

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

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

TESIS QUE PRESENTA
LESLIE DANIELA GASCA LOPEZ
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

EFFECTO DE LA VITAMINA C, E Y PIRIDOXINA EN EL CONTROL DEL
ESTRÉS OXIDATIVO EN EL PACIENTE DIABETICO TIPO 2 TRATADO
CON METFORMINA

TUTORA:
OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ
MAESTRO EN CIENCIAS EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA
COORDINADORA DE INVESTIGACION EN SALUD MICHOACÁN

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

ASESOR ESTADISTICO:
MAT. CARLOS GOMEZ ALONSO

MORELIA MICHOACÁN, MÉXICO 2013.



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 27/08/2010

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, E Y PIRIDOXINA EN EL CONTROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO DEL PACIENTE DIABÉTICO

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-2010-1602-15

Atentamente

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

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



EFFECTO DE LA VITAMINA C, E Y PIRIDOXINA EN EL CONTROL DEL
ESTRÉS OXIDATIVO EN EL PACIENTE DIABETICO TIPO 2 TRATADO CON
METFORMINA

TESIS QUE PRESENTA
LESLIE DANIELA GASCA LOPEZ
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR.

DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ

COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD MICHOACÁN

DR. LUIS ESTRADA SALAZAR

COORDINADOR DELEGACIONAL DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. AIDA MENDIETA FERNANDEZ
COORDINADORA CLINICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMF80

DRA. PAULA CHACÓN VALLADARES
PROFESORA TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA FAMILIAR



EFFECTO DE LA VITAMINA C, E Y PIRIDOXINA EN EL CONTROL DEL
ESTRÉS OXIDATIVO EN EL PACIENTE DIABETICO TIPO 2 TRATADO CON
METFORMINA

TESIS QUE PRESENTA
LESLIE DANIELA GASCA LOPEZ
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR.

DR. VICTOR MANUEL FARIÁS RODRÍGUEZ

COORDINADOR DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHAVEZ" DE LA 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" DE LA
UNIVERSIDAD MIHOACANA 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.

TUTORA:

DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ.

MAESTRA EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD MICHOACÁN.

COTUTOR:

DR. RAFAEL MEDINA NAVARRO.

DOCTOR EN CIENCIAS.

INVESTIGADOR TITULAR "A".

ENCARGADO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN.

ASESOR ESTADÍSTICO

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.

El presente trabajo de investigación se presentó en:

- XII Jornadas de Medicina Familiar y Químicos, llevadas a cabo el 02 de diciembre 2011.
- XIII Jornadas de Medicina Familiar, llevadas a cabo el 30 de noviembre 2012, obteniendo el primer lugar en concurso de cartel.

AGRADECIMIENTOS

- 1.- Dra. Oliva Mejía Rodríguez. Gracias por darme todo su apoyo en esta parte tan importante de mi formación médica y llevarme de la mano en este interminable mundo de la investigación, gracias por compartir todo ese conocimiento conmigo.
- 2.- Dr. Rafael Medina Navarro. Gracias por brindarme todas las facilidades para poder pertenecer a este equipo de trabajo y por darme su confianza.
- 3.- Mat. Carlos Gómez Alonso. Por mostrar paciencia y disponibilidad en una parte tan difícil de entender para mí como lo es la estadística.
- 4.- Dr. Benigno Figueroa Nuñez. Por brindarme su apoyo y por la oportunidad de trabajar a su lado.
- 5.- A todo el equipo de Químicos de laboratorio. Porque a pesar del trabajo extra que representaba nuestra investigación siempre estuvieron dispuestos a ayudarnos.
- 6.- Al Dr. Paco y la Dra. Eréndira. Por brindarme su apoyo en todo momento.
- 7.- A todos aquellos con los que recorrí este camino para alcanzar la meta: Brisa, Viri, Yesi, Charis Sandy, Marysol, Paloma, Lidia, Mireya, Sidharta, Alex, Yezam, Jair,

DEDICATORIA

1.- A mi madre por todos las dificultades que ha podido superar durante tantos años, siempre preocupada por darme todo lo que estuvo a su alcance incluyendo mi arma para enfrentarme a la vida, esta carrera tan larga y aunque no soy muy expresiva va para ti con mucho cariño.

2.- A mi papá que desde el cielo, sé que siempre ha estado interviniendo de alguna manera para que todos mis sueños se leven a cabo, un beso papá.

3.- A ti Juan que ya hemos pasado tantos años juntos por soportar el cansancio, las desveladas, el mal humor, este es solo uno de los muchos logros que compartiremos durante todas nuestras vidas y el inicio de algo nuevo.

4.- A mis sobrinos y a mi hermana que los quiero con todo mi corazón.

ÍNDICE

Contenido	Página
I. Índice.....	1
II. Resumen.....	2
III. Abstract.....	3
IV. Abreviaturas y glosario.....	4
V. Relación de tablas.....	8
VI. Introducción.....	9
VII. Antecedentes.....	10
VIII. Planteamiento del problema.....	24
IX. Justificación.....	26
X. Hipótesis y objetivos.....	27
XI. Material y métodos.....	28
XII. Resultados.....	45
XIII. Discusión.....	54
XIV. Conclusiones.....	59
XV. Sugerencias.....	60
XVI. Referencias.....	61
XVII. Anexos.....	69

Total de páginas:74

II. RESUMEN

EFFECTO DE LA VITAMINA C, E Y PIRIDOXINA EN EL CONTROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL PACIENTE DIABETICO TIPO 2 TRATADO CON METFORMINA

Antecedentes. La diabetes es una enfermedad con alta prevalencia. Para evitar la aparición de complicaciones es necesario mantener un control estricto en estos pacientes. Existen sustancias antioxidantes como la vitamina C, E y Piridoxina que pueden ser empleadas para bloquear los efectos negativos del estrés oxidativo

Objetivos. Determinar el efecto de la Vitamina C, E y Piridoxina en el estrés oxidativo en el paciente con Dm2 tratado con metformina.

Material y Métodos. Ensayo clínico abierto, incluyó 26 pacientes diabéticos, ambos sexos, con rango de edades 30-78 años, menos de 10 años de evolución de diabetes, bajo monoterapia con metformina. Realizándose evaluaciones basales y a los tres meses: TA, talla, composición corporal mediante impedanciometría (AT MG MM), pruebas bioquímicas: glucosa, colesterol, triglicéridos, creatinina, dienos conjugados, hemoglobina glucosilada, insulina. El análisis estadístico se realizó mediante prueba T para muestras relacionadas.

Resultados. La comparación final vs basal mostró reducción significativa en Masa Magra 48.70 ± 1.90 vs 47.63 ± 1.68 ($p= 0.037$); Agua Total 35.69 ± 1.38 vs 34.88 ± 1.23 ($p=0.029$); HOMA 2.15 ± 0.48 vs 1.42 ± 0.285 ($p=0.040$); creatinina sérica 0.815 ± 0.38 ($p=0.013$); depuración de creatinina 100.07 ± 24.3 vs 107.89 ± 32.4 ($p=0.023$); creatinina en orina 84.80 ± 11.04 vs 65.36 ± 7.97 ($p=0.011$); Dienos Conjugados 0.345 ± 0.35 vs 0.179 ± 0.16 ($p= 0.000$); Potencial Antioxidante 0.636 ± 0.43 vs 0.758 ± 0.25 ($p=0.035$).

Conclusiones. La terapia suplementada con las vitaminas C, E y piridoxina 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, E, Piridoxina

III. ABSTRACT

EFFECT OF VITAMIN C, E AND PYRIDOXINE ON OXIDATIVE STRESS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS IN TREATMENT WITH METFORMIN

Background. Diabetes is a disease with high prevalence. To prevent complications is necessary to maintain strict control in these patients. There antioxidants such as vitamins C, E and pyridoxine that can be employed to block the adverse effects of the oxidative stress.

Objectives. To determine the effect of vitamin C, E and pyridoxine on oxidative stress in type 2 diabetic patients in treatment with metformin.

Material and Methods. Open clinical trial, 26 diabetic patients, both sexes, age range 30-78 years old, less than 10-year history of diabetes, under metformin monotherapy. Performing evaluations at baseline and three months: TA, height, body composition by bioelectrical impedance analysis (MG, AT, MM), biochemical tests: glucose, cholesterol, triglycerides, creatinine, conjugated dienes, glycosylated hemoglobin, insulin. Statistical analysis was performed using T test for related samples.

Results. The final comparison vs baseline showed significant reduction in lean mass 48.70 ± 1.90 vs 47.63 ± 1.68 ($p=0.037$); Total Water 35.69 ± 1.38 vs 34.88 ± 1.23 ($p=0.029$); HOMA 2.15 ± 0.48 vs 1.42 ± 0.285 ($p=0.040$); serum creatinine 0.815 ± 0.38 ($p=0.013$); creatinine clearance 100.07 ± 24.3 vs 107.897 ± 32.4 ($p=0.023$); urine creatinine 84.80 ± 11.04 vs 65.36 ± 7.97 ($p=0.011$); conjugated dienes 0.345 ± 0.35 vs 0.179 ± 0.16 ($p=0.000$); Antioxidant Potential 0.636 ± 0.43 vs 0.758 ± 0.25 ($p=0.035$).

Conclusions. Therapy supplemented with vitamin C, E and pyridoxine in patients with type 2 diabetes treated with metformin decreases oxidative stress and modifies some metabolic control variables.

Keywords: Oxidative stress, type 2 diabetes, Vitamin C, E, Pyridoxine.

IV. ABREVIATURAS UTILIZADAS

- ADA: Asociación Americana de Diabetes
- AGEs: Productos Finales de Glicosilación avanzada
- ACT: Agua total
- ATP: Trifosfato de Adenosina
- CML: Carboxi-metil-lisina
- CTG: Curva de Tolerancia a la Glucosa
- DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- DNPH: Dinitrofenilhidrazina
- DPP: Programa de Prevención de Diabetes
- DPP-IV: Dipeptidil peptidasa IV
- ELISA: Método Inmunoenzimático,
- FDA: Food and Drug Administration
- FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular
- GBA: Glucemia basal alterada
- GIP: Polipéptido Inhibidor Gástrico
- HAS: Hipertensión Arterial Sistémica
- HbA1c: Hemoglobina glucosilada
- HDL: Colesterol de Alta Densidad
- HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance
- IMC: Índice de Masa Corporal
- ITG: Intolerancia a la glucosa
- LDL: Colesterol de baja Densidad

- MDA: Malondialdehído
- MG: Masa grasa
- MM: masa magra.
- MNT: Terapia nutricional médica , (medical nutrition therapy)
- ORAC: Capacidad antioxidante total (Método Fluorometría , ORAC Oxygen Radical Absorption Capacity)
- PPAR- γ : Receptor Activado por el Proliferador de Peroxisomas gamma [*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*]
- RIA: Radioinmunoanálisis
- SC: Subcutánea
- TA: Tensión Arterial
- TBA: Acido tiobarbitúrico
- TBARS: Productos Reactivos al Ácido Tiobarbitúrico
- UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes

GLOSARIO

- **Control glucémico:** niveles de HbA1c entre <7%, glucosa sanguínea en ayuno de 70-130 mg/dl, cuando la glucemia es inferior a este umbral se trataba 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.
- **Control metabólico:** mantener los cifras estandarizadas de glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, examen general de orina, dienos conjugados y HbA1c.

- **Dienos conjugados:** Son productos tempranos de la lipo-peroxidación de ácidos grasos por especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno.
- **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.
- **Glicosilación no enzimática de proteínas (reacción de Maillard):** 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.
- **Grupos carbonilos:** Son productos del ataque de las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno sobre las proteínas.
- **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.
- **Potencial antioxidante:** capacidad antioxidante de las moléculas biológicas ligadas a su capacidad de oxido-reducción.

- **Productos Avanzados de Glicosilación:** 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.

V. RELACIÓN DE TABLAS

Tabla I.	Características somatométricas y presión arterial de la población al inicio del estudio.....	46
Tabla II.	Distribución percentilar de las variables que representan el control metabólico y glucémico al inicio del estudio.....	47
Tabla III.	Distribución percentilar de las variables bioquímicas que representan la función renal en la población al inicio del estudio.....	48
Tabla IV.	Variables del estrés oxidativo 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 que representan el 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.....	53

VI. INTRODUCCIÓN

Existen muchos factores de riesgo implicados en el desarrollo de diabetes mellitus, la falta de ejercicio, la herencia, una inadecuada alimentación, sobrepeso, obesidad, cambios socioeconómicos son algunas de las causas que han permitido que se

presente esta enfermedad. Por lo cual cada vez es más frecuente encontrar pacientes diabéticos a menor edad, lo que genera a su vez que los pacientes permanezcan en contacto más tiempo con los efectos de la hiperglucemia.

Esta enfermedad por ser de evolución crónica genera complicaciones que derivan en altos costos para la salud pública, cambios en la vida del paciente y en su entorno.

La fisiopatología de las complicaciones nos indican que estas pueden aparecer por diversas vías, una de ellas el estrés oxidativo, que a través de la compleja reacción de Maillard, permite que se presenten estas complicaciones, lo anterior ha servido para que se realicen investigaciones usando antioxidantes en animales, pero que resultan ser tóxicos para el ser humano, se ha estudiado que algunos fármacos ya conocidos, pueden ser usados como antioxidantes, entre ellos la vitamina C, E y Piridoxina, de las cuales se tiene amplio conocimiento acerca de su farmacocinética y farmacodinamia.

Decidimos realizar la presente investigación, debido a que se carece de estudios realizados en humanos con el uso de estos tres medicamentos para disminuir el estrés oxidativo en el paciente diabético.

El propósito de nuestra investigación es demostrar que el uso de la vitamina C, E y Piridoxina aunado al tratamiento habitual en esos pacientes es útil para disminuir el estrés oxidativo y por consecuencia disminuir el riesgo de presentar complicaciones.

VII. ANTECEDENTES

En todo el mundo existen alrededor de 143 millones de personas que padecen diabetes mellitus y se prevee que para el año 2025 existan 300 millones. En México se estima que existen 2.8 millones de adultos diabéticos, 820 mil personas que la padecen y lo desconocen, este hecho impide a los individuos buscar tratamiento. La

más alta prevalencia es entre individuos de 70 a 79 años de edad y la más baja de 20 a 39 años de edad. La prevalencia de la enfermedad en México fue mayor en mujeres que hombres. Michoacán ocupa el lugar número 26 a nivel nacional entre todos los estados en cuanto a prevalencia de diabetes mellitus con un 6.2%. En México, la mortalidad por este padecimiento y por sus complicaciones, se ha incrementado considerablemente en los últimos años.⁽¹⁾

El hecho de que los pacientes desconozcan que son portadores de la enfermedad y los que ya lo saben presentan un mal control aumenta la incidencia de complicaciones, las principales de estas son la retinopatía que progresivamente ocasiona ceguera, nefropatía conduce a insuficiencia renal, vasculopatía periférica que ocasiona cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y pie diabético, lo que estos padecimientos ocasionan en una reducción en la calidad de vida de los pacientes, a la vez que generan altos costos debido a incapacidad, procedimientos y tratamientos requeridos.⁽²⁾

Estudios internacionales multi-céntricos, prospectivos para el estudio de la diabetes como el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes), el DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) que han demostrado que una reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) reduce la mortalidad general por diabetes y reduce significativamente la frecuencia de complicaciones. Sin embargo, las reacciones de glicación cuyo indicador más conocido en la HbA1c son tan complejas que su inhibición ha resultado también difícil y complicada.^(3,4)

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. 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⁽⁵⁻⁶⁾. Los niveles de AGEs se encuentran elevados de dos a tres

veces en individuos con diabetes. 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 ⁽⁷⁾.

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 alfa-dicarbonílicos 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. 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 los 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 ⁽⁸⁾.

Fisiopatología Diabetes Mellitus 2

La historia natural de la DM, ha sido bien descrita. La hipersecreción de insulina juega un rol importante en la progresión de la falla de la célula beta. En el hígado la resistencia a la insulina es manifestada por una sobreproducción de glucosa durante el estado basal a pesar del estado de hiperinsulinemia y una deficiencia de la supresión de la producción hepática de glucosa en respuesta a la insulina. En el músculo, la resistencia a la insulina es manifestada por deficiencia de la captura de la glucosa seguida de la ingestión de carbohidratos resultando una hiperglucemia posprandial. Otro de los factores importantes para la patogénesis de la Diabetes es el defecto de las incretinas, la habilidad del riñón diabético que parece reabsorber glucosa y la presencia de resultados que sugieren que el cerebro y otros órganos en el cuerpo pueden ser resistentes a la insulina ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Criterios Diagnósticos

La Asociación Americana de Diabetes en su consenso del año 2012 comenta los criterios diagnósticos para DM2 basados en:

- 1.- Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$.
- 2.- Glucosa en ayuno $\geq 126\text{mg/dl}$.
- 3.- Niveles de glucosa $\geq 200\text{mg/dl}$ 2 hrs poscarga de 75gr de glucosa en prueba de tolerancia a la glucosa.
- 4.- Pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia con niveles de glucosa $\geq 200\text{mg/dl}$.

De los criterios 1-3 deben ser repetidos para poder hacer diagnóstico.

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; pacientes con niveles a las 2 horas de la CTG entre 140-199 mg/dl.

Parece evidente la necesidad de la búsqueda de nuevos casos entre las personas de alto riesgo: tanto la glucemia en ayunas como la CTG 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 (HAS). Síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans ⁽¹¹⁾.

En ambos casos GBA e ITG se confiere un riesgo elevado de padecer diabetes y también poseen un riesgo cardiovascular aumentado que es mayor en el caso de ITG. Se ha demostrado que las modificaciones en el estilo de vida reducen estos riesgos. Estos beneficios también se han demostrado con el uso de fármacos aunque en menor medida que con los cambios en el estilo de vida. Por tanto el objetivo de estos pacientes es conseguir pérdidas moderadas de peso corporal y realización de actividad física ⁽¹²⁾.

CRITERIOS DE CONTROL PARA LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

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 HAS, la dislipemia y la obesidad.

Se deben buscar los siguientes objetivos terapéuticos en los pacientes diabéticos: ⁽¹³⁾

- 1.- La HbA1c (%) debajo de 7.
- 2.- Glucemia basal entre 70-130.

- 3.- Glicemia postprandial <180
- 4.- LDL (mg/dl) <100, HDL (mg/dl) >50.
- 5.- Presión arterial (mmHg) <130/80.
- 6.- Peso (IMC=kg/m²) <25.
- 7.- Cintura (cm <90 Hombres; <80 Mujeres)

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 ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Manejo Terapéutico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Sulfonilureas

Los secretagogos de insulina estimulan la secreción de ésta a través de la interacción con el canal del potasio sensible a trifosfato de adenosina (ATP) de la célula beta. Estos fármacos son más eficaces en los diabéticos de tipo 2 de comienzo relativamente reciente (menos de cinco años), que tienen una producción endógena residual de insulina y tendencia a la obesidad. Las sulfonilureas reducen tanto la glucosa en ayunas como la posprandial, y el tratamiento se debe iniciar con

dosis bajas, aumentándolo a intervalos de una a dos semanas con base en la autovigilancia. En general, las sulfonilureas aumentan la insulina de manera inmediata y por tanto deben tomarse poco antes de las comidas; con el tratamiento crónico, la liberación de insulina es más prolongada. La glimepirida y la glipizida se pueden administrar en una sola dosis al día y se les prefiere en vez de la gliburida. Los secretagogos de insulina se toleran bien en general; sin embargo, todos ellos tienen el potencial de provocar hipoglucemia profunda y persistente, en especial en ancianos. La hipoglucemia suele estar relacionada con retraso en las comidas, aumento de la toma de alimentos, ingestión de alcohol o insuficiencia renal. Gran parte de las sulfonilureas se metabolizan en el hígado (algunas activas) a compuestos que se eliminan por el riñón. Por tanto, no es aconsejable su empleo en pacientes con disfunción hepática o renal importante. El aumento de peso, un efecto secundario del tratamiento con sulfonilureas, es el resultado del incremento de las concentraciones de insulina y del mejor control glucémico ^(16,17).

Biguanidas

La metformina es representativa de esta clase de fármacos que son las biguanidas. Reduce la producción hepática de glucosa a través de un mecanismo no determinado y puede mejorar ligeramente la utilización periférica de ese azúcar. Reduce asimismo la glucosa plasmática y la insulina en ayunas, mejora el perfil lipídico y promueve una discreta pérdida de peso. Dado su comienzo de acción relativamente lento y los síntomas digestivos que se producen con las dosis superiores, se debe ir incrementando. El principal efecto tóxico de la metformina, la acidosis metabólica, se puede evitar seleccionando cuidadosamente a los pacientes. La metformina no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal [creatinina sérica >1.5 mg/100 ml en varones o >1.4 mg/100 ml en mujeres, cualquier forma de acidosis, insuficiencia cardiaca congestiva, hepatopatía o hipoxia grave ⁽¹⁸⁾.

Los inhibidores de la glucosidasa alfa (acarbosea y miglitol)

Reducen la hiperglucemia posprandial retrasando la absorción de glucosa; no afectan a la utilización de glucosa ni a la secreción de insulina. Estos fármacos, tomados inmediatamente antes de cada comida, reducen la absorción de glucosa inhibiendo la enzima que desdobla los oligosacáridos en azúcares simples en la luz intestinal. Los principales efectos secundarios (diarrea, flatulencia, distensión abdominal) están relacionados con el aumento de la llegada de oligosacáridos al intestino grueso y se pueden disminuir hasta cierto punto con un incremento gradual de la dosis. Estos agentes no se deben utilizar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia o una creatinina sérica superior a 2.0 mg/dL. Este grupo de fármacos no es tan potente como los demás para disminuir la HbA1c pero es única para disminuir la elevación de la glucemia posprandial, incluso en los diabéticos de tipo 1 ⁽¹⁹⁾.

Tiazolidinedionas

(Glitazonas: rosiglitazona, pioglitazona) Las tiazolidinedionas reducen la resistencia a la insulina. Estos fármacos se fijan al receptor nuclear PPAR- γ (receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma [*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*]). El receptor PPAR- γ se encuentra a sus máximas concentraciones en los adipocitos, pero se expresa a concentraciones más bajas en muchos otros tejidos. Los agonistas de este receptor regulan muy diversos genes, estimulan la diferenciación de adipocitos, aminoran la acumulación de grasa en hígado y al parecer disminuyen de manera indirecta la resistencia a la insulina al estimular el almacenamiento de ácidos grasos y quizá al aumentar los niveles de adiponectina). Las tiazolidinedionas estimulan una redistribución de grasa, de sitios centrales a los periféricos. Las concentraciones de insulina circulante disminuyen cuando se administran tiazolidinedionas, lo que indica reducción de la resistencia a esa hormona. En la actualidad hay dos comercializadas: pioglitazona y rosiglitazona. ⁽²⁰⁾.

Análogos del GLPL-1

Las "incretinas" amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Se distribuyen ya o están en fase de refinamiento agentes que actúan como agonistas de GLP-1 o intensifican la actividad de GLP-1 endógena. Un análogo de GLP-1 es la exenatida, versión sintética de un péptido detectado originalmente en la saliva del monstruo de Gila (exendina 4). A diferencia de GLP-1 nativo que tiene una semivida menor de 5 min, las diferencias en la secuencia de aminoácidos de la exenatida la tornan resistente a la enzima que degrada GLP-1 (dipeptidil peptidasa IV o DPP-IV). De este modo, la exenatida tiene una acción prolongada similar a GLP-1, al unirse a los receptores de GLP-1 que están en los islotes pancreáticos, vías gastrointestinales y el encéfalo. La exenatida intensifica la secreción de insulina estimulada por glucosa, suprime el glucagon y lentifica el vaciamiento gástrico. Dicho producto no estimula el incremento ponderal; de hecho, muchos pacientes presentan adelgazamiento moderado. Al parecer, los agonistas de GLP-1 también son anorexígenos. Las disminuciones en HbA1c con dichos productos son pequeñas en comparación con las generadas por algunos agentes orales. Los principales efectos adversos son náusea, vómito y diarrea; algunos individuos que reciben secretagogos de insulina pudieran necesitar la disminución de sus dosis para evitar la hipoglucemia ⁽²¹⁾.

Inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa IV

Sitagliptina, Vidagliptina. 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 glucagon, retrasando el vaciamiento gástrico e incrementando la saciedad. 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 ⁽²²⁾.

Insulinas

Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial en la diabetes de tipo 2, la aversión del médico y del paciente suele retrasar el comienzo de la insulino terapia, pero con ella mejoran el control de la glucosa y el bienestar del enfermo. 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. ⁽²³⁾

GLICACIÓN NO ENZIMÁTICA DE LAS PROTEÍNAS EN SU INTERACCIÓN CON LA MOLÉCULA DE GLUCOSA

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 ^(24, 25).

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. 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 ⁽²⁶⁾.

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. 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 ⁽²⁷⁾. Los niveles de AGEs se encuentran elevados de dos a tres veces en individuos con diabetes. 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 ⁽²⁸⁻²⁹⁾.

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. 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. ⁽³⁰⁾

Competir 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 aldehídos y con hipoclorito. En este sentido también aminoguanidina y metformina podrían actuar a este nivel. ⁽³¹⁾

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. 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, 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 humanos 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. Sin embargo su toxicidad ha obligado a buscar alternativas en otros compuestos características químicas similares como la metformina. ^(32,33)

Intervención directa con compuestos dicarbonilos (glioxal, metil-glioxal, 3-desoxisonas).

Existe evidencia abundante de que esta clase de compuestos derivados tanto de la vía de Hodge como de las vías alternas. Se ha comprobado que 3-desoxiglucosona es un dicarbonilo que puede modificar residuos de arginina en las proteínas.

Metilgloxal y gloxal pueden modificar proteínas a través de la reacción de Maillard. 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 en vivo ⁽³⁴⁾.

Evitar la formación de AGEs a partir de productos de Amadori.

Una estrategia original implica el uso de “Amadorinas” o compuestos que bloquean la formación de AGEs a partir de productos de Amadori.

Destacamos aquí la acción de los derivados de la vitamina B6, piridoxina y piridoxamina. En estudios con piridoxamina reportan una disminución en la severidad de la patología renal diabética inducida por inyecciones repetidas de productos de Amadori y albúmina rica en AGEs. También se demostró que piridoxamina produce una reducción de la concentración de dos marcadores de nefropatía diabética (creatinina y albúmina en orina) en ratas tratadas con estreptozotocina ⁽⁴⁷⁾. Piridoxamina también puede ser un atrapador de carbonilos derivados de peroxidación. Otros compuestos muy relacionados como la misma piridoxina y el piridoxal presentan características similares y el mismo efecto dado que son precursores hepáticos de piridoxal-fosfato ⁽³⁵⁾.

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 de cataratas. La edad y el estrés oxidativo pueden incrementar la susceptibilidad de las proteínas a la agregación. Un potencial valor terapéutico asociado a entrecruzamientos entre proteínas del cristalino y la formación de cataratas es el N-acetil-cisteína y piridoxina ⁽³⁶⁾.

Evitar o inhibir las reacciones de oxidación y la formación de Especies reactivas de oxígeno 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. 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. El glutathión (GSH) juega un papel central como defensa antioxidante. Por un lado puede reaccionar con peróxidos lipídicos y peróxido de hidrógeno, mientras que actúa también regenerando otros antioxidantes en fase acuosa, como las vitaminas C y E ⁽³⁷⁾.

Importancia 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. ⁽³⁸⁾

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 para 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. 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. 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 ^(39,40).

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 ⁽⁴¹⁾.

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. Durante la inducción experimental de hiperglicemia marcadores del estrés oxidativo se elevan. Por otro lado se demostró que antioxidantes como N-acetilcisteina y taurina previenen la resistencia a la insulina por hiperglicemia en animales de experimentación ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. En estudios *in vitro*, usando una gran variedad de líneas celulares se ha demostrado que concentraciones micro molares de H₂O₂ pueden inhibir el transporte de glucosa ⁽⁴⁵⁾. Indirectamente se ha comprobado que concentraciones de marcadores de lipoperoxidación como MDA (malondialdehido) se ven incrementadas en el suero de individuos normales luego de una comida rica en carbohidratos ⁽⁴⁶⁾. Varios estudios demuestran el posible papel de los antioxidantes para mejorar la utilización de la glucosa (vitamina C, vitamina E) ⁽⁴⁷⁾. Estudios en

animales para evaluar el papel del antioxidante N –acetilcisteína, han comprobado que este proporciona protección a las células pancreáticas de las ratas db/db, y de las ratas diabéticas por aloxana ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

VIII. 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 que 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 en 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 sólida) provocan resistencia a la insulina.

Se conoce una gran variedad de elementos terapéuticos a utilizar en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el presente estudio se basa en la metformina, biguanida que aparte de sus efectos sobre la glucosa, tiene efectos antiglicación, sin embargo hay varias vías por donde se puede producir estrés oxidativo y que la metformina por sí sola no las abarca, siendo de utilidad la vitamina C, E y Piridoxina donde se

bloqueará otra vía de estrés oxidativo para aumentar la respuesta benéfica 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. La 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. Basados en esto nosotros hemos reunido la evidencia de que una combinación terapéutica (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, E y Piridoxina disminuyen el estrés oxidativo en el paciente diabético tipo 2 tratado con metformina?

IX. 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 últimas 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/o metabólico.

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

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.

X. HIPÓTESIS

El uso de vitamina C, E y Piridoxina en combinación con metformina en pacientes diabéticos disminuyen el estrés oxidativo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la Metformina más Vitamina C, E y Piridoxina en el estrés oxidativo en el paciente con DM2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el efecto de la Metformina más Vitamina C, E y Piridoxina en el perfil clínico.
- Determinar el efecto de la Metformina más Vitamina C, E y Piridoxina en el control glucémico.
- Determinar el efecto de la Metformina más Vitamina C, E y Piridoxina en el control metabólico.
- Determinar el efecto de la Metformina más Vitamina C, E y Piridoxina en la función renal.
- Determinar el efecto de la Metformina más Vitamina C, E y Piridoxina en las variables del estrés oxidativo.

XI. MATERIAL Y MÉTODOS

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

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

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron a 26 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, pertenecientes a la Unidad de Medicina Familiar 80 en la Ciudad de Morelia Michoacán que cumplían con los criterios indicados en el presente protocolo y de acuerdo a la selección que se realizó por el equipo médico con base en una historia clínica y entrevistas pormenorizadas. A cada paciente que reunió los criterios de inclusión previo consentimiento informado y realización de historia clínica detallada formaron parte del grupo de estudio para esta investigación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

- a. Pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2.
- b. Edad mayor o igual a 30 años.
- c. Cualquier género.
- d. Tiempo de evolución de la diabetes menor de 10 años.
- e. Pacientes que estén recibiendo tratamiento farmacológico con monoterapia (solo metformina).

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.

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.

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.

DEFINICIÓN DE LA TERAPIA SULEMENTADA.

Denominamos **TERAPIA SUPLEMENTADA** a la complementación de un tratamiento farmacológico probado con un suplemento que coadyuve y potencialice o bien modifique positivamente su efecto final.

BLANCOS ESPECÍFICOS DE LA TERAPIA SUPLEMENTADA.

Etapas tempranas de la reacción de Maillard.

Compuesto: Metformina

Acción en resumen: Proteger a las proteínas actuando a nivel de los grupos aldehído de los azúcares reducidos. La acción de la metformina independientemente de su efecto sobre la resistencia a la insulina.

Vías alternas de formación de AGEs y alfa dicarbonilos en la reacción de Maillard en fase lipídica y sobre la resistencia a la insulina.

Etapas tardías de la reacción de Maillard

Compuesto: Vitamina C.

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

Compuesto: Vitamina E.

Acción: Vitamina liposoluble, su principal función descrita es como antioxidante natural que reacciona con los radicales libres solubles en los lípidos de las membranas, también desempeña una función fisicoquímica en el ordenamiento de las membranas lipídicas, estabilizando las estructuras de membranas. Su absorción es relativamente pobre y va unida a los lípidos de la dieta. Se ha descrito neuropatía que comienzan a partir del daño en la membrana axonal y avanza hacia una axonopatía distal que afecta las fibras mielinizadas de gran calibre.

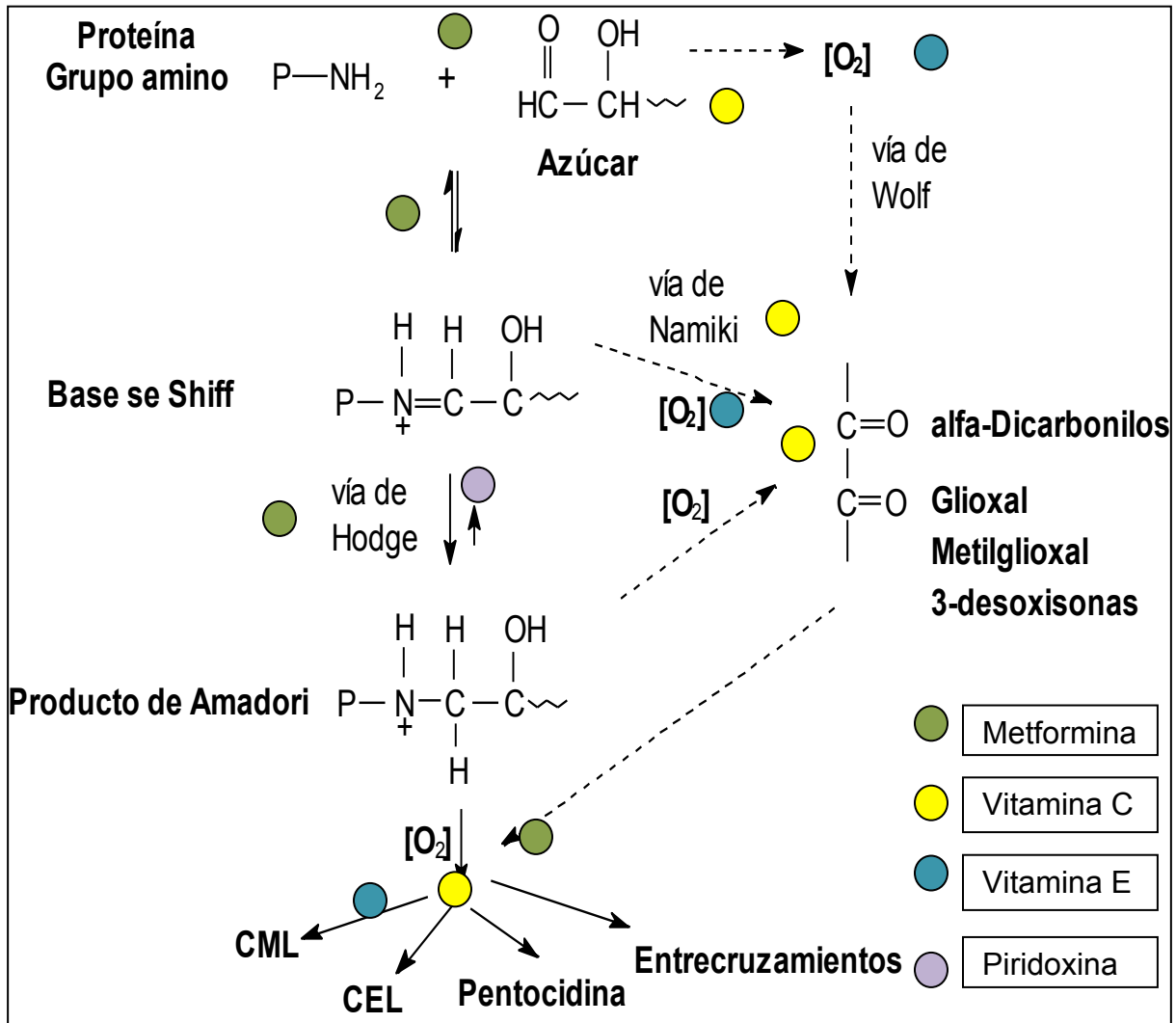
Compuesto: Piridoxina

Acción: Evitar la formación de productos avanzados de glicación a partir de productos de Amadori (vía de Hodge). También puede evitar entrecruzamientos (cross-linking) entre productos de glicación y agregación de proteínas.

La Vitamina B6 es una vitamina hidrosoluble que se presenta en seis formas diferentes: piridoxal, piridoxina, piridoxamina y sus correspondientes ésteres

fosfóricos, 5'fosfato de piridoxal (PLP), 5'fosfato de piridoxina (PNP) y 5'fosfato de piridoxamina.

En el siguiente esquema se describe la reacción de Maillard



ESTRATEGIA TERAPEUTICA

La terapia suplementada estará integrada por el compuesto base metformina, en combinación con la que se denomina coadyuvante: clorhidrato de piridoxina, vitamina C y vitamina E.

Esquema de dosificación

COMPUESTO	DOSIFICACION
Metformina	A requerimiento con una dosis máxima de hasta 2550 mg/día
Vitamina C	100 mg /día.
Vitamina E	400 mg/día
Piridoxina	100mg/día

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

A. Variable independiente. Tratamiento con METFORMINA (a requerimiento con dosis máxima de 2550 mg) + VITAMINA C (100mg) + E (400 mg) y PIRIDOXINA (100 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: 70-130 mg/dl.

Hemoglobina glucosilada:

Definición conceptual: 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.

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: U/ml

Escala de medición: Ordinal.

Valores Normales: 5-20 U/ml.

HOMA:

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

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: U/mL x 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/dl

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: menos de 30 miligramos diarios de albúmina en la orina.

Depuración de creatinina calculada:

Definición conceptual: fórmula empleada para el cálculo del índice de filtración glomerular a partir de la fórmula de MDRD-4.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: ml/min/1.73m²

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: varones: 120 ± 14 mL/min/1.73m², mujeres: 120 ± 10 mL/min/1.73m².

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: mol/L

Escala de medición: ordinal.

Valores Normales: ND

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.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue no probabilística por conveniencia.

DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO

Se obtuvo la autorización del Comité de Investigación y Salud local, para la realización de este estudio, se reclutaron 26 pacientes de la Unidad de Medicina Familiar No. 80 en la Ciudad de Morelia Michoacán, que cumplieran con los criterios de inclusión, y con previa firma del Consentimiento Informado a cada paciente se les realizó seguimiento y control donde se tomaron en cuenta los siguientes puntos:

- Se informó a los pacientes los objetivos de la investigación.
- Firmaron la carta de consentimiento informado.
- Historia Clínica completa investigando antecedentes de diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, tabaquismo, actividad física.

La exploración física incluyó: toma de presión arterial con baumanómetro de mercurio previamente calibrado El paciente deberá abstenerse de fumar, tomar productos cafeinados y refrescos de cola, al menos 30 minutos antes de la medición. Debe estar sentado con un buen soporte para la espalda, su brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón. El brazalete debe cubrir 3/4 partes de la longitud del brazo y menos de 80% de la circunferencia del brazo. La aparición del primer ruido, define la aparición de la presión diastólica y el último ruido se usa para definir la presión diastólica.

- Somatometría, realizándose la medición de peso corporal (kg) en báscula con estadímetro con bata clínica y sin zapatos, la medición de la talla (m) en posición erecta, con la cabeza en un plano horizontal de Francfort (línea imaginaria que une el borde superior del conducto auditivo con la órbita, brazos libres a los costados con las palmas hacia las caderas la altura se obtuvo también a través del impedanciometro.

- La composición corporal se obtuvo por impedanciometría, el impedanciometro utilizado de marca TANITA (TBF-215),
- Las evaluaciones de cada paciente fueron realizadas 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.
- De cada paciente se colectarán en tubo morado 3 ml de sangre venosa para la medición de la HbA1c y la realización de Biometría Hemática Completa. Toma de 15 ml de sangre venosa en tubo de Vacutainer™ rojo la cual se centrifuga inmediatamente después de la formación del coágulo para la extracción del suero para la realización de las siguientes mediciones. Cuantificación sérica de glucosa, colesterol total, colesterol de alta densidad (c-HDL), triglicéridos, creatinina.
- **Insulina** (Método Inmunoenzimático, ELISA). Para el cálculo del índice de HOMA para estimar la resistencia a la insulina.
- **Capacidad antioxidante total** (Método Fluorometría, ORAC Oxygen Radical Absorption Capacity).
- **Glucosa e Insulina.** Para las mediciones de glucosa, el método estandarizado basado en el uso de la enzima glucosa oxidasa, glucómetros para el caso de la insulina, determinación cuantitativa en suero bajo el principio de inmunoensayo. Los límites de detección serán iguales o menores de 0.5 $\mu\text{U/mL}$ (pmol/L).
- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c).** La determinación de hemoglobina glicosilada estará basada en el uso de un método de cromatografía de intercambio iónico acorde con los lineamientos de la DCCT (Diabetes Control y Complications Trial) y el estudio UKDPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

- **Potencial antioxidante.** El Método ORAC (Oxygen Radical Absortion Capacity) se basa en la competencia que se establece entre los radicales libres (principalmente peroxilo) y un compuesto indicador fluorescente (fluorosceína). En el ensayo ORAC, la efectividad de un antioxidante está determinado por el área bajo la curva de fluorescencia contra el tiempo, que indica el estado estequimétrico de la reacción entre el radical (peroxilo) con un compuesto o solución antioxidante.
- **Peroxidación de proteínas.** Los grupos carbonilos de las proteínas reaccionan con la dinitrofenilhidrazina (DNPH). Un anticuerpo anti-DNP puede acoplarse entonces a la reacción inmunoenzimática para detectar y medir el grado de Peroxidación.
- **Peroxidación de lípidos.** Formación de un conjugado colorido de ácido tiobarbitúrico TBA con los denominados Productos Reactivos al Ácido Tiobarbitúrico TBARS en medio ácido y con fuerte absorbencia a 532 nm.
- **Enzimas antioxidantes.** Ensayos inmunoenzimáticos (ELISA).
- **Productos tempranos y avanzados de glicosilación.** Utilización de anticuerpos comerciales y carboximetil-lisina para un inmunoensayo de ELISA competitivo (FSK pentosidine ELISA kit. Fushimi Pharmaceutical. Kagawa. Japan). Los niveles de fructosamina se determinarán en plasma a través del ensayo con violeta de pndonitrotetrazolio utilizando un Kit RAICHEM kit (Hemagen Diagnostics San Diego , CA. USA).
- **Estrés por radical hidroxilo.** Hidroxilación del salicilato proveniente de la hidrólisis parcial del ácido acetilsalicílico (aspirina). La identificación y cuantificación de los derivados de la reacción de Hidroxilación son determinados a través de la Cromatografía Líquida (HPLC), tal como ha sido descrito en la literatura.

SEGUIMIENTO CLÍNICO

Los pacientes se citaron de forma mensual o a solicitud del mismo, se realizó análisis del estado actual, sintomatología agregada, los posibles efectos adversos se indagaron mediante interrogatorio dirigido datos de descontrol metabólico, evaluaciones mediciones clínicas y somatométricas de presión arterial, talla, peso, cintura, cadera, análisis de composición corporal, IMC, MG, MG%, MM, AT.

En caso de que el paciente requiriera de otro medicamento para el control de los niveles de glucosa se excluyó del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresan en promedio \pm desviación estándar. Se utilizó T de Student de para muestras relacionadas final vs basal, tanto para las variables clínicas y paraclínicas. 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** que se explica en el artículo 17 y se clasifica dentro de la categoría II, investigación con riesgo mínimo y razonable en relación a los beneficios que se obtendrán, reúne las disposiciones comunes de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, la selección de pacientes fue equitativa, los pacientes incluidos en esta investigación tuvieron que firmar carta de **consentimiento informado**, se ha asegurado la privacidad, confidencialidad y seguridad de los pacientes. 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.

XII. RESULTADOS

Se incluyeron 26 pacientes todos concluyeron el seguimiento a 3 meses, 18 del sexo femenino y 8 del sexo masculino con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, 21 pacientes con menos de 5 años de evolución y 5 pacientes con más de 5 años de evolución, el promedio de edad fue 55.7 años \pm 12.3 años. De acuerdo a su estado civil se distribuyeron de la siguiente manera 22 casados, 2 viudos, 1 soltero, 1 unión libre. Todos sabían leer y escribir, la escolaridad promedio fue primaria y secundaria. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento farmacológico antidiabético sólo con metformina con una dosis promedio de 1127 \pm 415.41mg, dosis mínima de 425 mg y máxima de 1700 mg, todos ellos pertenecientes a la Unidad de Medicina Familiar No. 80.

Las características clínicas de los pacientes al inicio del estudio se muestran en la tabla I. Se puede observar el promedio de peso de los pacientes fue de 77.2 ± 13.8 kg, cintura 100.7 ± 10.8 cm, IMC 31.3 ± 5.6 , lo que nos indica que la media de los pacientes se encontraron con obesidad y sobrepeso. La presión arterial sistólica con una media dentro de parámetros normales para estos pacientes con un máximo de 150 mm Hg, presión arterial diastólica normal con cifra máxima de 100.

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

Variable	Mínimo	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90	Máximo	Media
Cintura (cm)	80	86.8	93	99.5	108.75	117.60	126	100.7 ± 10.8
Cadera (cm)	85	91.70	96.75	106	112.25	126.10	138	106.8 ± 12.04
IMC	21.2	25.04	27.90	31.4	33.65	40.55	45.8	31.3 ± 5.6
MG (%)	11.8	24.01	28.90	40.0	43.95	49.06	52.4	37.2 ± 9.66
MG (Kg)	12	17.07	21.30	26.6	37.27	45.54	54	29.01 ± 10.56
MM (Kg)	36.5	37.58	41.32	46.76	53.17	65.71	71.5	48.7 ± 9.70
ACT	26.7	25.51	30.25	34.25	38.95	48.09	52.3	35.59 ± 7.06
PAS (mmHg)	90	104.20	110	129	130	150	150	124.19 ± 15
PAD (mmHg)	70	70	70	80	85	93	100	79.96 ± 9.04

Kg: kilogramos, cm: centímetros, IMC: índice de masa corporal, MG: masa grasa, MM: masa magra, ACT: agua corporal total, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, mmHg: milímetros de mercurio

Glucosa (mg/dL)	86	87	97.50	107	122	151.70	197	114.81 ±25.10
HbA1c %	5.3	5.44	5.8	6.35	6.92	7.1	8.4	6.39 ±0.71
Insulina (µU/ml)	1.51	1.86	3.31	4.36	8.29	26.9	27.58	7.62 ±7.78
HOMA	0.35	0.48	0.74	1.32	2.33	6.57	10.43	2.22 ±2.45
Colesterol (mg/dL)	119	145.8	161	187	223.75	291.80	309	119.04 ±48.6
Triglicéridos (mg/dL)	70	84.8	120	155	197.7	235.30	250	159.88 ±52.06

HbA1c: hemoglobina glucosilada, HOMA: homeostasis model assessment, mg/dl: miligramos por decilitro, microunidades por mililitro

En la tabla número II se presentan las características basales de control glucémico y metabólico. Se observa el valor medio de glucosa en 114.81 ± 25.10 mg/ dL con cifra máxima en un solo paciente de 197 mg /dL, los valores de HbA1c nos muestran que 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. El colesterol con cifras medias dentro de control para estos pacientes 119.04 ± 48.6 con un valor máximo de 309 en un solo paciente, los triglicéridos en valor promedio de 159.88 ± 52.06 considerado por encima de rango de control en el paciente diabético.

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

La tabla III representa la función renal al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes con función renal normal, todas las variables estudiadas en este rubro son consideradas normales, lo que nos indica que los pacientes tenían una función renal conservada, solo dos pacientes presentaron daño renal incipiente.

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

Variable	Mínimo	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90	Máximo	Media
Creatinina (mg/dL)	0.5	0.57	0.7	0.8	0.9	1.13	1.2	0.81 ±0.19
Depuración de creatinina (ml/min/1.73 m ²)	53.15	61.78	71.47	86.48	97.74	119.56	120.30	86.48± 19.24
Creatinina en orina (mg/dl)	14	19.2	39.7	66.5	131.7	186.2	215	84.8 ±56.3
Microalbuminuria (mg/dl)	4.0	4.7	7.0	9.5	14.5	24.7	36.6	12.06 ±8.01

mg/dl: miligramos por decilitro, ml/min/m²: mililitro por minuto por metro cuadrado

En la tabla número IV se presenta la distribución percentilar de las variables del estrés oxidativo basales se observa las cifras medias dentro de lo normal.

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

Variable	Mínimo	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90	Máximo	Media
Dienos conjugados ($\mu\text{mol/L}$)	0.17	0.19	0.22	0.27	0.40	0.74	0.82	0.34 \pm 0.18
Potencial antioxidante (eq.a.u.)	0.19	0.39	0.49	0.61	0.77	0.94	1.09	0.63 \pm 0.22

La tabla V compara las variables clínicas y somatométricas al inicio y termino del tratamiento, de los resultados estadísticamente significativos encontramos la disminución de la masa magra y en el agua total debido probablemente a la

redistribución del agua corporal. Se logro además una aparente disminución en peso, cintura y el índice de masa corporal. La presión arterial se siguió conservando dentro de cifras normales en estos pacientes.

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

Variable	Basal ± EE	Tres meses después ±EE	95% IC	Sig.
Peso(Kg)	77.29 ±2.71	76.79 ±2.72	-0.39 ;1.39	.260
Cintura (cm)	100.77 ±2.13	99.31 ±2.16	-0.92 ; 3.84	.219
MG (%)	37.21 ±1.89	37.26 ±1.77	-1.92 ; 1.82	.957
MG (Kg)	29.01 ±2.07	29.16 ±2.12	-0.97 ; 0.66	.703
MM (Kg)	48.70 ±1.90	47.63 ±1.68	0.69 ; 2.06	.037*
ACT (Kg)	35.69 ±1.38	34.88 ±1.23	0.88 ; 1.53	.029*
IMC	31.36 ±1.09	31.04 ±1.17	-0.22 ; 0.87	.235
PAS (mmHg)	124.19 ±2.94	127.23 ±3.00	-8.94 ; 2.86	.299
PAD (mmHg)	79.96 ±1.77	81.00 ±1.77	-5.60 ; 3.53	.644

*Cifra estadísticamente significativa (p<0.05). Kg: kilogramos, cm: centímetros, IMC: índice de masa corporal, MG: masa grasa, MM: masa magra, ACT: agua corporal total, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, mmHg: milímetros de mercurio.

tabla VI muestra el efecto del tratamiento en cuanto a control glucémico y metabólico, las glucosas basales de ayuno, el índice HOMA y la HbA1c, tuvieron una disminución aritmética, por lo que podemos decir que se mejora el control glucémico,

disminuye la resistencia a la insulina, las cifras de Colesterol y triglicéridos con leve aumento sin ser estadísticamente significativos.

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

Variable	Basal ± EE	3 meses después ±EE	95% IC	Sig.
Glucosa (mg/dl)	114.81 ±4.92	108.92 ±3.84	-0.55 ; 12.31	0.71
Hb A1c %	6.39 ±.15	6.24 ±.11	-0.56 ; 0.36	.144
Insulina (μU/ml)	7.38 ±1.58	5.79 ±1.05	-0.79 ; 3.97	.180
HOMA	2.24 ±.55	1.63 ±.33	-0.19 ; 1.41	.132
Colesterol (mg/dL)	199.04 ±9.53	203.58 ±10.67	-14.27 ; 5.19	.346
Triglicéridos (mg/dL)	159.88 ±10.20	174.04 ±13.43	-33.53 ; 5.22	.145

*Cifra estadísticamente significativa (p<0.05). HbA1c: hemoglobina glucosilada, HOMA: homeostasis model assessment, mg/dl: miligramos por decilitro, microunidades por mililitro

En la tabla VII se observa el efecto del tratamiento sobre la función renal de los pacientes, la creatinina sérica disminuyó, al igual que la creatinina en orina y la depuración de creatinina aumentó, siendo estos cambios estadísticamente significativos, lo cual se traduce en mejora de la función renal.

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

Variable	Basal ±EE	Tres meses después ±EE	95% IC	Sig.
Creatinina sérica (mg/dl)	.815 ±0.38	.754 ±.035	0.143 ; 0.10	.013*
Depuración de creatinina (ml/min/m²)	86.24 ±4.01	93.72 ±4.11	-14.00 ; - 0.96	.026*
Creatinina en orina (mg/dl)	85.20 ±11.44	64.51 ±7.98	4.96 ; 36.41	.012*
Microalbuminuria (mg/dl)	11.36 ±1.68	11.71 ±1.59	-3.94 ; 3.23	.840

*Cifra estadísticamente significativa ($p < 0.05$). mg/dl: miligramos por decilitro, ml/min/m²: mililitro por minuto por metro cuadrado

La tabla VIII representa muestra el efecto de la terapia suplementada sobre las variables del estrés oxidativo, los dienos conjugados disminuyeron significativamente y el potencial antioxidante de estos pacientes aumento significativamente, por lo que podemos decir que, con los antioxidantes empleados disminuye el estrés oxidativo.

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

Variable	Basal ±EE	Tres meses después ±EE	95% IC	Sig.
Dienos conjugados (μmol/L)	.349 ±0.37	.178 ±0.17	0.94 ; 0.24	.000*
Potencial antioxidante (eq.a.u.)	.628 ±0.44	.756 ±0.25	-0.24 ; -0.01	.033*

* Cifra estadísticamente significativa (p<0.05)

XIII. DISCUSIÓN

El presente estudio forma parte de un total de 3 grupos de estudios en la misma línea. En todos los grupos los pacientes tenían menos de 10 años de evolución de la diabetes y estaban siendo tratados solo con metformina.

Dentro de las características clínicas de nuestra población se observó que el 90% de los pacientes tenían de obesidad y sobrepeso de acuerdo a su IMC, nuestros datos se corresponden con lo publicado por autoridades sanitarias en México a través de la ENSANUT 2006 donde se encontró una prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población adulta en general, de alrededor del 70%⁽¹⁾, lo que nos confirma una vez más la asociación entre obesidad y diabetes. Esta obesidad fue a expensas de masa grasa y con distribución central debido a que la medida de cintura estaba por arriba de lo considerado normal. La obesidad de tipo central está relacionada con resistencia a la insulina y a la diabetes tipo 2.⁽⁵¹⁾

La presión arterial sistólica y diastólica estaba en rangos de control en el 50% de los pacientes. El desarrollo de hipertensión en sujetos diabéticos se debe a diversos mecanismos: la vasoconstricción que produce el sistema nervioso simpático en el musculo esquelético genera la reducción de la absorción de la glucosa por éste, favoreciendo así la resistencia a la insulina, la alta ingesta calórica aumenta la secreción de norepinefrina en tejidos periféricos estimulando los receptores adrenérgicos en dichos tejidos lo que permite una hiperactividad simpática, la insulina también genera una actividad aumentada del sistema simpático en sujetos normotensos y prehipertensos.⁽⁵²⁾ El incremento de los niveles séricos de aldosterona, aumenta la osmolaridad del liquido extracelular y se presenta una mayor retención de sodio con aumento del volumen circulante todos estos factores favorecen el desarrollo de hipertensión en el paciente diabético.⁽⁵³⁾

Al realizar la medición final, se observó una disminución aritmética en peso, cintura e IMC, la metformina facilita la disminución del peso asociado a una redistribución de grasa del depósito visceral, más que del subcutáneo^(18, 54), en nuestra investigación se presentó tendencia a la disminución en el depósito visceral lo que explica que no haya cambios significativos en la masa grasa total pero si la tendencia a la disminución de la grasa visceral, tampoco hubo cambios significativos en las cifras de presión arterial ya que existen otros factores están implicados en la regulación de la presión arterial en el diabético y obeso, por ejemplo la acción de glucocorticoides,

la acción de la leptina que aumenta el tono simpático, y promueve un estado deficiente de óxido nítrico que es un conocido vasodilatador, además disminuye la natriuresis. ⁽⁵⁵⁾

Un cambio significativo se presentó en el agua corporal total que disminuyó, como se comentó anteriormente en los pacientes diabéticos y obesos existe una mayor volumen circulante. ⁽⁵⁶⁾ Al ejercer efecto sobre la obesidad a través de la metformina, se favorece la redistribución del volumen circulante, lo que se comprobó en nuestra población. La masa magra también disminuyó significativamente, éste fenómeno en el paciente diabético se presenta por diversos mecanismos entre ellos el aumento de los niveles de interleucina 1 beta, factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 6 que provoca pérdida de aminoácidos por el músculo, es evidente que la sarcopenia empeora con el desuso y que una vida sedentaria produce una mayor y más rápida pérdida de músculo que una vida activa, ⁽⁵⁷⁾ la adecuada función del músculo también se ve deteriorada con la disfunción de la mitocondria que permite la acumulación de especies reactivas de oxígeno lo que a su vez genera apoptosis de la célula muscular, el estado inflamatorio que representa la diabetes al aumentar la IL-6 y el FNT α promueven la apoptosis y la pérdida de masa muscular, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo. ⁽⁵⁸⁾ Recordemos pues que en esta investigación se tuvo un efecto positivo en cuanto a resistencia a la insulina y disminución de estrés oxidativo generado por la vía de Maillard, siendo ésta solo una de las maneras en que se genera el estrés oxidativo, el resto de los factores mencionados son los que explican que haya una disminución de la masa magra en nuestra población de estudio.

Al inicio de esta investigación el 75% de los pacientes tenían una glucosa de ayuno dentro de rangos de control (entre 70-130 mg/dl) al igual que HbA1c e índice HOMA, los pacientes que participaron en este estudio tenían menos de 10 años de evolución de diabetes lo que explica por un lado que su control glucémico basal estuviera dentro de cifras aceptables en la gran mayoría de ellos' por otro lado el apego al tratamiento es otro factor que influyó para un control adecuado.

Después de los 3 meses de la terapia suplementada se observó disminución aritmética de la glucosa, HbA1c, insulina, e índice HOMA. Manning y cols. ⁽⁴⁷⁾ también demostraron los beneficios de los antioxidantes sobre la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo. Realizaron un estudio a 6 meses en sujetos con sobrepeso y obesidad con ingesta de vitamina E con dosis diarias hasta de 1,200 U, en el cual demostraron, que se disminuyen algunos marcadores séricos de estrés oxidativo, la resistencia a la insulina y la glucosa en ayuno mejorando entre el 27 y 29% estos parámetros.

Los hallazgos de control glucémico, no pueden ser atribuidos a aumentos de dosis de metformina ya que solo se realizó aumento en dos pacientes, que lo requerían, sin representar esto significancia ($p=0.185$).

La resistencia a la insulina constituye una parte fundamental de la fisiopatología de la diabetes, las especies reactivas de oxígeno interfieren con la señalización de la insulina y su acción ⁽³⁹⁾ por lo que se favorece el incremento de la resistencia a la insulina y ésta a su vez, provoca una función inadecuada de la célula beta, diversas citocinas secretadas por el adipocito como TNF o IL producen inflamación y generan resistencia a la insulina. ⁽⁵⁹⁾ Kaneto y cols. utilizaron vitamina C E y N- acetilcisteína en ratones diabéticos, demostrando que con el uso de estos antioxidantes se preserva la función de la célula beta y la masa de islotes pancreáticos funcionantes debido a que la apoptosis de la célula beta fue suprimida en estos ratones. ⁽⁵⁰⁾

Nuestros pacientes tenían las variables de función renal dentro de lo normal, solo dos pacientes mostraron daño renal incipiente a través del cálculo de depuración de creatinina de acuerdo a la fórmula MDRD-4 y microalbuminuria.

La hiperglucemia facilita la producción de AGEs, estos han sido encontrados en los glomérulos renales, los AGEs modifican los componentes estructurales de la matriz basal o mesangial, la unión de estos compuestos con sus receptores favorece la liberación de citocinas inflamatorias entre las principales se encuentran el factor de crecimiento transformante beta que genera fibrosis, interleucinas que generan

hipertrofia renal, y factor de necrosis tumoral alfa originando apoptosis de las células renales relacionando con hipertrofia renal e hiperfiltración. ^(25, 60)

Al final de los 3 meses de tratamiento la función renal mejoró, ya que disminuyó la creatinina sérica, aumento el filtrado glomerular y la creatinina en orina también disminuyó, lo anterior traduce una mejora en la función renal ya que el uso de estos antioxidantes proporcionan efecto nefroprotector. Ming y cols. ⁽³³⁾ demostraron los beneficios de inhibidores de AGEs (aminoguanidina) en ratas diabéticas. Soulis y cols. ⁽³²⁾ obtuvieron resultados similares en ratas diabéticas tratadas con aminoguanidina al lograr disminuir la albuminuria en estos animales. La manera como actúa la terapia suplementada es a través de la inhibición de diversas vías de la reacción de Maillard, dando como resultado el bloqueo de la formación de AGEs que favorecen, por mecanismos ya señalados, la aparición de complicaciones, de tal manera que al inhibir estos productos finales de glicación se logra disminuir los factores de crecimiento, disminuir la expansión mesangial, y se bloquea la liberación de citocinas y la unión de los AGEs con sus receptores, los dos pacientes con daño renal incipiente obtuvieron mejoría con el uso de los antioxidantes, ya que disminuyó el rango de albuminuria que presentaron.

En cuanto a los dienos conjugados estos disminuyeron y el potencial antioxidante aumentó significativamente después de los 3 meses de tratamiento, esto coincide con lo publicado por Onorato y cols. que lograron inhibir los efectos de la lipoxidación in vitro con piridoxamina. ⁽³⁶⁾ La lipoxidación genera compuestos que también aparecen en las reacciones de glucoxidación como CML, por lo que la piridoxina puede ser usada para inhibir tanto los efectos de glucoxidación como de lipoxidación. Booth y cols. realizaron una investigación in vitro con el uso de piridoxina, comprobaron que se inhibe la formación de AGEs evaluándolo a través de anticuerpos policlonales específicos. ⁽³⁰⁾ Recordemos que los dienos conjugados son producto de la peroxidación de lípidos, con el tratamiento implementado en nuestra investigación, se logran inhibir los efectos de la lipoxidación La piridoxina actúa atrapando o bloqueando intermediarios de la reacción de Maillard como son los

grupos carbonilos dando como resultado la disminución de los dienos conjugados y mejorando también el potencial antioxidante.

De acuerdo con las evidencias disponibles en este estudio pudimos comprobar que la vitamina C, E y Piridoxina aunado al efecto de la metformina, bloquean las diferentes vías dentro de la reacción de Maillard y se evita de esta manera la formación de AGEs, por lo que mejoran las condiciones del paciente diabético, contribuyendo esto a la prevención de las complicaciones derivadas de la enfermedad de tal manera que se disminuyen marcadores de estrés oxidativo, disminuyen los efectos de glucotoxicidad con lo que mejora el control glucémico de los pacientes, se disminuye la resistencia a la insulina, se favorece el adecuado funcionamiento de la célula beta y se mejora la función renal.

Un aspecto relevante para que se presentaran estos efectos fue el apego adecuado al tratamiento por parte de todos los pacientes, el equipo de trabajo verificó este apego a través del conteo del medicamento de cada uno de los pacientes en cada visita médica. Nuestro trabajo demuestra pues la manera en que los pacientes se pueden beneficiar con el empleo de la terapia suplementada.

En conclusión este estudio demostró el efecto antioxidante de la vitamina C, E y Piridoxina aunado al efecto de la metformina en lo que se denomina terapia suplementada.

XIV. CONCLUSIONES

1. El uso de la metformina más la vitamina C, E y Piridoxina aumentaron el potencial antioxidante y disminuyeron los dienos conjugados con lo cual se demuestra que disminuye el estrés oxidativo.
2. Observamos una disminución aparente del peso corporal y cintura en los pacientes lo cual traduce mejoría para su buen control.
3. El uso de la metformina más vitamina C, E y Piridoxina disminuyen aparentemente los niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada e índice HOMA lo que se vería reflejado en el buen control de los pacientes.
4. El uso de la metformina más vitamina C, E y Piridoxina mejoran los parámetros de funcionamiento renal.

XV. SUGERENCIAS

De acuerdo a los resultados que se obtuvieron en el presente estudio, se recomienda a los Médicos Familiares como primer nivel de atención Médica la adición al tratamiento con metformina el uso de vitamina C, E y piridoxina en los pacientes diabéticos, ya que se comprobó disminuye el estrés oxidativo y por lo tanto se reducirá el riesgo de desarrollar complicaciones.

Al Departamento Clínico que realice la difusión de los resultados obtenidos en este estudio.

Al Cuerpo de Gobierno que se gestione para obtener el recurso necesario para de esta manera contar con el suficiente abasto de los antioxidantes empleados.

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Instituto Nacional de Salud Pública 2006;1-131.
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(5): 1047-1053.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352: 837–853.
4. 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. *Diabetes Care* 1990;134: 427-433.
5. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old Paradigm. *Diabetes* 1999;48: 1-9.
6. Karatas F, Karatepe M, Baysar A. Determination of free malondialdehyde in human serum by high-performance liquid chromatography. *Analytical Biochemistry* 2002;311: 76-79.
7. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2006;295(14): 1681-1689.

8. Glomb MA, Monnier VM. Mechanism of protein modification by glyoxal and glycolaldehyde, reactive intermediates of the Maillard Reaction. *The Journal of Biological Chemistry* 1995;270(17): 10017-26.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28: 412-419.
10. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A new Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009;58: 773-789.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 Supl 1: S64-S70.
12. Abdul-Ghani M A, Tripathy D, De Fronzo R. Contributions of β -cell Dysfunction and insulin Resistance to the Pathogenesis of impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care* 2006;29(5): 1130-36.
13. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2002;25(2): 275-278.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35 Supl. 1: S11-S63.
15. Cholesterol Education Program Coordinating Committee National. Third Report of The National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NHI 2002: 1-284.

16. Hernández SC, Wood TL, LeRoith D. Development and Tissue-Specific Sulfonylurea Receptor Gene Expression. *Endocrinology* 1997;138(2): 705-711.
17. Melander A, Lebovitz H, Faber O K. Sulfonylureas Why, Wich and How?. *Diabetes Care* 1990;13 Supl 3: 18-23.
18. Scarpello HB, Howlett CS. Metformin therapy and clinical uses. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;5: 157-67.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams Herman DE. 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.
23. Le Roith D, Zick Y. Recent Advances in Our Understanding of Insulin Action an Insulin Resistance. *Diabetes Care* 2001;24(3): 588-593.

24. Cruz HJ, Licea ME, Glucosilacion no enzimática y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Revista Cubana de Endocrinología* 2010;21(2): 223-255.
25. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications A unifying Mechanism. *Diabetes* 2005;54: 1615-1625.
26. 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.
27. Atalay M, Laaksonen DE, Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *Journal of Sports Science and Medicine* 2002;1: 1-14.
28. Ceriello A, Bartolotti N, Motz E, Crescentini A, Lizzio S, Russo A, et al. Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21(9): 1529-1533.
29. Ceriello A, Mercuri F, Quagliari L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, et al. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetología* 2001;44: 834-838.
30. Booth A, Khalifah RG, Tood P, Hudson BG. In vitro kinetic studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGEs). Novel inhibition of post-Amadori glycation pathways. *The Journal of Biological Chemistry* 1997;272(9): 5430-5437.
31. Hipkiss AR, Michaelis J, Syrris P. Non-enzymatic glycosilation of the dipeptide L-carnosine a potential anti-protein-cross-linking agent. *FEBS Letters* 1995;371: 81-85.

32. 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 International* 1996;50: 627-634.
33. Li YM, Steffes M, Donnely T, Liu C, Fuh H, Basgen J, et al. Prevention of cardiovascular and renal pathology of aging by the advanced glycation inhibitor aminoguanidine. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1996;93: 3902-3907.
34. Ramanakoppa H, Nagaraj RH, Shipanova IN, Faust FM. Protein cross-linking by the Maillard Reaction Isoaltion, characterization, and in vivo detection of a lysine-lysine cross-link derived from methylglyoxal. *The Journal of Biological Chemistry* 1996;271: 19338-19345.
35. Kyselova Z, Garcia SJ, Gajdosikova A, Gajdosik A, Stefek M. Temporal Relationship between Lens Protein Oxidation and Cataract Development in Streptozocion-Induced Diabetic Rats. *Physiol Res* 2005;54: 49-56.
36. 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. *The Journal of Biological Chemistry* 2000;28: 21177-21184.
37. Ramanakoppa H, Nagaraj RH, Sell DR, Prabhakaram M, Ortwerth BJ, Monnier VM. High correlation between pentosidine protein crosslinks and pigmentation implicates ascorbate oxidation in human lens senescence and cataractogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88: 10257-1026.
38. Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia VIII Effect of Long-Term Administration of Antioxidants on the Development of Retinopathy. *Diabetes Care* 2001;50: 1938-1934.

39. Pi j, BAi Y, Zhang Q, Wong V, Floering LM, Kiefer D, et al. Reactive Oxygen Species as a Signal in Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes* 2007;56: 1783-91.
40. Kashiwagi A. Complications of Diabetes Mellitus and Oxidative Stress. *Journal of the Japan Medical Association* 2000;4412: 521-528.
41. Jones P, Carlson JL, Samice PS, Stenberg P, Mody VC, Reed RL, et al, Glutathione measurement in human plasma Evaluation of sample collection, storage and derivatization conditions or analysis of dansyl derivatives by HPLC. *Clinica Chimica Acta* 1998;275: 175-184.
42. Pleban PA, Munyani A, Beachum J. Determination of selenium concentration and glutathione peroxidase activity in plasma and erythrocytes. *Clin Chem* 1982;28(2): 311-316.
43. Blouet C, Mariotti F, Azzout-Marniche DA, Mathé V, Mikogami T, Tomé D, et al. Dietary cysteine alleviates sucrose-induced oxidative stress and insulin resistance. *Free Radical Biology & Medicine* 2007;42: 1089-1097.
44. Haber CA, Lam TK, Yu Z, Gupta N, Goh T, 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: E744-E753.
45. Hansen LL, Ikeda Y, Olsen GS, Busch AK, Mosthaf L. Insulin signaling is inhibited by micromolar concentrations of H₂O₂. Evidence for a role of H₂O₂ in tumor necrosis factor alpha-mediated insulin resistance. *The Journal of Biological Chemistry* 1999;274: 25078-84.

46. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhasahi T, Bucala, Liu C, Buentino C, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 6474-79.
47. Manning PJ, Sutherland WHF, Walker RJ, Williams SM, De Jong SA, Ryalls AR, et al. Effect of High-Dose Vitamin E on Insulin Resistance and Associated Parameters in Overweight Subjects. *Diabetes Care* 2004;27(9): 2166-71.
48. Ho E, Chen G, Bray TM. Supplementation of N-acetylcysteine inhibits NFkappaB activation and protects against alloxan-induced diabetes in CD-1 mice. *FASEB J*1999;13: 1845-1854.
49. Tanaka Y, Gleason CE, Tran PO, Harmon JS, Robertson RP. Prevention of glucose toxicity in HIT-T15 cells and Zucker diabetic fatty rats by antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 10857-62.
50. Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, et al. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes* 1999;48: 2398-06.
51. Per Bjorntorp. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14: 1132-43.
52. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension Research* 2010;33: 386–393.
53. Zhang R, Thakur V, Morse S, Reisin E. Renal and cardiovascular considerations for the nonpharmacological and pharmacological therapies of obesity-hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2002;16:819-827.

54. Iozzo P, Hallsten K, Oikonen V, Virtanen K, Parkkola R, Kemppainen J, et al. Effects of metformina and rosiglitazone monotherapy on insulin-mediated hepatic glucose uptake and their relation to visceral fat in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 2069–2074.
55. Bravo P, Morse S, Borne D, Aguilar E, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vascular health and risk management* 2006;2(2): 163-169.
56. López de Fernández CM, Gaztelu MT, Rubio T, Castaño A. Mecanismos de hipertensión en obesidad. *An Sist Sanit Navar* 2004;27(2) :211-219.
57. Serra JA. Consecuencias clínicas de la sarcopenia. *Nutr Hosp* 2006;21 supl 3:46-50.
58. Khamseh M, Malek M, Aghili R, Emami Z. Sarcopenia and diabetes: pathogenesis and consequences. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2011;11: 230-234.
59. Donath M, Ehse JA, Maedler K, Shumann DM, Ellingsgaard H, Eppler E, et al. Mechanism of beta cell death in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54 supl 2: S108-S113.
60. Mora FC, Macia HM, Martínez A, Gorriz Teruel JL, Alvaro MF, Navarro GF. Fisiopatología de la nefropatía diabética. *Nefro Plus* 2008;1(1): 28-38.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

MORELIA, MICH. . A _____ de _____ del _____.

Por medio de la presente
yo _____

Acepto participar en el proyecto de investigación titulado **EFFECTO DE LA METFORMINA EN COMBINACION CON ADYUVANTES EN EL CONTROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2**

He sido informado de los riesgos y beneficios derivados de los procedimientos de obtención de información y muestras de sangre, que conforman el estudio de investigación clínica, el cual solo puede realizarse con el consentimiento voluntario de los participantes del mismo.

INFORMACION GENERAL

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que se presenta muy frecuentemente en personas obesas y con antecedentes de algún familiar con este padecimiento. Se caracteriza por azúcar alta en la sangre y si no se controla adecuadamente, después de algunos años aparecen complicaciones como ceguera y daño a los riñones entre otros problemas.

Hasta la fecha no se tiene un tratamiento para curar esta enfermedad y solo se trata de controlar el azúcar en la sangre para disminuir el riesgo de las complicaciones mencionadas.

En el manejo del paciente diabético esta el hacer estudios de sangre y orina para medir sustancias especiales y ver el grado de daño que se está produciendo en el cuerpo.

PROPOSITO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACION

El objetivo de este estudio es determinar cual es el efecto de sustancias adyuvantes como la piridoxina, la vitamina C y E en el avance del daño a los diferentes órganos en personas con diabetes mellitus. Esto se determinará buscando si hay una relación causal entre la administración de estas sustancias juntas o por separado y evaluar su capacidad antioxidante y de esta manera se pueda descubrir si se puede prevenir el daño a los riñones en las personas que tienen diabetes mellitus.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se me ha explicado que el estudio se hará en personas con diabetes mellitus y que mi participación consistirá en proporcionar datos sobre mi enfermedad y una exploración física general para hacer una Historia Clínica. Permitiré que se me realicen estudios de laboratorio a través de una toma de 20ml de sangre venosa y una muestra de orina cada 3 meses durante 9 meses y con los resultados se verá el estado general de salud que tengo en ese momento.

EFFECTOS POSIBLES DE ESTA INVESTIGACIÓN

Los beneficios que puedo obtener al participar en esta investigación serán que a través de estudios de laboratorio especiales se podrá conocer si tengo riesgo de que mis riñones y otros órganos se dañen por la diabetes mellitus y así tomar medidas especiales que lo eviten o lo disminuyan.

RIESGOS POTENCIALES

Se me explico que este proyecto se considera de riesgo menor al mínimo, ya que los riesgos son principalmente por la extracción de sangre como dolor en el sitio de punción venosa y/o hematomas o "moretones" además del inconveniente de acudir a las 7 de la mañana en ayuno para mis análisis, con las ligeras incomodidades que esto me ocasione.

CONFIDENCIALIDAD

Mi nombre y datos personales de la investigación serán confidenciales, Los resultados de laboratorio se me comunicaran una vez obtenidos y podrán ser compartidos con mi medico tratante si así lo autorizo.

La información científica derivada de los resultados obtenidos de este estudio, puede ser publicada, con la obligación de mantener mi identidad en secreto.

PARTICIPACION VOLUNTARIA Y RETIRO VOLUNTARIO

La decisión para participar en el estudio es absolutamente voluntaria, es decir, soy libre de elegir si participo o no en el estudio. No habrá ningún menoscabo o pérdida de mis beneficios asistenciales en el IMSS si no decido participar.

Antes de tomar mi decisión, la persona a cargo de la investigación me dará la oportunidad de realizar cualquier pregunta que tenga respecto a este estudio. No firmare este consentimiento a menos que obtenga respuestas satisfactorias a mis inquietudes respecto al proyecto.

El confirmar mi participación voluntaria en el estudio, no me obliga a mantenerme en el y en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y retirarme del mismo, pero informare los motivos de mi decisión al investigador titular del proyecto, quien me dará las indicaciones así como las medidas a seguir para mi seguridad y la recolección de la información pertinente.

PERSONAS PARA COMUNICARSE

Las personas a cargo de este estudio son el investigador titular identificado al final de este documento. Cuando tenga necesidad de información adicional puedo llamar al teléfono 3241610 ext 1004 durante las horas de oficina.

CONSENTIMIENTO

Al firmar este documento, estoy de acuerdo que:

1. Leí o me leyeron en su totalidad y me explicaron en mi idioma natal esta forma de consentimiento informado en que se describe el proyecto de investigación a realizar
2. Tuve la oportunidad de preguntar al investigador y sus ayudantes todas las dudas relacionadas con el estudio y que he recibido respuestas que considero satisfactorias a mis dudas y cuestionamientos.
3. Tengo en mi poder una copia firmada de este documento.
4. No estoy participando en este momento en ningún otro proyecto de investigación.

5. Entiendo perfectamente los objetivos del estudio, los procedimientos y maniobras a que seré sometido, así como los riesgos y beneficios, por tal motivo doy libremente mi consentimiento para participar en el proyecto que se contiene en esta forma bajo las condiciones que se indican.
6. Entiendo que puedo rehusarme a continuar en el estudio o retirarme de la investigación en cualquier momento, sin detrimento de mi seguridad clínica.

Nombre y firma del paciente.

Fecha

Domicilio

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

Domicilio

Domicilio

Nombre y firma del investigador

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION MICHOACAN

UMF 80
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
EFFECTO DE LA METFORMINA EN COMBINACION CON LA VITAMINA C, E Y
PIRIDOXINA EN EL CONTROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO DEL PACIENTE
DIABÉTICO

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

AFILIACION: _____

CONSULTORIO: _____ TURNO: _____

EDAD: _____ RELIGION: _____

OCUPACION: _____

ESCOLARIDAD _____

GENERO: _____

CODIGO DE IDENTIFICACION: _____

T EVOL DIABETES: _____

VARIABLE	INICIAL	3 MESES
PESO		
TALLA		
CINTURA		
CADERA		
IMC		
MG		
MGKG		
MM KG		
AT		
PAS		
PAD		
HBA1 c		
CT		
TG		

CRETININA		
DEP CREA		
CREAT ORINA		
GLUCOSA		
INSULINA		
HOMA		
MICROALBUMINURIA		
DIENOS CONJUGADOS		
P ANTIOX		
PROTEINAS		
DOSIS MTF		