

11262

28

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

ESTRES OXIDATIVO Y PERFIL HEMODINAMICO
EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2
SOMETIDOS A EJERCICIO AGUDO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A:

DR. LEONEL VILLA CABALLERO

TUTOR : DR. HECTOR PONCE MONTER



IMSS

2001.00

MEXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESORES:**DR. HECTOR A. PONCE MONTER**

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología,
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. ALBERTO C. FRATI MUNARI

Dirección de Medicamentos
Dirección General de Insumos
Secretaría de Salud

DRA. SOFIA M. HERNANDEZ RODRIGUEZ DE LEON

Médica Adscrita
Subdirección de Investigación en Medicina del Deporte
Universidad Nacional Autónoma de México

DRA. ANA ROSA BECERRA PEREZ

Médica Adscrita
Subdirección de Investigación en Medicina del Deporte
Universidad Nacional Autónoma de México

DR. ALEJANDRO A. NAVA OCAMPO

Investigador, Unidad de Investigación Médica en Farmacología
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Instituto Mexicano del Seguro Social

Agradezco a:

LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Institución internacional que es el pilar en la formación de médicos y que en la Facultad de Medicina me permitió obtener el grado de Maestro en Ciencias Médicas en su Sede Centro, con los mejores profesores y medios para mi crecimiento.

EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Que me brindó la oportunidad de obtener este grado académico gracias a la beca como trabajador, y a la utilización de sus instalaciones del Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI", el Laboratorio del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza", y principalmente a los médicos y los pacientes de las Clínicas 23 y 94, así como al personal que colaboró con el estudio.

LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN FARMACOLOGÍA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN "Siglo XXI" IMSS

Principalmente al Jefe de la Unidad, el Dr. Héctor A. Ponce Monter, tutor y apoyo para la realización del este trabajo, así como al Dr. Alejandro A. Nava Ocampo y al resto de los investigadores y personal que colaboró de manera profesional en la asesoría y guía académica, contribuyendo a mi desarrollo y a la obtención de los recursos necesarios para la realización del estudio.

LA SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y MEDICINA DEL DEPORTE, UNAM.

A todo el personal médico y administrativo que colaboró en el desarrollo del estudio, en la valoración de los pacientes y en la discusión y análisis del proyecto, principalmente a la Dra. Sofía M. Hernández de León y a la Dra. Ana Rosa Becerra Pérez.

El presente trabajo recibió el financiamiento del CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA (CONACYT) No.9818200, y el DR. LEONEL VILLA CABALLERO agradece la Beca de Maestría No. 124317, otorgada por el CONACYT en el periodo de marzo 1998 a febrero 2000.

ESTRÉS OXIDATIVO Y PERFIL HEMODINÁMICO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 SEDENTARIOS Y CON ACONDICIONAMIENTO FÍSICO PREVIO ANTES Y DESPUÉS DE UNA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDO

Villa Caballero Leonel, Ponce Monter Héctor, Nava Ocampo Alejandro, Frati Munari Alberto, Hernández de León Sofía, Becerra Pérez Ana R.

Unidad de Investigación Médica en Farmacología CMN "Siglo XXI" y Subdirección de Medicina del Deporte, UNAM. México DF.

Antecedentes. En la diabetes mellitus tipo 2 se favorece el daño vascular a través de un estado de estrés oxidativo. Estudiamos los cambios en pacientes con diabetes tipo 2 en una prueba de ejercicio agudo máximo y el efecto del acondicionamiento físico previo, comparados con un grupo control.

Métodos. Se estudiaron pacientes de las UMF 23y 94 del IMSS, con historia clínica completa para descartar complicaciones. Posteriormente se hizo prueba de esfuerzo sobre banda con protocolo de Balke. Al terminar, se midieron tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca, y se tomaron 20 cc de sangre venosa para las determinaciones de glucosa, y la evaluación del estado de estrés oxidativo a través de las mediciones de glutatión reducido (GSH) y sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS).

Resultados. Se estudiaron tres grupos integrados de la siguiente manera: 12 pacientes diabéticos tipo2 sedentarios (10M/2H), 6 pacientes diabéticos tipo 2 entrenados físicamente (2M/4H) y 12 sujetos sedentarios sanos (9M/3H). Las edades para los tres grupos fueron 45.0 ± 3.6 , 39.0 ± 7.4 y 41.8 ± 5.4 años respectivamente. No hubo diferencias significativas en IMC, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL ni ácido úrico, pero sí en glucosa sanguínea antes y después de la prueba de esfuerzo en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios comparados con los sanos sedentarios ($p < 0.001$). Asimismo hubo diferencias significativas en HbA_{1c} entre diabéticos tipo 2 sedentarios vs. diabéticos entrenados y sanos sedentarios ($p < 0.001$). Los niveles de TBARS fueron significativamente mayores en el grupo de diabéticos tipo 2 sedentarios (0.276 nmol/mL) con respecto a los sanos sedentarios (0.055 nmol/mL) ($p < 0.05$). Hubo cambios en TAD y FC en grupo de diabéticos tipo 2 entrenados respecto a los demás, con diferencias significativas en el $VO_{2Máx}$ (37.7 ± 3.5 mL/kg/min) respecto a diabéticos sedentarios (29.5 ± 3.2) y sanos sedentarios (33.6 ± 2.4) ($p < 0.05$).

Conclusión. Los pacientes diabéticos tipo 2 con acondicionamiento físico muestran un menor nivel plasmático de estrés oxidativo y mejor adaptación cardiovascular que los diabéticos tipo 2 sedentarios. El ejercicio de manera regular mejora la respuesta antioxidante en este grupo de pacientes por lo que puede justificar aun más su valor como un elemento en la terapia de esta enfermedad.

INDICE

	Página
1. ANTECEDENTES.....	8
1.1 Generalidades.....	8
1.2 Mecanismos de estrés oxidativo en diabetes.....	10
1.3 Estrés oxidativo y ejercicio.....	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
3. OBJETIVOS.....	18
3.1 Objetivo general.....	18
3.2 Objetivos específicos.....	18
4. HIPÓTESIS.....	19
4.1 Hipótesis general.....	19
4.2 Hipótesis específicas.....	19
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
5.1 Universo de trabajo.....	20
5.2 Diseño del estudio.....	20
5.3 Tamaño de la muestra.....	20
5.4 Criterios de selección.....	21
5.4.1 Criterios de inclusión.....	21
5.4.2 Criterios de no-inclusión.....	21
5.4.3 Criterios de exclusión.....	22
5.5 Definición de variables.....	22
5.5.1 Variables independientes.....	22
5.5.2 Variables dependientes.....	23
5.6. Descripción general del estudio.....	25

5.7. Análisis estadístico.....	30
5.8. Aspectos éticos.....	30
5.9. Factibilidad y recursos.....	31
6. RESULTADOS.....	32
6.1 Sujetos participantes.....	32
6.2 Variables demográficas.....	34
6.3 Variables metabólicas.....	35
6.4 Variables hemodinámicas.....	36
6.5 Variables de estrés oxidativo.....	38
7. DISCUSIÓN.....	48
8. CONCLUSIONES.....	58
9. REFERENCIAS.....	59
10. ANEXOS.....	66

1. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

1.1 Generalidades

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más comunes y afecta en la actualidad alrededor de 100 millones de personas en el mundo. Se calcula una cifra de más de 210 millones para el año 2010 (Zimmet, 1999). La forma de diabetes mellitus no dependiente de insulina o tipo 2 es la más común, y representa el 90% de los casos (Nathan et al., 1997). En nuestro país, en una encuesta realizada entre 1992 y 1993, de 15 474 individuos entre 20 y 69 años, se encontró una prevalencia de 6.7% principalmente en el grupo de personas mayores de 40 años (ENEC, 1993). En otro estudio realizado más reciente, se identificó a la diabetes mellitus tipo 2 como la tercera causa de muerte general en individuos mayores de 40 años (INEGI, 1998) y según la Norma Oficial Mexicana para la diabetes mellitus publicada en el año 2000, el 8.2% de la población entre 20 y 69 años padece esta enfermedad (MNOMD 2000, SSA México). Más del 80% de la morbilidad en estos pacientes se explica por la elevada incidencia de enfermedad isquémica cardíaca, y/o la enfermedad vascular cerebral (Laakso , 1999; Haffner, 2000).

Las complicaciones macro y microvasculares que caracterizan al diabético se deben a varios procesos de gran importancia como la disfunción vascular que se relaciona con la aceleración de procesos como la aterosclerosis y la trombosis (Feener y King, 1997; Ceriello et al., 1995). Estas complicaciones son favorecidas por factores como la hiperglucemia, anormalidades del metabolismo de los lípidos y lipoproteínas, y por procesos de peroxidación lipídica los cuales intervienen en la formación de la placa ateromatosa (Díaz et al., 1997).

La aceleración de la aterosclerosis en la diabetes mellitus (Stamler et al, 1993), se explica, entre otras causas, por la transformación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que son característicamente más pequeñas, densas, y más electronegativas que la LDL nativa (Chilsom y Kimberly, 1992; Halliwell y Chirico, 1993), además de que son más susceptibles a la oxidación (Keaney y Vita, 1995) formando las LDL mínimamente modificadas (MM-LDL) (Berliner et al., 1990). Las MM-LDL estimulan la producción de factores quimiotácticos y citotóxicos de monocitos, la activación de macrófagos y la propia oxidación y glucación de LDL (Sobenin y Tertov, 1996; Regnström J et al., 1992). La inclusión de las lipoproteínas en la capa media de la pared arterial y en el espacio subendotelial vascular es facilitada por la actividad de la lipooxigenasa celular y por la presencia del superóxido (O_2^-) en su catálisis hacia peróxido de hidrógeno (H_2O_2), lo que provoca procesos de peroxidación lipídica (Witztum y Steinberg, 1991). Los eventos de peroxidación culminan en la formación de células espumosas, que preceden a la estría grasa que es el antecedente de la placa ateromatosa (Steinberg et al., 1989; Santini et al., 1997).

Estos procesos de peroxidación lipídica son también inmunogénicos, ya que se han identificado autoanticuerpos con reconocimiento de los epítopes de LDL-oxidados (Salonen et al., 1992), inmunocomplejos (Griffith et al., 1988; Lopes-Virella y Virella, 1996) y aumento de las moléculas de adhesión (ICAM-1) que son capaces de amplificar el daño vascular (Bellomo et al., 1995).

La formación de peróxidos, epóxidos y otros compuestos intermedios de oxidación (Ceriello BA et al., 1996), forman parte de la "teoría oxidativa" de la aterosclerosis que propone la participación de los radicales libres o especies reactivas de oxígeno como promotores del daño celular y tisular. Esta teoría es actualmente aceptada (Witzum, 1997; Maxwell, 1995; Pentikäinen et al., 2000).

1.2 Mecanismos de estrés oxidativo en diabetes

La diabetes mellitus es un estado caracterizado por una serie de alteraciones metabólicas cuyo dato cardinal es la hiperglucemia (Kahn,1994), y al que subyacen procesos de estrés oxidativo que pueden acelerar la presentación de las complicaciones crónicas tanto macro- como microvasculares propias de esta enfermedad (Giugliano et al., 1996). Este estado se caracteriza por la producción excesiva de radicales libres o especies reactivas de oxígeno que son capaces de dañar biomoléculas fundamentales en el diabético y se conoce como "estrés oxidativo".

Los radicales libres son moléculas con un electrón no apareado, altamente reactivas, con una vida media breve, capaces de existir independientemente y son difíciles de medir de manera directa por medios convencionales. Pueden producir daño tisular por acción sobre moléculas como las proteínas, los carbohidratos y lípidos (Baynes y Thorpe, 1999; Sathl y Sies, 1997). Sus intermediarios, resultan de los procesos de reducción del O_2 e incluyen moléculas consideradas como "no-radicales", como los peróxidos, los epóxidos y los hidroxiperóxidos, que también son capaces de iniciar y propagar el daño celular (Semenkovich y Heinecke, 1997).

De manera natural, el organismo cuenta con una serie de moléculas consideradas "defensas antioxidantes", como los sistemas enzimáticos mitocondriales y citosólicos como la enzima superóxido dismutasa (SOD), la catalasa, el sistema tiol (SH), la glutatión peroxidasa (GSH-Px), al igual que algunas proteínas plasmáticas como la ceruloplasmina, la transferrina y la lactoferrina. Además cuenta con otros sistemas extracelulares como las vitaminas C, E y el alfa-tocoferol, que reaccionan con los radicales libres formando compuestos no tóxicos (Jacob y Burri, 1996). Sin embargo, cuando los sistemas de defensa son sobrepasados por los radicales libres o especies reactivas de oxígeno en su acción antioxidante, se reconoce un estado que se considera de "estrés oxidativo", en el cual la capacidad de catalizar dichos radicales es ineficiente y se ocasiona daño tisular al favorecer diversos procesos celulares incluyendo la muerte celular programada o apoptosis (Jacob y Burri, 1996; Mauricio, 1998; Villa et al., 2000).

Algunos de los radicales que participan en el daño oxidativo son el radical anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical libre hidroxilo ($OH\cdot$), y el peroxilo ($ROO\cdot$). Estos poseen también efectos citotóxicos y participan en la inhibición de los procesos de relajación endotelial (Tagami et al, 1992; Ting et al., 1996). De igual manera, el incremento del estrés oxidativo en las lesiones ateroscleróticas participa en la apoptosis de las poblaciones monocito-macrófago y contribuye al daño estructural al DNA y al RNA celular (Kashiwagi et al., 1995; Carpenter et al., 1995), así como en alteraciones celulares y funcionales de la biología vascular (Keaney y Loscalzo, 1999).

La producción de radicales libres en el diabético puede deberse principalmente a la hiperglucemia y a la consecuente activación de tres mecanismos fisiopatológicos: la activación de la vía de los polioles, la glucosilación de proteínas con formación de productos intermedios y avanzados, y la autooxidación de glucosa (Baynes, 1991; Brownlee, 1992; Schmidt,1996; Schmidt et al., 1997). Como evidencia del aumento en los niveles plasmáticos de oxidación en el sujeto diabético se han encontrado, incremento en la oxidación del colesterol-LDL, aumento de la relación NADH/NAD, disminución de las concentraciones de glutatión reducido, y aumento en la formación de productos de peroxidación lipídica como lo es el malondialdehído (Ceriello y Giugliano,1991; Paolisso et al., 1992).

En los pacientes con diabetes mellitus existe una correlación entre el descontrol metabólico y la producción de radicales libres, encontrándose una asociación entre la disminución de los niveles de insulina y la reducción en el índice de glutatión reducido/glutatión oxidado (GSH/GSSG), posiblemente mediado por disfunción pancreática a través de daño sobre la célula beta (Paolisso et al 1993 y 1994). Además existe una disminución de las sustancias barredoras de radicales libres o "scavenger", como la vitamina E, en sujetos diabéticos y en otras poblaciones con hiperinsulinismo (Quiñones et al., 1996). Asimismo, los sistemas enzimáticos como el de la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GSX), y el índice GSH/GSSG se encuentran disminuidos, siendo el último el más frecuentemente empleado como índice de estrés oxidativo en el diabético (Murakami et al., 1989).

Existe también evidencia del aumento de los niveles de los productos de oxidación como participantes de la aceleración de las complicaciones crónicas del diabético como neuropatía, nefropatía, retinopatía y otras, sin que hasta la fecha se conozca con exactitud la temporalidad de esta relación (Hartnett et al., 2000; Low et al., 1997; Nath et al., 1994; Williamson, 1993).

1.3 Estrés oxidativo y ejercicio

El ejercicio físico tiene efectos benéficos sobre el estado de salud general, ya que mejora las cifras de tensión arterial, el perfil de lípidos, el peso corporal, el perfil glucémico y la sensación de bienestar en poblaciones diabéticas y no diabéticas (Lopez y Fernández, 1995; Strano-Paul y Phanumas, 2000), además de intervenir en la reducción de algunos factores de riesgo cardiovascular (Raymond et al., 1996; Sesso y Paffenbarger et al., 2000).

La realización de ejercicio físico induce un aumento de hasta 10 veces el consumo máximo de oxígeno (VO_2 Máx) en comparación al estado de reposo (Laughlin, 1999; Mancini, 2000). Sin embargo, el consumo de oxígeno va aunado a una producción de especies reactivas de oxígeno hasta de un 2-5% durante la realización de ejercicio extenuante agudo, lo que produce daño celular y tisular. Tal fenómeno pudiera depender de la intensidad, la duración y el nivel del ejercicio realizado (Sen, 1995). Cuando el aumento en la producción de radicales libres por la realización de ejercicio sobrepasa los sistemas antioxidantes del organismo, la probabilidad de producir daño celular aumenta y se expresa con un incremento en los productos de degradación del DNA y RNA, como la 8-hidroxideoxiguanosina en orina y otras moléculas nucleicas (Witt et al., 1992; Packer, 1997).

También se ha descrito un aumento en los procesos de peroxidación lipídica debida al ejercicio en diferentes circunstancias. La peroxidación lipídica provoca alteración de las membranas celulares, trastornos en el equilibrio iónico, edema celular e inflamación tisular (Allessio, 1993; Mataix et al., 1998 ;Leaf et al., 1997). Este aumento de estrés oxidativo en el ejercicio ha sido evaluado en otras entidades patológicas como en la insuficiencia cardiaca (Nishiyama et al.,1998). Se ha propuesto que la activación o "disparo" del estado de estrés oxidativo durante el ejercicio se debe principalmente a mecanismos como:

1. Aumento de la liberación de electrones de alta energía en el sistema citocromo b-ubiquinona de la cadena de transporte mitocondrial, que produce radicales superóxido (Jenkins, 1993).
2. Incremento en los productos derivados de oxígeno, que llegan a ser 100 a 200 veces el consumo normal de oxígeno con relación al reposo (LiLi , 1996).
3. Procesos de isquemia-reperfusión que aumentan los niveles de las especies reactivas de oxígeno a través de la reoxigenación tisular (LiLi , 1995) y
4. Autooxidación de catecolaminas (LiLi, 1993).

Uno de los sistemas más conocidos de defensa antioxidante durante el ejercicio es el sistema glutatión reducido (GSH) que basa su actividad antioxidante en el equilibrio entre su forma oxidada y reducida. Este sistema tiene un papel fundamental en el metabolismo, catálisis y transporte, así como en la protección antioxidante tisular. El sistema del GSH reduce hidro- y lipoperóxidos a través de la glutatión reductasa (GSX-Red), sirve como quelante de oxígeno (O_2) e hidroxilo ($OH\cdot$), previene la peroxidación de lípidos a través de la reducción de deshidroascorbatos (Meister,1995), y actúa como intermediario entre los

prooxidantes lipídicos de fase acuosa y otros antioxidantes. Es un indicador de estrés oxidativo inducido por ejercicio bien aceptado ya que disminuye durante el reposo y aumenta durante el ejercicio a nivel experimental y clínico (Viña et al., 1995; Sen y Marin, 1992).

Existe aún controversia acerca de la duración e intensidad del ejercicio necesario para encontrar una disminución de los niveles de GSH en humanos (Viguie, 1992), así como del efecto sobre los niveles de oxidación plasmáticos del ejercicio que se realiza en una sola ocasión, comparado con el efecto del ejercicio físico realizado durante un período de acondicionamiento físico, aunque se ha observado que este tipo de ejercicio físico crónico favorece un estado antioxidante, posiblemente a través de una respuesta de adaptación fisiológica (Jenkins, 1993). La administración exógena de GSH o de sus precursores como la N-acetilcisteína refuerza los sistemas de producción y defensa antioxidante y mejora el desempeño físico durante sesiones de ejercicio que provocan estrés oxidativo (Sen, et al., 1994).

El incremento en los niveles de oxidación depende además de una susceptibilidad individual y tisular. Existen diferencias entre las concentraciones de GSSG/GSH hepático y las encontradas en el músculo estriado, lo cual se ha relacionado con procesos que promueven la aparición de fatiga muscular y la disminución del desempeño físico (Viña et al., 1995; Sen y Marin , 1992).

Otras moléculas que han sido utilizadas como marcadores de la peroxidación lipídica durante el ejercicio son los dienos conjugados, los hidroperóxidos, el

malondialdehído y las sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS); éste último es el mejor parámetro aceptado en diversos estudios (Kundu y Wilson, 1995).

Aunque se ha recomendado ampliamente el ejercicio como parte del tratamiento integral de la diabetes mellitus (Kundu, 1994; American Diabetes Association 1997, 1998), la información disponible con respecto al papel del estrés oxidativo en el paciente diabético que realiza ejercicio es escasa.

Existen algunos estudios en pacientes jóvenes con diabetes mellitus tipo 1, en los que se observó una elevación en los niveles de productos oxidativos comparados con un grupo control no diabético durante tanto la fase de reposo como durante el ejercicio (Laaksonen et al., 1996). También se ha informado una disminución importante en los sistemas enzimáticos antioxidantes en circunstancias similares (Atalay et al., 1997). Sin embargo, no existe información respecto a los niveles de estrés oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a cargas de ejercicio agudo, ni de los posibles efectos sobre el perfil oxidativo de la aplicación de un programa de acondicionamiento físico en éstos pacientes (Villa et al., 2000).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La actividad física es una recomendación habitual que forma parte del perfil terapéutico para el diabético tipo 2. Sin embargo, se desconoce hasta ahora el efecto del ejercicio sobre la producción de radicales libres en estos pacientes, y si condiciones como el acondicionamiento físico previo pudiera modificar el perfil oxidativo, por lo que es de nuestro interés contestar las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es el nivel de estrés oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios o diabéticos tipo 2 entrenados, después de someterlos a una carga de ejercicio agudo al compararlos con sujetos sanos?
2. ¿Cuál es el perfil hemodinámico en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios o diabéticos tipo 2 entrenados antes y después de someterlos a una carga de ejercicio agudo al compararlos con sujetos sanos?

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Determinar los niveles de estrés oxidativo inducido por el ejercicio agudo y sus cambios en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios y entrenados y compararlos con los niveles en sujetos sanos sedentarios.

3.2 Objetivos específicos

1. Determinar los niveles plasmáticos de las sustancias que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico (TBARS) y el glutatión reducido (GSH) en el plasma de pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios y entrenados, y compararlos con los niveles obtenidos en sujetos sanos sedentarios, en condiciones de reposo.
2. Determinar los niveles plasmáticos de TBARS y GSH en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios o entrenados y compararlos con los niveles obtenidos en sujetos sanos sedentarios, en condiciones de ejercicio agudo máximo ($VO_{2\text{Máx}}$ al 100%).
3. Determinar los niveles plasmáticos de TBARS, y GSH en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios o entrenados, y compararlos con los obtenidos en sujetos sanos sedentarios, durante un periodo de 60 minutos después de una carga de ejercicio agudo máximo (al 100% de $VO_{2\text{Máx}}$).
4. Determinar el perfil hemodinámico en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios y diabéticos tipo 2 entrenados antes y después de someterlos a una carga de ejercicio agudo máximo al compararse a sujetos sanos.

4. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis general

Los niveles plasmáticos de estrés oxidativo son 30% mayores en los pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios y entrenados que los obtenidos en sujetos sanos sedentarios cuando realizan una carga de ejercicio agudo máximo (al 100% de su $VO_{2Máx}$).

4.2 Hipótesis específicas

1. Los niveles plasmáticos de TBARS y GSH en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios y entrenados son 30% mayores que los niveles de sujetos sanos en condiciones de reposo.
2. Los niveles plasmáticos de TBARS y GSH en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios y entrenados son 30% mayores que los niveles en sujetos sanos sedentarios al realizar una carga de ejercicio agudo máximo ($VO_{2Máx}$ al 100%).
3. Los niveles plasmáticos de TBARS y de GSH en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios y entrenados son 30% mayores que los niveles de sujetos sanos sedentarios durante el periodo de 60min de recuperación después de una carga de ejercicio agudo máximo ($VO_{2Máx}$ al 100%).
4. El perfil hemodinámico en pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios y entrenados, antes y después de una carga de ejercicio agudo máximo es diferente al de sujetos sanos.

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 Universo de trabajo

Los pacientes fueron seleccionados entre los que acuden regularmente a la Consulta Externa de las Clínicas de Diabetes de las Unidades de Medicina Familiar 23 y 94, de la Delegación 2 Noroeste del Distrito Federal del IMSS. Los sujetos debieron cumplir con los criterios de selección y corresponder a la condición de ser un sujeto sedentario o con acondicionamiento físico previo. Los voluntarios fueron familiares y/o amistades de los pacientes que fueron invitados para participar en el estudio. La selección y estudio de los pacientes fue desde Marzo de 1998 a Mayo del año 2000.

5.2 Diseño del estudio

Se trató de un estudio transversal, prolectivo, comparativo de tres grupos, y clínico-básico.

5.3 Tamaño de la muestra

De acuerdo con los valores encontrados en el estudio de Atalay et al., se calculó el tamaño muestra a través de la fórmula:

$$n > (2K*s^2)/d^2 \quad \text{donde:}$$

K (constante, para $\alpha=0.05$ y $\beta=0.20$)= 7.8

s^2 (varianza de TBARS en pacientes diabéticos tipo 1, en reposo) = 0.7

d^2 (cuadrado de la diferencia mínima que se espera encontrar) = 1.5

n (tamaño de la muestra) > 7 sujetos por grupo (Daly et al., 1992).

5.4 Criterios de selección

5.4.1 Criterios de inclusión

- a. Diagnóstico de diabetes tipo 2 por criterio internacional
- b. Edad de 25 años a 50 años
- c. Hombres y Mujeres
- d. Control metabólico con dieta o con hipoglucemiantes orales del tipo de las sulfonilureas
- e. Índice de masa corporal hasta 30
- f. Niveles de glucemia en ayunas menor a 160 mg/dL
- g. Evolución de la enfermedad de hasta 7 años a partir del diagnóstico
- h. Consentimiento informado firmado por el paciente
- i. Sedentarios (sin haber realizado ninguna actividad física organizada) ó entrenados (con antecedente de 1 año previo de actividad física de ejercicio aeróbico con 3 o más sesiones semanales de más de 45 minutos de duración)

5.4.2 Criterios de no-inclusión:

- a. Depuración de creatinina menor a 30 mL/min
- b. Retinopatía proliferativa por valoración oftalmológica
- c. Neuropatía diabética autonómica y periférica por criterio y sospecha clínica
- d. Hipertensión arterial sistémica descontrolada con TAS mayor o igual a 160 mm Hg y TAD mayor o igual a 95 mm Hg
- e. Manejo con betabloqueadores
- f. Infección aguda complicada

- g. Antecedente de cardiopatía isquémica diagnosticada por historia clínica o electrocardiograma
- h. Neumopatía diagnosticada por criterios clínicos
- i. Enfermedades crónicas concomitantes (artritis, neoplasias, hepatopatía, crisis convulsivas)
- j. Uso de antioxidantes, polivitaminas

5.4.3 Criterios de exclusión

- a. Abandono del estudio
- b. Complicaciones metabólicas agudas (acidosis metabólica o estado hiperosmolar)
- c. Cardiopatía isquémica durante la prueba de esfuerzo
- d. Respuesta hipertensiva > 10 mm Hg/MET durante la prueba de esfuerzo
- e. No cumplir con el programa de trabajo

5.5 Definición de variables

5.5.1 Variables independientes

Ejercicio físico agudo

Definición conceptual: Ejercicio físico aeróbico (caminata) realizado según en protocolo de Balke.

Definición operativa: Ejercicio físico que se realiza por más de 15 minutos en una banda sin fin hasta llegar a la Frecuencia Cardíaca Máxima Teórica .

Escala de medición: Cualitativa nominal

Acondicionamiento físico

Definición conceptual: Estado físico de adaptación cardiovascular y hemodinámica.

Definición operativa: Sesiones de ejercicio aeróbico realizados de manera ininterrumpida con duración de por lo menos 45 minutos tres veces a la semana durante los 12 meses previos al estudio.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Categoría: Presente/Ausente

5.5.2 Variables dependientes

Consumo Máximo de Oxígeno ($VO_{2Máx}$):

Definición conceptual: Cantidad máxima de O_2 que el organismo puede utilizar por unidad de tiempo.

Definición operativa: Prueba de esfuerzo sobre banda sin fin con carga ascendente según protocolo de Balke.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad: mL/kg/min

Estrés oxidativo

Definición conceptual: Estado de producción de radicales libres de oxígeno en plasma, que son capaces de producir daño en estructuras celulares.

Definición operativa:

- 1) Aumento en los niveles plasmáticos de TBARS.
- 2) Disminución de los niveles plasmáticos de GSH.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad: nmol/mL

Categoría: basal (reposo), y después de ejercicio físico agudo

Tensión Arterial Sistólica (TAS)

Definición conceptual: Es el resultado del equilibrio entre la fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales como resultado de la expulsión de un volumen determinado por el corazón en sístole, y la resistencia al flujo y al diámetro de una región arterial determinada.

Definición operativa: Aparición del primer ruido de Korotkoff auscultado con estetoscopio bajo técnica habitual con esfigmomanómetro.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad: Milímetros de mercurio (mm Hg)

Tensión Arterial Diastólica (TAD)

Definición conceptual: Es el resultado del equilibrio entre la fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales como resultado de la expulsión de un volumen determinado por el corazón en diástole, y la resistencia al flujo y al diámetro de una región arterial determinada.

Definición operativa: Aparición del quinto ruido de Korotkoff auscultado con estetoscopio bajo técnica habitual con esfigmomanómetro.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad: mm Hg

Frecuencia cardiaca (FC)

Definición conceptual: Frecuencia con la que la sangre es expelida sobre las paredes arteriales resultado del bombeo del corazón en cada ciclo cardíaco

Definición operativa: Latidos por minuto auscultado con monitor de trazo electrocardiográfico con electrodos en región precordial.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad: Latidos/minuto

5.6 Descripción general del estudio

La selección de los pacientes se realizó en la consulta externa de las Unidades de Medicina Familiar 23 y 94 de la Delegación 2 Noreste del IMSS en el Distrito Federal. Las determinaciones de laboratorio básicas se realizaron en el laboratorio clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza". Los exámenes de laboratorio especiales, que miden los parámetros de estrés oxidativo como TBARS y GSH, se realizaron en la Unidad de Investigación Médica en Farmacología del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI".

La evaluación morfológica y funcional de todos los pacientes se realizó en los laboratorios de la Subdirección de Investigación y Medicina del Deporte de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

A los pacientes que aceptaron se les explicó su participación en el estudio y se les solicitó su consentimiento informado por escrito (Anexo 1). Se les realizó una historia clínica completa (Anexo 2) con la determinación de exámenes de laboratorio como biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), hemoglobina glucosilada (HbA1C), examen general de orina y depuración de creatinina y albuminuria en orina de 24 hrs. Lo anterior fue hecho con el fin de identificar pacientes con complicaciones en ambos grupos. Se les insistió a los

sujetos el abstenerse de fumar, tomar alcohol e ingerir vitaminas cuatro semanas antes y durante el estudio.

Cada paciente asistió al laboratorio en ayuno y con dos muestras de orina para análisis. Se obtuvieron aproximadamente 20 cc de sangre venosa, y se procedió a la realización de los diferentes exámenes de laboratorio.

La biometría hemática se determinó por citometría automatizada con el equipo Cell-dyn 3000. Las pruebas de química sanguínea se determinaron en suero con reactivos del laboratorio IL Lexington MA, USA. La glucosa se determinó por técnica directa cuantitativa *in vitro* de glucosa oxidasa (182508-40). El nitrógeno ureico, (182554-40), el ácido úrico (182517-40), las proteínas totales (182514-40), la creatinina (182555-40), el colesterol total (182505-40), el colesterol HDL (1825551-40), el colesterol LDL y los triglicéridos IL (182556-40), fueron determinados con un equipo IL-1800.

El examen general de orina se realizó por técnica manual utilizando tiras reactivas multistix-105 de Bayer. La hemoglobina glucosilada se cuantificó por técnica de electroforesis con el reactivo diatrac HbA1c de Beckmann. La depuración de creatinina y albuminuria por técnica manual y con la prueba de laboratorio IL 182500 con el aparato Lab 600.

Cada uno de los resultados se capturó en una hoja de datos para cada paciente. Después se citó a cada uno de ellos para evaluar los resultados de los exámenes de laboratorio e identificar factores de riesgo así como posibles

complicaciones. Cuando los pacientes presentaron descontrol glucémico o cifras elevadas de colesterol se les interrogó acerca de las causas de descontrol. Se les proporcionó una dieta adecuada y se realizó una nueva determinación de glucosa en ayuno una semana después para valorar una corrección en los niveles. Los pacientes siguieron su dieta habitual asignada por su médico que consiste en carbohidratos 50%, proteínas 35%, y 15% de grasas. No se incluyeron a pacientes que no cumplieron con los criterios de selección.

Después de que cada paciente fue valorado y se descartaron posibles complicaciones, los pacientes fueron llevados a la Subdirección de Investigación y Medicina del Deporte de la UNAM. El día de la evaluación, cada paciente acudió en ayuno de 8 h, en traje deportivo con shorts, playera, calcetas y zapatos tenis, además de un refrigerio. Inicialmente a cada paciente se le determinó su peso corporal y la talla y se le otorgó una hoja con sus datos generales, a fin de ser identificados. Posteriormente en el Laboratorio de Bioquímica de esta Subdirección se les extrajo 10 cc de sangre venosa en reposo sentados, para la determinación de glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, hemoglobina y hematócrito, así como TBARS y GSH. Después a cada paciente se le realizó un electrocardiograma en reposo y espirometría. Al terminar las pruebas y 90 minutos antes de la realización de la prueba de esfuerzo en el laboratorio de ergometría, cada paciente recibió un refrigerio consistente de una rebanada de pan integral y 408 mL de jugo de frutas.

Además de ser evaluados personalmente por el investigador responsable del estudio, cada paciente fue evaluado por un especialista en Medicina del Deporte de

la SIMD de la UNAM, a fin de descartar complicaciones o eventos inesperados el día de la evaluación. Posteriormente, se les realizó la prueba de esfuerzo con protocolo de Balke modificado (Anexo 3). Cada prueba de esfuerzo fue vigilada por 3 médicos del deporte, una enfermera, un químico y el investigador responsable.

El desarrollo de la prueba se inició de acuerdo con el protocolo de Balke modificado con una caminata de baja frecuencia que fue progresivamente más rápida hasta llegar en la última fase a un trote de baja intensidad. Una vez que el paciente alcanzó el 95% de su Frecuencia Cardíaca Máxima (FCM), se consideró como una prueba de esfuerzo máxima, calificándose como un consumo máximo de oxígeno al 100% ($VO_{2Máx}$ de 100%). Inmediatamente después del final de la prueba, a cada paciente se le llevó a tomar asiento en un sillón cómodo y cercano a la prueba de esfuerzo, para continuar con su vigilancia en posición de sentado, a través de un monitor con electrocardiógrafo continuo y un esfigomanómetro mercurial de pedestal durante 1 hora, para las determinaciones de frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial (TAS y TAD) respectivamente.

Dentro de los primeros 5 minutos inmediatos a la finalización de la prueba de esfuerzo máxima, se canalizó a cada paciente en una vena de antebrazo con un catéter punzocat No. 18 a fin de tener una vena permeable. Se tomaron 25 cc de sangre para la determinación de TBARS, GSH y glucosa, con una jeringa desechable y se vertió el contenido en tubos de ensaye de 10 cc con anticoagulante. Las muestras fueron procesadas inmediatamente en el laboratorio centrifugando a

4000 r.p.m., a fin de obtener plasma y separar el paquete globular. Cada muestra fue depositada en un recipiente con hielo seco.

Este proceso se repitió a los 15, 30 y 60 minutos después de haber terminado la prueba de esfuerzo, a fin de determinar la respuesta oxidativa en el plasma de los pacientes diabéticos y los pacientes sanos. Para evitar la coagulación del catéter en los pacientes, se les dejó canalizados con una solución salina al 0.9% de 500 cc con microgotero con un goteo mínimo para evitar la posibilidad de diluir las muestras.

Durante los 60 minutos después de la prueba de esfuerzo, se evaluó clínicamente a cada uno de los pacientes y se continuó la vigilancia a través del monitor con trazo electrocardiográfico y con la determinación de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial, así como la vigilancia de efectos secundarios como resultado de la prueba de esfuerzo. Al terminar este tiempo, se valoró nuevamente a cada uno de los pacientes y si no existía ningún síntoma se procedía a retirar el catéter y cerrar la solución. Después de terminar esta prueba, a cada paciente se le realizó también determinación de antropometría (Anexo 4) y biomecánica.

Las pruebas de estrés oxidativo consistieron en la determinación de GSH y TBARS las cuales se determinaron en el laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI" del IMSS. Las muestras fueron procesadas para la cuantificación por técnicas espectrofluorométricas descritas previamente. (Anexos 5 y 6). Se utilizó un espectrofluorómetro Perkin Elmer LS3. En la estandarización no se permitió un

coeficiente de variación mayor al 10%, y se buscó una regresión lineal concentración-lectura de 0.999.

5.7 Análisis estadístico

Los resultados de las variables demográficas se expresaron mediante estadística descriptiva a través de medidas de tendencia central (promedio), y de dispersión, (desviación estándar).

Ya que se trabajó con tres grupos y a que fueron variables continuas se consideró ANOVA para el análisis estadístico de todos los parámetros individuales. También para las variables secuenciales obtenidas después del ejercicio físico, se consideró ANOVA de medidas repetidas y un análisis *posthoc* para determinar diferencias entre los grupos. En todos los análisis se consideró un error alfa de 0.05.

5.8 Aspectos éticos

Como se mencionó previamente, a todos los pacientes se les explicó su participación en el estudio y se les solicitó su consentimiento informado por escrito (Anexo 1). Los riesgos asociados al protocolo fueron aquellos que se relacionan a la realización de ejercicio agudo en forma general, para lo cual se consideró que en caso de que se tuviese un evento adverso, se trasladarían en un transporte institucional adecuado (ambulancia) para ser atendidos de manera inmediata en Urgencias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".

El presente estudio se apegó a los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la declaración de Helsinki y a la Ley General de Salud de nuestro país, mismos que los investigadores se comprometieron a respetar durante el desarrollo del estudio.

El estudio fue evaluado y aceptado por los comités científicos locales del Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza" y del Comité de Investigación Nacional Científica del IMSS y tuvo el dictamen de autorización con el registro 98-691-0057 del 24 Marzo de 1999.

5.9 Factibilidad y recursos

Todas las unidades mencionadas contaron con las instalaciones (consultorios, laboratorios clínicos y especializados) para el desarrollo del estudio en sus diferentes fases. El trabajo de investigación se llevó a cabo con un investigador principal a cargo del proyecto y cinco investigadores asociados. Las determinaciones de laboratorio general se realizaron en el Hospital de Especialidades de Centro Médico "La Raza" y las determinaciones del estrés oxidativo en la Unidad de Investigación Médica en Farmacología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". En la Subdirección de Medicina del Deporte de la UNAM, se realizó la parte del experimento que comprende la prueba de esfuerzo en banda sin fin y la toma de muestras sanguíneas venosas. El presente proyecto contó con apoyo económico del Fondo de Fomento a la Investigación del IMSS No. FPP0038/441 y el 29188-M del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) en la promoción de 1998.

6. RESULTADOS

6.1 Sujetos participantes

Inicialmente se conformó una muestra poblacional de 14 pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios (4 hombres y 10 mujeres), 7 sujetos diabéticos tipo 2 entrenados previamente (5 hombres y 2 mujeres) y 14 sujetos sanos sedentarios (9 mujeres y 5 hombres) de características similares a los del grupo de pacientes diabéticos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Para ser considerado como parte del grupo de sujetos sanos sedentarios, los pacientes tenían como antecedente el de no realizar ninguna actividad física sistemática de manera organizada durante los últimos 12 meses. Los pacientes diabéticos entrenados tuvieron el antecedente de haber realizado algún tipo de actividad física aeróbica recreativa. El grupo consistió de:

- Un sujeto que practicaba caminata y bicicleta por más de 45 minutos, cuatro veces por semana.
- Un paciente que trotaba por más de 40 minutos tres veces a la semana.
- Dos personas que practicaban fútbol de salón tres veces por semana en sesiones de más de 50 minutos.
- Dos personas que realizaban aeróbicos tres días a la semana en sesiones mayores a 60 minutos durante los últimos 12 meses.

A cada uno de los sujetos de los tres grupos se les realizó historia clínica completa y exámenes de laboratorio (química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina, depuración de creatinina en orina de 24 h y hemoglobina glucosilada) a fin de identificar datos de descontrol metabólico agudo y crónico o la

presencia o no de complicaciones crónicas, sin que se encontrara en ningún caso complicaciones que impidiesen su inclusión en el estudio.

En el grupo de pacientes diabéticos sedentarios, a 2 sujetos no se les realizó la prueba de esfuerzo; en un caso, por haber presentado descontrol metabólico con sintomatología clínica y glucosa en sangre mayor a 250 mg/dL en ayuno el día del experimento; y en el otro caso, por presentar descontrol tensional con hipertensión arterial de 150/100 mm Hg. En el grupo de diabéticos tipo 2 entrenados, un paciente presentó dificultades técnicas en la toma de la muestra de sangre venosa durante la fase de reposo después de la prueba de esfuerzo, y se decidió suspender el experimento. En el grupo de sujetos sanos sedentarios, dos personas presentaron descontrol de la tensión arterial antes de la prueba por lo que tampoco realizaron la prueba de esfuerzo.

De esta manera, los grupos quedaron constituidos con 12 sujetos sedentarios en el grupo 1, seis sujetos diabéticos tipo 2 sedentarios (grupo 2) y 12 sujetos con diabetes tipo 2 entrenados (grupo 3). Todos los pacientes diabéticos recibían dieta hipocalórica como parte del tratamiento para su enfermedad y sólo una persona del grupo 2 recibió glibenclamida 5 mg al día durante los 6 meses previos al estudio. Ninguno de los sujetos bebió alcohol o fumó cigarrillos de tabaco durante los 6 meses previos a la realización del estudio.

6.2 Variables demográficas (Tabla 1)

6.2.1 Edad promedio

La edad promedio del grupo 1 (sedentarios sanos) fue de 41.8 ± 5.4 años; para el grupo 2 (diabéticos tipo 2 sedentarios) fue de 45.0 ± 3.6 años y para el grupo 3 (diabéticos tipo 2 entrenados) la edad fue de 38.0 ± 7.4 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

6.2.2 Peso corporal

En cuanto al peso corporal, los promedios para el grupo 1 fueron de 68.7 ± 11.4 Kg, para el grupo 2 de 62.3 ± 8.9 Kg, y para el grupo 3 de 69.6 ± 8.05 Kg, sin encontrar diferencias entre los grupos.

6.2.3 Índice de masa corporal

En el Índice de Masa Corporal (IMC) los valores fueron 26.3 ± 2.2 para el grupo 1, 26.1 ± 2.8 para el grupo 2, y 26.0 ± 3.17 para el grupo 3, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

6.2.4 Porcentaje de grasa corporal

El porcentaje de grasa corporal fue diferente en los tres grupos con los siguientes promedios: 32.4, 34.6 y 21.3 para el grupo 1, 2 y 3 respectivamente. Porcentaje de grasa corporal de los pacientes diabéticos entrenados fue significadamente menor con respecto a los sedentarios sanos o diabéticos.

6.3 Variables metabólicas (Tabla 2)

6.3.1 Glucosa

Respecto a las concentraciones de glucosa sanguínea en ayunas, se encontraron cifras mayores en el grupo 2 que el grupo 1 (123.2 ± 19.0 mg/dL vs. 83.4 ± 4.1 mg/dL) y que el grupo 3 (108.9 ± 16.8 mg/dL).

6.3.2 Colesterol

Aunque se observaron concentraciones de colesterol ligeramente mayores en el grupo 2, al compararse a las cifras obtenidas en el grupo 1 y 3, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. De igual manera, en las cifras de triglicéridos, lipoproteínas y ácido úrico no se observaron diferencias entre los tres grupos.

6.3.3 Hemoglobina y hematócrito

En cuanto a las concentraciones de hemoglobina y hematócrito, se observaron valores ligeramente mayores en el grupo 3 (diabéticos tipo 2 entrenados) en comparación con los pacientes del grupo 1 y 2 (17.9 ± 0.9 g/dL vs. 16.1 ± 1.4 g/dL y 15.5 ± 2.2 g/dL respectivamente, $p < 0.05$). También se observaron diferencias significativas en las cifras de hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre el grupo 1 ($5.1 \pm 0.7\%$) respecto al grupo 2 ($8.7 \pm 2.4\%$) y el grupo 3 de ($7.3 \pm 1.29\%$) ($p < 0.001$). Sin embargo, no hubo diferencias en la duración del tiempo de evolución de la diabetes entre los sujetos del grupo 2 y el grupo 3.

El perfil del comportamiento de la glucemia antes–después de la prueba de esfuerzo agudo en los tres grupos a los 0,5, 15, 30 y 60 minutos fue de: 83.4, 83.8, 78.8, 77.9, y 82.4 mg/dL (grupo 1); 123.2, 140.6, 142.5, 136.6 y 131.6 mg/dL (grupo2) y 108.9, 100.4, 99.1, 95.4, 94.7 mg/dL (grupo 3). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos así como entre cada uno de los tiempos de la prueba antes-después del ejercicio agudo ($p < 0.001$) (**Figura 1**).

6.4 Variables hemodinámicas (Tabla 3)

6.4.1 Tensión arterial sistólica (TAS)

Se encontraron cifras menores de esta variable en los sujetos sanos comparándolos con los sujetos diabéticos al tiempo 0, tiempo máximo, y a los 5,15, 30 y 60 minutos (118.3, 183.3, 113.3, 103.3, 100.8, y 97.9 mm Hg vs. 124.6, 177.9, 124.2, 108.3, 105.4, 103.8 mm Hg respectivamente). Para el grupo 3 (diabéticos entrenados) las cifras de TAS fueron de 120.8, 186.7, 126.7, 103.3, 100.0, 94.2 mm Hg. Al hacer el ANOVA de medidas repetidas se encontraron diferencias entre cada uno de los tiempos de cada grupo así como una gran variabilidad entre los casos ($p < 0.001$) (**Figura 2**).

6.4.2 Tensión arterial diastólica (TAD)

Se encontraron diferencias significativas entre los diferentes tiempos en los que se determinó, y en la variabilidad de respuesta tensional entre los grupos (**Figura 3**).

6.4.3 Frecuencia cardiaca (FC)

La frecuencia cardiaca (FC) ante el esfuerzo agudo varió de la siguiente manera:

- Grupo de sedentarios sanos: 72.2, 171.2, 100.7, 96.3, 90.1, 81.4 latidos/min.
- Grupo de diabéticos sedentarios: 74.1, 166.3, 104.3, 93.5, 90.1, 83.7 latidos/min.
- Grupo de diabéticos entrenados: 65.0, 178.8, 99.7, 89.3, 83.3, 76.2 latidos/min.

Los tiempos evaluados fueron de tiempo 0, máximo, 5, 15, 30 y 60 min. Las comparaciones mostraron una tendencia de menor actividad cronotrópica en los pacientes del grupo tres. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tiempos evaluados o entre los grupos (**Figura 4**).

6.4.4 Consumo máximo de oxígeno ($VO_{2\text{ Máx}}$)

En el caso de la variable consumo máximo de oxígeno las diferencias fueron claras y significativas en los tres grupos. El grupo 1 (sedentarios sanos) tuvo un $VO_{2\text{ Máx}}$ de 33.6 ± 2.4 mL/kg/min; el grupo 2 (diabéticos sedentarios) de 29.5 ± 3.2 mL/kg/min y para el grupo 3 fue de 37.7 ± 3.5 mL/kg/min ($p < 0.01$) (**Tabla 3**).

6.4.5 Tiempo en banda

En el caso de la variable tiempo en banda, que es el lapso en el que los sujetos estuvieron caminando o trotando en la banda de esfuerzo durante la prueba de esfuerzo agudo, el grupo 1 (sedentarios sanos) tuvo un tiempo de 18.9 ± 2.2 min, el grupo 2 (diabéticos sedentarios) de 16.1 ± 2.2 min y el grupo 3 (diabéticos entrenados) fue de 22.3 ± 2.1 min ($p < 0.05$).

6.5 Variables de estrés oxidativo

6.5.1 Sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS)

Se encontraron diferencias entre los tres grupos. Las concentraciones del tiempo de reposo entre los tres grupos y posteriormente en el análisis del antes-después de la prueba de esfuerzo con un ANOVA de medidas repetidas, mostraron diferencias entre los grupos, así como entre los diferentes tiempos del desarrollo de la prueba. Además se observó una variabilidad inter-individual importante mostrando una elevada actividad de peroxidación lipídica en el grupo de diabéticos sedentarios respecto a los entrenados diabéticos y a los sanos sedentarios (**Figura 5**).

6.5.2 Glutación reducido (GSH)

Aunque fueron evidentes las diferencias entre los tres grupos durante la fase de reposo, no fue posible observar diferencias entre ellos en la prueba de esfuerzo, encontrándose solamente de manera significativa diferencias en la variabilidad entre los grupos (**Figura 6**).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

	Sanos (Control)	DM2 Sedentarios	DM2 Entrenados
n (M/H)	12 (9/3)	12 (10/2)	6 (2/4)
Edad (años)	41.8 ± 5.4	45.0 ± 3.6	39.0 ± 7.4
Duración de la diabetes (años)	---	2.7 ± 1.6	2.8 ± 2.2
Peso (kg)	68.7 ± 11.4	62.3 ± 8.9	69.6 ± 8.0
Talla (m)	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1
IMC (T²/kg)	26.3 ± 2.2	26.1 ± 2.8	26.0 ± 3.1
Grasa total (%)	32.1 ± 6.2	34.6 ± 4.5 ^a	21.3 ± 5.7

Los valores representan promedio ± desviación estándar.

a: p<0.001 DM2 sedentarios vs. DM2 entrenados

TABLA 2. PERFIL METABÓLICO DE LOS PACIENTES

	Sanos (Control)	DM2 Sedentarios	DM2 Entrenados
Glucosa (mg/dL)	83.4 ± 4.1	123.2 ± 19.0 ^a	108.9 ± 16.8
Colesterol (mg/dL)	189.2 ± 27.2	198.9 ± 38.9	180.0 ± 48.2
Triglicéridos (mg/dL)	152.8 ± 89.3	157.3 ± 40.8	157.7 ± 70.3
LDL (mg/dL)	108.1 ± 30.2	118.9 ± 22.3	108.5 ± 29.1
HDL (mg/dL)	42.6 ± 7.1	38.9 ± 9.4	45.3 ± 11.8
Acido úrico (mg/dL)	4.5 ± 1.0	4.6 ± 1.1	5.5 ± 1.1
Hb (g/dL)	16.1 ± 1.4	15.5 ± 2.2	17.9 ± 0.9 ^b
Hematócrito (%)	45.0 ± 2.7	46.0 ± 1.1	46.6 ± 5.5
Hb A_{1c} (%)	5.1 ± 0.7	8.7 ± 2.4 ^c	7.3 ± 1.2

Los valores representan promedio ± desviación estándar.

a: p<0.001 DM2 sedentarios vs. sanos

b: p<0.05 DM2 entrenados vs. DM2 sedentarios

c: p<0.001 DM2 sedentarios vs. DM2 entrenados y sanos

TABLA 3. VARIABLES HEMODINÁMICAS DE LOS PACIENTES

	Sanos (Control)	DM2 Sedentarios	DM2 Entrenados
Tiempo en banda (min)	18.9 ± 2.2	16.1 ± 2.2	22.3 ± 2.1 ^a
VO₂Max (mL/kg/min)	33.6 ± 2.4	29.5 ± 3.2	37.7 ± 3.5 ^a
TAS (mm Hg)	118.3 ± 35.5	124.5 ± 10.8	120.8 ± 4.9
TAD (mm Hg)	74.2 ± 7.9	79.6 ± 6.9	75.5 ± 22.8
FC (latidos/min)	72.2 ± 10.8	74.1 ± 11.8	65.0 ± 11.8
TBARS (nmol/mL)	0.055	0.276 ^b	0.219
GSH (nmol/mL)	4.14	5.02	5.24

Los valores representan promedio ± desviación estándar.

a:p<0.05 DM2 entrenados vs. DM2 sedentarios

b:p<0.05 DM2 sedentarios vs. sanos

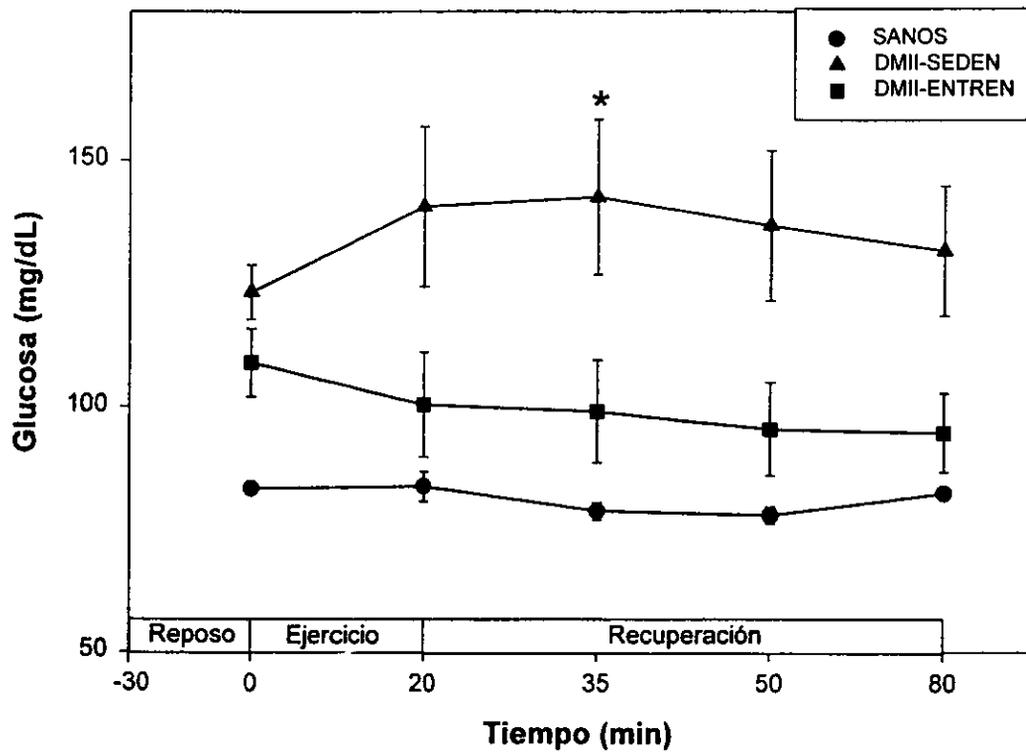


Figura 1. Perfil de la glucemia antes y después de la prueba de esfuerzo. Se aprecian las diferencias en la respuesta metabólica de la glucosa ante el ejercicio agudo. Las concentraciones mayores se observaron en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios (* = $p < 0.001$ vs. sanos sedentarios). Los valores representan el promedio \pm la desviación estándar.

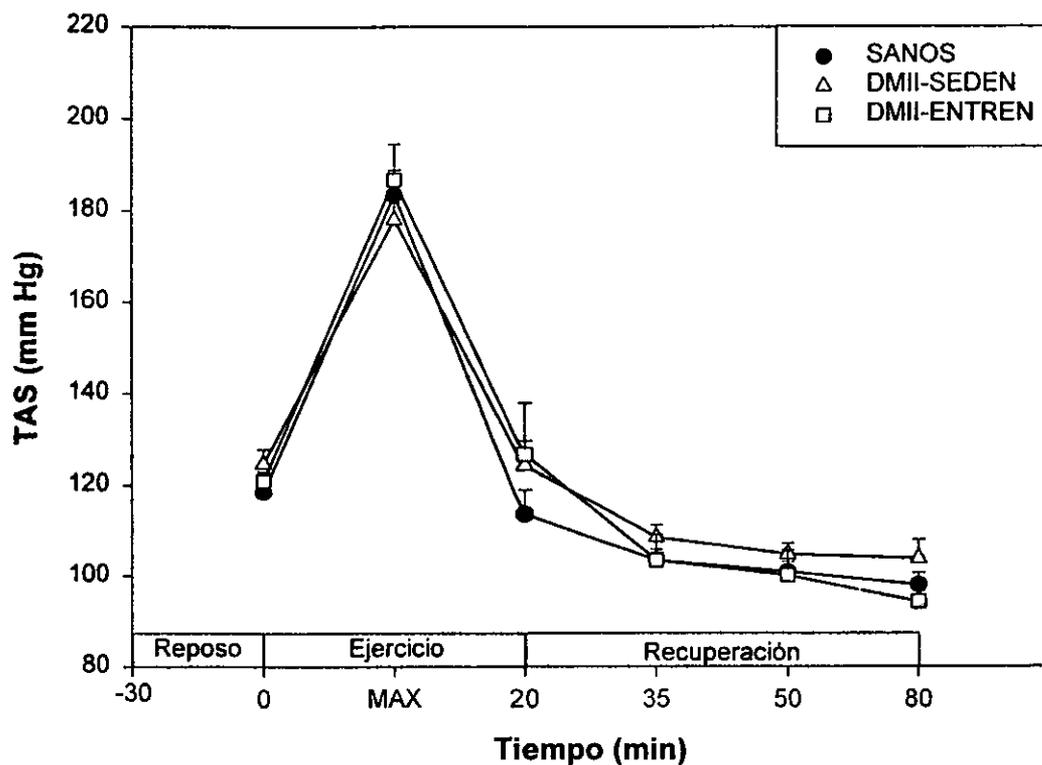


Figura 2. Tensión arterial sistólica (TAS) antes y después de la prueba de esfuerzo. La TAS decayó tras los primeros 10 min de la respuesta hipertensiva durante el ejercicio; aunque fue mayor en el grupo de diabéticos tipo 2 sedentarios, no hubo diferencia significativa con el grupo de diabéticos entrenados y sanos sedentarios. Los valores representan el promedio \pm la desviación estándar.

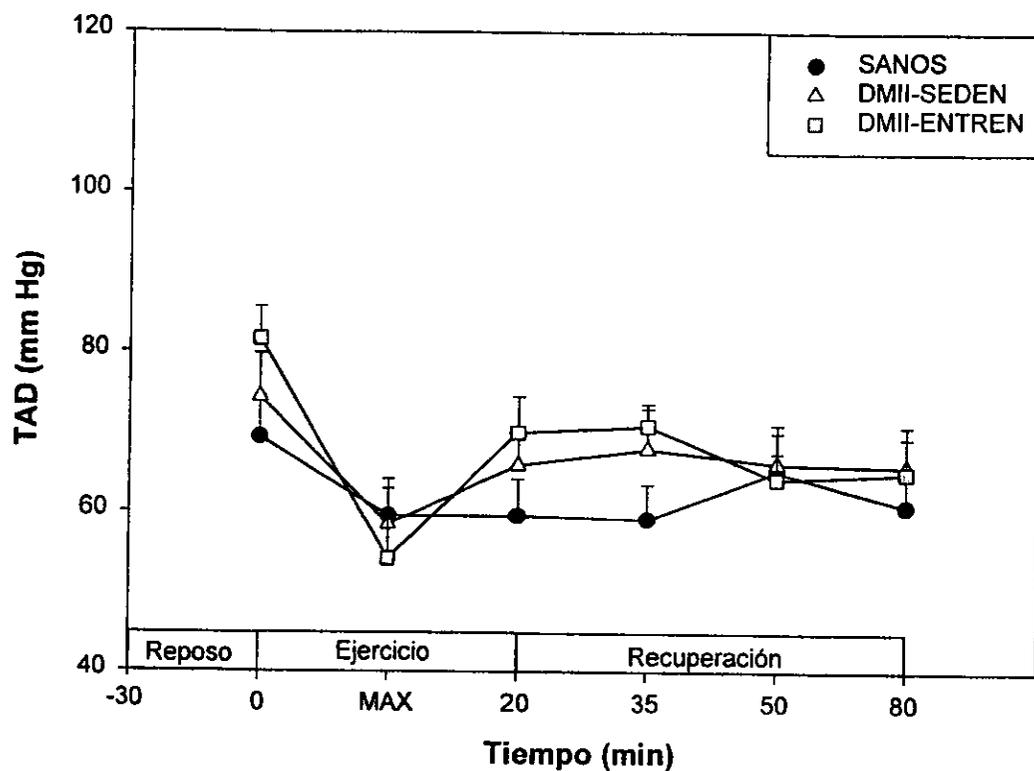


Figura 3. Tensión arterial diastólica (TAD) antes y después de la prueba de esfuerzo. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, el grupo de diabéticos tipo 2 entrenados mostró un efecto hipotensor importante. Los valores representan el promedio \pm la desviación estándar.

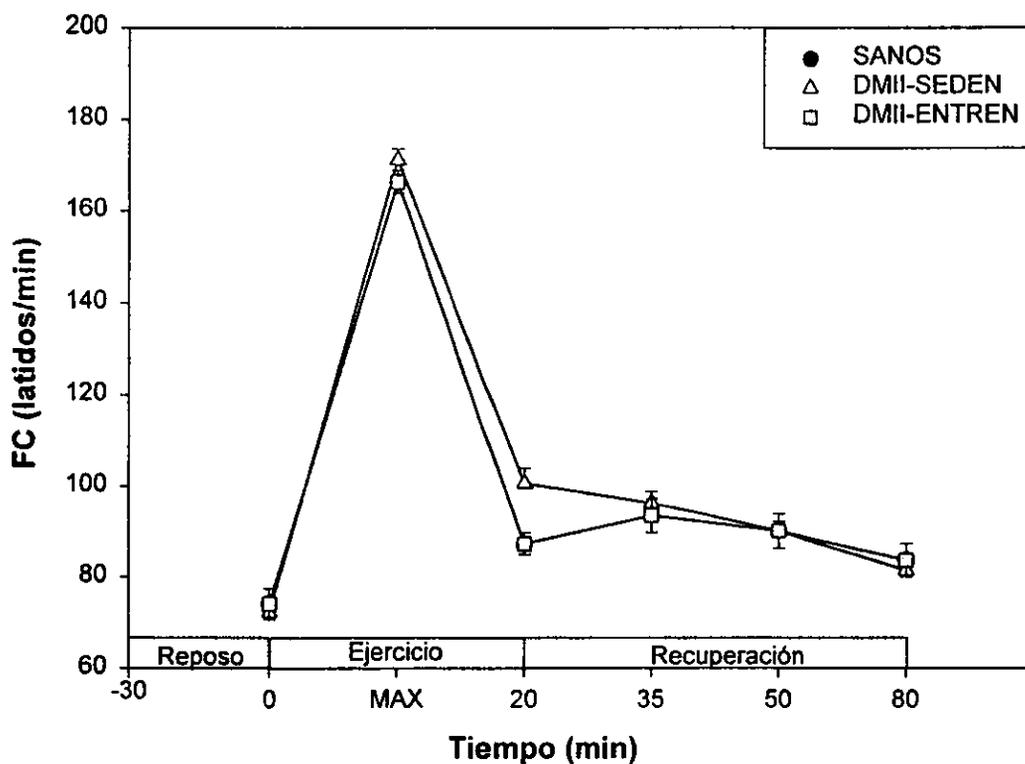


Figura 4. Frecuencia cardiaca (FC) antes y después de la prueba de esfuerzo. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, el grupo de diabéticos tipo 2 entrenados mostró una más rápida recuperación respecto a los otros dos grupos, probablemente debida al efecto cardiovascular del acondicionamiento por ejercicio regular (cronotropismo negativo). Los valores representan el promedio \pm la desviación estándar.

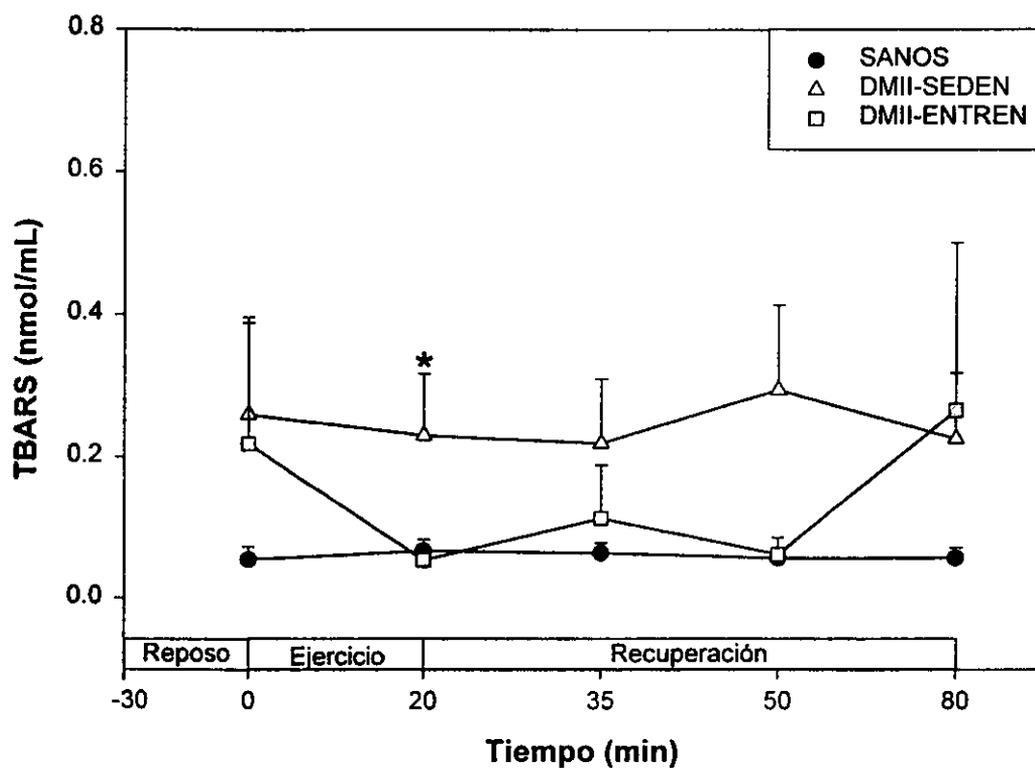


Figura 5. Valores plasmáticos de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) antes y después de la prueba de esfuerzo. El grupo de pacientes diabéticos tipo 2 sedentarios presentó las mayores concentraciones en relación con los otros dos grupos, con una gran variabilidad interindividual (* = $p < 0.05$ diabéticos tipo 2 sedentarios vs. sanos). Los valores representan el promedio \pm la desviación estándar.

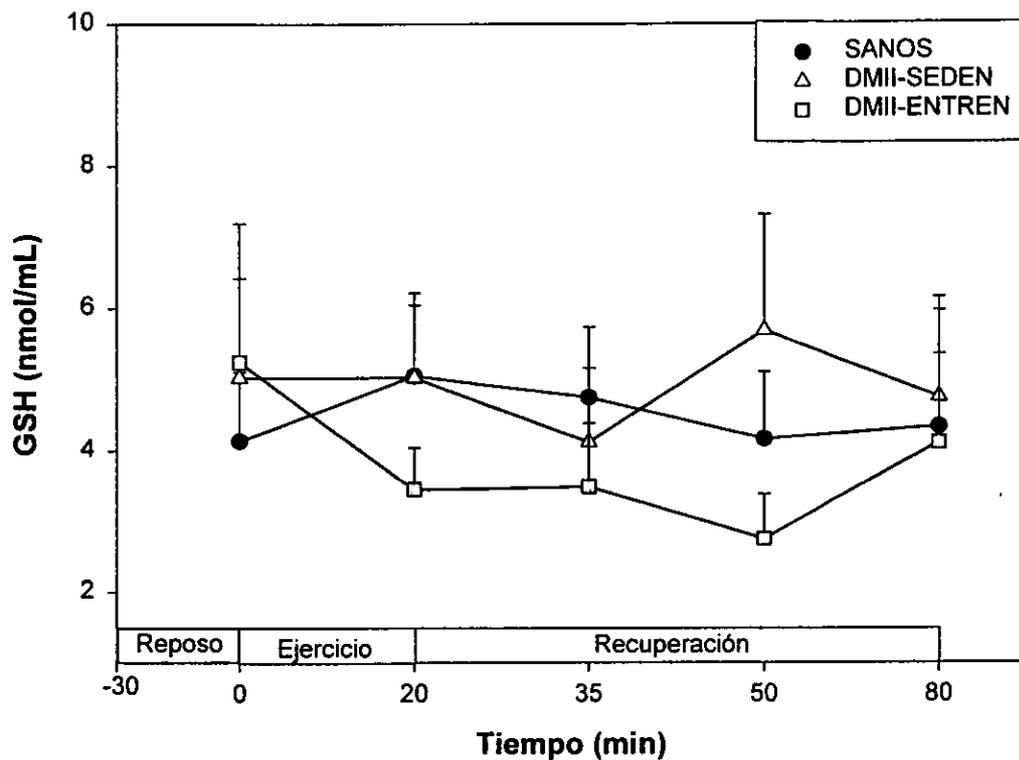


Figura 6. Valores plasmáticos de glutatión reducido (GSH) antes y después de la prueba de esfuerzo. Debido a la gran variabilidad interindividual no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Los valores representan el promedio \pm la desviación estándar.

7. DISCUSION

Este estudio presenta resultados de algunas variables metabólicas relacionadas a la producción de estrés oxidativo y el perfil de respuesta hemodinámica, antes y después de una prueba de ejercicio agudo en una población de sujetos sanos voluntarios, diabéticos tipo 2 sedentarios y diabéticos tipo 2 con entrenamiento físico previo provenientes de nuestro medio.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

El estudio se realizó en una población de sujetos sedentarios adultos relativamente jóvenes (la edad promedio fue de 45 años) de las clínicas del IMSS del Noreste del Valle de México. Son evidentes y sumamente interesantes algunas de las diferencias entre los sujetos provenientes de los tres grupos. Aunque es adecuado mencionar que los sujetos del tercer grupo fueron más jóvenes que los otros dos grupos, la diferencia estadística con el grupo de sanos sedentarios resultó no significativa. Además, en cuanto a variables como el peso, la talla y el índice de masa corporal, los tres grupos muestran homogeneidad pues no existieron diferencias estadísticamente significativas en estas variables, por lo que puede considerarse que se trató de poblaciones muy similares y que dentro de lo posible permitió el ser "pareados" entre sí. Sin embargo, al hacer el análisis de variables de composición corporal más específicas como el porcentaje grasa total, hubo diferencias muy evidentes entre los tres grupos mostrándose niveles de grasa corporal menores en el grupo de sujetos diabéticos entrenados con respecto a su contraparte de sujetos sedentarios y aún de los sujetos sanos. Esto parece ser un efecto debido al

entrenamiento físico previo de estos sujetos, más que a la presencia o ausencia de diabetes como variable.

Variables metabólicas

Es importante mencionar que sólo un paciente del grupo de los sedentarios diabéticos tipo 2, y 1 paciente del grupo de los diabéticos tipo 2 entrenados tenían además del control dietético manejo con hipoglucemiantes orales del tipo de la glibenclamida a una dosis baja (5 mg/día), lo cual indica que se trataba de pacientes que no estaban descontrolados de manera habitual y que el tratamiento no constituyó una variable de confusión, además de que no tenían complicaciones crónicas. La ausencia de complicaciones crónicas observada en estos sujetos se debió muy posiblemente al tiempo de evolución corto de la enfermedad en los grupo de diabéticos tipo 2 sedentarios y entrenados (cercano a 3 años de evolución de la enfermedad en ambos grupos), lo cual pudo comprobarse al realizar la historia clínica completa y al observar el comportamiento de las concentraciones sanguíneas de variables como la glucosa en ayunas, el colesterol, triglicéridos y ácido úrico en los tres grupos, sin que hubiera concentraciones muy elevadas de estos parámetros ni diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Por otro lado, llaman la atención las diferencias de hemoglobina y hematócrito encontradas en el grupo de DM2 entrenados las cuales fueron mayores que los otros dos grupos, probablemente debido al efecto que tiene el acondicionamiento físico sobre la sustitución eritrocitaria y la mejor utilización y captación del oxígeno plasmático ($VO_{2Máx}$) en sujetos entrenados que pueden o no

presentar cifras mayores de hemoglobina. Cabe mencionar que aunque ya se conocían las diferencias entre el $VO_{2Máx}$ entre poblaciones sedentarias sanas y diabéticas (Regensteiner et al.,1995), no se habían contrastado con un grupo con esta enfermedad con acondicionamiento físico previo.

Respecto a las concentraciones de glucosa en ayunas, fueron claramente diferentes entre los tres grupos mostrando las mayores cifras de glucosa en el grupo de DM2 sedentarios, después en el grupo de DM2 entrenados respecto a las cifras del grupo de sujetos sanos. Son claras las implicaciones que la actividad física tiene en el control metabólico de estos sujetos ya que sus concentraciones estuvieron cercanas a lo normal en el grupo de sujetos que realizaban ejercicio en comparación con los diabéticos sedentarios.

Aunque era esperado que existieran diferencias en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre el grupo de diabéticos sedentarios con respecto al grupo control, fue interesante encontrar diferencias entre los tres grupos. La mayor concentración de esta proteína glucosilada se observó en el grupo de DM2 sedentarios respecto al grupo de pacientes entrenados y aun de manera más clara respecto al grupo de sujetos sanos control. Esto podría confirmar la hipótesis de que el ejercicio de predominio aeróbico de manera habitual o regular tiene un efecto benéfico, ya que reduce las concentraciones plasmáticas de HbA1C, como se ha observado en otros estudios.

Respecto a la curva de glucosa antes-después de la prueba de esfuerzo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones mayores de glucosa antes y después de la prueba de esfuerzo en el grupo de DM2 sedentarios, durante todo el periodo de reposo, al compararse con las concentraciones de los diabéticos entrenados y el grupo control. Esto muestra además concentraciones de glucosa en ayunas menores y tendientes a lo normal en el grupo de sujetos diabéticos tipo 2 entrenados y una respuesta menor y atenuada a la producción de la glucosa plasmática ante una intervención experimental de tipo agudo como el ejercicio agudo máximo, con un comportamiento cercano a la "normalidad" que exhibió el grupo control. Este efecto pudiese ser explicado por los cambios en la utilización y producción de glucosa en estos sujetos, que ya ha sido observado en otros estudios. En el estudio de Giacca y cols. (1998) encontraron niveles de glucemia superiores en un grupo de 7 diabéticos tipo 2 obesos durante una prueba de esfuerzo de 45 minutos a un 50% de $VO_{2Máx}$, respecto a los niveles provenientes de sujetos sanos no obesos y obesos no diabéticos. Se encontró también, que existe una depuración de glucosa menor en el caso de diabéticos tipo 2 en el ejercicio. Por otro lado, Martin y cols. (1995) han encontrado un mayor consumo periférico de la glucosa respecto a la producción esplácnica en un grupo de diabéticos tipo 2 comparados con un grupo control, durante ejercicio moderado por 40 minutos, mostrándose disminución de la glucosa plasmática durante la prueba.

Con base en nuestros resultados, podemos inferir que los diabéticos tipo 2 cuyos niveles de glucemia antes-después de la prueba de esfuerzo fueron menores que su contraparte del grupo de diabéticos sedentarios, probablemente tienen una

mayor depuración de glucosa con una menor producción de glucosa hepática y menor y mejor utilización de glucógeno hepático, lo cual fue evidente al compararlos al grupo control mostrando niveles muy semejantes y estables. Además, este aumento en las concentraciones se presentó después de haber realizado el ejercicio y no durante el mismo. La curva que se muestra en la figura 2 es muy semejante a lo descrito para los pacientes diabéticos y que ha sido referido por otros autores (Wasserman y Zinman, 1995), aunque esta respuesta puede variar dependiendo la intensidad del esfuerzo (Richter et al., 1992). En el caso de los pacientes del estudio, el esfuerzo que se realizó fue de corta duración pero de intensidad máxima, con un $VO_{2Máx}$ de 100% que explicaría el incremento observado en los diabéticos y la respuesta de aplanamiento en el caso de el grupo de diabéticos entrenados y de sujetos sanos control.

Variables hemodinámicas

Con relación a las variables hemodinámicas como TAS, TAD y FC se apreciaron hallazgos interesantes. En el caso de la TAS, se observó una tendencia a presentar cifras de tensión arterial mayores en el grupo de los diabéticos tipo 2 entrenados que en el de los diabéticos sedentarios, e incluso que en el de los sedentarios sanos durante el ejercicio máximo, y cifras menores durante el reposo y la fase de recuperación de la prueba de esfuerzo. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas respecto a los otros 2 grupos, pero indican una tendencia clara de una mejor adaptación cardiovascular al ejercicio en el grupo de diabéticos entrenados.

En el caso de la TAD, los valores fueron muy estables como es esperado en este tipo de ejercicio dinámico. Sin embargo, el grupo de diabéticos sedentarios y los

controles sedentarios tuvieron cifras mayores que los diabéticos entrenados, lo cual es explicado por un mejor desempeño miocárdico, una mejor utilización del oxígeno (niveles de hemoglobina y hematócrito) y un mejor $VO_{2 \text{ Máx}}$ con un tiempo sobre la banda de esfuerzo mayor en este grupo.

La ausencia de cambios visibles en la variable de la FC probablemente se debe a que tanto la FC como la TAS se encuentran determinadas por un aumento en la actividad simpática de sistema nervioso autónomo a partir de los quimiorreceptores y barorreceptores en los vasos sanguíneos y que aumentan ante la realización de ejercicio físico, incluso no es posible encontrar datos de desnervación o defectos en la actividad cronotrópica e inotrópica de estos pacientes. Esto es debido a que son diabéticos tipo 2 de corto tiempo de evolución y aun no presentan datos de desnervación cardiaca como puede esperarse en la neuropatía autonómica de pacientes con esta enfermedad después de 7 años de evolución.

Así, puede establecerse que, aunque no hubo diferencias significativas en las variables de TAS, TAD FC entre los grupos, si existió una diferencia entre los diferentes tiempos antes-después de la prueba de esfuerzo, ya que el grupo de diabéticos tipo 2 entrenados tuvo un desempeño físico y cardiohemodinámico mejor y distinto que el de los sujetos sedentarios con la enfermedad y aun al de los sujetos sanos, muy probablemente debido a un mejor desempeño de los sistemas simpático-parasimpático, con un mejor y rápido regreso a las condiciones de reposo después de la prueba (Lopez Chicharro et al., 1995). Es interesante considerar también una probable activación en la producción de óxido nítrico para explicar diferencias en

vasodilatación en el grupo de sujetos entrenados diabéticos ya que, como fue evidente, tienen una respuesta diferente al grupo de sedentarios. Todo lo anterior, tiene una gran importancia ya que la reducción del consumo máximo de oxígeno ($VO_{2Máx}$) y otras variables como la capacidad cronotrópica se relacionan con un riesgo de enfermedad cardiovascular elevado y una mayor mortalidad en poblaciones diabéticas y no diabéticas (Estacio et al., 1996; Lauer et al., 1999).

Variables de estrés oxidativo

En el caso del glutatión reducido (GSH), las tendencias fueron a presentar concentraciones distintas entre los tres grupos, siendo las mayores concentraciones de este tripéptido para el grupo de diabéticos tipo 2 sedentarios, después el de los sujetos entrenados diabéticos y por último para los sujetos control, aunque tales diferencias no fueron significativas. Fue clara una gran variabilidad inter-individual en la respuesta antes-después entre los grupos y estos resultados coinciden con lo expuesto por otros autores en situaciones similares, donde las cifras totales de glutatión total no sufren cambios significativos en grupos expuestos a ejercicio agudo y, dependiendo de una carga e intensidad específicas del ejercicio, pudiera observarse solamente un aumento parcial en las *concentraciones de glutatión oxidado (GSSG)*, así como una disminución de la forma reducida (GSH) (Gohil et al., 1988). Es necesario puntualizar algunas diferencias, como que la carga de ejercicio en los sujetos de ese estudio fue menor al nuestro (65% de $VO_{2Máx}$ y con una duración de tiempo hasta de 90 minutos), considerándose ésta como una prueba submáxima; además, esos autores no estudiaron a sujetos diabéticos y el grado de acondicionamiento físico y el tamaño de muestra fue diferente del nuestro. Las

diferencias observadas en el grupo de diabéticos entrenados probablemente puedan deberse a un efecto de consumo de antioxidantes y por ello la respuesta distinta con respecto a los otros dos grupos.

En el caso de la peroxidación lipídica medida a través del TBARS, fue claro que las mayores concentraciones se observaron en el grupo de diabéticos sedentarios comparados a su contraparte de diabéticos tipo 2 entrenados y respecto a los sujetos sanos tanto en la fase de reposo como después de la prueba de esfuerzo. Este es el primer informe al respecto de estrés oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2 en ejercicio, ya que en el estudio de Atalay y cols. (1997) se encontraron diferencias en los niveles de TBARS y TGSH en diabéticos tipo 1 o insulino dependiente, jóvenes con un tiempo de evolución de la enfermedad mayor que el de nuestros pacientes (9 vs. 3 años, respectivamente) y no incluyeron grupo alguno con acondicionamiento físico previo. Es importante mencionar que en otros estudios como el del grupo de Ortenblad y cols. (1997) con 8 sujetos sanos entrenados y no entrenados en el que se midieron las concentraciones de malondialdehído como marcador plasmático de peroxidación lipídica antes-después de un ejercicio agudo (cargas de salto repetitivo y secuencial), no pudieron demostrarse diferencias entre los dos grupos, lo cual contrasta con lo observado en el nuestro, donde encontramos diferencias en los niveles de TBARS principalmente en el grupo de sedentarios diabéticos y niveles incluso menores en el grupo de entrenados diabéticos, con niveles cercanos a los del grupo de sujetos sanos control. Esto pudiera ser explicado en parte por el tipo de ejercicio realizado (caminata-trote) que fue diferente al de Ortenblad y cols. (salto vs. caminata-trote), y

así como el tiempo que se les dio a los sujetos para el reposo (2 minutos entre cada carga de ejercicio). También es interesante que entre poblaciones pre- y postmenopáusicas con entrenamiento de 5 meses de actividad aeróbica, no se han encontrado cambios en las concentraciones de malondialdehído (Hernández et al., 1999), por lo que el tiempo de acondicionamiento físico probablemente sea una variable importante a considerar. Asimismo, en el ejercicio físico realizado en otras entidades crónicas como la insuficiencia cardíaca se han encontrado concentraciones plasmáticas altas de malondialdehído en pacientes con esta enfermedad (Nishiyama et al., 1998).

Limitaciones del estudio

El presente estudio no estuvo exento de algunas limitaciones. La primera fue la dificultad para encontrar un mayor número de pacientes cuyo acondicionamiento físico permitiera considerarlos como entrenados, lo cual indica el elevado nivel de sedentarismo entre el grupo de pacientes diabéticos que asiste a la consulta común de las Unidades de Medicina Familiar, a pesar de que es una recomendación general de su tratamiento además de la dieta y el control farmacológico.

Otro aspecto fue que la determinación del consumo máximo de oxígeno ($VO_{2Máx}$) se realizó de manera indirecta, y no permitió medir los cocientes respiratorios a través de los gases que se hacen en la prueba directa (que es un parámetro deseable, aunque no imprescindible); aunque esto no impidió el desarrollo y la adecuada cuantificación del consumo de oxígeno. El no haber determinado pruebas metabólicas y de estrés oxidativo exactamente en el momento máximo del

esfuerzo físico durante la prueba se debió principalmente a dificultades técnicas y a la naturaleza misma de la prueba, que hace difícil el realizar una toma de muestra de sangre venosa cuando el sujeto se encuentra caminando o corriendo, lo cual, no impidió al tomar las muestras prácticamente de manera inmediata al terminar el esfuerzo máximo, que es una situación aproximada al fenómeno agudo a estudiar.

Una tercera limitación fue el no determinar específicamente las concentraciones de glutatión oxidado (GSSG) y reducido (GSH) de cada una de las muestras. Esto principalmente se debió a que las condiciones que requieren las muestras, como congelación inmediata en nitrógeno líquido y centrifugación en frío, no fueron disponibles.

8. CONCLUSIONES

Por todo lo anterior, es trascendente mostrar que, aun en poblaciones con enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes mellitus, el acondicionamiento físico y la actividad física adecuada -y de ser posible, sistematizada- tienen efectos positivos en el estado cardiohemodinámico, metabólico y en menores niveles de estrés oxidativo que las poblaciones sedentarias. Los resultados de este estudio tienen un peso específico mayor respecto al efecto del entrenamiento físico como efecto que reduce algunas variables hemodinámicas y metabólicas al compararse con otros como el de Rigia y cols. (2000), donde evaluaron poblaciones de diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2 con edades mayores a los de nuestro grupo, con un período de acondicionamiento físico menor (3 meses) pero que, no obstante, encontraron cambios en la composición corporal y en el perfil de lipoproteínas.

También fue posible comprobar nuestra hipótesis de la probable diferencia en el estrés oxidativo dependiente de un estado de sedentarismo y acondicionamiento físico en poblaciones diabéticas y no diabéticas, que previamente habíamos considerado de manera teórica (Villa et al., 2000) y que otros autores han postulado como parte de los efectos benéficos del acondicionamiento físico respecto al estrés oxidativo (Halliwell y Gutteridge, 1999).

9. REFERENCIAS

1. Alessio HM. Exercise -induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:218-224.
2. American Diabetes Association. Diabetes Mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1997;20:1908:1912.
3. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. Diabetes Mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1998;21 (Suppl) 54-58.
4. Atalay M, Laaksonen DE, Niskanen L. Altered antioxidant enzyme defenses in insulin-dependent diabetic men with increased resting and exercise-induced oxidative stress. *Acta Pshysiol Scand* 1997;161:195-201.
5. Baynes J. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-412.
6. Baynes JW , Thorpe SR: Role of oxidative stress in diabetic complications *Diabetes*1999;48:1-9.
7. Bellomo G, Maggi E, Poli M. Autoantibodies against oxidatively modified low density lipoproteins in NIDDM. *Diabetes* 1995;44:60-66.
8. Berliner J, Territo M, Sevanian A. Minimally modified low density lipoprotein stimulate monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990;85:1260-1266.
9. Brett SE, Ritter JM Chowienczyk PJ: Diastolic blood pressure changes during exercise positively correlate with serum cholesterol and insulin resistance. *Circulation* 2000;101:611-615.
10. Brownlee M: Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15: 1835-1843.
11. Carpenter KL, Van der Veen. Macrophages, lipid oxidation ceroid acumulation and alpha tocopherol depletion in human atherosclerotic lesions. *Gerontology* 1995;41: 53-67.
12. Ceriello A, Giacomello R, Stel G. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. *Diabetes* 1995;44:924-928.
13. Ceriello A, Giugliano D. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. *Diabetes Care* 1991;14:68-72.
14. Ceriello BA, Falleti E, Bortolotti N. Increased circulating intercellular adhesion molecule-1 levels in type II diabetic patients: The possible role of metabolic control and oxidative stress. *Metabolism* 1996;45:498-501.

15. Chilsom G, Kimberly C. Lipoprotein oxidation and lipoprotein induced cell injury in diabetes. *Diabetes* 1992 41;suppl 2:61-66.
16. Daly LE, Bourke G, McGilvray J. Interpretation and uses of medical statistics. 1992; Appendix D:425-427. Blackwell 4th ed.
17. Diaz NM, Frei B, Vita JA. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337,6:408-416.
18. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Dirección General de Epidemiología 1993, SSA.
19. Estacio RO, Wolfel EE, Regensteiner JG: Effect of risk factors on exercise capacity in NIDDM. *Diabetes* 1996;45:79-85.
20. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350(suppl):9-13.
21. Giacca A, Groenwoud Y, Tsui E: Glucose production, utilization and cycling in response to moderate exercise in obese subjects with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *Diabetes* 1998;47:1763-1770.
22. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996;3:257-267.
23. Gohil K, Viguie C, Stanley WC: Blood Glutathion oxidation during human exercise *J Appl Physiol* 1988;64:115-119.
24. Griffith RL, Virella GT, Stevenson HC. LDL metabolism by human macrophages activated with LDL-immune complexes. *J Exp Med* 1988; 168: 1041-1059.
25. Haffner S: Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1040-1042.
26. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993;57(suppl):715S-725S.
27. Halliwell B. Free radicals antioxidants and human disease. curiosity cause or consequence?. *Lancet* 1994; 344: 721-724.
28. Hallkiwell B, Gutteridge JMC: Oxidative stress and antioxidant protection: some special cases, in *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, 3rd ed., 1999, chapter 7, pages 485-542).
29. Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW: Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 234-240.

30. Hernández R, Mahedero G, Caballero MJ: Effects of physical exercise in pre and postmenopausal women on lipid peroxidation and antioxidant systems. *Endocr Res* 1999; 25: 153-161.
31. Instituto Nacional de Estadística Geografía I .1998 México. Encuesta Nacional de Población.
32. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 985S-990S.
33. Jenkins RR, Krause K, Schofield S. Influence of exercise on clearance of oxidant stress products and loosely bound iron. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 213-217.
34. Jenkins RR. Oxidant stress, aging and exercise *Med Sci Sport Exerc* 1993;25:2210-2212.
35. Kahn CR: Insulin action, diabetogenes and the cause of type II diabetes.*Diabetes* 1994;43:1066-1084.
36. Kashiwagi A, Asahina T, Nishio Y. Glycation,oxidative stress and scavenger activity. *Diabetes* 1996;45(Suppl):S84-S86.
37. Keaney J, Vita JA. Atherosclerosis, oxidative stress and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:129-154.
38. Keaney JF, Loscalzo J: Diabetes oxidative stress and platelet activation. *Circulation* 1999; 99 :189-191.
39. Kundu SC, Diabetes Mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1993;13:54-58.
40. Kundu SC, Wilson R. Thiol free radical reactions, vitamins, b-carotene and superoxide dismutase in oxidative stress: Design and interpretation of enzymatic studies. *Met Enzymol* 1995;251: 69-80.
41. Laakso M: Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes. *Circulation* 1999;99: 461-462.
42. Laaksonen D, Atalay M , Sen Ch. Increased resting and exercise induced oxidative stress in young IDDM men. *Diabetes care* 1996;19:569-574.
43. Lauer MS, Francis GS, Okin PM: Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality.*JAMA* 1999;281:524-529.
44. Laughlin MH. :Cardiovascular response to exercise *Am J Physiol* 1999;277:S244-S259.

45. Leaf D, Kleinman D, Hamilton M. The effect of exercise on lipid peroxidation. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1036-1039.
46. LiLi J. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:225-231.
47. LiLi J. Exercise, oxidative stress and antioxidants. *Am J Sports Med* 1996;24:S20-24.
48. LiLi J. Oxidative stress during exercise implication of antioxidant nutrients . *Free Rad Biol Med* 1995;18:1079-1086.
49. Lopes-Virella MF, Virella G. Cytokines, modified lipoproteins and arteriosclerosis in diabetes. *Diabetes* 1996;45(suppl 3):S40-S44.
50. López CJ, Fernández VA. *Fisiología del Ejercicio* 1995; 20: págs 209-218 Edit. Panamericana.
51. López Ch., Rabadán M, Fernández VA: El gasto cardíaco durante el ejercicio en: *Fisiología del Ejercicio* , Cap-11 .Págs127-137.Edit Panamericana ,1995.
52. Low P, Nickhander K. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):S38-S42.
53. Mancini D, Le Jemtel T, Aaronson K: Peak VO 2. A simple yet enduring standard: *Circulation* 2000;101:1080-1082.
54. Martín I,Katz A, Wahren J: Splachnic and muscle metabolism during exercise in NIDDM patients. *Am J Physiol* 1995 ;269:E583-E590.
55. Mataix J, Quiles J, Huertas J. Tissue specific interactions of exercise, dietary fatty acids and vitamin E in lipid peroxidation. *Free Rad Biol Med* 1998;24:511-521.
56. Mauricio D, Mandrup-Poulsen T: Apoptosis and the pathogenesis of IDDM: *Diabetes* 1998;47:1537-1543.
57. Maxwell S. Prospects for the use of antioxidant therapy. *Drugs* 1995;49(3):345-361.
58. Meister A. Glutathione metabolism. *Met Enzymol* 1995; 251:3-7.
59. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM -015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, SSA, 2000.

60. Murakami K, Kondo T, Ohtsuka Y. Impairment of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 1989;38:753-758.
61. Nath K, Fischeder M, Hostetter TH. The role of oxidants in progressive renal injury. *Kidney Int* 1994;45: S111-115.
62. Nathan DM., Meigs JE, Singer D. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ...or is it? *Lancet* 1997;350(suppl):4-9.
63. Nishiyama Y, Ikeda H, Haramaki N :Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *Am Heart Journal* 1998,135:115-120.
64. Ortenblad N,Madsen K,Djurhuus MS: Antioxidant status and lipid peroxidation after short term maximal exercise in trained and untrained humans *Am J Physiol* 1997;272:R1258-R1263.
65. Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete *J Sports Sci* 1997;15:353-363.
66. Paolisso G, D'amore A, Volpe C. Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non insulin dependent diabetic patients. *Metabolism* 1994;43: 1426-1429.
67. Paolisso G, D'amore A. Pharmacologic doses of vitamin E improves insulin action in healthy subjects and non insulin dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1993;57:650-656.
68. Paolisso G, DiMaro G, Pizza G. Plasma GSH/GSSG affects glucose homeostasis in healthy subjects and non insulin dependent diabetics. *Am J Physiol* 1992;263: E435-E440.
69. Pentikäinen MO, Öörni K , A la-Korpela M, Kovanen PT:Modified LDL –trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *Journal Int Med* 2000;247:359-370.
70. Quiñones G, Muscelli E, Catalano C. Insulin decreases circulating vitamin E levels in humans. *Metabolism* 1996;45:998-1003.
71. Raymond OE, Wolfel E, Regensteiner J. Effect of risk factors on exercise capacity in NIDDM. *Diabetes* 1996;45:79-85.
72. Regensteiner JG, Sippel J, Mc Farling ET: Effects of non insulin-dependent on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995 27;661-667.

73. Regnström J, Nilsson J, Tornvall Landou C. Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992;339:1183-1186.
74. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
75. Richter EA, Turcotte L, Hespel P: Metabolic Responses to exercise. *Diabetes Care* 1992;15:1767-1776.
76. Rigia M, Sanchez QJL, Ordoñez J: Effect of physical exercise on lipoprotein and low –density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2000; :640-647.
77. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-887.
78. Santini S, Marra G, Giardina B. Defective plasma susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes* 1997;46:1853-1858.
79. Sathl W, Sies H. Autooxidant defense: Vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997;46(suppl 2):S14-18.
80. Schleicher DE, Wagner E, Nerlich A. Increased accumulation of the glycooxidation product (N-carboxymethyl) lysin in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997;99:457-468.
81. Schmidt AM, Hori O, Cao R. A novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes* 1996;45(suppl3): S77-S80.
82. Semenkovich F, Heinecke J. The mystery of diabetes and atherosclerosis. *Diabetes* 1997;46:327-334.
83. Sen C, Marin E. Skeletal muscle and liver glutathione homeostasis in response to training, exercise and immobilization. *J Appl Pshysiol* 1992;73:1265-1272.
84. Sen Ch, Atalay M, Hänninen O. Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency. *J Appl Physiol* 1994; 77:2177-2187.
85. Sen Ch. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 1995; 79(3): 675-686.
86. Sesso HD, Paffenbarger Jr RS, Min Lee I : Physical activity and coronary heart disease in men .*Circulation* 2000;102:975-980.
87. Sobenin Y, Tertov V. Atherogenic modified LDL in Diabetes. *Diabetes* 1996;45(suppl.3):S35 -S39.

88. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD. The multiple risk intervention trial research group: diabetes other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the MRFIT. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
89. Steinberg D, Parthasarathy S. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989 ;320:915-924.
90. Strano–Paul L, Phanumas D: Analysis of the American Diabetes Associations clinical practice recommendations. *Geriatrics* 2000;55:57-62.
91. Tagami S, Kondo T, Yoshida K. Effect of insulin on impaired antioxidant activities in aortic endothelial cells from diabetic rabbits. *Metabolism* 1992;41:1053-1058.
92. Ting H, Timimi F. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996;97:22-28.
93. Viguie C, Frei B, Shigenaga S. Antioxidant status and indexes of oxidative stress during consecutive days of exercise. *J Appl Physiol* 1993; 75:566-572.
94. Villa CL, Nava Ocampo A, Frati M A, PonceMH: Oxidative stress acute and regular are they really harmful in the diabetic patient? *Med Hypotheses* 2000;55:43-46.
95. Viña J, Sastre J, Asensi M. Assay of glutathione oxidation during physical exercise. *Met Enzymol* 1995;251: 237-243.
96. Wasserman D,Zinman B: Fuel Homeostasis. in:The Health Professional guide to diabetes and exercise.American Diabetes Association 1995,Clinical Education Series.Chapter1,29-47.
97. Williamson JR, Chang K, Frangos H. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 1993;42: 801-803.
98. Witt E, Reznick A, Viguie R. Exercise, oxidative damage and effects of antioxidant manipulation. *J Nutr* 1992; 122:766-773.
99. Witzum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-1792.
100. Witzum JL. Role of modified lipoproteins in diabetic macroangiopathy. *Diabetes* 1997;46,(suppl 2) :S112-114.
101. Zimmet PZ. Diabetes Epidemiology as a tool to trigger diabetes research.*Diabetología* 1999; 42:499-518.

10. ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. _____ de _____ de 1999

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado "Estrés oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a ejercicio agudo y después de un período de acondicionamiento físico", que está registrado en el comité de investigación _____ No. _____.

El Objetivo de este estudio es ayudar a los pacientes diabéticos a identificar las sustancias que son tóxicas al organismo y que se producen durante la realización de ejercicio físico. Esto permitirá además que sea adecuado a mi persona a un programa de acondicionamiento físico el cual será vigilado por personal experto de la Subdirección de Medicina del Deporte de la UNAM y que dicho acondicionamiento físico beneficiará al control de mi enfermedad.

Se me ha explicado que mi participación en este proyecto consiste en acudir inicialmente a la Consulta Externa de la Unidad de Medicina Familiar que me corresponde en don de se me realizarán una revisión clínica y exámenes de laboratorio que tienen como fin identificar el grado de control de la diabetes y de sus posibles complicaciones. Posteriormente, acudiré a la Subdirección de Investigación y Medicina del Deporte de la UNAM con el fin de ser sujeto a una valoración física completa y, posteriormente, realizaré una prueba de esfuerzo en una banda sin fin en donde realizaré actividad física en cinco distintas ocasiones, siendo previamente informado de los detalles y formas de realizar el procedimiento, así como también de las posibles complicaciones del mismo. Durante dicho procedimiento se me extraerán 20 mL de sangre venosa en cada ocasión en 5 tiempos para determinar las sustancias que serán estudiadas en este proyecto y que posteriormente, por espacio de cuatro semanas, recibiré un programa de acondicionamiento físico que seguiré de acuerdo a las recomendaciones del acondicionador físico que nos estará vigilando. Al término de este periodo, se me ha explicado que se me realizarán nuevamente la prueba de esfuerzo en la banda sin fin y la toma de muestras de sangre.

Se me ha explicado de los posibles efectos secundarios del ejercicio, así como de los beneficios en relación a mi participación en este proyecto que pueden ser:

- a) Molestias en relación a la toma de las muestras de sangre
- b) Síntomas diversos durante la prueba de esfuerzo como ansiedad, palpitaciones, dolor en el tórax, sudoración, dificultad para respirar o disminución de los niveles de glucosa en mi sangre.
- c) Síntomas diversos durante el acondicionamiento físico como ansiedad, palpitaciones, dolor en el tórax, sudoración, dificultad para respirar o disminución de los niveles de glucosa en mi sangre.

El investigador se ha comprometido a darme información oportuna sobre mi padecimiento así como de cualquier complicación que pudiera presentarse durante el ejercicio y de cualquier duda que surja en mí acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que crea conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo del IMSS.

El investigador me ha dado la seguridad de que no seré identificado en las publicaciones que deriven del estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga del estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer con respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Testigo

Testigo

ANEXO 2

Exploración física:

TA decúbito: TA supina: TALLA: Peso:
IMC:

Cabeza:

Fondo de ojo:

Cuello:

Pulsos:

Tórax:

Rcardiacos:

Rrespiratorios:

Ganglios:

G,mamarias:

Abdomen:

Sensibilidad:

Peristalsis:

Visceromegalias:

Extremidades superiores:

Temperatura.

Sensibilidad superficial:

S,profunda:

Reflejos:

Pulsos:

Alt.osteo-articulares:

Lesiones -úlceras

Extremidades inferiores:

Temperatura.

Sensibilidad superficial:

S,profunda:

Reflejos:

Pulsos:

Alt.osteo-articulares:

Lesiones -úlceras

ANEXO 3

SUBDIRECCION DE INVESTIGACION Y MEDICINA DEL DEPORTE

LABORATORIO DE ERGOMETRIA

NOMBRE _____ EDAD _____ SEXO _____ PESO _____ TALLA _____

DEPORTE _____ CATEGORIA _____ ANTIGUEDAD _____ HRS/SEM _____

FECHA _____ FOLIO _____ PROTOCOLO BALKE INC MEDICO _____

ETAPA	VELOCIDAD MPH	INCLINACION BANDA	TIEMPO MIN	FRECUENCIA CARDIACA	TENSION ARTERIAL	VO2 ml/kg/min	METS
REPOSO							
I	1.7	0	3			8.87	2.53
II	2	1.5	3			10.31	2.94
III	3	2.5	2			15.16	4.33
IV	3	5	2			18.78	5.36
V	3	7.5	2			22.48	6.40
VI	3	10	2			26.82	7.43
VII	3	12.5	2			29.64	8.47
VIII	3	15	2			33.26	9.58
IX	3	17.5	2			36.8-32.2	10.5-9.2
X	3.4	16	2			38.8-34.8	11.1-9.9
XI	3.4	18	2			42.1-36.5	12.8-10.4
XII	4.2	16	2			47.2-42.2	13.4-12.8
XIII	4.2	18	2			51.2-44.2	14.6-12.6
XIV	4.2	20	2			55.3-46.2	15.8-13.2

RECUPERACION

1	1.7	8	1				
2	1.7	8	3				
3	1.7	8	5				
4	8	8	18				

PRUEBA SUSPENDIDA AL _____ MIN DE LA ETAPA _____ MOTIVO _____ FCMT _____ FCMA _____

GRUPO _____ VO₂ IDEAL _____ VO₂ REAL _____ REDUCCION FUNCIONAL AEROBICA _____

RESPUESTA PRESORA SISTOLICA _____ RESPUESTA PRESORA DIASTOLICA _____

**SUBDIRECCION DE INVESTIGACION Y MEDICINA DEL DEPORTE
LABORATORIO DE ANTROPOMETRIA**

Cédula Antropométrica



NOMBRE :	EDAD :	SEXO :	FECHA :
DEPORTE :	ESPECIALIDAD :	ANTIGÜEDAD EN EL DEP. :	
FREC. DE ENTRENAMIENTO :	hrs/semana PERIODO :	PESO ANT. :	

GRASA REAL :	%	GRASA IDEAL :	%	EXCEDENTE DE GRASA :	kg
MUSCULO REAL :	%	MUSCULO IDEAL :	%	DEFICIT MUSCULAR :	kg
PESO REAL :	kg	PESO IDEAL :	kg	EXCEDENTE DE PESO :	%

SOMATOTIPO :	ENDOMORFO :	MESOMORFO :	ECTOMORFO :
--------------	-------------	-------------	-------------

I.- LONGITUDES mm			
TALLA TOTAL			
TALLA TOTAL MAXIMA			
ENVERGADURA			
TALLA SENTADO			
MIEMBRO PELVICO DERECHO			
MIEMBRO PELVICO IZQUIERDO			
ALTURA PUBICA			
ALTURA TIBIAL INTERNA			
ALTURA MALEOLAR			
MIEMBRO TORACICO DERECHO			
MIEMBRO TORACICO IZQUIERDO			
DISTANCIA ACROMIO-RADIAL			
DISTANCIA RADIO-ESTILION			
LONGITUD DE MANO			
LONGITUD DE PIE			

III.- CIRCUNFERENCIAS mm				
TORAX REPOSO				
TORAX INSPIRACION MAXIMA				
TORAX ESPIRACION MAXIMA				
ABDOMEN 2				
ELASTICIDAD TORACICA				
	DERECHO		IZQUIERDO	
	Contracción	Relajación	Contracción	Relajación
BRAZO				
ANTEBRAZO				
MUSLO				
PANTORRILLA				

II.- DIAMETROS mm			
BIACROMIAL			
BIDELTOIDEO			
TORAX TRANSVERSO			
ABDOMINAL			
BICRESTAL			
TORAX A.P.			
BITROCANTERICO			

IV.- PLIEGUES mm			
SUBESCAPULAR			
TRICEPS			
PECTORAL			
AXILAR MEDIO			
BICEPS			
ANTEBRAZO			
ABDOMINAL			
SUPRAILIACO			
MUSLO			
PANTORRILLA			

III. ANCHURAS mm			
	DERECHO		IZQUIERDO
FEMORAL			
HUMERAL			
BIESTILION			
BIMALEOLAR			

OBSERVACIONES	
FLEXIBILIDAD:	
ORTO _____	HIPEREX: _____
SENTADO _____	
SHUBERT _____	
MODIFICADO _____	

Midió : _____ Registró : _____ Capturó : _____

ANEXO 5. DETERMINACIÓN DE SUSTANCIAS REACTIVAS DEL ÁCIDO TIOBARBITÚRICO

Las proteínas se eliminaron con ácido tricloroacético. Se utilizaron tubos de ensaye en los que se colocaron 0.5 mL de solución de NaIO_2 y 3.5 mL de solución de MDA o de la muestra de plasma. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 20 min. Posteriormente se mezcló 1 mL de solución de NaAsO_2 . Un minuto después, se transfirió una alícuota de 1 mL a otro tubo que contenía 2 mL de reactivo de TBA. Se homogeneizó la mezcla y se incubó durante 20 min en baño María a 40°C. La solución de referencia se preparó con 1 mL de agua y 2 mL de reactivo de TBA. Los tubos se enfriaron en reposo a temperatura ambiente y así se completó la reacción de peroxidación. La densidad óptica se leyó a 532 nm en un espectrofotómetro Perkin Elmer LS3.

ANEXO 6. DETERMINACIÓN DE GLUTATIÓN REDUCIDO

El estándar que se utilizó es el de glutatión reducido (GSH) pues debe convertirse primero el glutatión total a la forma oxidada (GSSG) para posteriormente obtener la forma reducida (GSH). El volumen final con el que se trabajó fue de 25 μ L. Las concentraciones fueron las mismas que las del método para TBARS. Para la desproteinización del plasma se agregaron 50 μ L de SSA a 100 μ L de plasma o la muestra de la curva. En un tubo de ensaye se colocaron 700 μ L de NADPH, 100 μ L de DTNB y 100 μ L de agua destilada. Los tubos se colocaron en baño María a 40 °C durante 15 min. A continuación se mezclaron 25 μ L de la muestra previamente procesada. Una vez homogeneizada la solución, se agregaron 10 μ L de glutatión reductasa, se mezcló en vórtex y se mantuvieron los tubos en reposo durante 10 min. Por último, se adicionaron 15 μ L de OPT para inducir la fluorescencia, y se leyó a 350 nm de excitación y 420 nm de emisión.