muestra pretratada del paciente compete con la SAH inmovilizada por la unión del anti-SAH ligado a fosfatasa alcalina. El conjugado enzimático no unido es eliminado mediante un lavado con centrifugación, luego el sustrato

específico para la enzima es añadido y el proceso continúa como el resto de los inmunoensayos, generando una emisión de luz. El complejo ligado es inversamente proporcional a la concentración de homocisteína en la muestra. Los valores de referencia son de 5 a 15 $\mu\text{mol/l}$ para adultos (hombres y mujeres) (Clarke y cols., 1998).

Determinación del índice de masa corporal (IMC)

Es la relación entre el peso de una persona con respecto a su altura; éste es el método más práctico para evaluar el grado de riesgo asociado con la obesidad y se calcula dividiendo el peso del paciente (en kilogramos) entre la talla (en metros al cuadrado). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los siguientes son los valores de referencia (20 – 25 kg/m^2). Entre 26 y 30 kg/m^2 se observa un aumento de riesgo, los pacientes con este índice son considerados con sobrepeso; entre 31 y 35 kg/m^2 se considera obesidad leve, mientras que entre 36 y 40 kg/m^2 se considera una obesidad mórbida (Osuna y cols., 2006).

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en esta investigación fueron presentados en tablas. Se aplicó la prueba de ANOVA (análisis de varianza de una vía) y se muestran los análisis *a posteriori* (SNK al 95 %) para comparar y diferenciar los promedios de los niveles séricos de ácido fólico, homocisteína, glicemia en ayunas así como índice de masa corporal y hemoglobina glicada en aquellos pacientes diagnosticados con DM tipo 2, y en el grupo de pacientes aparentemente sanos. Además, se empleó la prueba de correlación lineal simple para medir el grado de asociación entre los valores de ácido fólico con hemoglobina glicada, homocisteína sérica, la glicemia en ayuna y el índice de masa corporal en ambos grupos de estudio. Todos los análisis fueron realizados a un nivel de confiabilidad del 95% (Sokal y Rohlf, 1979).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dada la importancia que revierten las determinaciones de glicemia, homocisteína, HbA_{1c} e IMC en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el ácido fólico y el alto riesgo cardiovascular, se hace necesario la determinación de estos parámetros aunados a la del ácido fólico con el propósito de aportar aspectos importantes que permitan ofrecer datos de interés y establecer un tratamiento oportuno y preventivo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2.

El análisis de varianza de una vía para los valores obtenidos de glicemia en ayunas (mg/dl) en pacientes diabéticos, que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en grupo control evidenció diferencias estadísticas altamente significativas (Fr: 33,95; p<0,001) entre los pacientes diabéticos y el grupo control.

Tabla 1. Resumen estadístico del análisis de varianza de una vía para los valores de glicemia en ayunas (mg/dl) en pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en un grupo control.

Condición	n	\bar{x}	Grupos	Razón F	Nivel de significancia
Controles	20	83,75	X	33,95	***
Diabéticos	49	176,16	X		

*** Altamente significativo, p < 0,001, n: número de pacientes, RF: razón de fisher

Las concentraciones de glucosa sanguínea en los pacientes diabéticos son mayores como consecuencia de: la resistencia periférica a la insulina, la disfunción secretora de esta hormona o ambos mecanismos, provocando una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por lo que no se promueve la captación de la glucosa ni su almacenamiento en el hepatocito y además, no se inhibe la gluconeogénesis, estableciéndose entonces una hiperglicemia pronunciada (Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003).

En un estudio realizado por Calvo y cols. (2003), en el cual se evaluaron los niveles de glicemia en ayunas en un grupo de pacientes diabéticos tipo 2, se obtuvieron los siguientes resultados $\bar{x} = 198,3 \pm 97,4$; al comparar estos resultados con los obtenidos en el presente estudio se observa que existen similitudes. De estos valores se infiere que la alteración metabólica que presentan estos pacientes puede acelerar la aparición de complicaciones en la DM tipo 2.

El Anova simple mostró una diferencia estadística altamente significativa para los valores de hemoglobina glicada del grupo con diabetes mellitus tipo 2 respecto al grupo control.

Tabla 2. Resumen estadístico del análisis de varianza de una vía para los valores de hemoglobina glicada (%) en pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en un grupo control.

Condición	n	\bar{x}	Grupos	Razón F	Nivel de significancia
Controles	20	4,71	X	55,99	***
Diabéticos	49	8,11	X		

*** Altamente significativo, $p < 0,001$; n: número de pacientes, RF: razón de fisher

La hemoglobina glicada (HbA1c) permite evaluar el estado del control metabólico de los pacientes diabéticos, por ello es tan importante su determinación en estos pacientes. En la tabla mostrada anteriormente se observa que los pacientes diabéticos se encontraban mal controlados presentando en su mayoría un valor de HbA1c por encima de 7%.

Wollensen y cols. (1999), estudiaron a un grupo de 40 pacientes diagnosticados con DM tipo 2, en 30 de ellos encontraron un valor de HbA1c por encima del valor referencial, resultados que concuerdan con el estudio realizado por Ueland y cols. (2000), donde se le determinó HbA1c a un grupo de 60 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y 50 de ellos presentaban valores mayor de 7 %.

De igual manera Lacle y Jiménez, en un estudio realizado en el 2004, en una población urbana y rural de diabéticos costarricense, constituida por 100 pacientes, el 85% de los mismos no tenían un buen control metabólico, ya que el valor del porcentaje de hemoglobina glicada era mayor de 7%, lo que equivale a que los valores de glicemia se encontraban por encima de 180 mg/dl, resultados que son similares a los reflejados en la presente investigación.

Al aplicar el análisis de varianza de una vía a los niveles de ácido fólico (ng/ml) en pacientes diabéticos y en un grupo control (Tabla 3), no se obtuvieron diferencias estadísticas significativas, indicando que tanto en los pacientes diabéticos como los individuos aparentemente sanos estudiados, el ácido fólico se encuentra dentro de los valores de referencia.

Tabla 3. Resumen estadístico del análisis de varianza de una vía para los valores de ácido fólico (ng/ml) en pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en un grupo control.

Condición	n	\bar{x}	Razón F	Nivel de significancia
Controles	20	8,4	0,01	NS
Diabéticos	49	7,5		

NS no significativo, $p > 0,05$; n: número de pacientes, RF: razón de fischer

Los resultados mostrados no evidencian diferencias significativas; sin embargo, es importante resaltar que probablemente las vitaminas son esenciales para los pacientes diabéticos, principalmente aquellas con efecto antioxidantes, ya que debido a las alteraciones bioquímicas que se presentan en su organismo, las células sufren procesos de oxidación. Cuando la diabetes está descontrolada, es necesario que el paciente consuma o se administre complejo B₁, B₆, B₁₂, vitaminas A, C, E y ácido fólico. La vitamina B₁ retrasa el crecimiento de la placa de colesterol, la vitamina B₁₂ controla el dolor neuropático, posterga las amputaciones, ceguera, infartos e insuficiencias renales; la vitamina E es un antioxidante soluble en bases lípidas y excelente estabilizador de la membrana del endotelio vascular, mientras que la vitamina A junto con la C son antioxidantes solubles y la vitamina B₆, junto con el ácido fólico, reducen el riesgo de eventos coronarios (Julius y cols., 2001).

El ácido fólico, bajo la forma de 5 metil tetrahidrofolato (THF), actúa como donador de grupos metilos para la conversión de homocisteína a metionina, por tanto, las deficiencias de esta vitamina inciden en el incremento de los niveles de homocisteína en sangre. Se ha demostrado que dosis altas de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico, cofactores de las enzimas metionina sintetasa, 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteina-S-metil transferasa y cistationina β-sintetasa, respectivamente incrementan el catabolismo de la homocisteína plasmática (Willems y cols., 2002). De igual manera, el uso de dosis adecuadas de vitaminas no sólo disminuye la concentración de homocisteina plasmática, sino también los niveles de lípidos y lipoproteínas, así como también evita la evolución del proceso de aterosclerosis (Morón y Garcés, 2005).

Se ha demostrado que el ácido fólico tiene efectos protectores sobre la oxidación de las LDL, independientemente de los efectos que tiene en la disminución de los niveles de homocisteína

(Olszewski y cols., 1989; Nakano y cols., 2001). El uso de las vitaminas (B₁₂, B₆ y ácido fólico), consideradas antiaterogénicas, permite un uso controlado del colesterol para su función específica en las membranas celulares y una utilización del colesterol remanente en la vía de degradación biliar, lo que puede llevar a la reducción del riesgo coronario, con un aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y una disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL); en consecuencia, el colesterol total plasmático disminuye. Ellos concluyeron, que la variabilidad del perfil lipídico es consecuencia del efecto de las vitaminas en la disminución de la concentración de homocisteína durante período experimental. El suplemento vitamínico terapéutico no ejerció efectos secundarios en estos pacientes, lo que concuerda con estudios realizados por otros investigadores (Bender, 1999; Woo y cols., 1999).

El suplemento en la dieta de dosis terapéutica de las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico, en individuos con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV, puede normalizar las concentraciones de homocisteína en plasma, con un descenso significativo de la concentración de colesterol, triglicéridos, LDL y VLDL. No obstante, a pesar de que ocurre un incremento en la concentración de las HDL, no se logran normalizar sus niveles, lo que mantiene el factor riesgo coronario por encima de los valores normales (Morón y Garcés 2005).

En otro estudio realizado por Manson y Joann (2006), participaron más de 5400 mujeres de EE.UU, que tenían un historial de enfermedades cardiovasculares con factores de riesgo coronarios, como presión arterial alta, obesidad y diabetes, en donde la mitad de las mujeres tomaba medicación diaria a base de 2,5 miligramos de ácido fólico, 50 miligramos de vitamina B₆ y 1 miligramo de vitamina B₁₂, y la otra mitad ingería un placebo, se llegó a la conclusión que el 14,9 % de las mujeres que tomaban medicación tuvo un evento cardiovascular, como ataque cardiaco o accidente cerebrovascular, prácticamente igual (14,3 %) que el hallado en las mujeres que ingerían placebo. De estas observaciones llegaron a la conclusión que el ácido fólico y los complementos de vitamina B que se usaron para reducir los niveles del aminoácido homocisteína en la sangre no protegían a las mujeres contra enfermedades cardiacas ni accidentes cerebrovasculares.

En la tabla 4 se puede observar que al aplicar el análisis de varianza de una vía a los niveles de homocisteína ($\mu\text{mol/l}$), no se obtuvieron diferencias estadísticas significativas, lo que indica que tanto en los pacientes diabéticos, como en los individuos aparentemente sanos la homocisteína se puede hallar

dentro de los valores de referencia.

Tabla 4. Resumen estadístico del análisis de varianza de una vía para los valores de homocisteína ($\mu\text{mol/l}$) en pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en un grupo control.

Condición	n	\bar{x}	Razón F	Nivel de significancia
Controles	20	12,02	0,60	NS
Diabéticos	49	11,16		

NS no significativo, $p > 0,05$; n: número de pacientes, RF: razón de fischer

Debido a que no se halló diferencia estadística en los valores de homocisteína, se puede inferir que este aminoácido no representa un factor de riesgo cardiovascular en los individuos evaluados.

Vargas y cols. (2005) realizaron un estudio donde se determinó homocisteinemia, glicemia en ayunas y hemoglobina glicada a un grupo de pacientes con DM tipo 2 y a un grupo control. En el grupo de pacientes diabéticos, el 70% obtuvo valores de homocisteinemia con un rango de 5-15 $\mu\text{mol/l}$ y el 30% presentó valores mayores o iguales a 15,1 $\mu\text{mol/l}$. Estos resultados coinciden con los valores obtenidos en el presente estudio, donde la mayoría de los pacientes diabéticos se encontraban con los valores de homocisteína dentro del intervalo de referencia.

Actualmente, se propone que la homocisteína actúa sobre el sistema cardiovascular por medio de dos vías: la primera, el tromboembolismo, en el que estarían involucrados la activación de factores pre coagulantes y la unión de la lipoproteína a la fibrina y la segunda, la aterosclerosis que estaría ocasionada por una citotoxicidad endotelial reflejada por el aumento de marcadores del daño endotelial y por disminución en la generación de óxido nítrico, además de la propia capacidad oxidativa de la homocisteína (Lawrence y cols., 2003).

Jakubowski (1999) demostró, en cultivos celulares de fibroblastos humanos, que al aumentar la concentración de homocisteína se incrementa un metabolito llamado tiolactona (enzima que hidroliza la homocisteína impidiendo su metabolismo). Este autor señaló que dicha enzima podría combinarse con partículas de LDL, promoviendo agregación, captación de macrófagos de la íntima arterial y de células espumosas en las placas de ateromas en formación, o podría conjugarse con proteínas intracelulares y de secreción, lo que conduciría a alteraciones del metabolismo oxidativo, y de esta manera se reforzaría el daño en las células musculares lisa de la pared vascular.

Moustapha y cols. (1998) y Mallamaci y cols. (2002) comprobaron, en estudios prospectivos, que el aumento de la homocisteína en sangre coincidía con la aparición de eventos cardiovasculares y por consiguiente se producía aumento de mortalidad; sin embargo, otros autores, como Bayes y cols. (2003), no encontraron esta asociación, sino que hallaron que el aumento de este aminoácido estaba asociado con un componente principal de perfil de riesgo cardiovascular, como la hipertensión. Sin embargo los resultados obtenidos en esta investigación concuerdan con los establecidos por Pancharuniti y cols. (1994), Boers (1995) y Glueck y cols. (1995), quienes han estudiado la posible relación entre la homocisteína en plasma y los factores de riesgo conocidos para las enfermedades cardiovasculares, y hallaron que no está asociada con el hábito de fumar, hipertensión, aumento de lípidos séricos o DM; por lo tanto, la hiperhomocisteinemia ha sido considerada un factor de riesgo independiente para estas enfermedades cardiovasculares.

En un estudio realizado por Martín y cols. (2005), se le administró una dosis diaria de ácido fólico, vitamina B₆, B₁₂ y vitamina C, a un grupo de pacientes en tratamiento con hemodiálisis, diagnosticados con DM, hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, trombosis venosa o accidentes cerebro vasculares (ACV), los resultados obtenidos demostraron que la homocisteína no representó un factor de riesgo determinante de enfermedad cardiovascular; es por esto que el papel de la homocisteína en pacientes con complicaciones cardiovasculares se sigue discutiendo.

El reconocimiento de la homocisteína plasmática como factor de riesgo independiente de enfermedad vascular, ya sea de tipo coronaria, cerebral o periférica, ha conllevado al aumento significativo en el número de publicaciones que hacen referencia a la importancia de su control, y que de igual manera ocurrió en años anteriores con los niveles de colesterol e hipertensión arterial (Martín y cols., 2005).

Al aplicar el análisis de varianza de una vía a los valores de índice de masa corporal (IMC) en pacientes diabéticos y en un grupo control (Tabla 5), se observaron diferencias significativas para los valores de IMC, lo que indica que existe una acentuada diferencia entre los valores de IMC de los pacientes diabéticos con respecto a los del grupo control. Como se puede apreciar, el grupo de pacientes

diabéticos mostró un promedio de IMC entre 27 y mayor que 30 kg/m², lo que demuestra que estos pacientes, en su mayoría, presentan sobrepeso y obesidad, demostrándose que los mismos por las condiciones endocrino metabólicas inherentes a su enfermedad, en su mayoría tienden a ser obesos.

Tabla 5. Resumen estadístico del análisis de varianza de una vía para los valores de Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la unidad de diabetes del hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre y en un grupo control.

Condición	n	\bar{x}	Grupos	Razón F	Nivel de significancia
Controles	20	24,96	X	6,34	*
Diabéticos	49	28,42	X		

* Significativo, $p < 0,05$; n: número de pacientes, RF: razón de fischer

En un estudio realizado por Roll y González (2005) a un grupo de 125 pacientes con DM tipo 2, a los cuales se le calculó el IMC, tomando en cuenta el peso y la talla en ese momento, así como la circunferencia de la cintura y además se evaluaron variables demográficas como el sexo, el color de la piel y la edad, y antecedentes de enfermedad crónica, se halló que el 79,2 % de los participantes poseía un IMC superior a los 27 kg/m² de superficie corporal y además eran hipertensos (63,2 %). La obesidad extrema no se observó en los pacientes diabéticos estudiados y la circunferencia de la cadera resultó más sensible que el IMC en el diagnóstico de obesidad. Por lo tanto los resultados encontrados en este trabajo de investigación donde, a pesar de que el IMC tuvo un valor con significancia estadística, los casos extremos de obesidad no están presentes, hallazgos que coinciden con los encontrados por Roll y González en el año 2005 y que a su vez concuerdan con lo establecido por Socarrás y cols. (2003), quienes reportaron una incidencia de obesidad de 60,4 % cuando se consideró el IMC superior a 25 kg/m².

En un estudio llevado a cabo por el Departamento de Biología Celular de Nueva York y la Universidad de Tokio, centrado en la determinación de los fragmentos cromosómicos implicados en el desarrollo de la obesidad y que también pueden estar relacionados con la diabetes del adulto, utilizaron dos familias de ratas dado que el patrón de herencia de la obesidad es bastante similar al humano. Una de las familias era sana, con niveles de glicemia normales y sin obesidad; por el contrario, la otra familia presentaba obesidad. También utilizaron la descendencia resultante del cruce de ambas. Como resultado tuvieron una descendencia con un mayor índice de grasa corporal localizada fundamentalmente en los lugares de mayor riesgo para el desarrollo de patología cardiovascular y para la aparición de una

diabetes mellitus no dependiente de insulina, como el cuello, región del retroperitoneo y el mesenterio (toda la grasa localizada por encima de las caderas). Por técnicas de amplificación del DNA demostraron que los genes implicados en el desarrollo de la obesidad se encuentran en los cromosomas 2, 4, 8, 9 y 14. Tienen un patrón de herencia variable y complejo como toda herencia poligénica y todos se asocian a un mayor índice de grasa corporal. Este estudio también demostró que el gen Obs 5, implicado en el desarrollo de la obesidad en la rata, es en parte, responsable de la aparición de la diabetes no dependiente de insulina (Ogino y cols., 2000).

En las tablas 6 y 7, se exponen los resultados de la prueba de correlación lineal entre los valores de: glicemia - ácido fólico, glicemia - homocisteína, glicemia - HbA_{1c}, glicemia - IMC, ácido fólico - homocisteína, ácido fólico - HbA_{1c}, ácido fólico - IMC, homocisteína - HbA_{1c}, homocisteína - IMC, HbA_{1c} - IMC, en un grupo de pacientes diabéticos y un grupo control.

Tabla 6. Correlación lineal entre los valores de glicemia en ayuna y los valores de ácido fólico, homocisteína, hemoglobina glicada e índice de masa corporal; ácido fólico y los valores de homocisteína, hemoglobina glicada e índice de masa corporal; homocisteína y hemoglobina glicada e índice de masa corporal, y hemoglobina glicada e índice de masa corporal en un grupo de pacientes diabéticos que asistieron a su control médico en la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

Parámetros	r	Significancia
Glicemia - Ácido fólico	-0,05	NS
Glicemia - Homocisteína	-0,02	NS
Glicemia - HbA _{1c}	0,72	***
Glicemia - IMC	-0,14	NS
Ácido Fólico - Homocisteína	-0,26	NS
Ácido Fólico - HbA _{1c}	-0,14	NS
Ácido Fólico - IMC	0,03	NS
Homocisteína - HbA _{1c}	-0,01	NS
Homocisteína - IMC	0,12	NS
HbA _{1c} - IMC	-0,32	*

*** Altamente significativo (p< 0,001); * significativo (p< 0,05); NS no significativo (p>0,05).

Tabla 7. Correlación lineal entre los valores glicemia en ayuna y los valores de ácido fólico, homocisteína, hemoglobina glicada e índice de masa corporal; ácido fólico y los valores de homocisteína, hemoglobina glicada e índice de masa corporal; homocisteína y hemoglobina glicada e índice de masa corporal, y hemoglobina glicada e índice de masa corporal en un grupo control.

Parámetros	r	Significancia
Glicemia - Ácido fólico.	0,27	NS
Glicemia - Homocisteína.	0,02	NS
Glicemia - HbA _{1c} .	0,25	NS
Glicemia - IMC.	0,04	NS
Ácido Fólico - Homocisteína.	-0,23	NS
Ácido Fólico - HbA _{1c}	0,00	NS
Ácido Fólico - IMC.	-0,02	NS
Homocisteína - HbA _{1c} .	0,00	NS
Homocisteína - IMC.	0,23	NS
HbA _{1c} - IMC.	0,07	NS

NS no significativo (p>0,05).

Los valores obtenidos en la tabla 6 evidencian que existe una asociación altamente significativa entre la glicemia y la HbA_{1c} y una asociación significativa entre la HbA_{1c} e índice de masa corporal. Los mecanismos que relacionan la DM tipo 2 con la obesidad, todavía no están claramente identificados, sin embargo, existe una asociación entre la presencia de obesidad y el desarrollo de DM tipo 2. En numerosos países se ha demostrado el aumento en el riesgo de presentar diabetes con el aumento de peso, sobre todo cuando éste ha estado presente durante largo tiempo y se ha presentado después de los

18 años (American Diabetes Association , 2003).

En un estudio realizado por Jiménez y Pérez (2002), al comparar los años de evolución y niveles de HbA1c en un grupo de 443 pacientes estudiados con diabetes mellitus tipo 2, se encontró que el 18,4% de los diabéticos con 0 a 4 años de evolución, presentaban promedios de HbA1c menor que 7% y el 20,3%, con 5 años o más de evolución, tenían HbA1c de 9% o más, como grupos mayoritarios y en los diabéticos con determinaciones de HbA1c e IMC, el 14,4% presentaban HbA_{1c} <7% e IMC 25-29,9 kg/m² y el 17,3% con HbA1c 9% o más e IMC 25-29,9 kg/m² como grupos mayoritarios. Resultados que concuerdan con los obtenidos en este estudio, donde la mayoría de los pacientes con un tiempo de evolución de 5 años o más, presentaban un índice de masa corporal por encima de lo normal y se encontraban mal controlados.

Marín (2007), en un estudio realizado en Cumaná, estado Sucre, obtuvo resultados significativos ($\chi^2 = 6,16$) al asociar el IMC con el desarrollo de DM tipo 2, donde el 70% de los casos eran obesos (IMC ≥ 27 kg/m²) y 20 % presentaron sobrepeso y solo el 10 % tenía un peso corporal normal.

Gimeno y cols. (2003), en un grupo de 320 pacientes con DM tipo 2, a los cuales se les determino IMC, tensión arterial sistólica y diastólica, HbA1c y perfil lipídico inicial y final, hallaron que el sobrepeso estuvo relacionado con la aparición y la dificultad para controlar la diabetes tipo 2. Tales autores comprobaron cómo un IMC inicial elevado se asociaba a un incremento de la HbA1c. Esto es debido a que durante la resistencia insulínica la gran cantidad de ácidos grasos no esterificados reduce la utilización de glucosa por el músculo esquelético, estimula la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad y glucosa y potencia la secreción aguda de insulina estimulada por la glucosa. El efecto lipotóxico en las células beta pancreáticas por los ácidos grasos libres, a largo plazo podría ser parte del nexo entre la obesidad, la resistencia a la insulina y el desarrollo de DM tipo 2 (Haslam y James, 2005).

El tejido adiposo es el responsable del almacenamiento de la energía en forma de grasa neutra o triglicéridos, cuando este depósito sobrepasa ciertos límites origina obesidad, la cual es común encontrar en los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 (Barceló, 2003).

De igual manera Corrión y cols. (2000) y Bustos y cols. (2005) demostraron que existe una correlación entre los valores de HbA1c con respecto a los valores de glicemia, encontrándose una asociación directamente proporcional en su incremento, lo que coincide con los resultados obtenidos en esta investigación, y lo cual es debido a que la concentración de HbA1c se ve influida por los niveles de glicemia.

Al observar la tabla 7 se evidencia que no existe correlación significativa entre la glicemia en ayunas y los valores de ácido fólico, homocisteína, hemoglobina glicada e índice de masa corporal, ácido fólico y los valores de homocisteína, hemoglobina glicada e índice de masa corporal, homocisteína y hemoglobina glicada e índice de masa corporal, y hemoglobina glicada e índice de masa corporal en los individuos analizados como grupo control. Estos resultados indican que este grupo control no posee los factores de riesgo cardiovasculares convencionales como: hipertensión arterial, hiperlipidemia, DM, obesidad, hábitos tabáquicos, entre otros; por tanto, los valores obtenidos corresponden con la población estudiada, la cual estuvo constituida por un grupo de individuos aparentemente sanos que no presentaban ningún factor de riesgo como los mencionados anteriormente, riesgos que están presentes en los individuos patológicos.

En la tabla 8 se muestra la frecuencia de pacientes diabéticos tipo 2, con ácido fólico normal o elevado según los niveles de homocisteína (normal o elevada) se puede observar que se obtuvo una mayor frecuencia de pacientes con ácido fólico normal y homocisteína normal. Es importante señalar que de 8 pacientes con ácido fólico bajo, 3 tenían homocisteína normal y 5 la mostraron elevada.

Tabla 8. Frecuencia de los pacientes diabéticos tipo 2 que asistieron al control médico en la Unidad de Diabetes del hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre, con ácido fólico normal o disminuido según la presencia de homocisteína normal y homocisteína elevada.

Diabéticos	n	Homocisteína normal	%	Homocisteína elevada	%	Total
Ácido fólico normal		36	74	5	10	
Ácido fólico bajo		3	6	5	10	
	49	39		10		49

Meertens y Solano (2005), en un estudio donde se determinó homocisteína, ácido fólico y vitamina B₁₂ en adultos venezolanos, hallaron que en la mayoría de los pacientes que presentaron elevación de los niveles de homocisteína se observó una asociación con bajas concentraciones de

vitaminas, como el ácido fólico y la vitamina B₁₂; 11,8% de los adultos mayores se encontraba en déficit nutricional, 29,4% con sobrepeso y 20,6% con obesidad. Para el ácido fólico se observó que 60% de los sujetos presentaban riesgo de deficiencia y 12,5% déficit. La concentración promedio de homocisteína estuvo por encima de las cifras normales. En cuanto a la comparación de las concentraciones de vitamina B₁₂ y folato, los niveles de ácido fólico, mostraron valores menores en los sujetos que presentaron homocisteína elevada, alcanzando diferencia significativa ($p < 0,001$). Estos resultados difieren de los obtenidos en este estudio, donde al establecer la asociación entre los niveles de ácido fólico y homocisteína, ésta no resultó significativa a pesar de que hubo pacientes que tenían homocisteína elevada y ácido fólico disminuido, lo que se puede atribuir al tamaño de la muestra poblacional y al estado nutricional de los pacientes estudiados.

De igual forma, los resultados obtenidos en la presente investigación son similares a los expuestos por Mizrahi y cols. (2003), quienes reportaron en un grupo de ancianos de edad promedio 74,6 años, niveles de homocisteína de 11,7 mmol/l, sin hallar correlación significativa entre homocisteína y consumo de ácido fólico. Por otro lado, Wolters y cols. (2003) encontraron que 17,4% de los pacientes presentaron hiperhomocisteinemia y concentraciones de ácido fólico y B₁₂ normales.

Todo lo contrario fue establecido en el Oxford Healthy Ageing Project, donde se mostró que la homocisteína sérica aumenta con la edad, asociada a deficiencia de B₁₂ y ácido fólico (Clarke y cols. 2003). Igualmente Cheng y cols. (2005) reportaron que el 34,6% de los niveles elevados de homocisteína en ancianos se asociaba a la deficiencia de vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico.

CONCLUSIONES

Los valores de ácido fólico para la mayoría de los pacientes de ambos grupos estuvieron dentro de los valores referenciales.

En la presente investigación, el ácido fólico no representó un factor de riesgo cardiovascular para los pacientes con DM tipo 2.

No se observó una correlación estadística significativa entre los niveles de ácido fólico y los demás parámetros evaluados (homocisteína, glicemia, hemoglobina glicada e índice de masa corporal) en los pacientes diabéticos tipo 2, por lo que no existe una asociación de esta vitamina con estos parámetros.

La Hba1c, la glicemia y el índice de masa corporal evaluados fueron significativos en dichos pacientes, ratificando una vez más una importante herramienta para el diagnóstico de la DM tipo 2.

RECOMENDACIONES

Toda persona diabética debe realizarse cada tres meses la prueba de hemoglobina glicada, ya que la glicemia en ayuna no revela el verdadero estado del control glicémico, y así aquellas personas que controlan su enfermedad son menos propensas a sufrir de complicaciones relacionadas con los riñones, ojos y sistema nervioso.

Se sugiere que se hagan otros trabajos donde se aumente el tamaño de la muestra poblacional y se evalúen otros parámetros como el perfil lipídico (colesterol, triglicéridos, HDL, LDL Y VLDL), vitamina B₁₂ y B₆.

BIBLIOGRAFÍA

- Asamblea General de Edimburgo. 2000. Principios éticos para las investigaciones en seres humanos Declaración de Helsinki de Asociación Médica Mundial. Escocia.
- American Diabetes Association. 2003. Physical activity/exercise and diabetes mellitus (position statement). Diab. Car., 26 (1): 73-77.
- Barceló, A. 2003. La diabetes en las Américas del programa de enfermedades no transmisibles, división de prevención y control de enfermedades. Bol. Epidemiolog., 22: 2.
- Bablok, W. 1999. A general regression procedure for method transformation. J. Clin. Chem. Biochem., 26: 783 – 790.
- Bayes, B.; Pastor, M.; Bonal, J.; Junca, J.; Hernandez, J. y Riutort, N. 2003. homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant., 18: 106-112.
- Bender, D. 1999. Non-nutritional uses of vitamin B6. Br. J. Nutr., 81 (1): 7-20.
- Benes, P.; Kaokova, K.; Groch, L.; Benedit, J. y Elbl, L. 2001. Metylenetetrahydrofolate reductase polymorfism, type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, and essential hipertensión in the ezech population. Mol. Genet. Metabol., 73: 188-195.
- Boers, J. 1995. Hyperhomocysteinaemia: A newly recognized risk factors for vascular disease. Neth. J. Med., 45: 34-41.
- Buchanan, T. y Xiang, A. 2005. Gestacional Diabetes Mellitus. T. J. Clin. Invest., 115: 485-489.
- Bustos, R.; Solís, M.; González, M y Martínez, E. 2005. Sensibilidad y especificidad de una glicemia de ayuno normal ocasional en el control cronico del paciente diabético. Rev. Pac. Med. Fam., 2(1): 2-6.
- Calvo, F.; Aguillo, E.; Blasco, C.; Lorenzo, M y Faure, E. 2003. Diabetes Mellitus tipo 2. Homocisteína basal y factores asociados. Av. Diab., 16: 189-194.
- Corrión, E., Flores, M. y Muñoz, M. 2000. Análisis de la Concordancia entre la Hemoglobina Glucosilada y la Automonitarización de la glucemia capilar. ¿Puede una sustituir a la otra? Endoc. Nutric., 47: 133-135.
- Centurión, A.; Monteverde, L.; Pulella, E. y Outomoro, D. 2001. Conceptos clínicos básicos sobre diabetes mellitus. Rev. Soc. Med. Inter., 2 (3): 3-11.
- Cochran, W. 1985. Técnicas de muestreo. Segunda edición. Edición Continental. Mexico, D. F.
- Clarke, R.; Daly, L. y Robinson, K. 1998. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for

- vascular disease. N. Engl. J. Med., 324: 1149-1155.
- Clarke, R.; Refsum, H.; Birks, H.; Grimley Evans, J.; Johnston, C.; Sherliker, P.; Ueland, P.; Schneede, J.; Mc Partlin, J.; Nexo, N. y Scott J. 2003. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. Am. J. Clin. Nutr., 77: 1241-1247.
- Cockram, C. 2001. Diabetes y enfermedades cardiovasculares: Un doble peligro. Diab. Voic., 46 (2): 19-23.
- Cheng, K.; Pan, W.; Yang, F.; Wei, I.; Shaw, N y Lin, B. 2005. Association of B vitamins status and homocysteine levels in elderly Taiwanese. Asia. Pac. J. Clin. Nutr., 14 (3): 250-255.
- Gallisti, S.; Sudi, K.; Erwa, W.; Aigner, R. y Borkenstein, M. 2001. Determinants of homocysteine during weight reduction in obese children and adolescents. Metabolism., 50: 1220-1223.
- Gimeno, J.; Boned, B.; Lou Arnal, L. y Castro, F. 2003. Glycaemic control related factors in type 2 diabetes mellitus patients. An. Med. Inter., 20 (3): 20-24.
- Glueck, C.; Shawp, P.; Lang, J.; Tracy, T.; Smith, L y Wang Y. 1995. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. Am. J. Cardiol., 75: 132-136.
- Haslam, D y James, W. 2005. Obesity. Lancet., 366: 1197-1209.
- Iloff, G. y Iloltzman, G. 1999. The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. Am. J. Surg., 177 (4): 282 - 286.
- Jakubowski, H. 1999. Metabolismo of homocysteine thiolactone in human cell cultures. J. Biol. Chem., 272 (3): 1935-1942.
- Jiménez, M. y Pérez, L. 2002. Niveles de glicemia y de hemoglobina glicosilada en un grupo de pacientes diabéticos tipo II de la Península de Guanacaste, Costa Rica. Rev. Costarric. Cienc. Méd., 23 (3-4): 133-144.
- Julius, U.; Pietzsch, J.; Gromeier, S.; Schorr, H. y Herrmann, W. 2001. Homocysteine levels in patients treated with lipid apheresis: effect of a vitamin therapy. Eup. J. Clin. Invest., 31 (8): 667-71.
- Kanani, P.; Sinkey, C. y Browning, R. 1999. Role of oxidation stresses in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. Circulation. 100: 1161-1168.
- Lacle, A y 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, n.3.
- Lawrence, M.; Tierney, Jr.; Stephen, J.; Mc Phee.; Maxine, A. y Papadakis. 2001. Diagnóstico clínico y tratamiento. Trigésima sexta edición. Editorial moderno. México, D. F.
- Lawrence, A.; Werstuck, G.; Zhou, J y Austin, R. 2003. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. Clin. Biochem., 36 (6): 431-441.

Licea, M.; Fernández, H.; Cabrera, E. y Caciques, E. 2003. Frecuencia y características clínicas de la retinopatía diabética en un grupo de personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. Rev. Cuban. Endocrinol., 14 (2): 353 – 357.

Lloza, E y Vacaflor, G. 1999. Diabetes mellitus: estudio prospectivo. Rev. Inst. Med. Sucre., LXIV (15): 22 – 34.

Malinow, M. 1995. Plasma homocysteine and arterial occlusive diseases: A mini-review. Clin. Chem., 41 (1): 173-176.

Mallamaci, F.; Zoccali, C.; Tripepi, G.; Fermo, I.; Benedetto, F.; y Cataliotti, A. 2002. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. Kidney Int., 61: 609-614.

Manson, M. y JoAnn, E. 2006. Chief of preventive medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston. J. of the Am. Med. Assoc., 25: 69-75.

Marín, R. 2007. Factores de riesgos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 provenientes de la unidad de diabetes del hospital “Dr. Julio Rodríguez”. Cumaná, estado Sucre. Trabajo de Pre-Grado. Departamento de Bioanálisis. Universidad de Oriente. Cumaná, estado Sucre.

Martin, M.; Iñigo, P.; Ariño, I.; Bergasa, B.; Álvarez, R. y Cebollada, J. 2005. Hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con hemodiálisis: estudio prospectivo y aleatorizado con ácido fólico, vitamina C, B₆ Y B₁₂. SEDYT., 26 (3): 99-114.

Meertens L. y Solano L. 2005. Vitamina B₁₂, ácido fólico y función mental en adultos mayores. Invest. Clin., 46 (1): 53-63.

Mensah, E. y Kohner, E. 2002. Diagnosis and management of diabetic retinopathy. Topic. Endocrinol., 19: 14 – 18.

Merino, A. 2002. Las bombas externas de infusión en el tratamiento de la diabetes mellitus insulino dependiente. Rev. Gal. Act. Sanit., 1 (5): 375- 380.

Mizrahi, E.; Jacobsen, D.; Debanne, S.; Traore, F.; Lerner, A.; Friedland, R. y Petot, G. 2003. Plasma total homocysteine levels, dietary vitamin B₆ and folate intake in AD and healthy aging. J. Nutr. Health & Aging., 7 (3): 160-165.

Morón, A. y Garcés, A. 2005. Efecto de la suplementación con las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico en los niveles de homocisteína y lípidos plasmáticos en pacientes con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV. Arch. Latinoamer. Nutr., 55 (1): 28-33.

Moustapha, A.; Naso, A.; Nahlawi, M.; Gupta, A.; Arheart, K. y Jacobsen D. 1998. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. Circulation., 97: 138-141.

Nakano, E.; Higgins, J. y Powers, H. 2001. Folate protects against oxidative modification of human

LDL. Br. J. Nutr., 86 (6): 637-39.

Ogino, T.; Wei, S. y Moralejo, H. 2000. Genetic evidence for Obesity Loci involved in the Regulation of body fat Distribution in Obese type 2 Diabetes. Rat. Olef., 70 (1): 19-25.

Olszewski, A.; Szostak, W.; Bialkowska, M. y McCully, K. 1989. Reduction of plasma lipid and homocysteine levels by pyridoxine, folate, cobalamin, riboflavin and troxerutin in atherosclerosis. Atherosclerosis., 75: 1-6

Osorio, L.; Hitchman, D.; Pérez, J. y Padilla, C. 2003. Prevalencia de baja visión y ceguera en un área de salud. Rev. Med. Gen. Integr., 19 (5): 456-460.

Osuna, I.; Ramírez, M.; Campuzano, J. y Salmerón, J. 2006. Índice de masa corporal y percepción de la imagen corporal en una población adulta mexicana; la precisión del autoreporte. Sal. Publ. Méx., 1: 94 – 103.

Padrón, M.; Colina, V y Quero, Z. 2005. La Homocisteína como factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular. AVFT., 24 (1): 13-22.

Pancharuniti, N.; Lewis, C.; Sauberlich, H.; Perkins, L.; Alvarez, J. 1994. Plasma homocyst (e), folate and vitamin B₁₂ concentration and risk for early-onset of coronary artery disease. Am. J. Clin. Nutr., 59: 940-948.

Refsum, H.; Ueland, P.; Nygard, O. y Vollset, S. 1998. Homocysteine and cardiovascular disease. An. Rev. Of. Med., 49 (1): 31-62.

Refsum, H. 2004. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. Clin. Chem. 50: 3-32.

Rogers, L.; Boy, E.; Miller, J., Green, R.; Casterline, J. y Allen, L. 2003. High prevalence of cobalamina deficiency in Guatemalan school children: associations with low plasma homocysteine concentrations. Am. J. Clin. Nutr., 77: 433-440.

Rohlfing, C.; Wiedmeyer, H.; Little, R.; England, J.; Tennill, A. y Goldstein, D. 2002. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c} in the diabetes control and complications trial. Diab. Car., 25: 275-278.

Roll, J y González, O. 2005. Diabetes y obesidad: estudio en un área de salud. Rev. Cubana. Med. Gen. Integr., 21: 5-6.

Simonen, P.; Gyllin, H.; Howar, A. y Miettinen, T. 2000. Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. Amer. J. Clin. Nutr., 72 (1): 82-88.

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2003. Consenso nacional de diabetes tipo 2. Edición de textos traducción. pp142.

Socarrás, S.; Blanco, A. y Vázquez, V. 2003. Factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica en la

diabetes mellitus tipo 2. Rev. Cub. Med., 42 (2): 108-12.

Slockvower, J. y Blumenfeld, T. 2000. Toma de muestra para análisis clínico. Guía práctica. Editorial Labor, S.A. Madrid, España.

Sokal, R. y Rohlf, F. 1979. Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica. Editorial Blume. España.

Ueland, P.; Refsum, H.; Beresford, S. y Vollset, S. 2000. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. Am. J. Clin. Nutr., 72: 324-332.

Van Guldener, C. y Da Stehouwer, C. 2003. Homocisteína y complicaciones cardiovasculares de la diabetes. Diab. Voic., 48 (3): 31- 33.

Vargas, G.; Guanipa, W.; Sarraga, E.; Acosta, A.; Orellano, N. y Antequera D. 2005. Niveles de homocisteína plasmática en diabéticos tipo 2 y controles sanos. Med. Inter., 21 (2): 105-111.

Vázquez, C. 1999. Cure la diabetes con medicina natural. Segunda edición. Ediciones S. L., Barcelona.

Wascher, T. 2001. Reducing oxidative stress in diabetes: experiment evidend and potential clinical implications. En: Tooke J (Ed). Vascular disease in diabetes. Tunbridge Wells: Wells Healthcare Communications Limited. Estados unidos. 107 – 130.

Watkins, M. 1998. Efficacy of folic acid profhylaxis for the prevention of neural tube defects. Ment. Ret. Rev., 4: 282-290.

Willems, F.; Aengevaeren, W.; Boers, G.; Blom, H y Verheugt, F. 2002. Coronary endothelial function in hyperhomocysteinemia: improvement after treatment with folic acid and cobalamin in patients with coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol., 40 (4): 766-772.

Wollensen, F.; Brattstrom, L.; Refsum, H.; Ueland, P.; Berglund, L. y Berne, C. 1999. Plasma total homocysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. Kydney.Int., 55: 1028-1035.

Woo, K.; Chook, P.; Lolin, Y.; Sanderson, J.; Matrewli, C y Celermajer, D. 1999. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. J. Am. Coll. Cardioil., 34 (7): 2002-2006.

Wolters, M.; Hermann, S. y Hahn, A. 2003. B vitamin status and concentrations of homocysteine and metilmalonic acid in elderly German women. Am. J. Clin. Nutr., 78: 776-772.

Zimmet, P. 1999. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. Diab. Voic., 42: 499-516.

ANEXOS

ANEXO 1
UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

Consentimiento Válido

Bajo la supervisión académica del prof. Henry de Freitas, se realizó el Trabajo de Grado titulado: “VALORACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO FÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 ASISTIDOS A LA UNIDAD DE DIABETES DEL HOSPITAL “DR. JULIO RODRÍGUEZ”.

Yo:	
C.I:	Nacionalidad:
Estado Civil:	Domiciliado en:

Siendo mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio médico, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigación de este proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: “VALORACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO FÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 ASISTIDOS A LA UNIDAD DE DIABETES DEL HOSPITAL “DR. JULIO RODRÍGUEZ”.

2. Tener conocimiento claro de que el objetivo antes señalado es: Evaluar los niveles séricos de ácido fólico como factor de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 que asistan a sus consultas preventivas de la enfermedad en la unidad de diabetes del hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre.

3. Conocer bien el protocolo experimental expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en: donar de manera voluntaria una muestra de sangre de 10 cc, la cual se me extraerá mediante punción venosa previa antisepsia de la región antecubital del brazo por una persona capacitada y autorizada.

4. Que la muestra sanguínea que acepto donar, será utilizada única y exclusivamente para determinar ácido fólico sérico, glicemia en ayunas, hb glicada y homocisteína.

5. Que el equipo de personas que realizan esta investigación me ha garantizado confidencialidad relacionada tanto a mi identidad como a cualquier otro tipo de información relativa a mi persona a la que tengan acceso por concepto de mi participación en el proyecto antes mencionado.

6. Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.

7. Que mi participación en el estudio no implica riesgo o inconveniente alguno para mi salud.

8. Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio me será respondida oportunamente por parte del equipo evaluador.

9. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico de los hallazgos que pueda producirse en el referido proyecto de investigación.

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Luego de haber explicado al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médico, de idioma o de instrucción ha impedido al sujeto tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Por el Proyecto: “VALORACION DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO FÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE ASISTEN A LA UNIDAD DE DIABETES EN EL HOSPITAL “Dr. JULIO RODRÍGUEZ”.

Nombre: _____

Lugar: _____

Fecha: _____

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclarado mis interrogantes con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto a mi participación en este estudio son totalmente voluntarias.

1. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en la muestra de sangre que acepto donar para los fines señalados.
2. Reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma de voluntario: _____

Nombre y apellidos: _____

C.I: _____

Lugar: _____

Fecha: _____

Firma del testigo: _____

Nombre y apellidos: _____

C.I: _____

Lugar: _____

Fecha: _____

Firma del testigo: _____

Nombre y apellidos: _____

C.I: _____

APÉNDICE

APÉNDICE 1
UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

Encuesta

Datos personales del paciente:

Nombre: _____ Apellido: _____

C.I.: _____ Dirección: _____

Telf.: _____ Edad: _____

Peso: _____ Talla: _____

-¿Hace cuanto le fue diagnosticado la diabetes? _____

-¿Tiene control para la enfermedad? Si _____ No _____ en caso de ser positiva la respuesta recuerda cual _____

-¿Con que frecuencia cumple con su tratamiento? Siempre, nunca dejo de tomarlo _____ Algunas veces, cuando me acuerdo _____ pocas veces _____

- ¿Además de ser diabético padece de alguna otra enfermedad? Si _____ No _____ en caso de ser positiva la respuesta diga cual es la enfermedad _____

- ¿Consume vegetales verdes y frutas? Si _____ No _____ en caso de ser positiva la respuesta con que frecuencia. Siempre _____ Regularmente _____ pocas veces _____

- ¿Es fumador? Si _____ No _____ en caso de ser positiva su respuesta con que frecuencia. Siempre _____ Regularmente _____ pocas veces _____

- ¿Padece usted de hipercolesterolemia o colesterol alto en la sangre? Si _____ No _____ en caso de ser positiva la respuesta ¿Que tipo de tratamiento recibe? _____

- ¿Ha consumido algunos de estos medicamentos? fenobarbital: _____ metotrexato: _____ trimetropim: _____

Otros: _____

- ¿Consume alcohol? Si _____ No _____ en caso de ser positiva la respuesta diga con que frecuencia _____

- ¿Es hipertenso? Si ___ No ____

- ¿Esta tratado? Si ___ No ____ en caso de ser positiva con que: _____

- ¿Recuerda usted los valores obtenidos de presión arterial en su ultimo chequeo medico?_____

-¿Que tipo de complicaciones presenta? _____

Hoja de Metadatos

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/5

Título	VALORACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO FÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE ASISTEN A LA UNIDAD DE DIABETES DEL HOSPITAL “Dr. JULIO RODRÍGUEZ” CUMANÁ, ESTADO SUCRE.
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Castro Suárez, Gloriana	CVLAC	15.576.506
	e-mail	glori_8129@hotmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Ácido fólico
Homocisteína
Diabetes Mellitus tipo 2

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/5

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
CIENCIAS	Bioanálisis

Resumen (abstract):

Con la finalidad de evaluar los niveles de ácido fólico como factor de riesgo cardiovascular, se estudiaron 49 pacientes, adultos, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 35 y 70 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, provenientes de la Unidad de Diabetes del Hospital “Dr. Julio Rodríguez”, Cumaná, estado Sucre (grupo experimental) y 20 individuos adultos aparentemente sanos (grupo control). Además, se determinaron los niveles de glicemia, hemoglobina glicada, homocisteína e índice de masa corporal en ambos grupos. Mediante la aplicación del análisis de ANOVA simple, se hallaron diferencias altamente significativas para la glicemia (Fr: 33,95; $p < 0,001$), hemoglobina glicada (Fr: 55,99; $p < 0,001$) y diferencias significativas para el índice de masa corporal (Fr: 6,34; $p < 0,05$). Para el ácido fólico (Fr: 0,01; $p > 0,05$) y la homocisteína (Fr: 0,60; $p > 0,05$) no se hallaron diferencias significativas. Así mismo, se utilizó una prueba de correlación lineal, la cual arrojó una asociación altamente significativa entre los valores de glicemia y hemoglobina glicada; significativa entre la hemoglobina glicada y el índice de masa corporal en los pacientes diabéticos, y una correlación lineal estadísticamente no significativa entre el ácido fólico y la glicemia, la hemoglobina glicada, la homocisteína y el índice de masa corporal en el grupo experimental. Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten concluir que los niveles de ácido fólico no constituyen un factor de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 evaluados.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/5

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
DE FREITAS, HENRY	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input checked="" type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	3.660.003
	e-mail	hendef@hotmail.com
	e-mail	
MUJICA, LUZ	ROL	CA <input checked="" type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	10.879.484
	e-mail	Luz_mujica_08@hotmail.com
	e-mail	
TOLEDO, TOMÁS	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	3.176.172
	e-mail	ttoledo@cantv.net
	e-mail	tomastoledo@hotmail.com
VELÁSQUEZ, WILLIAM	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	9.278.206
	e-mail	wvelasq@sucre.udo.edu.ve
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2009	05	20

Lenguaje: Spa

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/5

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis_GC.doc	Aplicattion/Word

Alcance:

Espacial: Universal (Opcional)

Temporal: **Intemporal** (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciado en Bioanálisis

Nivel Asociado con el Trabajo: LICENCIATURA

Área de Estudio:

Bioanálisis

Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:

UNIVERSIDAD DE ORIENTE NÚCLEO DE SUCRE

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso –
5/5

Derechos:

Los autores garantizamos en forma permanente a la universidad de oriente el derecho de difundir por cualquier medio el resumen de este trabajo de investigación. Los autores nos reservamos los derechos de propiedad intelectual así como todos los derechos que pudieran derivarse de patentes industriales y comerciales.



Prof. Henry De Freitas



Gloriana Castro Suárez



Licda. Luz Mujica



Dr. Tomás Toledo



Prof. William Velásquez

POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS:

