

Evaluación metabólica de diabéticos no insulino dependientes controlados ambulatoriamente mediante glicemia, hemoglobina glicosilada (A1) y hemoglobina A1C

Drs. José Enrique Lopéz*, Yolanda López Salazar, José Enrique López Salazar, Humberto Fasanella, Francis Escalante

Hospital Central "Dr. Enrique Tejera", Valencia, Estado Carabobo.

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo es conocer la utilidad de la determinación de la glicemia venosa, hemoglobina glicosilada (Hb A1) y hemoglobina A1C para evaluar el control metabólico en pacientes diabéticos no insulino dependientes que asistieron a la consulta externa del Hospital Central de Valencia, "Dr. Enrique Tejera". A tal efecto, se realizó un estudio con un diseño prospectivo, descriptivo, de correlación y comparación. La muestra fue de tipo intencional. Se estudiaron 40 pacientes diabéticos que asistieron a dicha consulta entre el 1º de junio al 31 de agosto de 1994. Distribuidos de la siguiente manera: 25 eran del sexo femenino (62,5%) y 15 del sexo masculino, (37,5%), la media de edad fue de 58,5 años ($58,5 \pm 11,99$).

La determinación única de glicemia venosa en ayunas, aun cuando es útil requiere de sucesivos controles y confirmaciones, se ve afectada fácilmente por cambios en la dieta y puede confundir el diagnóstico en relación al grado de control metabólico; sin embargo, su valor es importante al intentar juzgar cambios agudos en la compensación del diabético. En nuestra casuística, una glicemia menor de 140 mg/dl tiene la probabilidad de que el control metabólico de estos pacientes fuese bueno, puesto que tuvo una sensibilidad de 66,67%, una especificidad de 59,47%, un valor de predicción positivo de 11,76% y un valor de predicción negativo de 95,65%, lo cual indica una variación entre el 78% y el 99%.

La hemoglobina A1C resultó muy eficiente en la detección de pobre control metabólico, correlacionándose muy bien con la presencia de polineuropatía.

En el presente trabajo hay suficiente evidencia para afirmar que a los pacientes diabéticos que asisten a control ambulatorio se les debe practicar una determinación trimestral de Hb A1C, no sólo para la detección de control metabólico, sino también por su alto valor de predicción para las complicaciones del paciente diabético.

Palabras clave: Diabetes. Glicemia. Hemoglobinas glicosiladas.

* Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina.

SUMMARY

The principal objective of this work is the utility of the determination of the blood glucose, glycosilated hemoglobins A1 and A1C in order to evaluate the metabolic control in non-insulin-dependent diabetics subjects clerks that attended the external consultation of the Central Hospital of Valencia, Dr. Enrique Tejera. It to like effect was carried out a study with a prospective design, descriptive, of correlation and comparison. The pattern was from intentional type, being studied 40 diabetics patients that attended consultation from June 1 to 31 August of 1994. Distribute of the following manner: 25 were females (62.5%) and 15 of masculine sex (37.5%), the means of age was 58.5 years (58.5 ± 11.99).

The only determination of fast blood glucose, still when is useful it requires of successive controls and confirmations. It are seen affected easily for change in the diet and it could confuse the diagnosis in relationship to the metabolic control grade; however their courage is important upon attempting to judge the sharp change in the compensation of the diabetic patient. In our casuistic a minor blood glucose of 140 mg/dl has the probability of the metabolic control of this patients were good, since it had a sensibility of 66.67%, a specificity of 59.47% positive predictive value of 11.76%, and negative predictive value of 95.65%, it indicate a variation between 78-99%.

The hemoglobin A1C resulted very efficient in the detection of bad metabolic control in good correlation with the presence of polineuropathy.

Presently work there is enough it evidence in order to affirm that to diabetic patients that attends control should practice them determination quarterly of hemoglobin A1C, not only for the detection of metabolic control, but also for their predictive value for the complications of this patients.

Key words: Diabetes. Glucose. Glycosilated hemoglobin.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus constituye una causa frecuente de consulta en los hospitales de nuestro país. Es un hecho bien conocido que uno de los objetivos fundamentales en la asistencia al paciente diabético es mantener niveles de glicemia que no excedan los límites normales o un máximo de 140 mg/dl para considerar que el control metabólico es bueno a aceptable, respectivamente (1).

Sin embargo, observamos a veces en nuestro ejercicio, que pacientes con valores normales o ligeramente aumentados de glicemia presentaron alteraciones importantes en la filtración glomerular, polineuropatía, o cualquiera de las otras complicaciones propias de la enfermedad. Este hecho ha sido objeto de publicaciones (2) y es considerado un objetivo claro en la investigación sobre diabetes mellitus.

Otro hallazgo frecuente es la confesión del familiar que acompaña al paciente, e incluso comentarios del enfermo mismo, relativas a no cumplir la dieta, ni la medicación sugerida, salvo días previos a la consulta y, por tanto, la glicemia en ayunas es reportada como normal el día de su cita con el médico.

Por lo antes expresado, el médico ve dificultada la toma de decisiones en relación a iniciar, modificar o suspender un tratamiento hipoglicemiante.

La diabetes mellitus es la primera causa tanto de amputación no traumática de miembros, como de amaurosis. Está fuertemente asociada con cardiopatía isquémica, accidente cerebro vascular, enfermedad aterosclerótica, sobreinfección y superinfección. Esta enfermedad se sigue considerando como causa frecuente de inmunodepresión adquirida, así como de un estado morbo de significación, responsable indirecto de mortalidad (3).

Tal morbimortalidad ha despertado desde hace muchos años el interés de los investigadores para desarrollar un método que detecte con alta sensibilidad y especificidad el grado de descontrol metabólico y, por ende, que permita establecer un índice de riesgo de padecer las complicaciones de la enfermedad.

Durante mucho tiempo las determinaciones de glicemia, bien sea venosa, o capilar, fueron las únicas técnicas empleadas para el control del paciente diabético. La medición de la glicemia en ayunas

demonstró ser sensible a rápidos cambios de hábito, por ejemplo la dieta, porque el ayuno prolongado produce descenso en los valores de glicemia con gran rapidez y el valor obtenido nada dice, o más bien confunde, al médico que pretende establecer un diagnóstico del control metabólico logrado con el tratamiento instaurado. Peor aún, por el riesgo de hipoglicemia, que puede ocurrir al ajustar la dosis de hipoglicemiantes orales de acuerdo a los valores elevados, pero poco confiables, de glicemia en el paciente diabético (1).

La relevancia social de la diabetes mellitus es por demás conocida, por afectar a un porcentaje elevado de la población. La morbimortalidad tan elevada que presenta, obliga a la búsqueda de nuevos enfoques diagnósticos en relación con el control metabólico; la medición de la hemoglobina glicosilada es promisoría en este sentido.

La hemoglobina glicosilada (Hb A1) ofrece un estimado del comportamiento de la glicemia en un promedio de ocho a doce semanas, por evitar las oscilaciones bruscas motivadas al ayuno y al horario de la toma de la muestra (3). Teóricamente, cuatro determinaciones trimestrales de hemoglobina glicosilada ofrecen una visión mucho más amplia que un sin número de mediciones de glicemia.

La aplicación del test de hemoglobina glicosilada permite obtener una visión no actual, sino retrospectiva del control glucémico del paciente diabético. Las ventajas que ofrece la determinación de la hemoglobina A1C son varias: es una determinación objetiva, independiente de la cooperación del paciente y de la relación con la ingesta o la hora del día y reduce el control a un único número. Su importancia es creciente, puesto que mantener sus valores dentro de la normalidad, constituye un objetivo a alcanzar en el tratamiento del paciente diabético (4).

A pesar de las presumibles diferencias entre los mecanismos fisiopatogénicos de las complicaciones micro y macrovasculares del diabético, la hiperglicemia ha sido invocada como un factor de riesgo importante (5). Las controversias que han surgido al respecto se generan en parte, debido a la incapacidad de los regímenes terapéuticos actuales de mantener cifras de glicemia en niveles normales por períodos largos y, también, a la carencia de un método objetivo y uniforme que permita evaluar el grado de control metabólico del diabético a largo plazo.

La utilización de la cromatografía en forma exclusiva hasta hace pocos años ha facilitado que la fracción de la hemoglobina glicosilada sea la Hb A1C (98%). Sin embargo, recientemente ha sido introducida una nueva técnica denominada "captura del ion", que al igual que el método cromatográfico mide la fracción unida específicamente a la glucosa, pero ofrece una disminución importante en el costo del examen.

El interés del presente trabajo es analizar el valor práctico que tienen en forma comparativa la medición de glicemia venosa en ayunas y de hemoglobina A1C e introducir su empleo en la asistencia ambulatoria al paciente diabético no insulino dependiente, entendiendo que puede contribuir con un aumento en la calidad de vida y un descenso de los diversos índices de morbimortalidad.

Los objetivos de la presente investigación son los siguientes:

1. Determinar la capacidad que tiene la glicemia en ayunas como único elemento para clasificar a los pacientes diabéticos estudiados de acuerdo al grado de control metabólico: bueno, aceptable y malo, correlacionándole con los niveles de hemoglobina A1C.
2. Evaluar la sensibilidad, especificidad y valor de predicción que tiene la glicemia en ayunas para detectar el mal control metabólico.
3. Evaluar la sensibilidad, especificidad y valor de predicción que tiene la glicemia en ayunas para detectar el control metabólico bueno y aceptable.
4. Determinar si los valores de glicemia en ayunas y de hemoglobina A1C experimentan diferencias de acuerdo con la presencia o no de polineuropatía.
5. Establecer si las proteínas plasmáticas (albúmina), triglicéridos, colesterol y creatinina experimentan variaciones entre los diferentes grupos de control metabólico.
6. Determinar si existe correlación entre proteínas plasmáticas, colesterol y triglicéridos con los valores de glicemia venosa y hemoglobina A1C.
7. Evaluar el equilibrio ácido-base en pacientes diabéticos asistidos ambulatoriamente y establecer si los valores arteriales de pH, bicarbonato y exceso de bases presentan variaciones entre los diferentes grupos de control metabólico.
8. Establecer si existe correlación entre los valores

arteriales de pH, bicarbonato y exceso de bases con los valores de glicemia en ayunas y hemoglobina A1C.

La importancia de la diabetes como problema de salud pública, las aplicaciones prácticas del estudio y el valor teórico que ofrece esta investigación, justifican el esfuerzo invertido.

MATERIAL Y MÉTODOS

El universo está constituido por los pacientes diabéticos no insulino dependientes que asistieron a la consulta externa de diabetes del Hospital Central de Valencia "Dr. Enrique Tejera", entre el 01-06-1994 y el 31-08-1994. Se estudiaron 40 pacientes, 15 hombres y 25 mujeres, con edades comprendidas entre 25 y 70 años, con una media de 58,5.

La muestra fue de tipo intencional. Fueron seleccionados 40 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

I. Criterio de inclusión:

1. Pacientes diabéticos no insulino dependientes diagnosticados previamente, independiente de la edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad.
2. Que el motivo de consulta fuese estrictamente para control metabólico.
3. Al momento de la consulta los pacientes tenían que encontrarse en ayuno entre 10 y 12 horas.

II. Criterios de exclusión:

1. Síndrome anémico de cualquier etiología, con cifras de hemoglobina menor de 8 g/dl.
2. Pérdida aguda de sangre mayor de 500 ml en los últimos 3 meses.
3. Haber recibido transfusión de concentrado globular o sangre completa en los 3 meses previos al inicio de la investigación.
4. Anemia hemolítica de cualquier tipo.
5. Hiperbilirrubinemia no conjugada mayor de 3 mg/dl.
6. Pacientes portadores de enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, asma bronquial o asma cardíaca.
7. Presencia de patología diferente a la diabetes

mellitus y con complicaciones propias de esa enfermedad.

Al momento de su consulta el paciente diabético fue evaluado desde el punto de vista clínico para constatar la presencia de complicaciones agudas y crónicas propias de la enfermedad y fueron aplicados los criterios de inclusión y exclusión.

Se tomaron muestras de sangre para determinar:

1. Hemoglobina (Hb).
2. Hemoglobina glicosilada (A1) y fracción A1C.
3. Gases arteriales: pH, pCO₂, HCO₃ y exceso de bases (EB).
4. Glicemia y creatinina.
5. Proteínas plasmáticas.
6. Colesterol y triglicérido.

A todos los pacientes que se encontraban en ayunas entre 10 y 12 horas al momento de la consulta, se la tomaban 10 ml de sangre venosa:

-5 ml, con etilendiamino tetra acetato (EDTA) en un sistema de "tuboject" para la determinación de la hemoglobina glicosilada. Estas muestras pueden ser guardadas bajo refrigeración entre 2 a 8°C por 7 días, no se recomienda la congelación de las mismas.

-5 ml no heparinizados para glicemia, creatinina, colesterol, triglicéridos y proteínas séricas.

Se procedió igualmente, a la obtención de 1 ml de sangre arterial, heparinizada, por punción de la arteria radial, para la realización de gasometría, procesada inmediatamente en un gasómetro marca Corning 168 (Científica Industrial de Venezuela).

Las muestras para la determinación de glicemia y creatinina fueron procesados con el equipo de Laboratorios Heiga, leídos en un espectrofotómetro Compur a longitudes de onda 550 y 520 nm, a una temperatura de 37°C y ajustado previamente el cero contra el blanco. Se consideraron valores normales de creatinina de 0,6 a 1,2 mg/dl y de glicemia desde 70 a 110 mg/ml. Para la determinación de los triglicéridos se utilizó el método enzimático colorimétrico de los laboratorios Heiga con valores normales para hombres entre 60 y 165 mg/dl y para mujeres entre 40 y 140 mg/dl.

Para la determinación de colesterol sérico se siguió el método enzimático CHOP-PAP con un equipo del laboratorio Bioscience, con valores normales hasta 200 mg/dl. Para la determinación de

proteínas totales y albúmina se empleó el equipo Proti2 de la casa Wiener con valores normales de 6,1 a 7,9 g/dl para las proteínas totales y de 3,5 a 4,8 g/dl para la albúmina.

Para la determinación de hemoglobina glicosilada se empleó la técnica TGH Imx Abbot (6), basada en los trabajos de Middle (7) y Little (8), llamada también de captación del ion. En esta técnica la matriz de fibra de vidrio de la célula de captura es pre-tratada con amonio cuaternario de alto peso molecular. Durante la prueba, las moléculas afines se unen específicamente a la hemoglobina glicosilada a través de la interacción entre di-hidroxiborato y las moléculas de glucosa de la hemoglobina glicosilada. Esta última es, por tanto, separada de la hemoglobina no glicosilada por medio de la interacción electrostática entre la hemoglobina glicosilada poli-aniónica y la superficie catiónica de la matriz (captura del ion). Posteriormente, la hemoglobina glicosilada es cuantificada por un método fluorescénico.

Los resultados fueron presentados en porcentaje, procediendo de la siguiente manera:

$$\% \text{ Hb glicosilada} = \frac{\text{Concentración Hb glicosilada}}{\text{Concentración Hb total}} \times 100$$

Un estudio de correlación entre la hemoglobina glicosilada de los laboratorios Abbott y la cromatografía de intercambio iónico, estableció y confirmó la relación lineal entre estos dos métodos. Basados en esta relación fue definida la ecuación usada para convertir la hemoglobina glicosilada en % de hemoglobina A1C:

$$\% \text{ Hb A1c} = \frac{\% \text{ de hemoglobina glicosilada} + 1,76}{1,49}$$

Acceptamos como valores normales los siguientes:

1. Hb glicosilada 5,7% con un mínimo y máximo de 4,8 a 7,8%.
2. Hb A1C: media 5,0% con un mínimo y máximo de 4,4 a 6,4% (9).

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Arévalo (10) y Rosa y col. (11) en Venezuela.

Limitaciones del procedimiento

1. Las muestras de sangre pueden contener cantidades importantes de materiales insolubles. Si el material insoluble es transferido a la matriz de fibra de vidrio durante la realización del test se puede producir alteración importante de los resultados. La incidencia observada en ensayos clínicos fue de 0,4% en una población de 753 muestras medidas en duplicado, 1 506 replicadas (9). Para evitar esto, antes de iniciar el test, las muestras fueron agitadas vigorosamente para garantizar la homogeneización de la mezcla.
2. Los métodos que miden la afinidad del boronato para la hemoglobina glicosilada muestran una mínima interferencia con las formas variantes de la Hb (12). Las hemoglobinas F (fetal), S y C no interfieren significativamente con el test. Los niveles clínicos de la hemoglobina glicosilada con la fracción aldimine (pre-A1C) no son detectadas.
3. Las anemias hemolíticas están caracterizadas por eritrocitos con vida media corta. La destrucción prematura de los eritrocitos puede resultar en valores bajos de hemoglobina glicosilada, incluso aun cuando los niveles de glicemia se hayan mantenido elevados en forma persistente (13). Similarmente, individuos con pérdidas recientes y significativas de sangre exhiben falsos valores bajos de hemoglobina glicosilada debido a la fracción más elevada de eritrocitos jóvenes, y por lo tanto menos expuestos a la hiperglicemia (9).
4. La hiperbilirrubinemia no conjugada mayor de 3 mg/dl por la posibilidad de que estas cifras pudieran corresponder a procesos hemolíticos no diagnosticados todavía.
5. La enfermedad obstructiva crónica, el asma bronquial, los pacientes con bronquitis crónica, pueden tener hipoxia y esto puede producir una poliglobulia reactiva y por tanto afectar los resultados de la determinación de las hemoglobinas glicosiladas y A1C.

Diseño de la investigación

Debido a que se quería establecer en forma prospectiva cómo se distribuían los pacientes diabéticos de acuerdo a los niveles de hemoglobina glicosilada, hemoglobina A1C y glicemia, fue realizada una investigación de tipo descriptiva. Posteriormente, se hizo un estudio de correlación

entre las variables estudiadas y, también se empleó la comparación de las modificaciones experimentadas por las variables. Por tanto, la muestra fue de tipo intencional, y el diseño fue prospectivo, descriptivo, de correlación y de comparación.

Las variables utilizadas fueron las siguientes: edad (años), sexo, polineuropatía, glicemia en ayunas (mg/dl), creatinina (mg/dl), hemoglobina glicosilada (%), hemoglobina A1C (%), proteínas totales (g/dl), albúmina plasmática (g/dl), pH arterial, HCO₃ arterial (mmol/l), exceso de base arterial (mmol/l). Grado de control metabólico: a. bueno, b. aceptable, c. malo.

Para evaluar el control metabólico del paciente diabético se siguió el siguiente criterio de clasificación sugerido por el Grupo Europeo de Estudio de la Diabetes Mellitus que considera como "control metabólico bueno" una hemoglobina A1C entre 4,80-7,80%, "control metabólico aceptable" entre 7,81-8,5% y "control metabólico malo" por encima de 8,50%. Cuando se analizan los criterios antes mencionados no se enumera como parámetro a la hemoglobina glicosilada. Es por ello que se buscó la existencia de correlación entre la HbA1C y hemoglobina glicosilada: se encontró una *r* de Pearson 0,9874 y *p* de 0,0001, que confirman que una modificación de una, lleva implícita una variación de la otra.

Para el diagnóstico de polineuropatía tomamos los siguientes parámetros: presencia de parestesias en miembros inferiores, disminución o abolición de la sensibilidad vibratoria, determinada con un diapason de 125 decibeles, en ambos maléolos y en ambos halux y abolición del reflejo aquiliano.

Los resultados fueron sometidos a pruebas de estadística descriptiva, tanto de tendencia central como de dispersión y de estadística inferencial, paramétrica y no paramétrica: chi cuadrado, *t* de Student y análisis de varianza. Se definió como intervalo de confianza estadística el 95%, se consideró como significativa una *p* < 0,05.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 puede apreciarse la distribución de los pacientes de acuerdo con su edad.

En el Cuadro 2 puede observarse la distribución de los pacientes de acuerdo al sexo.

En el Cuadro 3 aparece la distribución de los valores medios de la glicemia de acuerdo con el

nivel de hemoglobina A1C.

En el Cuadro 4 se señala la sensibilidad, la especificidad y el valor de predicción que tiene la glicemia venosa para detectar control metabólico.

En el Cuadro 5 pueden apreciarse los niveles de glicemia venosa y hemoglobina A1C de acuerdo a la presencia o no de polineuropatía.

En la Figura 1 puede apreciarse la glicemia venosa (mg/dl) de acuerdo con el nivel de hemoglobina A1C (%).

En la Figura 2 puede observarse la sensibilidad, especificidad, valor de predicción positivo y negativo de la glicemia venosa en el grupo estudiado.

En la Figura 3 se señala la glicemia venosa (mg/dl) y la hemoglobina A1C (%) en pacientes diabéticos con polineuropatía.

En la Figura 4 se representa la diferencia existente entre la hemoglobina A y la hemoglobina glucosilada (Hb A1).

Cuadro 1

Distribución de los pacientes de acuerdo a la edad		
Edad (años)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
25 - 44	6	15,0
45 - 64	19	47,5
65 y más	15	37,5

Total 40

Media= 58,5 años \pm 11,99

Al comparar la distribución de los pacientes por grupos de edades, se observan diferencias significativas con el número esperado en los mismos grupos, de acuerdo al Censo de Población de 1990, debido al escaso número de pacientes menores de 45 años y al relativo mayor número de 66 años y más. El mayor número de pacientes presentaron edades entre 46 y 65 años. La distribución porcentual por sexo no difiere de la esperada en el grupo de 45 y más años, de acuerdo al Censo Poblacional de 1990.

De los 37 casos con hemoglobina A1C menor de 9,5 %, el 40% presentó glicemias por encima de 140 mg/dl (límites aceptables 80-140 mg/dl). Solamente tres pacientes tuvieron una hemoglobina A1C de

Cuadro 2

Distribución de los pacientes de acuerdo al sexo		
Sexo	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
Femenino	25	62,5
Masculino	15	37,5
Total	40	

Cuadro 3

Distribución de los valores medios de la glicemia de acuerdo con el nivel de hemoglobina A1C			
Parámetro	Glicemia mg/dl	Casos (n=)	Media (mg/dl)
HB A1C < 9,5%	80 a 140	22	
Control Bueno-aceptable	más de 140	15	134,96 (1)
Hb A1C > 9,5%	80 a 140	1	
Control malo	Más de 140	2	151 (2)

t de Student (entre 1 y 2)

F= 0,292

T= 0,73

p= 0,470

9,5% o más, de los cuales 2 presentaron glicemia por encima de 140 mg/dl. Calculando la probabilidad de ocurrencia de este número de casos por la fórmula binomial no se aprecia diferencia estadísticamente significativa.

De acuerdo a los datos anteriormente expuestos, la única conclusión es que cuando la glicemia está dentro de límites normales, menos de 140 mg/dl, es probable que el control metabólico sea bueno, pues de acuerdo al valor de predicción negativo se puede observar una variación entre el 78% y el 99%.

Al analizar el promedio de la edad de los pacientes, con polineuropatía o sin ella, podemos observar que no hubo diferencia estadística significativa (p= 0,364).

Llama la atención que tanto la glicemia venosa, como la hemoglobina A1C se encontraban elevadas en el grupo con polineuropatía, encontrándose dentro de límites normales o aceptables en el grupo sin afección neuropática.

EVALUACIÓN METABÓLICA

Cuadro 4

Sensibilidad, especificidad y valor de predicción que tiene la glicemia venosa para detectar control metabólico

Glicemia	Control malo	Control bueno	Total
Más de 140 mg/dl	2	15	17
140 mg/dl o menos	1	22	23
Total	3	37	40

Sensibilidad: 66,67%

Especificidad: 59,47%

Valor de predicción positivo: 11,76%

Valor de predicción negativo: 95,65%

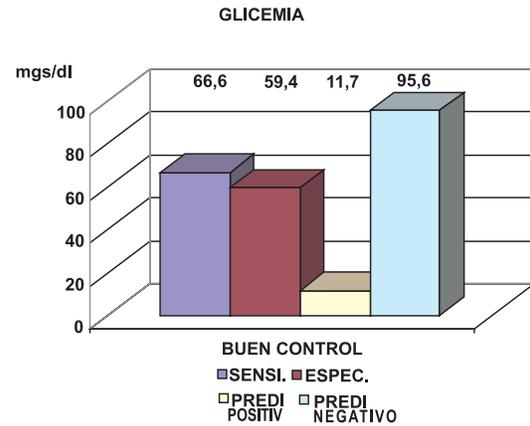


Figura 2. Sensibilidad, especificidad valor de predicción positivo y negativo de la glicemia venosa en el grupo estudiado.

Cuadro 5

Niveles de glicemia y hemoglobina A1C de acuerdo a la presencia o no de polineuropatía

Polineuropatía	Casos (n=)	%	Edad media (años)	Glicemia media (mg/dl)	Hb A1C media (%)
No	28	70	61,1	127,8	6,6
Si	12	30	57,3	155,6	8,8

t de Student

Para glicemia p= 0,025

Para A1C p= 0,001

Para edad p= 0,364

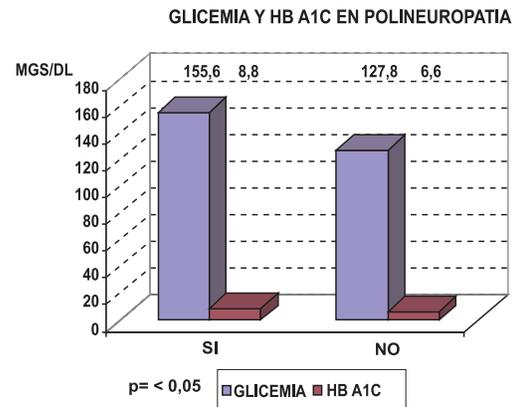


Figura 3. Glicemia venosa (mg/dl) y la hemoglobina A1C en pacientes diabéticos con polineuropatía.

GLICEMIA E ACURDO AL NIVEL DE HB A1C

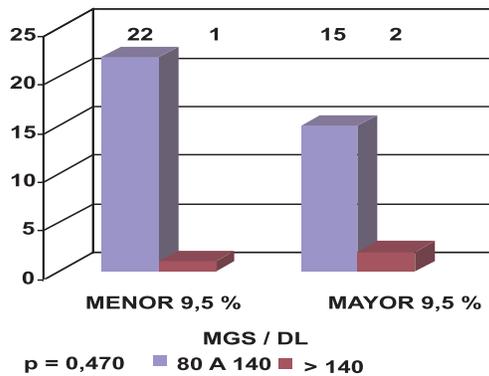


Figura1. Glicemia venosa (mg/dl) de acuerdo con el nivel de hemoglobina A1C.

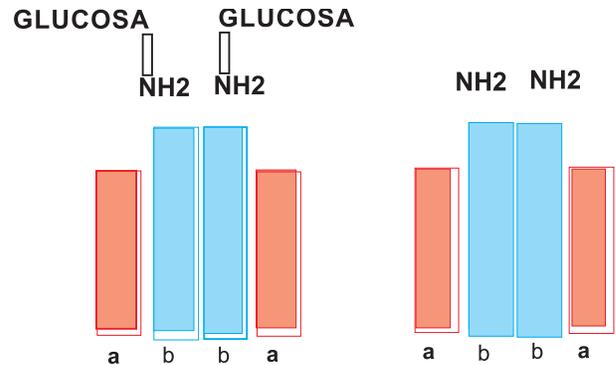


Figura 4. Puede apreciarse la diferencia existente entre la hemoglobina A y la hemoglobina glucosilada (Hb A1C).

DISCUSIÓN

La cromatografía sobre resinas de intercambio de aniones de un hemolizado de glóbulos rojos, permitió demostrar la existencia de tres tipos de hemoglobinas denominadas Hb A1A, Hb A1B y Hb A1C que representan las movibilidades cromatográficas más veloces que la banda de la Hb A.

A las tres se las denomina hemoglobinas glicosiladas, cuyo porcentaje de cada una de ellas es la siguiente:

1. Hb A1A: 1,6%
2. Hb A1B: 0,8%
3. Hb A1C: 4,0%

Por tanto la hemoglobina glicosilada (HbG) es un término genérico que hace referencia a una serie de componentes menores de la hemoglobina que son formados por la exposición a varios azúcares, particularmente la glucosa. La Hb A1C es un tipo específico de hemoglobina glicosilada que es formada por la reacción de la glucosa con el nitrógeno del grupo amino terminal de la cadena beta de la hemoglobina (Figura 4).

El eritrocito humano es ampliamente permeable a la glucosa. Dentro de cada eritrocito, la hemoglobina glicosilada es formada a una velocidad proporcional a la concentración ambiental de la glucosa plasmática. La reacción es espontánea, no mediada por enzimas, pero a una velocidad tan lenta que sólo una parte de la hemoglobina es glicosilada durante la vida del eritrocito (120 días).

La hemoglobina glicosilada es el reflejo de la glicemia con un promedio de seis a ocho semanas anteriores a la determinación. Esto permite obtener una visión no actual, sino retrospectiva, del control glucémico del paciente diabético. Las ventajas que ofrece la determinación de hemoglobina glicosilada (Hb A1) son varias: es una determinación objetiva, independiente de la cooperación del paciente y de la relación con la ingesta o la hora del día, y reduce el control a un único número. Su importancia es creciente, porque mantener sus valores dentro de la normalidad constituye un objetivo a alcanzar en el tratamiento del paciente diabético (6).

Actualmente, la técnica empleada mayoritariamente es la cromatografía de intercambio iónico, hecho comentado en la literatura (9).

La utilización de la cromatografía favorece que

la fracción de la hemoglobina solicitada sea la HbA1C (99%), que es la fracción unida especialmente a la glucosa y refleja fundamentalmente el control glucémico del paciente (14).

Para el estudio metabólico de la glucosa, se ha introducido un nuevo test, conocido como fructosamina, cuyo nombre corresponde a la amina-1-desoxi-fructosa o isoglucosamina. En realidad, es una cetoamina (reacción no enzimática entre un azúcar y una proteína, en este caso, entre la glucosa y la albúmina). Se la conoce en la literatura como proteína glicada o albúmina glicada, por ello es preferible el término de glicación y no glucosilada o glicosilada, pero el uso ha consagrado los dos últimos términos. Este método no fue un objetivo de nuestra investigación.

Muchos han sido los estudios realizados para el desarrollo y aplicación de la hemoglobina glicosilada (A1) y A1C en el diagnóstico metabólico de los pacientes no insulino dependientes. Nathan y col. (15,16) estudiaron en forma retrospectiva a 55 diabéticos de tipo II con edades entre 55 y 75 años y concluyeron que el tiempo de evolución de la retinopatía y los niveles de Hb A1, son los factores de predicción más importantes de la presencia y gravedad de la retinopatía.

Ezcurra y Licea (17) en un estudio de 65 pacientes tipo II, son los primeros en demostrar, en forma prospectiva, la asociación entre un nivel elevado de HbA1 y la aparición de las complicaciones retinianas en diabéticos del tipo II, con lo que se refuerza la hipótesis de que el desarrollo de las complicaciones microangiopáticas y particularmente de la retinopatía, está relacionado directamente con el grado de control metabólico.

La incidencia de la hiperglicemia en la aparición y progresión de las complicaciones vasculares en el paciente diabético, continúa siendo un tema controvertido, lo que ha motivado que actualmente se siga investigando en ese campo (18).

La introducción en la clínica médica de la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1), como índice integrador de los niveles glucémicos en un promedio de tiempo de seis a ocho semanas anterior a la determinación, pudiera resultar muy útil a la hora de definir, con mayor exactitud, en qué medida el grado de control metabólico se relaciona con cada una de las complicaciones vasculares asociadas a la diabetes.

A pesar de las presumibles diferencias entre los

mecanismos fisiopatogénicos de las complicaciones micro y macrovasculares del diabético, la hiperglicemia ha sido invocada como un factor de riesgo importante (19). Las controversias que han surgido al respecto se generan, en parte, debido a la incapacidad de los regímenes terapéuticos actuales de mantener cifras de glicemia en niveles normales por períodos largos, y también a la carencia de un método objetivo y uniforme que permita evaluar el grado de control metabólico del diabético a largo plazo.

La incidencia de cardiopatía coronaria es dos a tres veces mayor en los adultos diabéticos que en los no diabéticos, considerándose por consiguiente la diabetes como un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares, especialmente en la mujer. Los diabéticos insulino dependientes demuestran un aumento de la tasa de la mortalidad por cardiopatía coronaria ya desde los treinta años de edad, igual para el hombre y la mujer, con marcada diferencia con la población general. Puede hallarse una mayor prevalencia de cardiopatía coronaria al diagnosticar diabéticos no insulino dependientes, así como en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada, circunstancia involucrada en más de la mitad de las defunciones de los pacientes adultos (20).

Puede hallarse igualmente la enfermedad vascular periférica en hasta un 8% de los diabéticos no insulino dependientes (DMNID) en el momento del diagnóstico y su prevalencia aumenta hasta un 45% transcurridos los 20 años. Su incidencia es cuatro a siete veces superior en los diabéticos, comparada con la de los no diabéticos. Casi la mitad de las amputaciones no traumáticas pueden ser atribuidas a una enfermedad vascular periférica (21,22).

La diabetes y la tolerancia a la glucosa alterada se consideran factores de riesgo importantes para el ictus. Ocurren dos y seis veces más frecuentemente en los diabéticos que en los no diabéticos, siendo el pronóstico de los primeros peor después de algún incidente cerebrovascular (23).

En relación al sistema nervioso periférico Young y col. (24) estudiaron la función del sistema nervioso autónomo y somático en 79 adolescentes diabéticos y en 20 jóvenes normales para que sirvieran como grupo control. Sesenta y dos por ciento de los diabéticos tuvieron pruebas funcionales de los nervios somáticos periféricos anormales y 31% de ellos presentaron pruebas parasimpáticas cardíacas alteradas. Ambas anomalías neurológicas tanto

motoras como sensoriales se correlacionaron con control metabólico malo (ascenso de la Hb A1 con una $p < 0,001$) y con la duración de la diabetes ($p < 0,01$). La amplitud del potencial sensorial, así como también la velocidad de conducción estuvieron frecuentemente reducidas, lo que implica compromiso axonal.

McCance y col. (25) estudiaron 220 pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes con edad de comienzo menor de 25 años y duración menor de 18 años, para buscar la presencia o no del reflejo aquiliano y la percepción vibratoria en los maléolos internos y encontraron que había arreflexia aquiliana en 39 pacientes en el lado derecho y 43 en el izquierdo e incremento de Hb A1 y de glicemia en los pacientes con ausencia del reflejo aquiliano.

En el estudio de la asociación de hiperglicemia con lesión de órganos blancos se ha demostrado:

1. La hiperglicemia deteriora las funciones de las células endoteliales, inhibe la replicación de las células y, por consiguiente, retrasa la reparación endotelial después de una lesión. La oxidación de la glucosa produce radicales libres y la hiperglicemia puede retrasar su eliminación al alterar el ciclo de oxidación-reducción del glutatión. Estos radicales provocan la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La producción de óxido nítrico (factor relajante derivado del endotelio) que contrarresta las acciones proliferativas de las plaquetas, es inhibida por la hiperglicemia. La endotelina, posible indicador de lesión aterosclerótica, parece estar elevada en los pacientes diabéticos (26).
2. El aumento de la glicosilación no enzimática de las proteínas, consecuencia de la hiperglicemia, afecta a la apoproteína B-100 de las LDL. La LDL glicosilada se oxida más fácilmente y posee una mayor afinidad por los receptores de los macrófagos, lo que eventualmente conduce a la formación de células espumosas en el interior de la pared arterial. Los compuestos de colágeno de la pared se glicosilan fácilmente, y dan lugar a productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) que deterioran también la función endotelial, por aumento de la permeabilidad. Capturan igualmente LDL y las lipoproteínas similares como la Lp (a) y favorecen la peroxidación y una mayor formación de células espumosas. Las Apo

A y E se glicosilan igualmente lo que conduce a una disfunción (27).

3. La microalbuminuria, una de las manifestaciones precoces del aumento de permeabilidad vascular, constituye un importante factor de predicción de la mortalidad cardiovascular, tanto en los diabéticos insulino dependientes como no dependientes.

Está igualmente asociada con anomalías lipídicas, hipertensión y deterioro hemostático. Puede reflejar lesiones vasculares más amplias debidas a un defecto en la regulación genética del metabolismo del tejido conectivo en la pared vascular (28,29).

Krolewski y col. (30) consideraron que el riesgo de microalbuminuria depende del grado de hiperglicemia, pero la relación entre el grado de hiperglicemia y la excreción de albúmina por la orina no ha sido bien definida. Estudiaron 1 613 pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes y encontraron que el riesgo de microalbuminuria se incrementaba abruptamente cuando la hemoglobina A1 se encontraba por encima de 10,1% y la Hb A1C más de 8,1%. Sugieren que todos los esfuerzos que se hagan para mantener normal los valores de Hb A1 y A1C evitarán esta grave complicación.

4. La hiperglicemia está asociada con anomalías hemostáticas que incluyen una mayor adhesividad y agregación de las plaquetas, un aumento de los niveles de fibrinógeno y de factores V, VII y VIII y el deterioro del sistema fibrinolítico. Todo esto conduce a un estado de hipercoagulabilidad (31).
5. La hiperinsulinemia, consecuencia de la resistencia de la insulina observada en los diabéticos no insulino dependientes y en los pacientes con tolerancia glucosada anormal, representa igualmente un papel muy importante en la aterosclerosis. *In vitro*, la insulina puede estimular la migración de células musculares lisas de las arterias y su proliferación. *In vivo*, experimentos en animales han demostrado un papel aterogénico de la insulina (32).

La resistencia a la insulina parece ser el factor común subyacente entre los estados aterogénicos, tales como la diabetes no insulino dependiente, la hipertensión y la dislipidemia y puede, de hecho, constituir el factor etiológico de todos ellos.

En el Estudio Prospectivo de París y otros, la hiperinsulinemia ha demostrado constituir un factor

pronóstico independiente de cardiopatía coronaria. La resistencia a la insulina se asocia igualmente con un factor pronóstico independiente de cardiopatía coronaria. La resistencia a la insulina se asocia con un aumento de la concentración plasmática del inhibidor del activador del plasminógeno, que parece ser un factor independiente de riesgo de cardiopatía coronaria en el hombre (33).

Como ha sido demostrado en numerosos trabajos, la hiperglicemia puede ser uno de los factores más importantes en la aterogénesis. Por consiguiente, la normalización de la glicemia puede tener relevancia en la prevención de la enfermedad macrovascular, como parece tenerla en el desarrollo de las complicaciones microvasculares. En la diabetes insulino dependiente, un buen control normalizará el perfil lipídico y en la diabetes no insulino dependiente mejorará los niveles de triglicéridos y de HDL-colesterol (34).

Wiwial y col. (35), afirman la escasa utilidad que tiene la medición de glicemia venosa en ayunas, en contraste con la Hb A1C para detectar a los pacientes con compensación inadecuada.

Corrochano de Mago y col. (36) estudiaron 106 gestantes no diabéticas en diferentes trimestres del embarazo y encontraron que los valores promedio de Hb A1C en los casos estudiados oscilaron entre 4,28% y 5% del total de Hb. Estos valores exhibieron una curva bifásica con un primer pico entre las semanas 13 y 16 (5%) y un segundo pico entre las semanas 37 y 40.

Gunzler y col. (37) estudiaron el efecto que tiene el control glicémico en la velocidad de crecimiento de niños con diabetes mellitus insulino dependientes (DMID). Los autores concluyen que un mal control metabólico, reflejado por niveles elevados de Hb glucosilada, afecta la velocidad de crecimiento en los niños con DMID durante los primeros cinco años de la enfermedad.

Febres Balestrini y col. (38) investigaron las repercusiones de la terapia hormonal substitutiva (THS), sobre el metabolismo glucídico y lipídico de 75 pacientes posmenopáusicas, con diabetes tipo II que fueron seguidas trimestralmente durante un año. No se observaron cambios significativos con respecto al grupo control en los niveles de glucosa sérica y Hb glucosilada. También constataron reducción de las cifras de colesterol total y de LDL colesterol con aumento significativo del HDL colesterol y escasa variación de los triglicéridos. Este trabajo demuestra

el efecto beneficioso de la THS en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, de la mujer diabética posmenopáusica.

Ashby y col. (14) le confieren una altísima sensibilidad y especificidad a la Hb A1C para valorar el control metabólico logrado en el paciente diabético. Al aplicar el nivel de Hb A1C encontrado en los 40 pacientes diabéticos no insulino dependientes, objeto de este trabajo, encontramos que 37 de ellos se encontraban en el grupo de control metabólico bueno y aceptable y 3 pacientes en el grupo malo. El promedio de glicemia venosa, a diferencia de la hemoglobina glicosilada, no fue útil en clasificar a los sujetos estudiados en los 2 grupos posibles de control ($p= 0,470$), es más, la aplicación de la glicemia venosa como criterio único de clasificación puede confundir dicho diagnóstico como quedó demostrado en nuestra casuística.

De acuerdo con lo antes expresado es necesario conocer cuál es la capacidad que tiene la medición de glicemia venosa en ayunas para detectar a los pacientes que realmente se encuentran con mal control metabólico. En este sentido, la glicemia diagnosticó solamente a 2 auténticos positivos y no reconoció a 15 pacientes que estaban en mal control (Hb A1C elevada y glicemia menor de 140 mg/dl), lo que le confiere una sensibilidad para diagnóstico de mal control de 66,67%, una especificidad de 59,46%, un valor de predicción positivo de 11,76% y negativo de 95,65%.

Para la asistencia médica de los pacientes diabéticos se requiere de un examen que tenga alto valor de predicción para inferir que un valor anormal determinado se acompaña de un grado de descontrol metabólico. El valor de predicción positivo de la glicemia para medir esta eventualidad fue de 11,76% y el negativo de 95,65 %, lo cual significa que cuando la glicemia está dentro de límites normales (menor de 140 mg/dl) hay una alta probabilidad que el control metabólico sea "bueno", pues de acuerdo al valor de predictivo negativo se puede observar una variación entre el 78% y el 99%.

La especificidad, es otro parámetro importante para confiar en un examen paraclínico, y el de la glicemia venosa fue de 59,46%, considerado valor aceptable.

Para resumir lo antes mencionado, afirmamos que la glicemia es muy poco sensible para diagnosticar control metabólico malo y poco específica para el diagnóstico de control metabólico

bueno y aceptable. Lo antes planteado coincide con los hallazgos de Wiwial y col. (35).

Tal como lo afirma el DCCR Research Group Baseline (18), la polineuropatía es frecuente entre los pacientes diabéticos mal controlados durante mucho tiempo. En nuestro estudio se encontró que el 70% de los sujetos presentaban esta complicación. El valor promedio de la glicemia en los grupos con polineuropatía y sin ella resultó diferente desde el punto de vista estadístico ($p= 0,025$), más elevada en el grupo con alteraciones neurológicas periféricas (155,60 mg/dl) que en el grupo sin polineuropatía (127,83 mg/dl).

Al evaluar el comportamiento de la Hb A1C en los pacientes con polineuropatía o sin ella se observa que su media fue mayor en el grupo con afección (8,860%) que en el grupo sin afección (6,601%).

Es interesante plantear que si interpretamos la presencia de polineuropatía de acuerdo con los niveles de glicemia venosa en ayunas y de Hb A1C, deberíamos afirmar que los pacientes con esta afección neurológica debieron haber presentado valores de glicemia más elevados, por lo menos durante 8 semanas previas a la determinación, lo cual produjo el ascenso de la glicosilación de la hemoglobina. Esta presunción parece confirmarse cuando, en efecto, observamos que los promedios de glicemia en ayunas fueron más bajos en los pacientes sin polineuropatía.

Es un hecho conocido que la edad del sujeto influye en la aparición y desarrollo de la neuropatía. En este estudio se analizaron las medias de edad de los grupos con polineuropatía y sin ella, 57,35 y 61,16 años, respectivamente. La comparación de estas medias demostró que no hubo diferencias estadísticas significativas entre ellas ($p= 0,364$), por lo que se puede inferir que la edad, aun cuando pudo incidir en la aparición de neuropatía, afectaba por igual a ambos grupos.

En el control del paciente diabético es importante conocer y evaluar el comportamiento de proteínas, colesterol y triglicéridos séricos como indicadores bioquímicos del control metabólico. Los dos últimos son fundamentales, además, en el incremento de riesgo para cardiopatía isquémica. En nuestra muestra, ningún paciente presentó hipoproteïnemia, por el contrario, los valores medios de proteínas séricas oscilaron entre 8,54 g/dl en pacientes con control metabólico bueno y 9,17 g/dl en pacientes con control metabólico aceptable. Un compor-

tamiento similar fue observado en la albúmina, por tanto, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Igualmente, se observó ausencia de correlación significativa cuando se consideraron los valores de proteínas y albúmina con glicemia y Hb A1C ($p > 0,05$).

Como ya se ha mencionado, el control del colesterol es fundamental en la prevención de enfermedad aterosclerótica y se considera importante mantener un colesterol total por debajo de 200 mg/dl (33). Se observó una discreta hipercolesterolemia en los grupos con buen y mal control metabólico, sin embargo los valores de colesterol no experimentaron una variación significativa entre los diferentes grados de control metabólico ($p = 0,781$). Un comportamiento diferente presentaron los triglicéridos: se observó que los tres grupos de control metabólico tuvieron ascenso de esta fracción lipídica, sin embargo su variación no fue significativa ($p = 0,545$). Tampoco se obtuvo correlación lineal entre los valores de triglicéridos con glicemia y Hb A1C.

Otra repercusión importante de la diabetes mellitus es la glomerulopatía. Cuando ésta se produce, se afecta la filtración glomerular, por ello se evaluó la creatinina sérica y se observó que las medias para la misma se distribuyen dentro de valores normales; asimismo, las variaciones que experimentó la creatinina entre los grados de control metabólico no fueron significativas ($p < 0,05$).

La diabetes mellitus puede producir acidosis metabólica fundamentalmente por dos vías, la primera es la síntesis de cuerpos cetónicos y la segunda forma es la pérdida de bases (álcalis) por enfermedad tubular. Al analizar los resultados de la gasometría de nuestros casos verificamos que los valores de pH, bicarbonato y exceso de base no experimentaron una variación significativa entre los diferentes grupos de control metabólico ($p < 0,05$) en todos los casos, así como tampoco se correlacionaron con los valores de glicemia y Hb A1C.

La determinación única de glicemia venosa en ayunas, aun cuando es útil, requiere de sucesivos controles y confirmaciones, se ve afectada fácilmente por cambios en la dieta y puede confundir el diagnóstico sobre el grado de control metabólico, sin embargo, su valor es importante al intentar juzgar cambios agudos en la compensación de la diabetes. La determinación de Hb A1C no se ve afectada tan fácilmente por cambios en la dieta o estrés, sin

embargo, su utilidad en el control diario de la glicemia sería muy costoso.

Por lo antes expresado parece lógico plantear la necesidad de introducir la determinación de Hb glicosilada y fracción A1C en la asistencia del paciente diabético, sin menospreciar el valor que tiene la medición de glicemia venosa en ayunas.

Para uso rutinario clínico, la realización de la prueba cada 3 ó 4 meses es generalmente suficiente. En ciertas situaciones, tales como el embarazo en la mujer diabética, o después de un cambio de terapia, puede ser muy útil realizar la determinación de hemoglobina glicosilada cada 2 a 4 semanas.

REFERENCIAS

1. Tattersall RB. Monitoring diabetes control. En: Krall LP, editor. World book of diabetes in practice. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1986.p.111-114.
2. Sussman KE, Baba S, Turtle JR, Hoet JJ. Good diabetic control does prevent chronic complications, an idea whose time has come. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;22:1-2.
3. National Diabetes Data Group. Report of expert committee on glycosylated hemoglobin. *Diabetes Care* 1984;7:602-606.
4. McCance DR, Ritchie CM, Kennedy L. Is Hb A1C measurement superfluous in NIDDM? *Diabetes Care* 1988;11:512-514.
5. Licea M, Lang J. Patogenia de la diabetes mellitus insulino dependiente. *Rev Cub Med* 1986;25:47-67.
6. Technical Bulletin for determination of glycosilated haemoglobin and A1C. Abbott Laboratory, 1984.
7. Middle FA. Separation of glycosilated haemoglobin using immobilized phenylboronic acid. *Biochem J* 1983;209:771-779.
8. Little RR. Interlaboratory standarization of glyated haemoglobin determinations. *Clin Chem* 1986;28:2088-2094.
9. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H, England JD, McKenzie EM. Glycated haemoglobin: methodologies and clinical applications. *Clin Chem* 1986;32:64-70.
10. Arévalo G. Hemoglobinas glicosiladas. *Centro Med Caracas* 1979;18:111-115.
11. Rosa M, Rojas I, Di Michele S. Estudio de hemoglobinas glicosiladas en base a microcromatografía en pacientes diabéticos insulino dependientes. *Med Int* 1989;5:159-167.

EVALUACIÓN METABÓLICA

12. Yatscoff RW. Interference of fetal hemoglobin and labile glycosylated hemoglobin with measurement of glycosylated hemoglobin with measurement of glycosylated hemoglobin. *Clin Chem* 1983;29:543-545.
13. Fitzgibbons JF. Red cell age-related changes of hemoglobina A1 a+b and A1C in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1976;58:820-824.
14. Ashby IP, Deacon AC, Frier BM. Glycosylated haemoglobin. Part I: measurement and clinical interpretation. *Diabetic Med* 1985;2:83-87.
15. Nathan DM, Singer DE, Hurxhal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated haemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341-346.
16. Nathan D, Singer D, Codina JE. Retinopathy in older Type II diabetics association with glucosa control. *Diabetes* 1986;35:797-801.
17. Ezcurra EJ, Licea M. La hemoglobina glicosilada como índice predictor de la aparición de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos. *Rev Clin Esp* 1990;190:121-124.
18. DCCT Research Group Baseline. Characteristics of patients randomized during phase II of de diabetes control a complication trial. *Diabetes* 1984;33(Suppl 1):15-30.
19. Steel M, Nolan C, Nankervis A, Kiers I, Kilpatrick C, Lichtenstein M, O'Dea K, Larkins R. Forearm arterial vascular responsiveness in insulin-dependent diabetic. *Diabetic Res Clin Pract* 1993;21:127-136.
20. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. *JAMA* 1990;263:2893-2898.
21. Kilo C. Diabetes and peripheral arterial disease. *Geriat Med Today* 1988;7:63-71.
22. Levin ME. Diabetic foot ulcers, pathogenesis and management. *J Et Nurs* 1993;20:191-198.
23. Kuller LH, Dorman JS, Wolf PA. Cerebrovascular disease and diabetes. *Diabetes in America*. Filadelfia: NIH Publ; 1985:XV1-XV18.
24. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Nerve function and metabolic control in teenage diabetics. *Diabetes* 1983;32:142-147.
25. McCance DR, Atkinson AB, Hadden DR, Kennedy L. Long-term glycemic control and neurological function in IDDM patients. *Diabetes Care* 1993;16:1291-1293.
26. Porta M. The effects of high glucose on endothelial cell function. En: Rifkin H, Colwell JA, Taylor SI, editores. *Diabetes* 1991. Amsterdam: Elsevier Sci Publ; 1991.p.683-688.
27. Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation of macromolecules. En: Brownlee M, Sherwood LM, editores. *Diabetes mellitus and its complications*. Filadelfia: Hanley and Belfus Inc 1990.p.1-12.
28. Niskanen L, Visitupa M. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type II (NID) diabetic patientes. *Diabetología* 1990;33:237-243.
29. Pyorala K. Macrovascular complications of diabetes. En: Rifkin, Colwell JA, Taylor SI, editores. *Diabetes* 1991, Amsterdam: Elsevier Sci Publ; 1991.p.561-566.
30. Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, Quinn M, Warran JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332:1251-1255.
31. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in non diabetic and diabetes states relationship to atherogenesis. *Diabetes Care* 1991;14:839-855.
32. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-yr perspective. *Diabetes Care* 1990;13:631-654.
33. Blak HR. The coronary artery disease paradox: the role of hiperinsulinemia and insulinresistance and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:26-38.
34. Stern MP, Haffner SM. Dyslipidemia in type II diabetes. Implications of therapeutic intervention. *Diabetes Care* 1991;14:1144-1159.
35. Wywiał M, Silanczyk A, Wywiał R, Jakubowska D, Zmudzinski W, Kokoto S. Measurement of glycosylated hemoglobin as a useful method for controlling type II diabetes mellitus in patients suspected of incomplete compensation. *Pol Arch Med Wewn* 1993;90:35-41.
36. Corrochano de Mago A, Sukerman Voldman E, Laurentin I de, De Pool IM, Motta J, Molino I. Estudio piloto para determinar los valores de hemoglobina glicosilada en embarazadas no diabéticas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1985;45:85-88.
37. Gunzcler P, Lanes R, Esaa S, Paoli M. El control glicémico en la velocidad de crecimiento y en diversos aspectos metabólicos en niños con diabetes mellitus insulino-dependientes tratados en forma convencional. *Arch Venez Puer PEDIATR* 1955;58:142-147.
38. Febres Balestrini F, Pinzón A, Padron MA, Lobato N, Centeno I, Casart I, Torres L. Terapia hormonal substitutiva en la diabética posmenopáusica: un nuevo enfoque terapéutico. *Gac Méd Caracas* 1996;104:334-344.