



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 80**

TESIS QUE PRESENTA
FRANCISCO DE JESÚS MALVÁEZ MÉNDEZ
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

**EFFECTO DE LA VITAMINA C Y E EN EL CONTROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO DEL
PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON METFORMINA**

TUTOR:
RAFAEL MEDINA NAVARRO
DOCTOR EN CIENCIAS
INVESTIGADOR TITULAR “A”
ENCARGADO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN

CO-TUTOR:
OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRO EN CIENCIAS EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

CO-TUTOR:
BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO FEBRERO DEL 2012





**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 80**

**TESIS QUE PRESENTA
FRANCISCO DE JESÚS MALVÁEZ MÉNDEZ
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**EFFECTO DE LA VITAMINA C Y E EN EL CONTROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO DEL
PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON METFORMINA**

TUTOR:

**RAFAEL MEDINA NAVARRO
DOCTOR EN CIENCIAS
INVESTIGADOR TITULAR “A”**

ENCARGADO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN

CO-TUTOR:

**OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRO EN CIENCIAS EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

CO-TUTOR:

**BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO FEBRERO DEL 2012



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN

DR. BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ

COORDINADOR DELEGACIONAL DE INVESTIGACIÓN

DR. LUIS ESTRADA SALAZAR

COORDINADOR DELEGACIONAL DE EDUCACIÓN

DR. RICARDO GARCÍA JIMÉNEZ

DIRECTOR DE LA UMF NO. 80

DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ

**COORDINADORA CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD UMF
NO.80**

DR. JOSÉ RAMÓN SARABIA RAMÍREZ

PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA FAMILIAR



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

DR. VICTOR MANUEL FARIÁS RODRÍGUEZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

DR. RAFAEL VILLA BARAJAS

COORDINADOR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

Este trabajo se realizó en la Unidad de Medicina Familiar No.80 del Instituto Mexicano del Seguro Social con apoyo del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR:

DR. RAFAEL MEDINA NAVARRO
DOCTOR EN CIENCIAS
INVESTIGADOR TITULAR "A"
ENCARGADO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN

CO-TUTORES:

DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRA EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA DE LA
UMF NO.80.

M.C. DR. BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS
COORDINADOR DELEGACIONAL DE INVESTIGACIÓN

MAT. CARLOS GOMEZ ALONSO
COORDINADOR ANALISTA "A"
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMEDICA H.G.R. No.1 IMSS

COOLABORADORES:

DRA. MARTHA PATRICIA GÓMEZ ARAGÓN

QFB. LAURA ROCHA BARAJAS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 1602

FECHA 11/06/2010

Estimado Oliva Mejía Rodríguez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

EFFECTO DE LA METFORMINA EN COMBINACION CON LA VITAMINA C Y E EN EL CONTROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2010-1602-6

Atentamente

Dr(a). Mario Alberto Martínez Lemus
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 1602

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

1. **Dr. Rafael Medina Navarro**, le agradezco la oportunidad que me dió para participar en un proyecto de investigación de estas magnitudes, por su apoyo en todo momento, su paciencia y por compartir sus conocimientos.
2. **Dra. Oliva Mejía Rodríguez**, gracias por ser uno de los pilares de nuestro estudio de investigación, su apoyo incondicional y sus consejos son lo que hicieron lograr nuestro objetivo.
3. **Dr. Benigno Figueroa Núñez**, desde un inicio confió en nosotros para la realización de este proyecto, ponerlo en nuestras manos fue la mejor demostración de apoyo que pudimos recibir, gracias por su respaldo en todo momento.
4. **Mat. Carlos Gómez Alonso**, agradezco su paciencia y participación con nosotros, gracias por el gran trabajo realizado.
5. A nuestro **GRANDIOSO EQUIPO DE TRABAJO: Ere, Leslie, Carito, Pily**, sin ustedes jamás se hubiese logrado este proyecto.
6. **Unidad de Medicina Familiar No. 80**, gracias por la oportunidad de aprender bajo tus instancias.

DEDICATORIA

Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño a mis padres, ustedes saben todo lo que significan para mí, **Mamá Carito** y **Papá Francisco**, son y seguirán siendo mi guía, mi ejemplo a seguir...

A ti, **Mari Pily**, mi esposa que tanto adoro, tú sabes todo lo que nos costó este trabajo y lo que significa para nosotros, en el presente y para nuestro futuro, sé que en este momento compartimos la alegría más grande que alguien puede vivir, nuestra hija viene en camino... ya falta poco **Mari Pilita**, ya queremos conocerte, verte, besarte, sentirte, cuidarte, ¡te dedico este trabajo hija mía!

Carito y Victoria, les dedico este trabajo, las quiero mucho y sé que les va a ir muy bien en todo lo que hagan, tengo una suerte increíble al ¡tener hermanas como ustedes!

A toda mi **FAMILIA**, ustedes saben lo que este trabajo significa, en todo momento lo compartí con ustedes, son y serán siempre mi fuerza, mi apoyo y mi ejemplo para seguir adelante.

ÍNDICE

Contenido	Páginas
I. Índice.....	1
II. Resumen.....	2
III. Abstract.....	3
IV. Abreviaturas y Glosario.....	4
V. Relación de Tablas y Figuras.....	6
VI. Introducción.....	7
VII. Antecedentes.....	8
VIII. Planteamiento del problema.....	24
IX. Justificación.....	26
X. Hipótesis y Objetivos.....	27
XI. Material y Métodos.....	28
XII. Resultados.....	44
XIII. Discusión.....	53
XIV. Conclusiones.....	55
XV. Sugerencias.....	56
XVI. Referencias.....	57
XVII. Relación de anexos.....	64

Total de páginas: 70

RESUMEN

EFFECTO DE LA VITAMINA C Y E EN EL CONTROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON METFORMINA

Antecedentes. La diabetes es un problema de salud en México, su prevalencia es 10.2%. Las herramientas terapéuticas aumentan a medida que se conocen recientes mecanismos fisiopatológicos. Recientes investigaciones enfatizan el papel de las vitaminas antioxidantes como posible bloqueadores de las vías alternas de la reacción de Maillard (Namiki y Wolff) y sobre los efectos negativos del estrés oxidativo en las complicaciones de la diabetes.

Objetivos. Determinar el efecto de la vitamina C y E sobre parámetros de estrés oxidativo y el control metabólico del paciente con diabetes mellitus tipo 2 tratado con metformina.

Material y Métodos. Ensayo clínico, previa firma de consentimiento informado y elaboración de historia clínica se incluyeron 29 pacientes diabéticos, ambos sexos, con rango de edades 34-72 años, menos de 10 años de evolución, bajo monoterapia con metformina. Realizándose evaluaciones basales y a los tres meses: TA, talla, composición corporal mediante impedanciometría (AT MG MM), pruebas bioquímicas: glucosa, urea, colesterol, triglicéridos, creatinina, ácido úrico, dienos conjugados, grupos carbonilos, hemoglobina glucosilada. El análisis estadístico se realizó mediante prueba T para muestras relacionadas.

Resultados. La comparación final vs basal mostró reducción significativa en cintura 100.00 ± 2.65 vs 98.40 ± 2.38 , ($p=0.02$); IMC 30.75 ± 1.07 vs 30.30 ± 1.02 , ($p=0.03$); MM 46.72 ± 1.41 vs 45.75 ± 1.47 , ($p=0.01$); AT 34.22 ± 1.04 vs 33.48 ± 1.08 , ($p=0.009$); glucosa 121.00 ± 6.53 vs 108.80 ± 3.45 , ($p=0.01$); Cr. orina 98.95 ± 12.62 vs 59.02 ± 6.25 , ($p=0.007$); dienos conjugados 11.30 ± 1.18 vs 6.92 ± 0.688 , ($p=0.001$); PAO 0.57 ± 0.03 vs 0.69 ± 0.02 , ($p=0.01$).

Conclusiones. La terapia suplementada con las vitaminas C y E en paciente con Dm2 tratados con metformina disminuye el estrés oxidativo y modifica algunas variables de control metabólico.

Palabras Clave: Estrés oxidativo, diabetes tipo 2, vitamina c y e.

ABSTRACT

EFFECTS OF VITAMINS C AND E ON OXIDATIVE STRESS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS TREATED WITH METFORMIN

Background. Diabetes is a major health problem in Mexico and the prevalence of the disease reach 10.2%. The therapeutic tools have increased, at time new pathophysiological mechanisms of disease are known. Several studies emphasize the role of the antioxidant vitamins such as blocking agents against alternate pathways of the Maillard reaction (Namiki and Wolff) and against the deleterious effects of the oxidative stress in type 2 diabetic complications.

Objectives. Assess the vitamin A and E effects on the metabolic control and oxidative stress parameters in type 2 diabetic patients.

Material and Methods. Clinical trial, after signing informed consent and making history included 29 diabetic patients, both sexes, age range 34-72 years with less than 10 years of type 2 diabetes on monotherapy with metformin. Evaluations were performed at baseline and at three and nine months: body composition by bioelectrical impedance analysis (MG, AT, MM), biochemical tests including glucose, urea, cholesterol, triglycerides, creatinine, uric acid, conjugated dienes, carbonyls and glycated hemoglobin. Statistical analysis was performed using t test for repeated measures.

Results. A decreased level in serum glucose levels in patients and an improvement in some aspects of renal function and clinical parameters such as body mass index, waist and total water were observed. In addition, the treatment improved the antioxidant potential and reduced a lipid oxidative stress marker.

Conclusions. The supplemented therapy with vitamins C and E in patient with type 2 diabetes treated with metformin decreased oxidative stress and modify positively the metabolic control.

Keywords. Oxidative stress, type 2 diabetes, vitamins C and E.

ABREVIATURAS Y GLOSARIO

Abreviaturas.

- OMS: Organización Mundial de la Salud
- ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
- HDL: High density lipoprotein
- ATG: Alteración en la tolerancia a la glucosa
- ADA: American Diabetes Association
- GBA: Glucosa basal alterada
- SOG: Sobrecarga oral de glucosa
- HbA1c: Hemoglobina glucosilada
- ITG: Intolerancia total a la glucosa
- HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance.
- IMC: Índice de masa corporal
- HTA: Hipertensión arterial sistémica
- FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
- GLP-1: Glucagon-like-peptide-1
- PPAR γ : Peroxisomas nucleares
- CV: Cardio-vascular
- DPP-IV: Dipeptidase IV
- IAM: Infarto agudo al miocardio
- RM: Reacción de Maillard
- AGEs: Advanced glycation end products
- CML: Carboxi-metil-lisina
- CEL: Carboxi-etil-lisina
- Vgr: Verbigratia
- NADP⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (en su forma oxidada)
- NADPH⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida)
- MDA: Malondialdehido
- AT: Agua total
- MG: Masa grasa
- MM: Masa magra

GLOSARIO

- **Glicosilación No Enzimática de Proteínas.** Es una compleja cascada de condensaciones, re-arreglos, fragmentaciones y de oxidaciones que conducen hacia la formación de una familia de compuestos colectivamente denominados Productos Finales de Glicosilación avanzada o AGEs.
- **Productos Avanzados de Glicación Enzimática (AGEs).** Son un grupo heterogéneo de compuestos que puede causar un número de efectos celulares adversos, incluyendo reducción de actividad enzimática, daño a ácidos nucleicos, degradación de proteínas e inducción de las vías de citotoxicidad.
- **Hemoglobina Glucosilada.** Es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4. Existiendo una relación entre la hemoglobina glucosilada y la glucosa en ayuno entre 80-120 mg/dl equivale a 5-6%, 120-150 mg/dl equivale a 6-7%, 150-180 mg/dl equivale a 7-8%, 180-210 mg/dl equivale a 8-9%, 210-240 mg/dl equivale a 9-10%, 240-270 mg/dl equivale a 10-11%, 270-300 mg/dl equivale a 11-12%, etc. .
- **Dienos conjugados.** Son productos tempranos de la lipo-peroxidación de ácidos grasos por especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno.
- **Grupos Carbonilos.** Son productos del ataque de las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno sobre las proteínas.
- **Potencial antioxidante (PAO).** Es la capacidad antioxidante de las moléculas biológicas ligadas a su capacidad de oxido-reducción.
- **Control Glucémico.** Se refiere a niveles de HbA1c entre 4-5%, glucosa sanguínea en ayuno de 71-100 mg/dl, cuando la glucemia es inferior a este humbarl se halba de “hipoglucemia”, cuando se encuentra entre los 100 y 125 mg/dl se habla de “glucosa alterada de ayuno” y cuando supera los 126 mg/dl se alcanza la condición de hiperglucemia.
- **Estrés oxidativo.** Es un estado causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de detoxificar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante. Todas las formas de vida mantienen un entorno reductor dentro de sus células.
- **Control metabólico.** Se refiere a mantener los cifras estandarizadas de glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, examen general de orina, dienos, carbonilos y HbA1c.
- **Perfil clínico.** Es la valoración realizada a cada paciente desde el punto de vista médico tomando en cuenta la toma de TA, talla, peso, cintura, cadera.
- **Reacción de Maillard.** Glicosilación no enzimática de proteínas.

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla I. Características somatométricas y presión arterial de la población al inicio del estudio.....	47
Tabla II. Distribución percentilar de las variables bioquímicas que representan el control metabólico de los pacientes al inicio del estudio.....	48
Tabla III. Distribución percentilar de las variables que representan la función renal en la población al inicio del estudio.....	49
Tabla IV. Distribución percentilar de las variables que representan al estrés oxidativo en la población al inicio del estudio.....	49
Tabla V. Efecto del tratamiento en las variables clínicas y somatométricas.....	50
Tabla VI. Efecto del tratamiento sobre las variables bioquímicas que representan control glucémico y metabólico.....	51
Tabla VII. Efecto del tratamiento sobre las variables que representan la función renal.....	52
Tabla VIII. Efecto del tratamiento sobre las variables que representan el estrés oxidativo.....	52

RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1. Tiempo de evolución de la diabetes mellitus en la población estudiada.....	44
Figura 2. Histograma de frecuencia por edades en la población estudiada.....	45
Figura 3. Estado civil de los pacientes.....	46
Figura 4. Escolaridad de los pacientes.....	46

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas se han convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes debido a los altos costos de su tratamiento y de la prevención de sus complicaciones. Los cambios en el comportamiento humano y los estilos de vida en el último siglo han provocado un gran incremento de la incidencia mundial de diabetes, sobre todo de tipo 2. ¹ La OMS calcula que el número de personas con diabetes en el mundo es de 171 millones y pronostica que aumentará a 366 millones en el año 2030.² La ENSANUT 2006 menciona que la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional fue de 7%, y fue mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%). ³ La diabetes es el desenlace de un proceso iniciado varias décadas antes del diagnóstico. La mayoría de los individuos con diabetes tienen otros miembros de su familia con la misma enfermedad. A menudo tuvieron bajo peso al nacer y un aumento de peso mayor a lo normal durante la adolescencia. Casi todos ellos acumulan grasa en el abdomen. Un alto porcentaje sufre hipertensión arterial, concentraciones anormales de colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y ácido úrico antes de la aparición de la hiperglucemia. Con el tiempo, la concentración de glucosa en sangre aumenta, al principio sólo después de ingerir alimentos, y años después aun en estado de ayuno. El conocimiento de esta secuencia permite identificar a los sujetos en riesgo de convertirse en diabéticos y es la base para el diseño de programas preventivos. ⁽⁴⁻⁵⁾ La alteración en la tolerancia a la glucosa (ATG) constituye un paso previo y frecuentemente ignorado en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, esto principalmente por su curso asintomático, la falta de estudios de laboratorio en poblaciones de alto riesgo y la interpretación errónea de la glucosa en ayuno y de la curva de la tolerancia oral a la glucosa por el personal médico. Su detección, sin embargo permitiría prevenir en lo posible el paso a diabetes mellitus tipo 2 o bien iniciar el tratamiento temprano de la diabetes. ⁶

ANTECEDENTES

La ADA en su consenso del año 2011 comenta los criterios diagnósticos para Dm2 basados en la presencia de glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada). Glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas) ≥ 126 mg/dl. Glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 grs. de glucosa (SOG). Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$. En las tres últimas opciones es necesario comprobar el diagnóstico con una nueva determinación de glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glucosilada.

Cuando los niveles de glucemia de un paciente se encuentran elevados pero no alcanzan las cifras diagnósticas de diabetes, se clasifica como:

Glucemia basal alterada (GBA): Paciente con niveles de glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dl, según la Asociación Americana de diabetes; y entre 110-125 mg/dl para la Organización Mundial de la Salud. Intolerancia a la glucosa (ITG): Pacientes con niveles a las 2 horas de la SOG entre 140-199 mg/dl.

En ambos casos, GBA e ITG, es preciso confirmar el diagnóstico realizando una segunda determinación. GBA e ITG confieren un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2, y también poseen un riesgo cardiovascular aumentado, qué es mayor en el caso de la ITG. Se ha demostrado que modificaciones en el estilo de vida (dieta, ejercicio y control del peso) reducen este riesgo y también la proporción de pacientes que evolucionan a diabetes. Estos beneficios también se han demostrado con el uso de fármacos (metformina, acarbosa, orlistat y rosiglitazona), aunque en menor medida que con los cambios en el estilo de vida.

Por lo tanto el objetivo en estos pacientes es conseguir moderadas pérdidas de peso (5-10% del peso corporal) y la realización de actividad física moderada (30 minutos al día). La metformina (1.700 mg/día) es el único fármaco recomendado en prevención, reservándose su uso para aquellos pacientes con GBA y/o ITG con un IMC (índice de masa corporal) mayor de 35 kg/m^2 , menores de 60 años y que no han respondido a las medidas higiénico dietéticas.

Aunque por ahora no existe ningún estudio que demuestre los beneficios de una estrategia para el diagnóstico precoz de la diabetes tipo 2 en individuos asintomáticos, parece evidente la necesidad de la búsqueda de nuevos casos entre las personas de alto riesgo: tanto la glucemia en ayunas como la SOG son apropiadas para este fin, existiendo criterios de cribado, es decir cada 3 años en mayores de 45 años, anualmente, y a cualquier edad, en población de riesgo de diabetes, personas con un IMC $>25 \text{ kg/m}^2$ y al menos uno de los siguientes datos: Antecedentes familiares de diabetes (en 1er grado). Antecedentes personales de diabetes gestacional y/o fetos macrosómicos ($>4 \text{ Kg}$ de peso al nacer). Diagnóstico previo de ITG o GBA. Etnias de alto riesgo. Sedentarismo. Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular. Dislipemia (HDL <35 y/o TG >150). Hipertensión arterial (HTA). Síndrome de ovario poliquístico o *acantosis nigricans*.

Existen criterios de control para los pacientes Dm2, en principio se debería intentar conseguir que la HbA1c (hemoglobina glucosilada) se encuentre en valores alrededor o por debajo del 7%, dado que se ha demostrado que mediante el estricto control glucémico se reducen las complicaciones microvasculares. Dentro de los objetivos de control tiene especial importancia el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), porque aproximadamente el 65% de los diabéticos fallecen a consecuencia de una enfermedad CV, en parte debido a la propia diabetes (el riesgo CV se multiplica por dos en hombres y por cuatro en mujeres), pero también debido a su frecuente asociación con otros FRCV como son la HTA, la dislipemia y la obesidad. Se debe mantener la HbA1c (%) debajo de 6.5, la glucemia basal y preprandial entre 70-130, la glicemia postprandial <180 , LDL (mg/dl) <100 , HDL(mg/dl) <150 , presión arterial (mmHg) $<130/80$, peso (IMC= kg/m^2) <25 , cintura (cm $<94 \text{ H}$; $<80 \text{ M}$), sin consumo de tabaco.

Los objetivos de control glucémico deberán ser menos estrictos en pacientes con antecedentes de hipoglucemia severa, edad avanzada, expectativa de vida reducida, presencia de complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, pluripatología y aquellos con una diabetes de larga evolución en los que es preciso

un tratamiento excesivamente agresivo para conseguir un control adecuado; en ellos nos marcaremos como principal objetivo la ausencia de síntomas.

Del mismo modo en pacientes de corta evolución, con larga expectativa de vida y sin presencia de complicaciones puede recomendarse un objetivo de control glucémico aún más estricto ($HbA1c < 6,5\%$), siempre que éste se pueda conseguir sin generar hipoglucemia ni otros efectos secundarios.

El manejo terapéutico de estos pacientes se debe realizar con su dieta, manteniendo una cantidad de calorías adecuada a la actividad física, edad, sexo y situación ponderal. Composición adaptada según presencia de factores de riesgo (HTA, dislipidemia) o complicaciones macro y microvasculares. En general se recomienda que entre un 45-65% del total de calorías de la dieta sean hidratos de carbono, 10-35% proteínas y 20-35% grasas (evitar ácidos grasos trans y reducir los saturados < 7%).

Valorar la que realiza habitualmente y adaptar las recomendaciones a sus posibilidades y preferencias. Considerar los riesgos que puede suponer sobre las complicaciones (cardiopatía isquémica, neuropatía, retinopatía, hipoglucemias, etc.) Se recomienda realizar ejercicio aeróbico de intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima: 220 menos la edad en años), dependiendo de la situación basal de cada persona durante al menos 30 minutos y como mínimo 5 días a la semana.

En la terapia farmacológica se dispone de siete grupos de antidiabéticos (además de la insulina). Por sus efectos los catalogaríamos en los que estimulan la secreción de insulina: Sulfonilureas, secretagogos de acción rápida (glinidas), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV y análogos del GLP-1 (glucagon-like peptide-1) (exenatida). Disminuyen la resistencia a la insulina: biguanidas y glitazonas. Reducen o enlentecen la absorción de la glucosa: Inhibidores de las α -glucosidasas.⁷

BIGUANIDAS (metformina), (N, N-dimetil biguanida)

Reduce la producción hepática de glucosa a través de la gluconeogénesis y el uso de glucosa periférica. En ausencia de insulina, las biguanidas restauran la captación de glucosa a través de la activación de la AMPK y la proteína quinasa B, aumentando el tiempo de residencia de GLUT4 en el plasma debido a una reducción dependiente de la AMPK en la membrana celular. Suprime la gluconeogénesis a partir de varios sustratos, incluyendo lactato, piruvato, glicerol y aminoácidos. Además incrementa los niveles intramitocondriales de calcio (Ca^{++}), un modulador de la respiración mitocondrial. En los tejidos insulino-sensibles (tal como el músculo esquelético), la metformina facilita el transporte de glucosa incrementando la actividad de la tirosinquinasa en los receptores de insulina y aumentando el transporte de glucosa en la membrana celular. Disminuye la glucosa plasmática al reducir la absorción de la glucosa desde el intestino, su absorción es principalmente en el intestino delgado, no se une a proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios en la orina, tiene una semivida de 2 h, la dosis máxima recomendada es de 2.5 gramos. Es el fármaco inicial de elección en todos los pacientes con diabetes tipo 2 (salvo intolerancia o contraindicación). No produce aumento de peso, reduce de manera significativa las complicaciones macrovasculares y es el único antidiabético que ha demostrado una reducción de la mortalidad. Su efecto secundario más frecuente es la diarrea que se produce en torno a un 30% de los pacientes, la cual es dosis-dependiente y suele ser transitoria. No produce hipoglucemia en monoterapia aunque puede agravar la producida por otros hipoglucemiantes. Se contraindican en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática moderada o severa, Insuficiencia respiratoria y/o cardíaca severa, embarazo o lactancia, cirugía mayor o enfermedad grave, alcoholismo, enfermedad aguda grave o cirugía mayor, durante 24-48 horas tras el uso de contrastes yodados.⁸

SULFONILUREAS (SU)

Son secretagogos, que ejercen su efecto bloqueando los canales K^+_{ATP} de la célula beta pancreática, este bloqueo genera la despolarización de la membrana que activa los canales de Ca^+ , iniciando la secreción de insulina. Su administración aumenta la liberación de insulina estimulan la secreción de insulina preformada en el páncreas,

pueden incrementar las cifras de insulina al reducir la depuración de la hormona en el hígado. En los meses iniciales de la terapéutica se detecta aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina en ayuno, la insulina circulante tiene efectos más pronunciados sobre los tejidos blanco, también estimula la liberación de somatostatina y puede suprimir lavemente la secreción de glucagon. Reducen el riesgo de complicaciones microvasculares y a largo plazo también las macrovasculares. Sus efectos secundarios más frecuentes son el aumento de peso y las hipoglucemias. Los alimentos interfieren en su absorción (excepto glimepirida) por lo que se administrarán al menos 30 minutos antes de la ingesta. Entre sus contraindicaciones destaca diabetes con déficit de insulina: tipo1 o secundaria a enfermedad pancreática, embarazo, cirugía mayor o enfermedad grave. Antecedentes de reacciones adversas a sulfamidas. Enfermedad hepática (si es leve puede usarse glipizida), enfermedad renal (si es leve-moderada puede usarse gliquidona, gliclazida y glimepirida).⁹

THIAZOLIDINADIONAS

Glitazonas [pioglitazona y rosiglitazona], en la actualidad hay dos comercializadas: pioglitazona y rosiglitazona. Su acción se produce aumentando la captación y el uso de glucosa en músculo y tejido graso. Son agonistas selectivos para el receptor gamma activado por proliferación de peroxisomas (PPAR γ) nuclear, activando genes que tienen capacidad de respuesta a la insulina. Disminuyen la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, disminuyendo la producción hepática de glucosa. Ambos fármacos se absorben en alrededor de 2 h, el efecto clínico se observa 6 a 12 semanas, la rosiglitazona es metabolizada por el citocromo P50 (CYP) 2 C8 del hígado, en tanto que la pioglitazona lo es por CYP3A4 y CYP2C8. La rosiglitazona aumenta el colesterol total, LDL y HDL, mientras que la pioglitazona solo aumenta el HDL y reduce los triglicéridos. También suelen producir un discreto aumento de peso. Sus contraindicaciones radican en diabetes tipo 1, embarazo o lactancia, insuficiencia cardíaca o hepatopatía (realizar controles de enzimas hepáticos). Rosiglitazona además está contraindicada en cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica.¹⁰

INHIBIDORES DE ALFA GLUCOSIDASAS

Acarbosa / Miglitol, son pseudosacáridos derivado de la 1-deoxynojirimicina y son estructuralmente un análogo de la glucosa, actúan retardando la absorción de hidratos de carbono a nivel intestinal. Reducen la absorción intestinal de almidón, dextrina y disacáridos al inhibir la acción de alfa glucosidasa, lentificando la absorción de carbohidratos, no estimula la liberación de insulina, en consecuencia, no origina hipoglucemias. Inhiben de manera competitiva la glucoamilasa, reducen las concentraciones plasmáticas de glucosa posprandiales. Tienen efectos profundos sobre las concentraciones de HbA1c. Son útiles si existe hiperglucemia posprandial con glucemia basal no muy elevada. La acarbosa ha demostrado una reducción de la aparición de eventos CV. Cuando se utilizan en combinación con sulfonilureas, glinidas o insulina pueden producirse hipoglucemias que se tratarán con glucosa oral. Su efecto secundario más frecuente es la flatulencia que se produce hasta en un 30% de los casos. Entre sus contraindicaciones destaca el embarazo o lactancia, trastornos gastrointestinales (trastornos absorción y digestión, enteropatías inflamatorias), insuficiencia o renal severa.¹¹

SECRETAGOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA

Glinidas [Repaglinida / Nateglinida], producen una liberación postprandial de insulina pancreática a través de un receptor diferente al de las Sulfonilureas. Producen picos de insulina en el período post-prandial, estimulan la secreción de insulina por inhibición de la ATP dependiente de los canales de potasio de la célula beta pancreática. Son ventajosos para el control de hiperglucemias posprandiales y tienen menor riesgo de hipoglucemias que las sulfonilureas. La repaglinida es más potente que la Nateglinida. Se debe advertir a los pacientes que omitan la dosis si se saltan una comida debido a que producen una liberación rápida de insulina y de corta duración por lo que podría desencadenarse una hipoglucemia. También pueden ser útiles en pacientes con un horario y distribución de comidas irregular. Pueden ser utilizadas en pacientes ancianos y con insuficiencia renal. Sus efectos secundarios son hipoglucemias y discreto aumento de peso. Sus contraindicaciones radican en

diabetes tipo1 o secundaria a enfermedad pancreática, embarazo o lactancia e insuficiencia hepática.¹²

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA IV

Sitagliptina/ Vildagliptina, actúan inhibiendo a la enzima DPP-IV, en respuesta al alimento se libera GLP-1 (Glucagon li-like peptide-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), estimulando a la insulina y suprimiendo la liberación de glucagón, retrasando el vaciamiento gástrico e incrementando la saciedad. Poseen como principal característica el control de la hiperglucemia sin producir incremento de peso y con una incidencia de hipoglucemias muy baja. Tienen una potencia hipoglucemiante moderada. Se administra en dosis única diaria (Sitagliptina) o en dos dosis (vildagliptina). Están indicadas en tratamiento combinado con metformina, sulfonilureas, glitazonas y en triple terapia junto a metformina y sulfonilurea. En la actualidad no poseen estudios sobre su capacidad de reducir la aparición de complicaciones crónicas. Sus contraindicaciones se basan en diabetes tipo1 o secundaria a enfermedad pancreática, embarazo o lactancia e insuficiencia renal moderada o grave. La vildagliptina también está contraindicada en caso de insuficiencia hepática o elevación de transaminasas.¹³

ANÁLOGOS DEL GLP-1

Exenatida es un polipéptido con una estructura similar al GLP-1 intestinal, pero con modificaciones en su estructura que impiden su degradación por la enzima DPP-IV, por lo que tiene una vida media prolongada. La exenatida incrementa la secreción de insulina glucosa-dependiente por la célula beta, de manera que deja de estimular su liberación en cuanto la glucemia se normaliza. Además también actúa inhibiendo la secreción de glucagón por las células alfa pancreáticas. Posee otros efectos que también son de utilidad como son el enlentecimiento del vaciado gástrico y la disminución del apetito. Reduce la glucemia de una manera eficaz con escasas o nulas hipoglucemias y produciendo además pérdida de peso, por lo que es una alternativa útil en pacientes obesos (IMC > 35 kg/m²). Sus principales inconvenientes son la necesidad de administración por vía parenteral (subcutánea) dos veces cada

día, su elevado coste y la elevada frecuencia de efectos adversos (nauseas en un 50% de los pacientes). En la actualidad no posee estudios sobre su capacidad de reducir la aparición de complicaciones crónicas. Sus contraindicaciones se enfocan en diabetes tipo1 o secundaria a enfermedad pancreática, embarazo o lactancia y pancreatitis aguda o crónica.¹⁴

INSULINA

Estimula el almacenamiento de la glucosa en el hígado como glucógeno, y en el tejido adiposo como triglicéridos, así como el almacenamiento de aminoácidos en los músculos como proteínas, también favorece la utilización de glucosa en el músculo para la obtención de energía. Bloquea el desdoblamiento de triglicéridos, glucógeno y proteína y la conversión de aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis). Los efectos hepáticos son la disminución de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, además de la estimulación de captación hepática de glucosa, en el músculo estimula la captación de glucosa y bloquea el flujo de precursores gluconeogénicos hacia el hígado, ejemplos, alanina, lactato y piruvato, en el tejido adiposo estimula la captación de glucosa e inhibe el flujo de precursor gluconeogéneo hacia el hígado (glicerol) y reduce los ácidos grasos no esterificados. Está indicada en diabetes tipo 1, diabetes gestacional, diabetes tipo 2 con fracaso del tratamiento con antidiabéticos orales (HbA1c >7,5%) a pesar de combinación a dosis plenas. Descompensaciones hiperglucémicas agudas. Enfermedades intercurrentes: sepsis, IAM, cirugía mayor, traumatismo grave, intolerancia oral, insuficiencia cardiaca, hepática o renal aguda. Embarazo. Cetonuria intensa o pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica.¹⁵

La diabetes mellitus es una patología que puede dar origen a múltiples complicaciones orgánicas si no es bien controlada, se clasifican en microvasculares y macrovasculares. Las primeras incluyen patologías oculares, neuropatías, nefropatías. Entra las macrovasculares se encuentra la arteriopatía coronaria, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad vascular, gastrointestinales, genitourinarias, dermatológicas, infecciosas. Muchas de estas alteraciones se deben a efectos de glicación enzimática de proteínas.¹⁶

Estudios internacionales, multi-céntricos para el estudio de la diabetes como han demostrado que un control estricto de la glicemia reduce la mortalidad general por diabetes y la frecuencia de complicaciones⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Es posible estimar de acuerdo a la información referida que un control de la glicemia capaz de bajar un solo punto porcentual en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) de los pacientes diabéticos podría reducir hasta 20 % del presupuesto destinado cada año al tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. La glicemia por sí misma es capaz de modificar estructuralmente a las proteínas a través de un proceso complejo denominado reacción de Maillard (RM) o glicación no enzimática de proteínas. El indicador más confiable de la magnitud de la glicación es precisamente la HbA1c, pero esta representa en si solo una pequeña fracción del total de proteínas afectadas por la glucosa; es un indicador del estado que han tenido los niveles de glucosa durante los 90 días de vida en que la hemoglobina ha permanecido en el organismo.⁽²¹⁻²²⁾ La RM es muy compleja e involucra a casi todas las proteínas del organismo, de ahí que su control o inhibición ha resultado hasta ahora difícil y complicado.²³

El descubrimiento de agentes químicos que pueden inhibir o evitar las reacciones de glicación constituye una estrategia que puede ser de gran beneficio para la diabetes. En el presente protocolo se usa indistintamente glicación o glicosilación. El uso de algunos compuestos ha estado limitado por su carácter tóxico, mientras que los resultados esperados han tardado muchos años en llegar. Es necesario implementar nuevas estrategias basadas en la evidencia más reciente.

La Glicación o glicosilación no enzimática de las proteínas en su interacción con la molécula de glucosa, es una compleja cascada de condensaciones, re-arreglos, fragmentaciones y de oxidaciones que conducen hacia la formación de una familia de compuestos colectivamente denominados productos finales de glicosilación avanzada o AGEs por sus siglas en inglés.²⁴ La lenta reacción que forma AGEs ocurre la mayor parte del tiempo en todos los individuos. Sin embargo durante la diabetes esta reacción se acelera, al tiempo en que también se asocia a los procesos de envejecimiento. Los niveles de AGEs se encuentran elevados de dos a tres veces en individuos con diabetes.²⁵ La acumulación de AGEs representa una medida

integrada de la exposición a la glucosa a través del tiempo. Una correlación muy estrecha existe entre los niveles de glucosa en sangre y las complicaciones de la diabetes.²⁶

Dentro de la cascada de reacciones de glicación, a un lado de la vía clásica de Hodge en la reacción de Maillard, otras dos vías pueden identificarse con claridad: la vía oxidativa de Namiki para la formación de compuestos alfadicarbonílicos a partir de las bases de Schiff, y la vía de Wolff por la cual se forman estos mismos precursores de AGEs a partir de las reacciones de auto-oxidación de glucosa.⁽²⁰⁻²¹⁾ También hay evidencia de la formación de dicarbonilos a partir de conjugados moleculares de intermediarios de Amadori. Está claro que todas estas rutas se encuentran influidas por procesos de oxidación, con la intervención de especies reactivas de oxígeno. Una vez formados AGEs, puede llevarse a cabo la formación de entrecruzamientos (cross-linking) entre estos y la formación de agregados de proteínas con propiedades fluorescentes. Finalmente, carboxi-metil-lisina (CML) y pentosidina constituyen los productos avanzados de glicación. De acuerdo a este esquema, algunos puntos estratégicos de intervención se pueden identificar.⁽²⁹⁻³⁰⁾

PUNTOS EN LOS QUE SE PUEDE ACTUAR. ESQUEMA TEÓRICO DE INTERVENCIÓN

SE PUEDE ESTABLECER UNA COMPETENCIA CON LOS RESIDUOS DE AMINOÁCIDOS DE LAS PROTEÍNAS

Una molécula determinada puede ser glicada, actuando como blanco de competencia para los grupos reactivos disponibles. Algunos aminoácidos como lisina, arginina y glicina han sido utilizados con este fin. La carnosina (analil-L-histidina) posee actividad anti-glicación por competencia con los sitios comunes de proteínas y también por su capacidad para reaccionar con aldehídos³¹ y con hipoclorito. En este sentido también aminoguanidina y metformina podrían actuar a este nivel.³²

SE PUEDE EVITAR O INHIBIR LA VÍA DE HODGE Y LA FORMACIÓN DE PRODUCTOS DE AMADORI

La 2-aminoguanidina o guanilhidrazina o hidroxycarbiximidamida o pimagedina es una hidracina simple y versátil que pueden actuar al menos en tres niveles. Puede reaccionar con los grupos aldehído de los azúcares reducidos y de esta forma interferir directamente con la glicación de proteínas.³³ Por otro lado, puede formar hidrazonas con los grupos carbonilo de los intermediarios de amadori en una fase más avanzada del proceso de glicación. Finalmente, como se detalla más adelante podría directamente reaccionar con compuestos dicarbonilos. La aminoguanidina constituye un posible tratamiento en modelos animales de complicaciones de diabetes y se está evaluando su uso en seres humanos³⁴ para su posible utilización definitiva. Su uso para disminuir varias complicaciones de la diabetes como la hipertrofia vascular, la nefropatía y varias anomalías oculares se ha probado en varios modelos en animales.⁽³⁵⁻³⁶⁾ Sin embargo su toxicidad ha obligado a buscar alternativas en otros compuestos características químicas similares como la metformina.

ES FACTIBLE UNA INTERVENCIÓN DIRECTA CON COMPUESTOS DICARBONILOS (GLIOXAL, METIL-GLIOXAL, 3-DOSOXISONAS)

Existe evidencia abundante de que esta clase de compuestos derivados tanto de la vía de Hodge como de las vías alternas con intervención de radicales libres producen importantes modificaciones post-traduccionales en las proteínas. Se ha comprobado que 3-desoxiglucosona es un dicarbonilo que puede modificar residuos de arginina en las proteínas. Metilglioxal y glioxal pueden modificar proteínas a través de la reacción de Maillard. La formación de entrecruzamientos por glioxal ocurre *in vitro*.³⁷ Varios tejidos y el plasma de pacientes diabéticos muestran niveles elevados de metilglioxal. Entre las acciones que esta molécula puede llevar a cabo destaca la modificación de aminoácidos, ácidos nucleicos y proteínas, incluyendo varias proteínas extra e intramembranales, cambios en la unión con receptores sobre la superficie de macrófagos y de células monocíticas (TPH-1) (donde puede inducir citocinas como interleucinas-1B y factor estimulante de colonias) y en particular, entrecruzamientos lisina-lisina que han podido ser identificadas *in vivo*.³⁸ La estrategia de intervención para la detoxificación de compuestos dicarbonilos

involucra entonces la identificación de moléculas de bajo peso molecular que contengan centros nucleofílicos (vgr. Grupo de aminas primarias) que muestran gran reactividad hacia carbonilos endógenos, como lo es nuevamente aminoguanidina, además de la carnosina, piridoxamina, hidralazina y methoxiamina, entre otros. También metformina puede actuar en la detoxificación del metilglioxal tal como ha sido reportado.³⁹

ES POSIBLE EVITAR O INHIBIR LA FORMACIÓN DE ENTRECruzAMIENTOS ENTRE PROTEÍNAS Y ENTRE AGES.

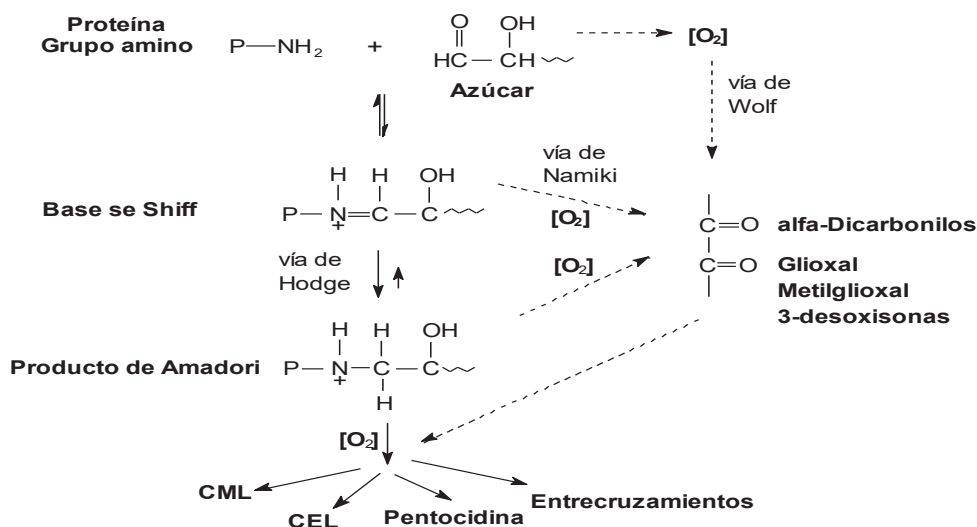
En las proteínas de larga vida, la formación de entrecruzamientos (cross-linking) podría ser el más significativo componente de la modificación por AGEs, responsables del decremento de la flexibilidad de la colágena y de la formación de altos niveles de proteína insoluble durante en la formación e cataratas. La edad y el estrés oxidativo pueden incrementar la susceptibilidad de las proteínas a la agregación. Varios agentes han demostrado la capacidad de inhibir entrecruzamientos entre proteínas, entre ellos antioxidantes como glutatión y cisteína. Aminoguanidina también es un agente que puede inhibir el entrecruzamiento de proteínas asociado al fenómeno de glicación. Varios compuestos mas han sido investigados en este sentido, anqué su valor terapéutico no está totalmente comprobado.⁴⁰

EVITAR O INHIBIR LAS REACCIONES DE OXIDACIÓN Y LA FORMACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO QUE CATALIZAN LA FORMACIÓN DE AGES.

Es bien sabido que el estrés oxidativo se encuentra incrementado en el paciente con diabetes. Este factor es producto no solo de la producción excesiva de especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno, sino también por una deficiente capacidad de respuesta antioxidante.⁴¹ En la vía de Namiki y de Wolff, por ejemplo la oxidación de bases de Schiff y las reacciones de autooxidación de la glucosa llevan la formación de dicarbonilos precursores de AGEs.⁴²

La intervención en este sentido radica en el uso de antioxidantes, de los cuales sólo algunos han sido probado en diabetes, destacando las vitaminas hidrosoluble y liposoluble C y E.

En la siguiente imagen se describe la reacción de Maillard y vías de formación de productos avanzados de glicación, carboxi-metil-lisina, carboxi-etil-lisina.



ES POSIBLE UNA REDUCCION DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA DIABETES.

La valoración de indicaciones de peroxidación de lípidos y proteínas, indican que los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 se encuentran en un estado mayor de estrés oxidativo.⁽⁴³⁻⁴⁴⁾ Aunque existe evidencia que indica que el estrés oxidativo en la diabetes puede determinar el inicio y la progresión de las complicaciones de la enfermedad, existe aun controversia sobre si se trata de un factor asociado más que de un factor causal de la diabetes. Se tiene cada vez mas evidencia de mecanismos correlacionados ara explicar el aumento de estrés oxidativo en esta enfermedad destacando dos aspectos básicos. Primero un aumento en la producción de radicales libres y segundo, una notable deficiencia de los sistemas antioxidantes.⁴⁵ Aunque la glicosilación involucra vías que producen estrés oxidativo en la diabetes como se menciono con anterioridad, otra importante de destacar es la acumulación de sorbitol. El aumento del estrés oxidativo en este caso ocurre por un mecanismo de

batimiento de NADH y la glutathion (GSH); así como de los radios de NADPH / NADP+ Y GTGSH/GSSG. Al bloquear la vía de los polioles con inhibidores específicos se restaura el estado reductor. Otro aspecto a destacar dentro de los elementos que contribuyen al estrés oxidativo en la diabetes es la activación de enzimas antioxidantes.⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾ Una actividad disminuida de Cu.Zn-SOD y particularmente de Mn-SOD se ha podido destacar en neutrófilos de pacientes con diabetes como consecuencia, los niveles de anión superóxido en estas células se han encontrado anormalmente elevados. Una de las causas de la reducción en la actividad de la enzima en cuestión se ha detectado en eritrocitos de pacientes diabéticos. Se ha reportado también actividad enzimática de SOD y la catalasa se encuentra disminuida en pacientes con mala tolerancia a la glucosa, hiperglucemia y en diabetes tipo 2. Sin embargo es importante destacar que también hay estudios donde han encontrado diferencias para SOD y catalasa en individuos normales y en pacientes con mal control glicémico.⁴⁸

INTERVENCIÓN DIRECTA SOBRE LA RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA.

Hay evidencia de que el estrés oxidativo contribuye al fenómeno de resistencia a la insulina.⁴⁹ Durante la inducción experimental de hiperglicemia marcadores del estrés oxidativo se elevan.⁵⁰ Por otro lado se demostró que antioxidantes como N-acetilcisteína y taurina previenen la resistencia a la insulina por hiperglicemia en animales de experimentación. Indirectamente se ha comprobado que concentraciones de marcadores de lipoperoxidación como MDA (malondialdehído) se ven incrementadas en el suero de individuos normales luego de una comida rica en carbohidratos. Varios estudios con seres humanos demuestran el posible papel de los antioxidantes para mejorar la utilización de la glucosa (vitamina C, vitamina E y ácido lipoico).⁵¹

TERAPIA SULEMENTADA

BLANCOS ESPECIFICOS DE LA TERAPIA SUPLEMENTADA

ETAPAS TEMPRANAS DE LA REACCIÓN DE MAILLARD

Es posible el uso de metformina en las etapas tempranas de la reacción de Maillard.

Propósito: proteger a las proteínas actuando a nivel de los grupos aldehído de los azúcares reducidos. La acción de la metformina por sus características químicas e independientes de su efecto hipoglucemiante. Se sabe que la metformina tiene su efecto anti glicación, pero existe escasa evidencia sobre si potencial en este sentido.

Es posible interferir en las vías alternas de formación de PAGEs y Alfa dicarbonilos en la reacción de Maillard en fase lipídica y sobre la resistencia a la insulina.

Compuesto: vitamina E (palmitato de D α -Tocoferol).

Propósito: como antioxidante lipofílico, evitar la formación de alfa-dicarbonilos provenientes tanto de la auto-oxidación de la glucosa como de bases de Schiff. Interferencia directa con la vía de Namiki y de Wolf en la fase liposoluble. Incrementar la sensibilidad a la insulina en su caso; reforzar los mecanismos de defensa antioxidante.

Es posible el bloqueo de las vías alternas de formación de PAGEs y α -dicarbonilos en la reacción de Maillard en la fase soluble y sobre la resistencia a la insulina.

Compuesto: vitamina C (Ácido L-Ascórbico).

Propósito: como oxidante hidrofílico, evitar la formación de alfa-dicarbonilos provenientes tanto de la auto-oxidación de la glucosa como de bases de Schiff. Interferencia directa con la vía de Namiki y de Wolf en fase hidrosoluble. Incrementar la sensibilidad a la insulina en su caso; reforzar los mecanismos de defensa antioxidante.

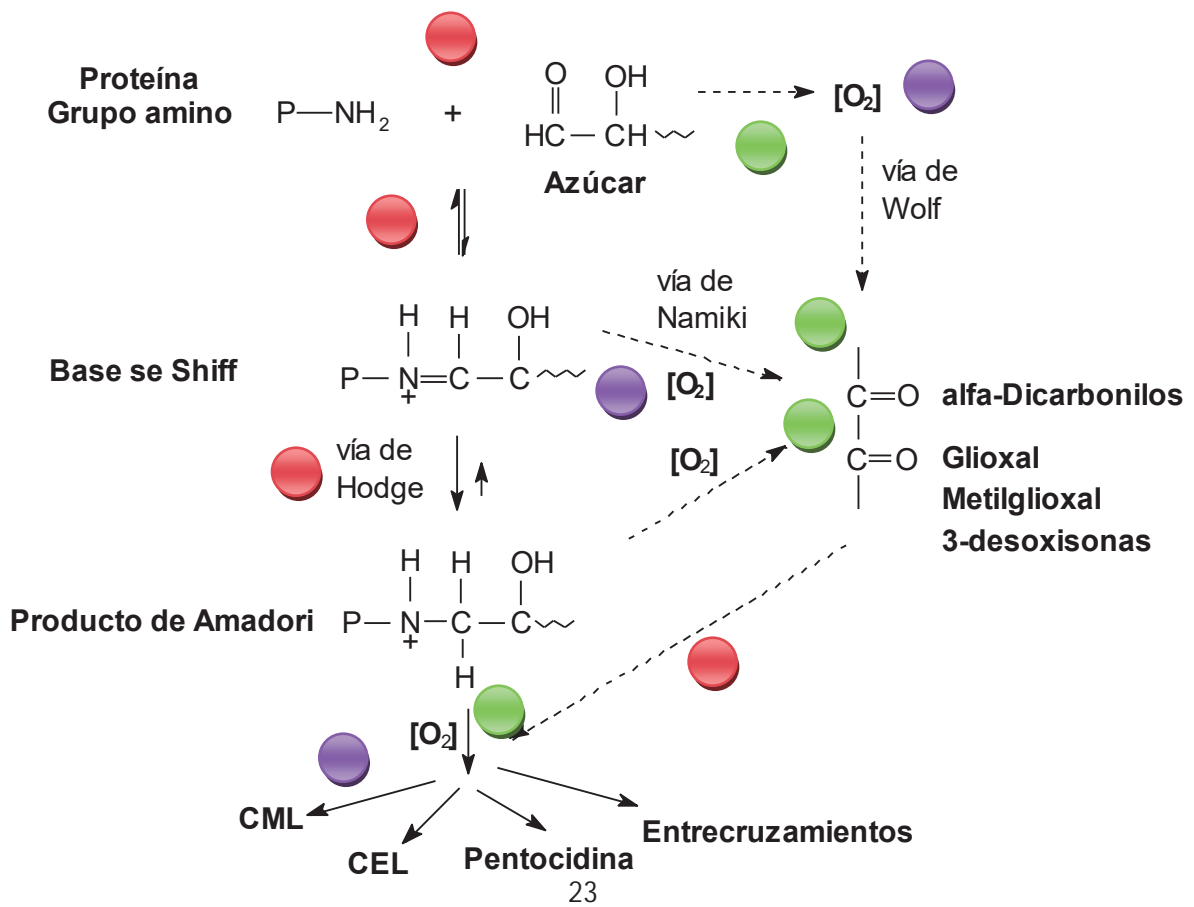
TERAPIA ANTIOXIDANTE

Existe evidencia epidemiológica y clínica que los niveles elevados de vitamina E (α -tocoferol) y vitamina C (ácido ascórbico) pueden asociarse con el decremento de enfermedades coronarias, esto debido a que se atenúan algunos pasos en la vía de formación de placas ateromatosas. La administración de la terapia suplementada reduce la susceptibilidad de oxidación de los ácidos grasos e inhibe la secreción de citocinas pro-inflamatorias.⁵²

En pacientes diabéticos la protección antioxidante puede ser inadecuada y los niveles de algunos antioxidantes en el plasma están frecuentemente bajos, es decir, el estrés oxidativo representa un desequilibrio entre las especies reactivas al oxígeno y el sistema de defensa antioxidante, debido a esto se ha sugerido a los agentes antioxidantes vitamina C y E mejorando la acción de la insulina. ⁽⁵³⁻⁵⁴⁾

El uso de vitamina E reduce efecto citotóxico de la oxidación de lipoproteínas, proliferación de células musculares lisas, adherencia y agregación plaquetaria y sobre el proceso inflamatorio, mejorando la función endotelial. Su uso ha disminuido eventos coronarios, daño microvascular, además en animales se ha visto decremento de la hiperglucemia inducida por la activación de la proteín-cinsasa C (PKC) y DAG. ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

En la siguiente imagen se describe la reacción de Maillard y vías de formación de productos avanzados de glicación, así como los puntos de intervención de la combinación terapéutica propuesta desde la incorporación de aldohexosas y hasta la formación de productos avanzados, metformina, vitamina C, vitamina E.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A partir del año 2000, la diabetes mellitus es considerada la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda en hombres, ejerciendo gran impacto a la salud pública de nuestra población. Por lo tanto, es motivo de consideración ejercer una adecuada terapéutica que logre mantener el control metabólico en este tipo de pacientes, así como evitar las complicaciones que se puedan presentar.

La glicación no enzimática de proteínas (reacción de Maillard) conduce a la formación de compuestos químicamente heterogéneos, tóxicos y reactivos. Implicados es la patogénesis de la diabetes, la enfermedad de alzheimer y el proceso del envejecimiento. Estudios in vitro de la formación de AGEs en presencia de altas concentraciones de azúcares señalan claramente que estos se forman a partir de rutas bioquímicas alternas como la vía de Wolff y de Namiki a partir de productos de condensación de bases de Schiff y de los fenómenos de auto-oxidación de la glucosa, adicionales a la ruta clásica o de Hodge (re-arreglo de amadori). La formación de productos alternos esta en gran medida determinada por reacciones de oxidación, que pueden ser catalizadas por especies reactivas del oxígeno y/o el nitrógeno. A su vez, el estrés oxidativo inicial cataliza la formación de otras especies reactivas que alimentan la reacción de Maillard por un lado, mientras (se ha demostrado de forma cada vez mas solida) provocan resistencia a la insulina.

Se conocen varias estrategias terapéuticas a utilizar en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El presente estudio se basa en el uso de metformina, biguanida que aparte de sus efectos sobre la glucosa, tiene efectos antiglicación. Sin embargo se ha identificado la existencia de algunas vías donde el estrés oxidativo puede ser un importe intermediario. Las vitaminas C y E teóricamente podrían bloquear las vía en que especies reactivas del oxígeno podrían ser intermediarios, lo que podría tener un efecto benéfico sobre el paciente diabético.

Las biguanidas como en su caso la aminoguanidina pueden actuar en varios niveles de la reacción de Maillard. Sin embargo, por un lado sus beneficios se contraponen a sus efectos tóxicos metformina es también una biguanida que independientemente

de su efecto sobre la utilización de la glucosa tiene propiedades de anti-glicación, con mucho menos efectos tóxicos que la aminoguanidina. Sin embargo, las propiedades de la metformina y de cualquier agente anti-glicación, según nuestra hipótesis están limitadas por la complejidad de la reacción de Maillard, que hace difícil el establecimiento de una monoterapia para contrarrestar la suma de sus efectos. Con base a lo anterior la combinación terapéutica o terapia suplementada podría poner un cerco a puntos clave de las vías alternas en la reacción de Maillard, con lo cual se podría lograr una reducción efectiva de los procesos de glicación de proteínas y los procesos oxidativos permisivos que agravan el padecimiento, enmarcado en la reducción de la resistencia a la insulina.

El presente estudio plantea resolver la siguiente interrogante:

¿La vitamina C más vitamina E disminuyen los marcadores de estrés oxidativo y reduce los niveles de glicación en los pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con metformina?

JUSTIFICACIÓN

En menos de medio siglo, la diabetes se ha convertido en uno de los principales problemas de salud en México. Más de 7% de los adultos (20 a 69 años) que viven en zonas urbanas tienen la enfermedad; el porcentaje es aún mayor (13.5%) después de los 50 años. A partir del año 2000, es la primera causa de muerte en las mujeres y la segunda en los hombres.

La diabetes mellitus tipo 2 ha tenido un alto impacto en la salud pública en los últimos tiempos, principalmente por los malos hábitos de vida que se vienen promoviendo y la comodidad aunada al sedentarismo que a toda costa el ser humano trata de lograr, resultando en más personas cada vez con alteraciones metabólicas.

A últimos fechas se han implantado esquemas terapéuticos que retardan las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2.

Con el tratamiento propuesto se podrían reducir las complicaciones tardías y el impacto de las mismas sobre la población, mejorando el control glucémico y metabólico.

Los resultados obtenidos se darán a conocer entre la población de médicos familiares para que se valore el uso de vitamina C y E en sus pacientes diabéticos.

HIPÓTESIS

La administración de vitamina C y E disminuye el estrés oxidativo y mejora el control metabólico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar el efecto de la vitamina C más vitamina E en el estrés oxidativo y el control metabólico del paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el efecto de la vitamina C más vitamina E en el perfil clínico de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
2. Determinar el efecto de la vitamina C más vitamina E en el control glucémico de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
3. Determinar el efecto de la vitamina C más vitamina E en el control metabólico de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
4. Determinar el efecto de la vitamina C más vitamina E en la función renal de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.

MATERIAL Y MÉTODOS

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- **Tipo de Diseño**
- Ensayo clínico abierto.
- **Tipo de Investigación**
- Experimental
- **Método de observación**
- Longitudinal
- **Tipo de análisis**
- Analítico
- **Temporalidad**
- Prospectivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron 25 pacientes de 34-72 años de edad con diagnóstico de diabetes tipo 2, pertenecientes a las Unidad de Medicina Familiar 80 en la ciudad de Morelia Michoacán.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de la muestra con la siguiente fórmula:

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} * \sigma}{\delta} \right]^2$$

Como se desconoce la desviación estándar utilizamos:

σ : $P (1 - P)$, dónde:

$P = .5$

Z_{α} : nivel de confianza 95% = 1.96

S: error máximo = 10% ó $S = .10$

N = 24

Se requieren 24 pacientes para este estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2.
- b) Pacientes diabéticos con edad mayor o igual a 30 años.
- c) Ambos sexos.
- d) Tiempo de evolución de la diabetes menor a diez años.
- e) Pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento farmacológico con metformina.

Criterios de no inclusión:

- a) Con enfermedades adicionales que pudieran reducir sobrevida o confundir la presencia de eventos (SIDA, cirrosis hepática, neoplasias, etc.)
- b) Pacientes que no fueran capaces de proveer información confiable durante la entrevista (demencia, dependencia al alcohol o a las drogas)
- c) Pacientes que no cuenten con domicilio permanente o que pudieran localizarse por vía telefónica en su propia casa o con familiar.
- d) Pacientes que tomen esteroides u otros medicamentos que afecten al metabolismo de lípidos o los carbohidratos.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes que decidan abandonar el estudio o suspender el tratamiento por cualquier causa.
- b) Pacientes con descompensación aguda de la diabetes, hipoglucemia, cetoacidosis, estado hiperosmolar.
- c) Pacientes que presenten alguna reacción alérgica a los fármacos utilizados.

- d) Pacientes que abandonen el tratamiento farmacológico o no asistan a consulta con el médico tratante o al laboratorio para colecta de muestra.
- e) Pacientes que decidan iniciar un plan de dieta, ejercicio o cualquier otro no previsto dentro del periodo de estudio
- f) Pacientes que sufran cirugía mayor o enfermedad grave.
- g) Pacientes que ameriten agregar otro medicamento anti-diabético o hipoglucemiante o insulina a su tratamiento habitual.

Criterios de eliminación:

- a) Pacientes que durante el estudio y antes de la segunda medición requieran hospitalización o intervención quirúrgica.
- b) Pacientes que requieran adicionar otro fármaco a su manejo antes de la segunda medición.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

A.- Variable Independiente. Tratamiento con vitamina C (100 mg) + vitamina E (400 mg) + metformina (850-2250 mg).

B.- Variables Dependientes.

❖ VARIABLES CLÍNICAS

- **Peso:**

Definición conceptual: es el resultado de la acción de la gravedad sobre el cuerpo.

Definición operacional: kilogramos.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: kilogramos con décimas.

Escala de medición: continua.

- **Talla:**

Definición conceptual: es la estatura, longitud o altura de una persona desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza y se mide en centímetros.

Definición operacional: longitud.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: centímetros.

Escala de medición: continua.

- **Cintura:**

Definición conceptual: parte del abdomen situada entre el tórax y la cadera.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: centímetros.

Escala de medición: continua.

- **Cadera:**
Definición conceptual: la mayor medición tomada desde hipogastrio a la prominencia glútea.
Clasificación de variable: cuantitativa.
Indicador: centímetros.
Escala de medición: continua.

- **Índice de masa corporal o índice de quetelet:**
Definición conceptual: medida que se obtiene dividiendo el peso del cuerpo entre la talla al cuadrado.
Definición operacional: kilogramos sobre metro cuadrado.
Clasificación de variable: cuantitativa.
Indicador: Kg/m².
Escala de medición: continua.

- **Masa grasa %:**
Definición conceptual: porcentaje del peso corporal constituido por el tejido adiposo. Evaluándose en este caso con impedanciometría.
Clasificación de variable: cuantitativa.
Indicador: porcentaje.
Escala de medición: continua.
Rangos: 23-24%.

- **Masa grasa KG:**
Definición conceptual: peso corporal constituido por el tejido adiposo.
Evaluándose en este caso con impedanciometría.
Clasificación de variable: cuantitativa.
Indicador: kilogramos.
Escala de medición: continua.
Rangos: 13-22 kg.

- **Masa magra KG:**
Definición conceptual: referente al tejido muscular.
Clasificación de variable: cuantitativa, evaluándose con impedanciometría.
Indicador: kilogramos.
Escala de medición: continua.

- **Agua total:**
Definición conceptual: Elemento que representa un 50-70% del peso corporal de los humanos y se divide en agua intracelular (2/3) y agua extracelular (1/3). Se evalúa bajo impedanciometría.
Clasificación de variable: cuantitativa.
Indicador: kg
Escala de medición: continua.

- **Presión arterial sistólica:**
Definición conceptual: corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae). Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos.
Clasificación de variable: cuantitativa.
Indicador: mmHg
Escala de medición: entre 100 y 140 mm de Hg (lo ideal sería tener una presión sistólica que no superara los 120 mm Hg, o, a los más, los 130 mm Hg).

- **Presión arterial diastólica:**
Definición conceptual: corresponde al valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en diástole o entre latidos cardíacos. Depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica. Se refiere al efecto de distensibilidad de la pared de las arterias, es decir el efecto de presión que ejerce la sangre sobre la pared del vaso.
Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mmHg

Escala de medición: entre 60 y 90 mm de Hg (lo ideal sería tener una presión diastólica por debajo de los 90 mm Hg).

❖ VARIABLES BIOQUÍMICAS

- **Glucosa en ayuno:**

Definición conceptual: Monosacárido ($C_6H_{12}O_6$) que representa la principal fuente de energía que se encuentra en el plasma sanguíneo y resulta de al menos 8 hrs de ayuno.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/dl.

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: 70-110 mg/dl.

- **Hemoglobina glucosilada:**

Definición conceptual: heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la Hb con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: porcentaje.

Escala de medición: riesgo bajo de Dm2 <5.7%, riesgo aumentado 5.7-6.4%, Dm2 >6.5%.

- **Insulina:**

Definición conceptual: mide la cantidad de insulina, una hormona que regula la glucemia.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: μ U/ml

Escala de medición: Ordinal.

Valores Normales: 5-20 μ U/ml.

- **Homa:**

Definición conceptual: el cálculo del parámetro se genera a partir de la fórmula: $HOMA-IR = \text{insulina plasmática es ayuno } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glucosa plasmática en ayuno (mmol/L)} / 405$

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: $\mu\text{U/mL} \times \text{mg/dL}$

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: normal 2.1 a 2.7; intolerante a la glucosa 4.3-5.2; diabético 8.3-9.5.

- **Colesterol:**

Definición conceptual: el colesterol es un esteroide (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados. Se presenta en altas concentraciones en el hígado, médula espinal, páncreas y tejido cerebral.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/dl

Escala de medición: ordinal

Valores normales: 50-200 mg/dl.

- **Triglicéridos:**

Definición conceptual: sustancias lipídicas distribuidas en diversos tejidos del organismo formadas por la combinación de 3 moléculas esterificadas de ácidos grasos como glicerol, siendo la principal forma de almacenamiento de energía en el organismo.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/dl.

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: 50-200 mg/dl.

- **Creatinina en orina:**

Definición conceptual: producto de degradación de la creatina, una parte importante del músculo.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/día.

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: 500 a 2.000 mg/día.

- **Creatinina en suero:**

Definición conceptual: es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y normalmente filtrada por los riñones y excretada en la orina.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/dl.

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: 0.70-1.50 mg/dl.

- **Proteínas en suero:**

Definición conceptual: cantidad de proteínas presentes en el suero.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: gr/dl

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: 6 y 8,3 gramos por decilitro.

- **Microalbuminuria:**

Definición conceptual: busca pequeñas cantidades de proteína llamada albúmina en una muestra de orina.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/gr

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: menos de 43 miligramos diarios de albúmina en la orina.

- **Urea:**

Definición conceptual: compuesto químico cristalino e incoloro, de fórmula $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$. Se encuentra abundantemente en los riñones y en la materia fecal. Es el principal producto terminal del metabolismo de proteínas en el hombre y en los demás mamíferos. La orina humana contiene unos 20g por litro, y un adulto elimina de 25 a 39g diariamente.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/dl.

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: 18-50 mg/dl.

- **Depuración de creatinina calculada:**

Definición conceptual: fórmula empleada para el cálculo del índice de filtración glomerular a partir de la fórmula de Crockoft-Gault que incluye edad del paciente, peso, nivel de creatinina sérica, sexo.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: ml/min

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: varones: $120 \pm 14 \text{ mL/min/m}^2$, mujeres: $120 \pm 10 \text{ mL/min/m}^2$.

- **Dienos conjugados:**

Definición conceptual: son productos tempranos de la lipo-peroxidación de ácidos grasos por especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: $\mu\text{mol/L}$

Escala de medición: ordinal.

Valores Normales: ND

- **Grupos carbonilos:**

Definición conceptual: Son productos del ataque de las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno sobre las proteínas.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: nmol/mg de prot.

Escala de medición: ordinal.

Valores Normales: 0.4-1.0

- **Potencial anti oxidación:**

Definición conceptual: es la capacidad antioxidante de las moléculas biológicas ligadas a su capacidad de óxido-reducción.

Clasificación de variable: Cuantitativa.

Indicador: eq.a.u.

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: 0.1-1.0

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Previa autorización del protocolo por el Comité Local de Ética e Investigación se identificaron 29 pacientes que reunieron los criterios de inclusión en los consultorios de atención de los Médicos Familiares de la Unidad de Medicina Familiar No.80 del IMSS en Morelia, Michoacán, turnos matutino y vespertino, además de los pacientes identificados en el módulo de PREVENIMSS.

Se citó a los pacientes en el consultorio de investigación de la unidad para darles a conocer el protocolo de estudio, se les solicitó la firma del consentimiento informado, una vez hecho esto se realizaron las siguientes evaluaciones:

1.- Historia Clínica completa. Anexo 1.

2.- La exploración física incluyó toma de las siguientes mediciones:

Toma de presión arterial, sentando al paciente relajado, tranquilo y en un ambiente adecuado, con su brazo extendido y apoyado, en línea en medio del esternón, se enrolló correctamente el brazalete y se colocó el manómetro, se palpó el pulso humeral en la fosa antecubital del brazo, inflando rápidamente el brazalete a 20 mmHg, por arriba del punto en donde el pulso desapareció, desinflando el brazalete y anotando la presión a la cual el pulso re aparece, aproximándose la presión sistólica, re inflamos el brazalete a 20 mmHg por arriba de donde desapareció el pulso humeral, usando una mano, el estetoscopio se colocó sobre la piel en el lugar de la arteria humeral, evitamos colocarlo entre la piel y el brazalete. Se desinfló el brazalete a 2-3 mmHg por segundo escuchando los sonidos de Korotkoff, siendo la primer fase un pulso leve que marca la presión sistólica, la segunda fase un breve período de auscultación gap, un tercer período donde el retorno de los sonidos nítidos empiezan a ser claros, fase cuatro que inicia un suave soplo y la fase cinco donde los sonidos desaparecen totalmente, marcando la presión diastólica.

Medición de la cintura con cinta métrica a nivel del ombligo sin presionar, las caderas se midieron en su punto más ancho, para estas mediciones el paciente se encontraba con el torso desnudo y los pies juntos, relajando el abdomen.

Estudio de composición corporal mediante impedanciometría, utilizando impedanciómetro marca TANITA (TBF-215), calibrándose para cada paciente antes de su evaluación, las cuales se llevaron a cabo a las 7:00 hrs, previo ayuno de 8 hrs, vistiendo bata clínica, sin objetos metálicos y con los pies descalzos, obteniendo datos automáticos del aparato. Los datos obtenidos fueron altura, peso, IMC, masa grasa %, masa grasa kg, masa magra kg, agua total kg, imprimiéndose inmediatamente después.

3.- Para la toma de muestras sanguíneas se citaron a los pacientes a las 7:00 hrs con previo ayuno de 12 hrs, se tomaron muestras de sangre venosa con la técnica recomendada, se obtuvieron 26 ml de sangre para la realización de las siguientes pruebas:

- ✚ Se recabaron 7.0 ml de sangre en un tubo *BD Vacutainer® Serum* para la *biometría hemática* mediante método automatizado.
- ✚ La *glucosa, urea, creatinina, colesterol y triglicéridos* se realizó a partir de una muestra de 4.0 ml en un tubo *BD Vacutainer® K2 EDTA 7.2mg*, con anticoagulante EDTA 7.2 mg. Realizándose por método automatizado.
- ✚ El *examen de orina* se realizó mediante análisis físico, químico y microscópico con una muestra de 10 ml. Enviándose a laboratorio especializado un tubo de captura *Eppendorf®* con 1.5 ml de orina para la realización de proteínas en orina.
- ✚ *Dienos conjugados, grupos carbonilos, hemoglobina glicada*, depositándose la muestra en dos tubos de ensaye, 5.0 ml en el *BD Vacutainer® SST™* con activador coagulante y gel para la separación del suero, con recubierta en su interior por silicona, 10.0 ml en el segundo *BD Vacutainer® Sodium Heparin™* con 143 unidades de heparina sódica. Se centrifugaron y se corrieron las pruebas el mismo día de la toma.
- ✚ La determinación de dienos conjugados se llevo al cabo sobre los productos de la precipitación de lipoproteínas de baja densidad (LDL). De una muestra conteniendo 1 mililitro de suero se adicionaron 7 ml de solución de heparina (50,000 UI/l) en amortiguador de citrato-acetato 0.064 M pH 5.0. Luego de

agitación intensa con vortex, las muestras se sedimentaron por centrifugación a 4500 rpm por espacio de 15 minutos. El precipitado se resuspendió en PBS. La fracción lipídica de una alícuota de 100 microlitros de LDL se extrajo utilizando la técnica de Folch. La fase orgánica se desecó en atmósfera de nitrógeno y el residuo seco se resuspendió en ciclohexano. Las muestras se leyeron a 234 nm y los cálculos se realizaron utilizando un coeficiente de extinción molar de $2.95 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Los resultados se expresan en micromoles por litro.

✚ El nivel de oxidación de las proteínas del plasma humano conteniendo hidroxitolueno butilado (BHT) y desferroxamina como antioxidantes se determinó utilizando el método de Levine, derivatizando las proteínas con dinitrofenilhidrazina (2,4-DNPH). Muestras de plasma de 50 microlitros se incubaron a 37° C con el reactivo de DNPH en HCl 2M. Las muestras fueron precipitadas con ácido tricloroacético (TCA) al 20% y se centrifugaron a 3000 rpm durante 3 minutos. Las proteínas precipitadas se lavaron 3 veces con una mezcla conteniendo etanol/acetato de etilo (1:1, v/v) liberando los restos libres de 2,4-DNPH. Finalmente las muestras fueron suspendidas en guanidina 6M e incubadas durante 12 horas a 37°C. La concentración nanomolar de carbonilos se determinó midiendo la absorbencia a 375 nm y utilizando un coeficiente de extinción molar de $22,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Muestras pareadas sin la adición de DTNB se usaron para calcular la concentración de proteínas en guanidina. Se utilizaron curvas de calibración de albúmina sérica bovina (BSA) preparadas en guanidina 6M. **Los resultados se reportan en nmol de carbonilos por mg de proteína.**

✚ Para la determinación de la capacidad antioxidante del suero de los sujetos de estudio se implementó un sistema basado en la reducción cuantitativa de cobre. La muestra de suero con una capacidad reductora específica puede reducir al cobre de su estado Cu^{++} al Cu^{+} , y formar un complejo colorido con betacouproina, con un rango de absorción máximo entre 480 y 490 nm. El valor de absorbencia que determina la capacidad reductora de la muestra se comparó con la de un estándar de ácido úrico hasta un límite de sensibilidad

de 0.1 μM . Las muestras obtenidas no rebasaron los 15 días de almacenamiento a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y estuvieron siempre libres de partículas insolubles. Una vez puestas a temperatura ambiente muestras y estándares fueron diluidas hasta un rango aproximado de entre 1.5 y 100 μM de equivalentes de estándar. El resultado se reporta entonces en equivalentes de ácido úrico.

Estas evaluaciones se realizaron en la muestra basal, tres meses.

Una vez tomadas las muestras basales y evaluados los resultados se inicio la terapia adyuvante con 100 mg de vitamina C (Clave 2707, lote 09-05-144) cada 24 h después del desayuno y 400 mg de vitamina E (Clave 2715, lote 012-691) cada 24 h después del desayuno, dosis única.

Las dosis de metformina se administraron a requerimiento del paciente así como las dosis de la terapia adyuvante por día, como se muestra en el siguiente esquema:

SEGUIMIENTO CLÍNICO

Los pacientes se citaron de forma mensual o a solicitud del mismo, la evaluación consistió en analizar el estado actual, sintomatología agregada, presión arterial, talla, peso, cintura, cadera, análisis de composición corporal, imc, mg, mg%, mm, at.

Ante síntomas sugestivos de descontrol metabólico, se solicitó glucosa central y se ajustó el tratamiento médico de acuerdo a los niveles séricos de glucosa. En caso de que el paciente requiriera agregar nuevo fármaco para el control de sus niveles de glucosa se excluyó del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresan en promedio \pm desviación estándar. Se realizó un análisis de medidas repetidas para la comparación entre el grupo y porcentajes. Se utilizó en modelo relacionado de T de Student para muestras relacionadas final vs basal, tanto para las variables clínicas y para-clínicas. Se consideró significancia estadística una $P < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto está diseñado de acuerdo a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos estipulados en la **Declaración de Helsinki** de la asociación médica mundial así como en el reglamento de la **Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México**. Reúne las disposiciones comunes de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos es una investigación con riesgo mayor que el mínimo, los pacientes deberán firmar carta de **consentimiento informado**. La cual está basada en la carta formato de la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS. Las medidas de vigilancia y control son las adecuadas para detectar y resolver cualquier eventualidad.

RESULTADOS

Se incluyeron 29 pacientes, se eliminaron 4 pacientes por retiro voluntario, los 25 restantes se incluyeron en el análisis, 20 del sexo femenino y 5 del sexo masculino con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con tiempo de evolución de 2.04 ± 1.94 años, mínimo uno y un máximo de ocho años de diagnóstico, con un rango de siete, figura 1.

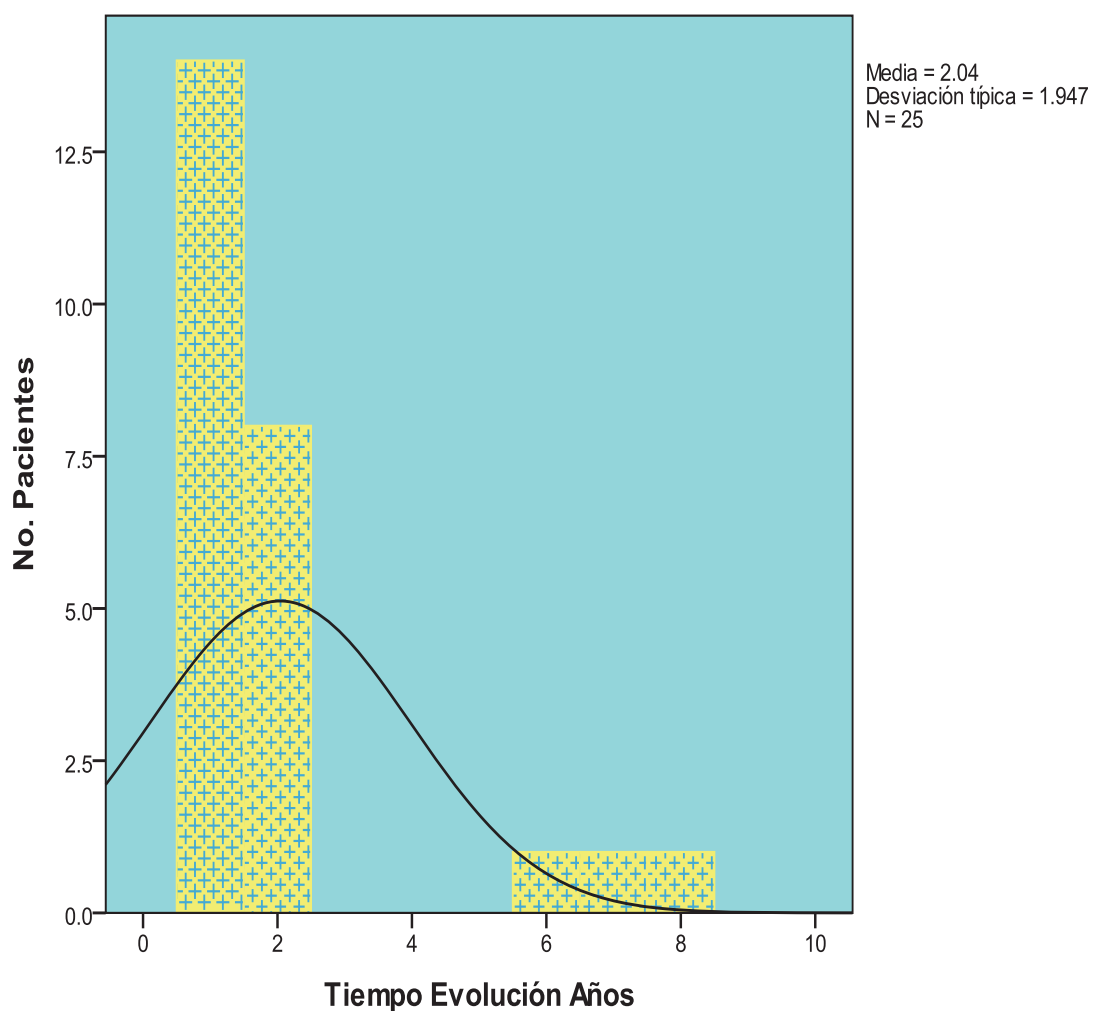


Figura 1. Tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus de la población estudiada.

El promedio de edad fue de 53.28 ± 10.09 , mínimo 34 y máximo 72 años y un rango de 38. El polígono de frecuencias por edad se muestra en la figura número 4.

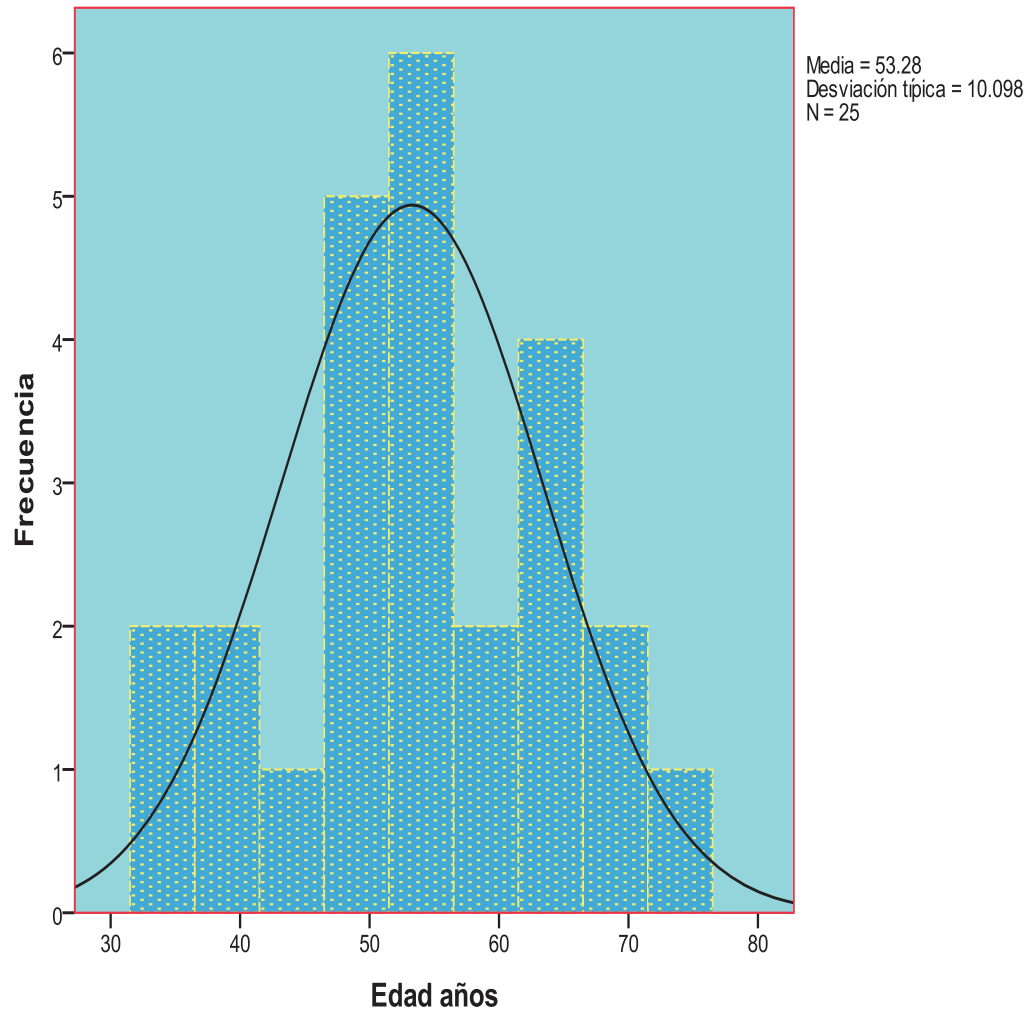


Figura 2. Histograma de frecuencia por edades de la población estudiada.

El estado civil de los pacientes se muestra en la figura número 3. El 84 % (21) de los pacientes eran casados, 2 solteros, un viudo y un divorciado.



Figura 3. Estado civil de los pacientes.

La escolaridad de los pacientes se muestra en la figura número 4, predominaron los pacientes con escolaridad de nivel medio, secundaria 10, preparatoria 4.

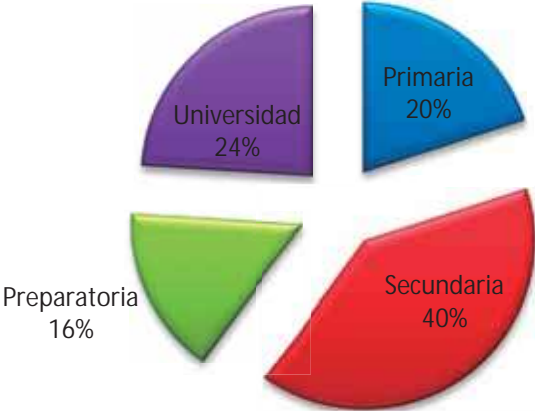


Figura 4. Escolaridad de los pacientes.

Por ocupación 15 pacientes que eran mujeres se dedicaban al hogar y 10 con trabajos remunerados.

Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento farmacológico antidiabético sólo con metformina con una dosis promedio de 1241 ± 587.36 mg, dosis mínima de 425 mg y máxima de 2550 mg, todos ellos pertenecientes a la Unidad de Medicina Familiar No. 80.

Ninguno de los pacientes presentó otras enfermedades crónicas como SIDA, afecciones neoplásicas o cirrosis.

La caracterización clínica de los pacientes al inicio del estudio se muestra en la tabla número I. Se observa que 25% de la población tenían sobrepeso y un 10% tenía obesidad. El 25 % de la población se encontró por arriba de la media en relación a masa grasa tanto en porcentaje como en kilogramos. Los valores de TA representan que un 50% de los pacientes se encontraban con cifras de PAS y PAD por debajo de los límites superiores de TA para pacientes diabéticos.

Tabla I. Características somatométricas y presión arterial de la población al inicio del estudio.

Variable	Mínimo	Máximo	Media $\pm \sigma$	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90
Peso kg	59.7	111.3	76.50 \pm 2.59	62.28	66.45	71.70	84.70	94.16
Talla cm	1.40	1.83	1.57 \pm 0.01	1.50	1.54	1.57	1.60	1.68
Cintura cm	73.00	138.00	100.00 \pm 2.65	82.20	90.00	98.00	109.50	114.40
Cadera cm	81.00	139.00	105.68 \pm 2.61	92.60	97.50	102.00	115.00	126.40
IMC kg/m ²	23.20	46.90	30.75 \pm 1.07	25.52	27.30	29.40	34.35	38.96
MG %	25.50	52.80	38.32 \pm 1.44	26.64	33.10	38.40	43.15	48.54
MG Kg	17.20	58.80	29.77 \pm 1.97	19.10	22.85	27.60	30.70	45.64
MM Kg	37.10	69.60	46.72 \pm 1.41	40.46	41.75	44.20	49.80	58.00
AT kg	27.20	51.00	34.22 \pm 1.04	29.66	30.55	32.40	36.45	42.70
PAS mmHg	100.0	178.00	128.24 \pm 3.58	110.00	120.00	128.00	130.00	164.00
PAD mmHg	60.00	114.00	77.96 \pm 2.11	70.00	70.00	80.00	80.00	90.00

En la tabla número II se presentan las características de control metabólico de la población al inicio del estudio. Se observa que un 60% de los pacientes se encontraron con cifras de glucosa por debajo de 130 mg/dl, valores de HbA1c que nos muestran que el 60% de los pacientes tuvieron menos de 7% lo que nos indica que se encontraban con buen control. El valor de HOMA nos indica que los pacientes efectivamente tienen intolerancia a la glucosa y que tuvieron buen control. El valor de triglicéridos indica que más del 50% de los pacientes tuvieron niveles superiores a 150 mg/dl.

Tabla II. Distribución percentilar de las variables que representan el control metabólico de los pacientes al inicio del estudio.

Variable	Mínimo	Máximo	Media $\pm \sigma$	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90
Glucosa mg/dL	87.00	239.00	121.00 \pm 6.53	98.40	102.50	111.00	127.00	165.60
Urea mg/dL	18.00	43.00	26.94 \pm 1.81	18.80	19.50	27.00	32.00	37.40
Colesterol mg/dL	125.00	257.00	202.68 \pm 6.43	164.00	184.50	195.00	225.00	256.40
Triglicéridos mg/dL	77.00	361.00	188.80 \pm 14.81	107.80	123.00	190.00	236.00	302.40
Insulina μ U/ml	0.22	21.14	8.07 \pm 1.41	1.81	2.41	4.90	15.54	19.65
HOMA (μ U/mL)x(mg/dL)	0.05	6.25	2.32 \pm 0.40	0.54	0.73	1.34	4.61	5.58
HbA1c %	5.30	8.50	6.39 \pm 0.14	5.52	5.80	6.40	6.85	7.28

En la tabla número III se presenta la función renal de los pacientes al inicio del estudio, el 100% de los pacientes se encontraron con niveles séricos de creatinina dentro de límites normales. Un paciente del sexo masculino de 63 años con 69 kg de peso presentó una filtración glomerular calculada de 61 ml/min que lo ubica muy cercano a la estatificación de enfermedad renal crónica, con un nivel de microalbuminuria de 6 mg/dl, además de 2 pacientes con más de 160 ml/min que nos indica hiperfiltración glomerular con índices de microalbuminuria de 16 y 6 mg/dl respectivamente.

Tabla III. Distribución percentilar de las variables bioquímicas que representan la función renal en la población al inicio del estudio.

Variable	Mínimo	Máximo	Media $\pm \sigma$	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90
Creatinina Suero mg/dL	0.5	1.2	0.76 \pm 0.03	0.56	0.60	0.70	0.95	1.04
Creatinina Orina mg/dL	34.00	262.00	99.55 \pm 12.12	38.22	58.00	78.10	135.00	105.00
Proteínas Suero mg/dL	3.33	14.87	7.32 \pm 0.46	5.14	5.97	6.85	8.08	10.60
Proteínas Orina mg/dL	3.00	316.00	32.84 \pm 15.28	4.00	5.50	8.00	14.50	129.60
Dep. Cr. Calculada MI/min	61.67	188.49	111.22 \pm 6.21	70.88	93.54	107.51	126.19	160.50

En la tabla número IV se presenta el estrés oxidativo en la población al inicio del estudio, representando que la media de carbonilos se encuentra por arriba del valor limítrofe esperado en prácticamente el 75% de los pacientes, además de que el potencial anti-oxidante se encuentra conservado en prácticamente el 100% de los pacientes.

Tabla IV. Variables de estrés oxidativo en la población al inicio del estudio.

Variable	Mínimo	Máximo	Media $\pm \sigma$	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90
Dienos μ mol/l	5.36	27.56	11.30 \pm 1.18	5.52	6.83	8.88	16.66	19.98
Carbonilos nmol/mg	0.75	3.27	1.65 \pm 0.24	0.75	0.92	1.60	2.07	3.17
PAO Eq.a.u.	0.35	1.01	0.59 \pm 0.03	0.38	0.44	0.60	0.70	0.80

Los cambios en las variables clínicas (somatométricas) se muestra en la tabla número V, se observó una disminución significativa en las variables cintura, IMC, masa magra, masa magra kg, agua total.

Tabla V. Efecto del tratamiento en las variables clínicas y somatométricas.

Variables	Basal Media± EE	Tres Meses Media± EE	95% IC	t	Sig.
Peso Cm	76.50±2.59	75.49±2.58	-.074 ; 2.08	1.92	0.067
Cintura Cm	100.00±2.65	98.40±2.38	.185 ; 3.01	2.33	0.028*
Cadera Cm	105.68±2.61	105.16±2.19	-1.28 ; 2.32	0.59	0.557
IMC Kg/m²	30.75±1.07	30.30±1.02	.032 ; 0.86	2.22	0.036*
MG %	38.32±1.44	38.92±1.29	-1.86 ; 0.66	-0.997	0.338
MG kg	29.77±1.97	29.74±1.82	-1.10 ; 1.17	0.065	0.949
MM kg	46.72±1.41	45.75±1.47	0.22 ; 1.70	2.70	0.012*
AT kg	34.22±1.04	33.48±1.08	0.20 ; 1.27	2.84	0.009*
PAS mmHg	128.24±3.58	121.20±2.53	-.68 ; 14.76	1.88	0.072
PAD mmHg	77.96±2.11	80.12±2.10	-6.36 ; 2.04	-1.06	0.300

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

En la tabla número VI se muestran los cambios observados en variables de control glucémico y metabólico disminuyendo la glucosa sérica de forma significativa.

Tabla VI. Efecto del tratamiento sobre las variables bioquímicas que representan control glucémico y metabólico.

Variables	Basal Media± EE	Tres Meses Media± EE	95% IC	t	Sig.
Glucosa Mg/dL	121.00±6.53	108.80±3.45	2.206 ; 22.19	2.52	0.019*
HbA1c %	6.40±0.14	6.36±0.16	-.16 ; .23	0.386	0.703
Insulina µU/mL	8.16±1.66	7.28±1.67	-3.13 ; 4.88	.459	0.652
HOMA (µU/mL)x(mg/dL)	2.39±0.48	1.96±0.43	-.74 ; 1.60	0.769	0.452
Colesterol mg/dL	202.68±6.43	202.48±7.47	-8.57 ; 8.97	.047	0.963
Triglicéridos mg/dL	188.80±14.81	207.36±16.09	-54.07 ; 16.95	-1.07	0.292

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

En la tabla número VII se presentan los cambios observados en la función renal, la creatinina en orina disminuyó en forma significativa mientras que la creatinina en sangre no presentó cambio.

Tabla VII. Efecto del tratamiento sobre las variables que representan la función renal.

Variables	Basal Media± EE	Tres Meses Media± EE	95% IC	t	Sig.
Cr. Orina mg/dia	98.95±12.62	59.04±6.25	11.77 ; 68.03	2.93	0.007*
Cr. Suero mg/dL	0.76±0.03	0.71±0.04	-0.02 ; .11	1.23	0.229
Proteínas Suero mg/dL	7.30±0.53	6.80±0.73	-1.44 ; 2.43	0.533	0.599
Microalbuminuria mg/dL	34.04±15.88	21.92±9.27	-13.81 ; 38.06	0.967	0.344
Urea mg/dL	27.70±2.65	29.10±2.05	-6.47 ; 3.67	-0.624	0.548
Dep. Creatinina Calculada mL/min	111.22±6.21	112.73±6.39	-12.09 ; 9.08	-0.294	0.772

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

El efecto del tratamiento sobre el estrés oxidativo se muestra en la tabla VIII, se observó una disminución significativa de los dienos conjugados y un aumento en el PAO.

Tabla VIII. Efecto del tratamiento sobre las variables que representan el estrés oxidativo.

Variables	Basal Media± EE	Tres Meses Media± EE	95% IC	t	Sig.
Dienos µmol/L	11.30±1.18	6.92±0.688	2.04 ; 6.70	3.88	0.001*
Carbonilos Nmol/mg	1.65±0.24	1.34±0.12	-0.36 ; 0.98	1.04	0.324
PAO Eq.a.u.	0.57±0.03	0.69±0.02	-0.20 ; -0.02	-2.57	0.017*

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

DISCUSIÓN

En la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 existe una elevación sostenida de ácidos grasos libres, este hecho induce estrés oxidativo ocasionando pérdida de sensibilidad a la insulina inducida por glucosa, sin embargo este hecho es probablemente resultado tanto de vías dependientes como de independientes de estrés oxidativo. El uso de antioxidantes podría verse reflejado en una disminución del grado de estrés oxidativo.

Al evaluar el efecto que tenía la adición de antioxidantes sobre el control glucémico de estos pacientes, se observó que al inicio presentaban cifras de glucemia por debajo de límites normales altos y con niveles de HbA1c con una media de 6.39 %, estatificándolos como diabéticos incipientes, revelando a los tres meses una disminución en la cifra media de glucosa con una significancia estadística relevante.

La HbA1c, variable que se esperaba un cambio de acuerdo a la hipótesis del proyecto, no presenta cambios estadísticamente significativos, sin embargo si hubo una disminución aritmética; para determinar el impacto sería necesario evaluar a esta cohorte de pacientes a largo plazo. Además es importante comentar que no podrá descartarse la posibilidad de interferencia de los antioxidantes en la determinación de la glucosa a través del ensayo con la enzima glucosa oxidasa.

En el control metabólico de estos pacientes resalta la significancia estadística para la creatinina en orina, que nos indica la mejora sobre la función renal, aclarando que en el resto de las variables que observó una tendencia a la mejoría de sus cifras de control, entre ellas colesterol, creatinina en suero, proteínas en suero, microalbuminuria, albúmina en orina.

El efecto de la terapia suplementada sobre las variables clínicas y somatométricas, demostró una mejora significativa en cintura, índice de masa corporal, masa magra, agua total. Es relevante la significancia estadística sobre la masa magra y el agua corporal total que nos indica probablemente se trate de una reorganización corporal de tejido graso; además resalta el hecho de que la vitamina C tiene efectos diuréticos. Es sabido además que la historia natural de la nefropatía diabética tiene

cuatro estadios caracterizándose la etapa uno por hipertrofia e hiperfunción renal, aumento de la velocidad de filtración glomerular en un 20-50%, albuminuria puede o no estar presente. En la etapa dos casi todos los pacientes presentan normoalbuminuria en los primeros cinco años, aumenta la filtración glomerular 20-50% y en control estricto de glucemia desciende la hiperfiltración. La etapa tres ocurre 6-20 años después de la presencia de diabetes, con una velocidad de filtración glomerular mayor que lo normal y comienza a descender con la aparición de proteinuria. En la insuficiencia renal terminal la velocidad de filtración glomerular desciende por el cierre de nefronas.

Existe evidencia de tendencia a la mejoría en peso, cadera, masa grasa, presión arterial sistólica, sin ser estadísticamente significantes sus resultados.

Finalmente, la capacidad antioxidante total tiende a ser superior en los pacientes recibiendo antioxidantes, mejorando su estado general. Es notable la reducción de los dienos conjugados como productos de oxidación de lípidos, lo que podría reflejar en disminución del estrés oxidativo dependiente de ácidos grasos libres.

CONCLUSIONES

1. El uso de vitamina C y E más metformina aumentaron el potencial antioxidante y disminuyeron los dienos conjugados lo que prueba que hubo una disminución del estrés oxidativo.
2. El uso de vitamina C y E más metformina disminuyeron de forma significativa la cintura, el índice de masa corporal, la masa magra y el agua total, mejorando el control clínico de los pacientes.
3. Con el uso de vitamina C y E se pudo observar una disminución aparente de los niveles sérico de glucosa, lo que podría traducirse en una mejora del control glucémico de los pacientes.
4. El uso de vitamina C y E más metformina mejoraron algunos parámetros de la función renal.
5. El uso de vitamin C y E como terapia suplementaria con metformina disminuye el estrés oxidativo pero no modifica los valores de hemoglobina glicosilada, lo que indica una ausencia de correlación entre el estrés oxidativo y la glicación no enzimática de proteínas. Otros factores existentes en la diabetes independientes al estrés oxidativo, como el estado inflamatorio deben estar implicados en la glicosilación de proteínas, lo que demuestra también la complejidad de la reacción de Maillard.

SUGERENCIAS

A los tomadores de decisiones del primer nivel de atención se sugiere aceptar el uso de vitamina C y E en el paciente diabético tipo 2 como terapia suplementada a la metformina.

En base a los resultados obtenidos se sugiere agregar vitamina C y E al manejo del paciente diabético para mejorar su estado metabólico y clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414:782-778
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053
3. Olaiz FG, Rivera DJ, Shamah LT, Rojas R, Villalpando HS, Hernández AM, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006
4. Stern PM, Williams K, González VC, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease?. *Diabetes Care*. 2004; 27(11):2676-2681
5. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Wilson PWF. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1219-1225
6. Vázquez CC, Salinas OS, Moreno VK, Gómez DRA, Rosso JMM, Jiménez VM, et al. Incidencia y factores de riesgo para desarrollo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 e población mexicana previamente normoglucémica. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2003;11(1): 28-33
7. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 24:s33-s43 2001
8. Zhang L, Huamei H, Balschi JA. Metformin and phenformin activate AMP-activated protein kinase in heart by increasing systolic AMP concentration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H457-H466
9. Hernández SC, Wood TL, Leroith D. Development and Tissue-Specific Sulfonylurea Receptor Gene Expression. *Endocrinology*. 1997;138(2):705-711
10. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosentock J, et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately

- controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1226-1232
11. Chiasson JL, Naditch L. The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24(6):989-994
 12. Rosentock J, Hassman DR, Madder RD, Brasinsky SA, Farrel J, Khutoryansky N, et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy. *Diabetes Care*. 2004; 27(6):1265-1270
 13. Aschner P, Kipnes MS, Lucenford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams HDE, et al. Effect of the dipeptyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(12): 2632-2637.
 14. Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. *Diabetes Care*. 2007;30(11): 2767-2772
 15. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. Undécima edición. México:McGraw-Hill; 2006
 16. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(11):2999-3005
 17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329 : 977 –986, 1993
 18. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28 : 103 –117, 1995

19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837 –853, 1998
20. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 : 383-393, 2003
21. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tenill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care*. 2002;25(2):275-278
22. Balamurugan R, Selvaraj N, Bobby z, Sathiyapriya V. Increased glycated hemoglobin level in non-diabetic nephritic children is associated with oxidative stress. *Indian J Physiol Pharmacol*.2007;51(2):153-159
23. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JEB. Diabetes and Advanced Glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1420-1432
24. Tan KCB, Chow WS, Ai VHG, Metz C, Bucala R, Lam KSL. Advanced Glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2002;25(6):1055-1059
25. Ruiz MER, Díaz DE, Cárdenas LM, Argüeles MR, Sánchez CP, Larrea GF, et al. Efectos de los Productos Finales de Glicosilación Avanzada (AGES) en la respuesta vascular de aortas de ratas con síndrome metabólico. 2º Congreso Nacional de Química Médica.
26. Brownlee M. The Pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*. 2005;1615-1625
27. Makita Z, Vlassara H, Cerami A, Bucala R. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. *J Biochem Mol Biol*.1992; 267(8): 5133-5138
28. Miyata T, Inagi R, Asahi K, Yamada Y, Horie K, Sakai H. Generation of protein carbonyls by glycoxidation and lipoxidation reactions with autoxidation products of ascorbic acid and polyunsaturated fatty acid. *FEBS*.1998;437:24-28

29. Uchiyama K, Naito Y, Hasewaga G, Nakamura N, Takahashi J, Yoshikawa T. Astaxanthin protects beta cells against glucose toxicity in diabetic db/db mice. *Maney and Son Ltd.* 2002;7(5):290-293
30. Qujeq D, Habibinudeh M, Daylmatoli H, Reznavi T. Malondialdehyde and carbonyl contents in erythrocytes of streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Diabetes and Metabolism.*2005;13:96-98
31. Halliwell B. Oxygen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis.*1995;54: 505-510
32. Shilton BH, Walton DJ. Sites of glycation of human and horse liver alcohol dehydrogenase in vivo. *J Biol Chem.*1991;266(9): 5587-5592
33. Hipkiss AR, Michaelis J, Syrris P. Non-enzymatic glycosylation of the dipeptide l-carnosine, a potential anti-protein-cross-linking agent. *Biochem Soc Trans.*1995; 371:81-85
34. Soulis T, Cooper ME, Vranes D, Bucala R, Jerums G. Effects of aminoguanidine in preventing experimental diabetic nephropathy are related to the duration of treatment. *Kidney Int.*1996; 50: 627-634
35. Forbes JM, Soulis T, Thallas V, Panagiotopoulos S, Long DM, Vasan S, et al. Renoprotective effects of a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetología.* 2001;44:108-114
36. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhasahi T, Bucala, Liu C, Buenting C, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci.*1997;94: 6474-6479
37. Lo TWC, Westwood ME, McLellan AC, Selwood T, Thornalley PJ. Binding and modification of proteins by methylglyoxal under physiological conditions. A kinetic and mechanistic study with N alpha-acetylarginine, N alpha-acetylcysteine, and N alpha-acetyllysine, and bovine serum albumin. *J Biol Chem.*1994;269(51): 32299-32305
38. Nagaraj RH, Shipanova IN, Faust FM. Protein cross-linking by the Maillard reaction. Isolation, characterization, and in vivo detection of a lysine-lysine cross-link derived from methylglyoxal. *J Biol Chem.*1996;271(32):19338-19345

39. Onorato JM, Jenkins AJ, Thorpe SR, Baynes JW. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation reactions, also inhibits advanced lipoxidation reactions. Mechanism of action of pyridoxamine. *J Biol Chem.*2000; 275(28): 21177-21148
40. Lapolla A, Piarulli F, Sartore G, Ceriello A, Ragazzi E, Reitano R, et al. Advanced Glycation end products and antioxidant status in type 2 diabetic patients with and without peripheral artery disease. *Diabetes care.* 2007;30(3):670-676
41. Natali A, Baldi S, Vittone F, Moscelli E, Caslaro A, Morgantini C, et al. Effects of glucose tolerance on the changes provoked by glucosa ingestión in microvascular function. *Diabetologia.* 2008;51:862-871
42. Tang C, Han P, Oprescu AI, Lee SC, Gyulkhandanyan AV, Chan GNY, et al. Evidence for a role of superoxide generation in glucose-induced beta cell dysfunctions in vivo. *Diabetes.* 2007;56:2722-2731
43. Zitouni K, Nourooz-Zadeh J, Harry D, Kerry SM, Betteridge DJ, Capuccio FP, et al. Race-specific differences in antioxidant enzyme activity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2005;28(7):1698-1703
44. Nakhjavani M, Esteghamati A, Nowroozi S, Asgarini F, Rashidi A, Khalilzadeh O. Type 2 diabetes mellitus duration: an independent predictor of serum malondialdehyde levels. *Singapore Med J.*2010;51(7):582-585
45. Oprescu AI, Bikopoulos G, Naassan A, Allister EM, Tang C, Park E, et al. Free fatty acid-induced reduction in glucose-stimulated insulin secretion. Evidence for a role of oxidative stress in vitro and in vivo. *Diabetes.*2007;56:2927-2937
46. Moore PC, Ugas MA, Hagman DK, Parazzoli SD, Poitout V. Evidence against the involvement of oxidative stress in fatty acid inhibition of insulin secretion. *Diabetes.*2004;53:2610-2616
47. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:2461-2474

48. Pi J, Bai Y, Zhang Q, Wong V, Floering LM, Daniel K, et al. Reactive oxygen species as a signal in glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*. 2007;56:1783-1791
49. Haber CA, Lam TKT, Yu Z, Gupta N, Goh T, Bogdanovic E, et al. N-acetylcysteine and taurine prevent hyperglycemia-induced insulin resistance in vivo: possible role of oxidative stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:744-753
50. Blair AS, Hajduch E, Litherland GJ, Hundal HS. Regulation of glucose transport and glycogen synthesis in L6 muscle cells during oxidative stress. Evidence for cross-talk between the insulin and SAPK2/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem*. 1999;274(51): 36293-36299
51. Tanaka Y, Gleason CE, Tran POT, Harmon JS, Robertson RP. Prevention of glucose toxicity in HIT-T15 cells and Zucker diabetic fatty rats by antioxidants. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96: 10857-10868
52. Upritchard JE, Sutherland WHF, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin e, and vitamin c on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(6):733-738
53. Ogihara T, Asano T, Katagiri H, Sakoda H, Anai M, Shojima N, et al. Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor-kb pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia*. 2004;47:794-805
54. Mayer-Davis EJ, Costacou T, King I, Zaccaro DJ, Bell RA. Plasma and dietary vitamin E in relation to incidence of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2002;25(12):2172-2177
55. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B, Pogue J, Yi Q, Zinman B, et al. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high risk patients with diabetes. *Diabetes care*. 2002;25(11):1919-1927
56. Clares NB, Medina PMM. Efecto de la vitamina E en la estabilidad química de liposomas multilaminares portadores de acetónido de triamcinolona. *Tecnología Farmacéutica*. 81-84

57. Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of renal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes*. 2001;50:1938-1942
58. Farvid MS, Jalali M, Siassi F, Hosseini M. Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(10):2458-2464
59. Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Complicaciones Microvasculares en la diabetes Mellitus tipo 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2004; 12(2): S31-S44.
60. Fernandez G, de Francisco ALM, Rodrigo E, Piñera C, Herráez I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal oculta por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología*. 2002; 22 (2):144-151

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO

MORELIA, MICH. A _____ de _____ del _____.

Por _____ medio _____ de _____ la _____ presente yo _____ Acepto participar en el proyecto de investigación titulado “EFECTO DE LA VITAMINA C Y E EN EL CONTROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON METFORMINA”

El objetivo de este estudio es determinar si la metformina, medicamento con el que se me está tratando la diabetes modifica la evolución de mi enfermedad y retarda las complicaciones al agregar una vitamina del complejo B y suplementos de Vitamina C y E.

Los medicamentos son de uso clínico establecido y de los cuales se ha demostrado su seguridad en pacientes. Los beneficios de participar serán intentar retardar las complicaciones tardías de la diabetes, y se me ha explicado que consiste en una serie de los fenómenos que ocurren en el organismo y producen envejecimiento prematuro de mis arterias y lesiona mis órganos vitales.

Se me ha explicado que mi participación en el estudio consistirá en agregar a mi tratamiento habitual que es la metformina 3 tabletas de complejo B y complementarla con vitaminas C y E ambas cosas ó bien una tableta de complejo B solamente. El tratamiento que se me asignará será seleccionado al azar y he acepto tomar el que se me asigne .

Así mismo permitiré que se me realicen tomas de sangre venosa para realizar los exámenes de laboratorio al inicio y cada tres meses hasta completar 9 meses de estudio.

Se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos como son la formación de hematomas por la extracción de sangre , el inconveniente de acudir a las 7 de la mañana en ayuno para mis análisis y las ligeras incomodidades que esto me ocasione. Se me ha hecho saber los posibles efectos secundarios de la ingesta de metformina y la adición de los suplementos y de los beneficios de participar en el estudio. He tenido la oportunidad de leer a mi entera satisfacción el protocolo de estudio y se me resolvieron todas las dudas al respecto.

He sido informado que puedo retirarme del estudio, si así lo decido, sin que ello afecte los servicios que recibo del IMSS y se me ha asegurado que la información que yo aporte es confidencial.

Nombre y firma del paciente.

Investigador

Responsable: _____

Números telefónicos al cual puede comunicarse en caso de emergencia, dudas ó preguntas relacionadas con el estudio: _____

Testigo

Testigo