



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**Efecto del ácido fólico en el control glicémico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico**

**AUTORES:**

**MURILLO JIJÓN KATTY PAOLA  
NUÑEZ MORENO JOSE DANIEL**

**Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:  
MÉDICO**

**TUTOR:**

**VÁSQUEZ DIEGO**

**Guayaquil, Ecuador  
2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA: MEDICINA**

## **CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por **José Daniel Núñez Moreno y Katty Paola Murillo Jijón**, como requerimiento parcial para la obtención del Título de **Médico**

**TUTOR**

**OPONENTE**

---

**Diego Vásquez Cedeño**

---

**Elizabeth Benites Estupiñán**

**DECANO**

**COORDINADOR DE ÁREA**

---

**Gustavo Ramírez Amat**

---

**Diego Vásquez Cedeño**

**Guayaquil, mes de mayo del año 2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Nosotros, **José Daniel Núñez Moreno y Katty Paola Murillo Jijón**

### **DECLARAMOS QUE:**

El Trabajo de Titulación **Efecto del ácido fólico en el control glicémico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico** previo a la obtención del Título **de Médico**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, mes de mayo del año 2015**

### **LOS AUTORES**

---

**José Daniel Núñez Moreno**

---

**Katty Paola Murillo Jijón**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

## AUTORIZACIÓN

Nosotros, **José Daniel Núñez Moreno y Katty Paola Murillo Jijón**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Efecto del ácido fólico en el control glicémico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, mes de mayo del año 2015**

**LOS AUTORES:**

---

**José Daniel Núñez Moreno**

---

**Katty Paola Murillo jijón**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por regalarme tan noble profesión y ser la fortaleza más grande para superar los obstáculos y permitirme llegar a este momento valioso de mi carrera. A mi amada Virgencita, por guiarme en cada paso. Gracias a mis padres por todo el amor y esfuerzo con el que me acompañaron a lo largo de este camino, por ser los principales responsables de cada uno de mis logros y de todo lo que soy; sin ustedes nada de esto sería posible. ¡Gracias!

Katty Paola Murillo Jijón

A Dios por permitirme ser un instrumento suyo a través de esta profesión, para mí la mejor de todas, a quien cada peldaño de la carrera se lo he entregado y que sin Él nada de esto hubiese sido posible. A mis padres por todo el tiempo, el ánimo, la comprensión y el sacrificio con los que hicieron posible que lo que un día fue un sueño hoy sea una realidad. Estas palabras quedan por mucho cortas para todo lo que les debo.

José Daniel Núñez Moreno

## DEDICATORIA

A Dios, mis padres Raúl y Sulay, y a mis hermanos Adrián y Mateo, quienes han sido una pieza fundamental en mi vida, la base para mi formación, la guía y el camino para poder llegar a este punto de mi carrera. Por su ejemplo, esfuerzo, dedicación y palabras de aliento les dedico mi trabajo de titulación. Nunca bajaron los brazos para que yo tampoco lo hiciera.

Katty Paola Murillo Jijón

A Dios que me permite ser su instrumento a través de esta hermosa profesión...  
A mis padres, que con tan inmenso amor han hecho posible este sueño, sin ellos nada sería...

José Daniel Núñez Moreno

# TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

---

DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO  
TUTOR

---

GUSTAVO RAMÍREZ AMAT  
DECANO

---

DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO  
COORDINADOR DEL ÁREA

---

ELIZABETH BENITES ESTUPIÑÁN  
OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**CALIFICACIÓN**

---

DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO  
TUTOR

---

GUSTAVO RAMÍREZ AMAT  
DECANO

---

DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO  
COORDINADOR DEL ÁREA

---

ELIZABETH BENITES ESTUPIÑÁN  
OPONENTE



# ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN .....	1
MATERIALES Y MÉTODOS .....	3
RESULTADOS.....	4
DISCUSIÓN.....	6
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	9
BIBLIOGRAFÍA.....	10
ANEXOS.....	13

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes.....	13
Tabla 2: Características bioquímicas de los pacientes.....	14
Tabla 3: Tabla Cruzada Ácido Fólico * Efectividad Ácido Fólico.....	15
Tabla 4. Tabla de Riesgo Estimado.....	15

# ÍNDICE DE GRÁFICOS

Figura 1: Test de muestras relacionadas.....	14
--	----

## RESUMEN

**Introducción:** La diabetes es una enfermedad metabólica que se ha convertido en un problema de salud pública alrededor del mundo. Se ha planteado la hipótesis de que el folato puede ayudar a reducir los episodios de disglucemia en diabéticos de reciente diagnóstico junto al tratamiento convencional mediante el mejoramiento de anomalías metabólicas como el daño oxidativo, inflamación y disfunción endotelial, las cuales están implicadas en el desarrollo y progresión de la diabetes mellitus tipo 2. Al tratarse de una de las enfermedades crónicas degenerativas metabólicas más comunes en nuestro país y de las que más costos representan para el sistema de salud, es importante definir si existe una asociación entre los niveles de folato sérico y el control glicémico. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio cohorte prospectivo que incluyó un grupo de 60 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (<5 años), con edad >30 años, IMC >22kg/m, sin historia de enfermedades crónicas degenerativas ni consumo de medicamentos. A un grupo se le administró ácido fólico vía oral (casos) y a otro grupo, no (controles). Se solicitaron estudios de laboratorio obtenidos en 2 tiempos (en la consulta basal y en una consulta posterior a los 6 meses) que incluyeron: glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA1c), insulina, HOMA-IR, ácido fólico y PCR. **Resultados:** Durante un período de seguimiento 6 meses, la media de las edades de los pacientes fue de  $51 \pm 11,11$ , con predominio femenino (58,33%). Se encontró un rango de IMC entre los 22,41 y 48,61 con una media de  $30,55 \pm 4,93$ , los niveles de glicemia en ayunas oscilaron entre 73 y 392 mg/dl. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se encontró entre 4,76 y 15,30 %, siendo en el 35% de los pacientes niveles de HbA1c mayores a 7%. Los niveles de insulina oscilaron entre 2.50 y 80.33, con una media de  $21.56 \pm 13.29$ , siendo en el 40% de los pacientes mayor a 20 UI/ml. Posterior a la administración de ácido fólico, la media de los valores de glicemia fue de  $132,07 \text{mg/dl} \pm 36,64$  y la media de la HbA1c fue de  $6,87\% \pm 1,82$ . **Conclusión:** no encontramos un efecto significativo del ácido fólico sobre el control de la glicemia y hemoglobina

glicosilada, sin embargo, un hallazgo importante fue que el suplemento con ácido fólico demostró una reducción de un 13% del riesgo de disglucemia en el grupo de casos por lo que recomendamos el tratamiento con ácido fólico para la prevención de disglucemia junto con el tratamiento antidiabético convencional en DM2; aunque es necesaria la evidencia de futuros ensayos realizados con una mayor población de pacientes y la obtención de niveles de homocisteína.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes is a metabolic disease that has become a public health problem worldwide. It has been hypothesized that folate can help reduce episodes of dysglycemia in newly diagnosed diabetics alongside conventional treatment by improving metabolic abnormalities such as oxidative damage, inflammation and endothelial dysfunction, which are involved in the development and progression of diabetes mellitus type 2. Being one of the most common metabolic chronic degenerative diseases in our country and most costs pose to the health system, it is important to define whether there is an association between serum folate levels and glycemic control. **Materials and methods:** A prospective cohort study involving a group of 60 patients diagnosed with diabetes mellitus type 2 (<5 years), age > 30 years, BMI > 22kg/m, with no history of chronic degenerative diseases or any medical treatment. One group was given oral folic acid (cases) and another group not (controls). Laboratory studies were requested 2 times (at baseline consultation and further consultation at 6 months) which included glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), insulin, HOMA -IR, folic acid and PCR. **Results:** During a follow-up 6 months, the mean age of patients was  $51 \pm 11.11$ , with females (58.33%) dominance. A range of BMI was found between 22.41 and 48.61 with a mean of  $30.55 \pm 4.93$ , levels of fasting glucose ranged between 73 and 392 mg/dl. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) was between 4.76 and 15.30 %, and a 35% of patients presented with

HbA1c levels above 7%. Insulin levels ranged between 2.50 and 80.33, with an average of  $21.56 \pm 13.29$ . After administration of folic acid, the mean blood glucose values was of  $132,07 \text{ m/dl} \pm 36.64$  and mean HbA1c was  $1.82 \pm$ .

**Conclusion:** we found no significant effect of folic acid on glucose control and glycated hemoglobin, however, one important finding was that supplementation with folic acid showed a 13 % reduction in the risk of dysglycemia in the group of cases; for that, we recommend treatment with folic acid for the prevention of dysglycemia along with conventional antidiabetic therapy in DM2; although evidence from future studies with a larger patient population and obtaining homocysteine levels is necessary.

**Palabras Claves:** Diabetes, disglucemia, ácido fólico, homocisteinemia, control glicémico, antidiabéticos.

## Introducción

La Diabetes es una enfermedad metabólica que se caracteriza por un desorden en la homeostasis entre el control de los niveles de glucosa y la sensibilidad a la insulina. La diabetes se ha convertido en una epidemia y un problema de salud pública alrededor del mundo. A pesar de esto, la evidencia que vincula una posible deficiencia de un micronutriente particular, como lo es el ácido fólico, con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha sido por mucho escasa.<sup>1,2</sup> Para el diabético una ingesta adecuada de folato juega un rol primordial en muchas vías metabólicas, especialmente en el ciclo de metionina/homocisteína. Está documentado que la reserva intracelular de folato está vinculada con la actividad de la enzima 5-metiltetrahidrofolato reductasa la cual es necesario para el metabolismo de la Homocisteína (Hcy) en metionina.<sup>3,24</sup> El déficit de folato resulta en la acumulación de Hcy sérica, lo cual provoca un estado de stress oxidativo el cual interfiere con la respuesta a la insulina y la secreción de la misma por las células B pancreáticas, acelerando la progresión de insulinoresistencia a DM2 establecida. Segundo, la homocisteinemia promueve un estado de inflamación sistémica mediante la activación de diversas cascadas de vías inflamatorias las mismas que promueven insulinoresistencia en el hígado, musculo esquelético y endotelio vascular.<sup>4,18</sup>

La diabetes es una enfermedad crónica, incurable, que en la actualidad se ha convertido en una epidemia y representa un serio y progresivo problema de salud con un elevado costo social y económico. En Ecuador hay alrededor de 500 000 personas que sufren la enfermedad, pero solo 100 000 cuentan con el tratamiento adecuado. De ellas, un 70% presenta complicaciones que pueden ser catastróficas. El tratamiento farmacológico convencional provee una mejor calidad de vida en estos pacientes, sin embargo las estadísticas presentadas nos indican que aún hay un largo camino por recorrer en cuanto a la terapéutica y manejo colectivo de la diabetes. Es por esto que se quiere investigar si el

suplemento de folato tiene valor adicional como terapia adyuvante a la tradicional en el control glicémico y la insulinoresistencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>5,25</sup>

Se entiende que factores ambientales como los hábitos (inactividad física y la ingesta dietética) y la obesidad son factores que intervienen en la progresión de la DM2. Dicho esto, las estrategias para frenar la progresión de la DM2 mediante la suplementación farmacológica o nutricional constituyen un camino muy atractivo en este ámbito.<sup>6,7</sup> Los antidiabéticos orales han mostrado eficacia en el tratamiento de la enfermedad, de lo cual existe bastante evidencia científica; sin embargo no se ha documentado o realizado ensayos clínicos para evaluar la eficacia del suplemento de folato como terapia nutricional adyuvante al tratamiento convencional, más allá de eso, si tiene un efecto adicional en los pacientes que lo reciben en comparación con los que no.

Al tratarse de una de las enfermedades crónicas degenerativas metabólicas más comunes en nuestro país y de las que más costos representan para el sistema de salud, los resultados del estudio demostrarían cual es el verdadero valor terapéutico que tiene el suplemento vitamínico en el paciente con diabetes mellitus tipo 2, si realmente modifica el control glicémico y la progresión de la enfermedad.<sup>5,19</sup> Esto permitiría considerar la inclusión de folato como coadyuvante a la terapéutica convencional en el servicio de consulta externa del Hospital Teodoro Maldonado Carbo y de otras instituciones lo cual permitiría un mejor manejo de esta epidemia y la prevención oportuna de sus consecuencias. Además información de este tipo puede ser de gran valor en el desarrollo futuro de estrategias de intervención contra esta enfermedad crónica en nuestro medio.

El objetivo general del estudio consiste en definir el impacto del ácido fólico en la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2. Entre los objetivos específicos el estudio pretende investigar la relación entre los niveles de folato sérico bajos y



marcadores de insulinoresistencia tales como insulina sérica, índice HOMA-IR; determinar una asociación entre los niveles de folato sérico y el control glicémico y establecer de manera cuantitativa la prevalencia de déficit de ácido fólico recientemente diagnosticados de diabetes.

## **Materiales y métodos**

El diseño del estudio fue un Estudio Cohorte Prospectivo. El estudio incluyó un grupo de 60 pacientes, 25 hombres y 35 mujeres con diagnóstico de DM tipo 2, los cuales fueron pacientes de la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC). Para la selección de la muestra se utilizaron los criterios de inclusión: 1. Edad >30 años, 2. Reciente diagnóstico de DM2 (< 5 años), 3. IMC >22kg/m, 4. No tener historia de enfermedades hepáticas, renales, gastrointestinales (EII, SII, Whipple, Celíaca), cardiovasculares (IAM, HTA), neoplásicas, hematológicas (anemia megaloblástica), autoinmunes, infección activa u otras enfermedades endocrinológicas, 5. No hayan recibido multivitamínicos o minerales por vía oral por más de 2 a 3 semanas en el mes antes del comienzo del estudio.

Se excluyeron del estudio pacientes con las características: 1. Edad <30 años, 2. Diagnóstico de DM2 >12 meses, 3. IMC <22kg/m, 4. Historia de enfermedad hepática, renal, gastrointestinal (EII, SII, Whipple, Celíaca), cardiovascular (IAM, HTA), neoplásica, hematológica (anemia megaloblástica), autoinmune, infección activa u otra enfermedad endocrinológica, 5. Hayan recibido multivitamínicos o minerales por vía oral por más de 2 a 3 semanas en el mes antes del comienzo del estudio.

Los datos de la muestra fueron recogidos a partir de exámenes de laboratorio obtenidos en 2 tiempos; en la consulta basal y en una consulta posterior a los 6

meses. Las muestras de sangre fueron recogidas después de un período de ayuno nocturno de 12 horas. Las variables séricas bioquímicas extraídas de la muestra de sangre incluyeron los reactivos de: glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA1c), insulina, HOMA-IR, ácido fólico y PCR.

De los sujetos reclutados, el grupo de pacientes que recibieron suplemento de ácido fólico constituyeron el grupo de casos; los pacientes que no habían recibido el suplemento constituyeron el grupo control. A ambos grupos se les solicitó firmar un consentimiento informado antes del inicio del estudio. Antes del estudio se investigó la dieta, medicamentos, hábitos de alcohol y tabaco de los pacientes enrolados en el estudio. Los micronutrientes fueron adquiridos por cada paciente de manera particular. El grupo intervenido fue prescrito para ingerir la tableta 1 vez al día por vía oral por 3 meses.

El seguimiento de los pacientes se realizó a través de citas subsecuentes a la Consulta Externa del servicio de Endocrinología del HTMC y llamadas telefónicas, con el objeto de verificar la realización del protocolo y los resultados hasta la finalización del estudio.

## **Resultados**

Durante un período de seguimiento 6 meses, fueron incluidos en este estudio 60 pacientes, 25 hombres y 35 mujeres, diagnosticados con diabetes mellitus 2 los cuales recibieron ácido fólico después de una asignación aleatoria. La tabla 1 muestra las características de los pacientes. La media de las edades de los pacientes fue de  $51 \pm 11,11$ , con predominio femenino (58,33%). Al considerar la presencia de obesidad mediante la IMC, se encontró un rango de IMC que osciló entre los 22,41 y 48,61 con una media de  $30,55 \pm 4,93$ , el 5% estaba

dentro del rango normal, el 55% presentaba sobrepeso y el 40% obesidad, según la clasificación de la OMS.

El tiempo de enfermedad osciló entre los rangos de 0.1 – 5 años, con una media de  $2.87 \pm 1.51$ , presentando la mayoría (66,66%) un tiempo de enfermedad menor a 3 años. El 63,33% (38) recibían tratamiento con Metformina 850mg, el 33,33% (20) con Glibenclamida + Metformina 850mg, un 1,66% (1) recibía Metformina de 1g y 1,66% (1) Glargina 20UI/día.

Los niveles de glicemia en ayunas oscilaron entre los rangos de 73 y 392 mg/dl, con una media de  $137,87 \pm 51,48$  siendo mayor de 110 mg/dl en 71,66 % de los pacientes. Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) oscilaron entre 4,76 y 15,30 %, con una media de  $6.99 \pm 1.70$ , siendo en el 35% de los pacientes niveles de HbA1c mayores a 7%. Los niveles de insulina oscilaron entre 2.50 y 80.33, con una media de  $21.56 \pm 13.29$ , siendo en el 40% de los pacientes mayor a 20 UI/ml (Tabla 2). Ninguno de los pacientes asignados a tomar la píldora de ácido fólico abandonó el tratamiento durante el periodo de duración del estudio.

Posterior a la administración de ácido fólico junto a la terapia convencional de cada paciente la media de los valores de glicemia fue de  $132,07\text{mg/dl} \pm 36,64$  y la media de la HbA1c fue de  $6,87\% \pm 1,82$ .

A pesar de los resultados descritos anteriormente, se encontró que el ácido fólico tiene un efecto protector de un 13% (0,875); sin embargo, este valor no posee significancia estadística debido a que la muestra debería ser mayor para que la tendencia se aclare o afiance. (Tabla 4)

## Discusión

La homocisteína, un precursor en el metabolismo de la metionina/cisteína, ha sido encontrada en altas concentraciones tanto en pacientes con problemas cardiovasculares (ateroesclerosis) como en pacientes diabéticos.<sup>8,26</sup> Este aminoácido juega un rol importante en la patogénesis de la DM2 al promover mecanismos que estimulan la disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación sistémica que se produce en dicha enfermedad.<sup>9,10</sup> Existe evidencia tanto en estudios in vitro como in vivo que apoyan esta hipótesis. Por un lado, la homocisteinemia potencia el estrés oxidativo al aumentar la producción de sustancias reactivas de oxígeno y disminuir las defensas antioxidantes intracelulares. Varios estudios sugieren que el estrés oxidativo celular interfiere con la señalización de la insulina y afecta de manera negativa la secreción pancreática de la misma aumentando el riesgo de progresión de resistencia a insulina a DM2.<sup>11,17</sup> Por otra parte, la homocisteinemia promueve la inflamación sistémica mediante la activación de una cascada inflamatoria que incluyen interleucina 6, factor de necrosis tumoral y moléculas de adhesión.<sup>12, 21</sup> Este estado proinflamatorio que se refleja por citoquinas circulantes, pueden promover la resistencia a la insulina en el endotelio vascular, hígado y músculo esquelético.<sup>11,13</sup> Además, niveles elevados de homocisteína en sangre producen daño endotelial mediante mecanismos que involucran alteraciones en la vasodilatación dependiente de óxido nítrico. La disfunción endotelial resultante, especialmente a nivel capilar y arteriolar, puede reducir el transporte de insulina hacia sus receptores en tejidos periféricos.<sup>13,14</sup> En un estudio prospectivo cohorte, los niveles elevados de homocisteína estuvieron asociados con un riesgo aumentado en un 3.6% de desarrollar DM2 en mujeres con una historia de diabetes mellitus gestacional.<sup>15</sup> Esto no solo evidencia la asociación entre la homocisteinemia y el desarrollo de DM2, sino también, sugiere que la disminución de homocisteína podría prevenir o reducir el riesgo del desarrollo de esta enfermedad. El ácido fólico es uno de los modificadores

más importantes de niveles de homocisteína, lo cual plantea la posibilidad de que su administración coadyuvante al tratamiento convencional de pacientes diabéticos puede ayudar a reducir los episodios de disglucemia.<sup>16, 20</sup> Debido a su relativa seguridad y bajo costo, el suplemento de ácido fólico para DM2 ha sido objetivo de estudios aleatorizados previos como potencial agente terapéutico para la prevención de disglucemia en pacientes que reciben tratamiento convencional para DM2. En contraste, la evidencia directa en nuestro país es muy limitada por no decir nula. De acuerdo con nuestra investigación no se han realizado ensayos clínicos a largo plazo que estudien el efecto que tiene el ácido fólico sobre la disminución de los niveles séricos de homocisteína. En el presente estudio, proveemos evidencia del efecto neutral del folato sobre la glicemia en paciente diabéticos de reciente diagnóstico; lo cual es consistente con la ausencia de beneficio de esta intervención sobre la historia natural de la enfermedad en estudio.

En este estudio cohorte prospectivo, que incluyó 60 pacientes con diabetes mellitus de diagnóstico menor a 5 años no encontramos un efecto significativo del ácido fólico sobre el control de la glicemia y hemoglobina glicosilada. El presente, es el primer estudio comprensivo sobre el tema realizado en el HTMC y en la ciudad. Nuestro estudio provee información importante del efecto del fármaco a corto plazo, sin embargo nuestros hallazgos necesitan ser corroborados con la realización de ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos y con una población mayor.

Los resultados de este estudio coinciden con estudios previos realizados en China el 2013 por SHENG et al en pacientes mayores a 65 años, en los que no se encontró una relación significativa entre el ácido fólico y los niveles de glucosa en ayunas; sin embargo este mismo estudio evidenció una relación negativa con los niveles de HbA1C.<sup>12</sup> De igual forma, un estudio realizado por

PASSARO et al describe una relación prospectiva entre los niveles de ácido fólico y el grado de control metabólico en paciente con diabetes mellitus tipo 2.<sup>22</sup>

Un hallazgo importante dentro del estudio fue que el suplemento con ácido fólico demostró una reducción de un 13% del riesgo de disglucemia en el grupo de casos, lo cual constituye un mejor resultado a los obtenidos en el estudio WAFACS, un ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en 2009 por SONG et al en un grupo de 5442 mujeres, en el cual se encontró que el suplemento de ácido fólico no redujo el riesgo de disglucemia en el grupo estudiado.<sup>23</sup>

Algunas limitaciones en nuestro ensayo merecen consideración. A pesar del seguimiento que se hizo a los pacientes incluidos en el estudio, la falta de apego al tratamiento pudo haber diluido los hallazgos. Segundo, el número de pacientes incluidos en el estudio fue muy limitado, lo cual puede deberse a la gran cantidad de pacientes con diagnóstico de DM de larga data que acuden al servicio de Endocrinología, lo cual no nos permite que los resultados obtenidos en el estudio sean significativamente estadísticos ni representativos del universo. Tercero, no fue posible medir niveles séricos de homocisteína y ácido fólico en los participantes del estudio para evaluar un efecto modificante de los niveles basales.

## **Conclusiones y recomendaciones**

En nuestro estudio observamos que no existe un beneficio adicional del ácido fólico sobre el control glicémico; sin embargo hemos encontrado que el tratamiento coadyuvante del mismo junto al tratamiento convencional disminuye el riesgo de disglucemia entre los pacientes con DM de reciente diagnóstico. Nuestros hallazgos recomiendan el tratamiento con ácido fólico para la prevención de disglucemia junto con el tratamiento antidiabético convencional en DM2; aunque es necesaria la evidencia de futuros ensayos realizados con una mayor población de pacientes y la obtención de niveles de homocisteína.

## Bibliografía

1. Hung-Chih H, Jeng-Fong C, Yu-Huei W, Chia-Hui C, Shin-Yi M, Chun-Te H, et al. Folate Deficiency Triggers an Oxidative-Nitrosative Stress-Mediated Apoptotic Cell Death and Impedes Insulin Biosynthesis in RINm5F Pancreatic Islet  $\beta$ -Cells: Relevant to the Pathogenesis of Diabetes. PLoS ONE 8(11) 2013 Noviembre 4, e77931. doi:10.1371
2. Aghamohammadi V, Gargari BP, Aliasgharzadeh A. Effect of folic acid supplementation on homocysteine, serum total antioxidant capacity, and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Nutr. 2011 Jun;30(3):210-5
3. Masoud Y, Al-Maskari, Mostafa I. W, Amanat A, Yusra S, Allal Ouhtit. Folate and vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia promote oxidative stress in adult type 2 diabetes. Nutrition Volume 28, Julio 2012, Pag. e23-e26
4. Cardenas Giuliana, manrique Helard et al. Prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos. Acta Med Per 27(4) 2010
5. Anuario de estadísticas vitales: nacimientos y defunciones 2013, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), 2015.
6. Bahram PG, Vahide A, Akbar A. Effect of folic acid supplementation on biochemical índices in overweight and obese men with type 2 diabetes, Diabetes Research and Clinical Practice Volumen 94, 2011 Octubre, Pag. 33-38
7. Movva S, Alluri RV, Venkatasubramanian S, Vedicherla B, Vattam KK, Ahuja YR, et al. Association of methylene tetrahydrofolate reductase C677T genotype with type 2 diabetes mellitus patients with and without renal complications. Genet Test Mol Biomarkers. 2011 Apr;15(4):257-61. doi: 10.1089
8. Elias Alan, Eng Steven. Homocysteine concentrations in patients with diabetes mellitus-relationship to microvascular and macrovascular disease. Diabetes, Obesity and Metabolism 2005; 7: 117-121
9. Rudi A, Kowalska I, Straczkowski M, Kinalska I. Homocysteine concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab 2005; 31: 112-117



10. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction? *Diabetes* 2003;52:1–8
11. Goldstein, M., I. Leibovitz, I. Yeffimov, S. Gavendo, B.A. Sela and A. Loewenstein, 2004. Hyperhomocysteinemia in patients with diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*; 18(5): 460-5
12. Weiss N, Heydrick SJ, Postea O, Keller C, Keaney JF Jr, Loscalzo J. Influence of hyperhomocysteinemia on the cellular redox state: impact on homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1455–1461
13. Buysschaert, M., A.S. Dramais, P.E. Wallemacq and M.P. Hermans, 2000. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy nephropathy and insulin resistance. *Diabetes Care* 12: 1816-22.
14. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3(6): 853-876
15. Mangoni AA, Sherwood RA, Asonganyi B, Swift CG, Thomas S, Jackson SH. Short-term oral folic acid supplementation enhances endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2005;18:220–226
16. Meshkin B, Blum K. Folate Nutrigenetics: a Convergence of Dietary Folate Metabolism, Folic Acid Supplementation, and Folate Antagonist Pharmacogenetics. *Drug Metab Lett* 2007; 1: 55-60.
17. Chen AR, Zhang HG, Wang ZP, Fu SJ, Yang PQ, Ren JG, et al. C-reactive protein, vitamin B12 and C677T polymorphism of N-5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene are related to insulin resistance and risk factors for metabolic syndrome in Chinese population. *Clin Invest Med.* 2010 Oct 1;33(5):E290-7
18. Liu Y1, Jing H, Wang J, Zhang R, Zhang Y, Zhang Y, et al. Micronutrients decrease incidence of common infections in type 2 diabetic outpatients. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(3):375-82.
19. Alleboena S, Nagalla B, Sujatha P, Paduru YR, Sivaprasad M, Pratti L, et al. Status of B-Vitamins and Homocysteine in Diabetic Retinopathy: Association with Vitamin-B12 Deficiency and Hyperhomocysteinemia. *PLoS ONE* 6(11) 2011 Noviembre 1: e26747. doi:10.1371

20. Maria OE, Esther OO. Elevated plasma homocysteine in type 2 diabetes mellitus: a risk factor for cardiovascular diseases. *Pan African Medical Journal*. 2012; 12:48
21. Sheng-Fang Chen, Chun-Li Cui et al. Relationship of serum homocysteine level with nutritional status and HbA1c level in elderly inpatients. *Int J Clin Exp Med* 2013;6(9):779-784
22. Passaro A, Calzoni F, Volpato S, Nora ED, Pareschi PL, Zamboni PF, Fellin R, Solini A. Effect of metabolic control on homocysteine levels in type 2 diabetic patients: a 3-year follow-up. *J Intern Med* 2003; 254: 264-71.
23. Yiqing S, Nancy R C, Christine M A, Martin V D, JoAnn E M. Effect of Homocysteine-Lowering Treatment With Folic Acid and B Vitamins on Risk of Type 2 Diabetes in Women. *DIABETES*, VOL. 58, AUGUST 2009 p. 1921-1928
24. Patcharaporn Sudchada, surasak Saokaew, Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 98 ed. 2012. 151-158
25. Olivia VO, Dominique PV, Joost OF, Mario P, Andrew Stubbs, Attie Tuinenburg. Folic acid supplementation normalizes the endothelial progenitorcell transcriptome of patients with type 1 diabetes: a case-control pilot study. *Cardiovascular Diabetology* 2009, 8:47 doi:10.1186
26. Arduino AM, Roy AS, Belinda A, Emma LO, Stephen T, Stephen HD, et al. Folic acid: a marker of endothelial function in type 2 diabetes? *Vascular Health and Risk Management* 2005;1(1) 79–83

## ANEXOS

**Tabla 1.- Características clínicas de los pacientes**

<b>Características</b>	<b>Pacientes (n:60)</b>
<b>Edad</b>	51±11,11
<b>Sexo</b>	
<b>Masculino</b>	41.66% (25)
<b>Femenino</b>	58,33% (35)
<b>IMC</b>	30,55±4,93
<b>Normal</b>	5% (3)
<b>Sobrepeso</b>	55% (33)
<b>Obesidad</b>	40% (24)
<b>Familiares</b>	
<b>Si</b>	
<b>No</b>	
<b>Tiempo de DM</b>	2,87±1,51
<b>Terapia DM</b>	
<b>Metformina 850</b>	63,33% (38)
<b>Glib 5mg + Met 850mg</b>	33,33% (20)
<b>Metformina 1g</b>	1,66% (1)
<b>Glargina 20 U</b>	1,66% (1)

\*Base de datos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (IESS)

Tabla 2.- Características bioquímicas de los pacientes	
Características	Pacientes (n:60)
<b>a-Glicemia (mg/dl)</b>	137,87 ± 51,48
≤110	28,33% (17)
>110	71,66% (43)
<b>HBA1c (%)</b>	6,99 ± 1,70
≤7	65% (39)
>7	35% (21)
<b>a-Insulina (UI/ml)</b>	21,56 ± 13,29
≤20	60% (36)
>20	40% (24)

\*Base de datos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (IESS)

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 Glic. Ingreso - Glicemia Basal Post	5.800	55.820	7.206	-8.620	20.220	.805	59	.424

**Figura 1.- Test de muestras relacionadas**

		Efectividad Ácido Fólico		Total	
		0	1		
Ácido Fólico	No	Cuenta	16	14	30
		% con Ácido Fólico	53.3%	46.7%	100%
	Si	Cuenta	14	16	30
		% con Ácido Fólico	46.7%	53.3%	100%
Total		Cuenta	30	30	60
		% con Ácido Fólico	50%	50%	100%

**Tabla 3.- Tabla Cruzada Ácido Fólico \* Efectividad Ácido Fólico**

	Valor	95% Intervalo de Confianza	
		Inferior	Superior
OR para Ácido Fólico (No/Si)	1.306	.474	3.602
Cohorte efectividad Ácido fólico =0	1.143	.687	1.900
Cohorte efectividad Ácido fólico=1	.875	.526	1.455
N° de Casos	60		

**Tabla 4.- Tabla de Riesgo Estimado**