

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSIGLO XXI**



**“EFECTO DE 3 MESES DE TRATAMIENTO CON GLICINA EN LA HEMOGLOBINA  
GLUCOSILADA, EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**DR. JULIO CESAR ALVARENGA THIEBAUD**

**ASESOR: DR. NEILS WACHER RODARTE**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

DOCTORA  
**DIANA G. MENDEZ DIAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR  
**HAIKO NELLEN HUMMEL**  
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR  
**NIELS WACHER RODARTE**  
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN EPIDIOLOGÍA CLÍNICA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

## AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi mas profundo agradecimiento al Dr. Niels Wachter Rodarte Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI por su esfuerzo y apoyo para la realización de este proyecto.

Existen muchas personas del Hospital de Especialidades que me ayudaron a transformarme en el médico que soy hoy. Estoy especialmente agradecido con el Dr. Fernando Laredo Sánchez, Dr. José Malagón Rangel, Dr. Ismael Ayala Hernández, y Dr. Cristóbal Leonel Díaz Sánchez por su orientación en el manejo clínico de nuestros pacientes. Cada vez que necesité consejo o la necesidad de expresar mis molestias y frustraciones ellos siempre estuvieron ahí. También deseo expresar mi agradecimiento al Dr. Haiko Nellen Hummel Jefe del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades por su orientación no solo en aspectos clínicos si no que también durante la escritura de publicaciones científicas. Finalmente al Dr. José Halabe Cherem quien fuese el profesor titular de la especialidad de Medicina Interna durante mis años en ese centro y quien me enseñó el arte del diagnostico diferencial.

## DEDICATORIA

A mis padres Julio Cesar Alvarenga Ochoa y Mirna Rosario Thiebaud Garay por su apoyo y cariño.

A mi novia Lilia Luz Romero Constantino por todo lo que significa para mi.

## ÍNDICE

1.	ANTECEDENTES	4
2.	MATERIALES Y MÉTODOS	7
3.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
4.	RESULTADOS	13
5.	DISCUSIÓN	19
6.	BIBIOGRAFÍA	23

## ANTECEDENTES

La Diabetes Mellitus es un importante problema de salud alrededor del mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el número de individuos afectados por esta condición ha incrementado de aproximadamente 30 millones en 1985 a 177 millones en el año 2000 <sup>1</sup>. Esto representa un alto precio para la sociedad, no solo relacionado a costos en el cuidado de la salud, sino también debido a costos indirectos causados por pérdida en la productividad debido a invalidez, el daño emocional y mortalidad prematura <sup>2-4</sup>.

Los individuos afectados sufren de múltiples complicaciones micro y macrovasculares debido al incremento en los niveles de glucosa en sangre y otras alteraciones metabólicas, con diferentes mecanismos propuestos para explicar su origen <sup>5</sup>. Entre ellos, la glicación de proteínas ha emergido como una teoría que proporciona un entendimiento de este problema <sup>6,7</sup>. La glicación es una reacción no enzimática en la cual moléculas reductoras de azúcar interactúan con proteínas, llevando a una alteración en su función y características. Este proceso de múltiples pasos condiciona la formación de productos finales de glicación (PFG) <sup>7-9</sup>. Dichas sustancias dañan las células al alterar la función de proteínas intracelulares, modificando componentes de la matriz extracelular, producción de especies reactivas de oxígeno, y activación del factor nuclear kappa B (NF-κB) a través de la unión de proteínas plasmáticas a receptores en distintos tipos celulares. La disfunción endotelial encontrada en pacientes diabéticos y modelos animales se encuentra relacionada a los PFG y su efecto perjudicial sobre la secreción de oxígeno nítrico (ON). La glicación también se ha asociado a alteraciones en la síntesis de IL-6 e IL-10, en la expresión de receptores para IL-2 en células T, en otras moléculas proinflamatorias y procoagulantes, y en factores de crecimiento que han sido demostrados que juegan un papel en las complicaciones micro y macrovasculares encontradas en la diabetes mellitus de larga duración <sup>10-17</sup>.

Varios estudios han demostrado que el adecuado control glicémico mejora los resultados clínicos en los pacientes diabéticos <sup>18-29</sup>. El arsenal de drogas disponibles ha incrementado en la última década, pero desafortunadamente de acuerdo con la encuesta nacional de salud y nutrición de los Estados Unidos existe una tendencia hacia el deterioro de la hemoglobina glucosilada <sup>21</sup>. Por esta razón, la comunidad científica está en constante búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas efectivas.

Los efectos metabólicos de los aminoácidos han sido conocidos desde la última mitad del siglo veinte <sup>22</sup>. Estos estimulan la secreción de insulina y glucagon, incrementan la producción endógena de glucosa, influyen en el metabolismo de carbohidratos al incrementar el uso de glucosa en el músculo esquelético, además de proveer una modesta reducción de la glucosa sanguínea tanto en sujetos normales como en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>22-24</sup>.

La glicina es un aminoácido no esencial que consiste de un grupo amino y uno carboxilo unido a una sola molécula de carbón, para el que se han propuesto múltiples propiedades biológicas <sup>25</sup>. Este aminoácido realiza sus acciones al unirse con el receptor de glicina. Lo anterior lleva a un incremento en la conductancia del cloruro y la hiperpolarización de membranas. Este último evento inhibe la apertura del canal de calcio dependiente de voltaje, previniendo por ende los eventos intracelulares mediados por calcio. Se ha propuesto que también disminuye el estrés oxidativo y previene el edema celular <sup>26</sup>. En lo que respecta a la diabetes mellitus, la ingesta de glicina estimula la respuesta de la insulina a una prueba de tolerancia oral a la glucosa, disminuye los niveles de glucosa sérica y hemoglobina glucosilada así como cambia el perfil de lípidos en el modelo de rata con diabetes inducida por estreptozotocina, además de disminuir la glicación de proteínas <sup>27-29</sup>. Se ha dicho que es bien tolerada en la administración oral, y hasta la fecha pocas complicaciones han sido encontradas debido a su uso. Pocos de estos estudios se han hecho en humanos y menos aún con un diseño de ensayo clínico controlado. En general no se informan efectos adversos; pero, esto bien podría ser consecuencia de un diseño inadecuado de estos estudios <sup>30</sup>.

En consecuencia, el objetivo de este estudio fue investigar el efecto del tratamiento con 20g por día de glicina o placebo en la concentración de hemoglobina glucosilada y los posibles efectos adversos que pudieran presentarse, en pacientes con diabetes tipo 2 que se atienden en Unidades de Medicina Familiar de la Ciudad de México.



## **MATERIALES Y METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Ensayo clínico de asignación aleatoria controlado y doble ciego.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de menos de tres años de diagnóstico tratados con terapia convencional.

### **POBLACION DIANA**

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de menos de tres años de diagnóstico tratados con terapia convencional en las Unidades de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **POBLACION ACCESIBLE**

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de menos de tres años de diagnóstico tratados con terapia convencional en las Unidades de Medicina Familiar número 6, 9, 11, 15, 21, 31, 34, y 94 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Uso de 20 mg de glicina oral
2. Edad cronológica en años
3. Sexo hombre o mujer
4. Índice de masa corporal en Kg/m<sup>2</sup>

## VARIABLES DEPENDIENTES

1. Hemoglobina glucosilada a los 3 meses medida en porcentaje
2. Glucosa sérica medida a los 3 meses en ayunas en mg/dL
3. Colesterol total medido en mg/dL
4. Colesterol HDL medido en mg/dL
5. Colesterol LDL medido en mg/dL
6. Triglicéridos medido en mg/dL
7. Insulina medido en mU/L

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Diabetes Mellitus tipo 2 de acuerdo con los criterios de la American Diabetes Association (ADA)<sup>31</sup> de hasta 3 años de diagnóstico.
2. Cualquier sexo.
3. Ausencia de cirugía mayor, enfermedad severa (neumonía, infarto del miocardio, infarto cerebral, etc en el último mes) y esteroides u otros medicamentos que afectan el metabolismo de los carbohidratos.
4. Derechohabiente del IMSS con vigencia de derechos actualizada al momento del ingreso.

## CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Derechohabientes con vigencia transitoria o estacional.
2. Otras enfermedades que puedan reducir la sobrevida (SIDA- Cirrosis Hepática, cualquier neoplasia maligna, etc.).
3. Sujetos que no sean capaces de proveer información confiable (demencia, dependencia al alcohol u otros fármacos).
4. Sujetos que no cuentan con domicilio permanente o que no puedan localizarse por vía telefónica, sea en su propia casa o con un familiar.

## PROCEDIMIENTOS

Los pacientes fueron identificados por su médico familiar que hizo el escrutinio para evaluar si cumplía los criterios de elección. Los pacientes seleccionados fueron enviados a la Unidad de Investigación Médica (UIM) de Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, después de ayuno nocturno de al menos 12 horas. En la UIM otro médico realizó una historia clínica y examen físico completos se registraron además, la historia nutricional y hábitos de ejercicio, mediciones antropométricas, signos vitales, y el examen oftalmológico. Así mismo, se realizaron electrocardiograma basal, electromiografía, Doppler espectral bilateral de las extremidades inferiores, y microalbuminuria. Se tomó una muestra de sangre venosa de una vena antecubital que se separó en alícuotas: una de sangre total con anticoagulante para la medición de la fracción A1c de hemoglobina glucosilada (A1c) y otra que se dejó coagular a temperatura ambiente, se centrifugó a 3000 revoluciones x g por 10 minutos y se separó el suero para analizar glucosa, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos.

Después de estas mediciones se asignó un número de folio al paciente y éste se consultó en un listado de números asignados de forma aleatoria a 2 tratamientos por medio del programa Epistat. Al paciente se le dieron sobres con polvo blanco que sólo contenían el número de folio y ninguna otra identificación y se le dio la instrucción de diluir el contenido de un sobre en un vaso de agua y tomar esta mezcla 3 veces al día. Los sobres podían contener glicina anhidra con grado de reactivo o almidón anhidro. Las cantidades de glicina y almidón en cada sobre corresponden con una misma cantidad de calorías. Una vez asignado este folio el paciente siempre recibió la misma sustancia. Ni el paciente ni el médico que lo evaluó conocían la identidad del polvo que tomaba en los sobres.

Todos los pacientes recibieron las mismas instrucciones de tratamiento de la diabetes, que consistieron en:

- A. Dieta con 30 Kcal/kg de peso ideal en los pacientes no obesos y no más de 300 mg de colesterol al día, con no más del 30% de las calorías en lípidos y no más de 10% de lípidos saturados, y un alto contenido en fibra. Para los pacientes obesos la dieta contempló una restricción de 300 a 500 Kcal de sus requerimientos calóricos. En casos especiales como en la hipertensión o hipercolesterolemia se siguieron los lineamientos publicados para su manejo <sup>32,33</sup>.
- B. Un programa de ejercicio fue implementado, ajustado de acuerdo a la edad, condiciones clínicas, y basado en la capacidad aeróbica inicial de paciente, siendo ajustado gradualmente de acuerdo con su desempeño.
- C. El tratamiento farmacológico que recibía el paciente no se modificó durante los siguientes 3 meses de tratamiento.
- D. Los niveles elevados de colesterol y triglicéridos así como la hipertensión fueron tratadas de acuerdo con las guías establecidas y con los objetivos de colesterol total menos a 200 mg/dl, colesterol LDL menor a 130 mg/dl, triglicéridos menor a 200 mg/dl, y cifras tensionales menores a 130/85 mmHg.

Los pacientes fueron programados para una visita de seguimiento cada mes y hacia el tercer mes se evaluó el apego a la dieta, ejercicio, medicamentos, recomendaciones, así como por síntomas de hiperglucemia, infecciones, evidencia de complicaciones crónicas, hospitalizaciones, y otros estados patológicos. Un examen físico completo que debía incluir mediciones nutricionales antropométricas, signos vitales, y examen de los pies; además, glucemia en ayunas, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, y hemoglobina glucosilada. En cada paciente en el que se identificaba una complicación, se recolectaban datos para identificar causa, duración, hospitalizaciones, tratamientos utilizados, resultados de laboratorio y desenlace. En cada visita se registraba cualquier síntoma u anomalía que hubiera notado el paciente; independientemente de su número de folio. Los individuos que perdieron su visita programada fueron contactados vía telefónica. En los casos que esto no fue posible se realizó una visita a la casa de sujeto en estudio.

El estudio fue revisado y aprobado por el consejo de revisión institucional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Todos los pacientes proporcionaron consentimiento informado por escrito para su participación en este estudio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se compararon promedios entre las mediciones básicas por grupo, por medio de la prueba "t" de Student, se compararon las proporciones por medio de la prueba  $\chi^2$ . Se compararon promedios de hemoglobina glucosilada (A1c), glucosa y lípidos por medio de análisis de varianza de 2 vías que consideraba tiempo (visita 1 –basal- y 2 -3 meses-) y grupo (glicina y placebo) y se incluyeron como covariables edad, género duración de la diabetes e Índice de Masa Corporal. Como se encontró una diferencia significativa en la glucemia basal, este valor se incluyó en las covariables al evaluar los valores de A1c. Se compararon las proporciones de efectos adversos y retiros del tratamiento por medio de la prueba  $\chi^2$ . Todos los análisis se hicieron con base en el grupo de asignación inicial (intención de tratamiento). En todos los casos se usó en paquete SPSS V 10.0 (SPSS Inc., Chicago ILL.) Se consideraron significativos valores de "p"<0.05.

## RESULTADOS

### POBLACIÓN ESTUDIADA

Doscientos seis pacientes diabéticos (73.3% de los cuales eran mujeres) fueron aleatoriamente asignados a recibir glicina o placebo junto a terapia convencional. Los grupos estudiados (106 pacientes con placebo y 100 pacientes con glicina) eran similares con respecto a edad promedio, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, medidas antropométricas, cifras tensionales, niveles de Hb A1c, perfil de lípidos, y niveles basales de insulina. De igual manera, la comorbilidad (enfermedades cardiovasculares y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus) fue similar en los 2 grupos.

El grupo asignado al tratamiento con glicina constaba de 100 pacientes. Estos individuos presentaban un predominio de mujeres (78%) con edad media de 51.16 años (D.E 12.1). El tabaquismo fue encontrado en el 35% de los pacientes. Alrededor de la mitad de los pacientes cursaba con sintomatología de hiperglucemia y referían uso de medicamentos hipoglicemiantes.

Comorbilidades	Placebo (n=106)		Glicina (n=100)	
	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Tabaquismo	43	63	35	65
Medicamentos	54	52	53	47
Sintomatología de Hiperglucemia	61	45	54	46
Infarto del Miocardio	14	92	14	86
Enfermedad Vasular Periferica	32	74	28	72
Neuropatía	13	93	13	87
Nefropatía	18	88	17	83
Retinopatía	18	88	17	83

Los pacientes del grupo placebo desde el inicio del estudio presentaron niveles más altos de glucemia en ayunas en comparación con el grupo tratado con glicina que se mantuvo durante todo el periodo experimental. Lo anterior se expresaba por la presencia de sintomatología de hiperglucemia. Así mismo el consumo de tabaco fue mayor de este grupo.

Variable	Placebo		Glicina	
	Media	D.E.	Media	D.E.
Edad (Años)	49.73	11.1	51.16	12.1
Evolucion (Meses)	35.29	15.8	34.35	16.9
Peso (Kg)	34.35	16.9	73.09	12.7
IMC (Kg/m2)	29.67	6	30.35	4.4
Presion Arterial Sistolica (mmHg)	119.06	19.3	116.5	15.6
Presion Arterial Diastolica (mmHg)	76.9	11.8	75.4	8.3
Glucosa (mg/dL) (*)	157.4	49.2	142.1	49.9
HbA1c (%)	7.98	2.6	7.52	2.3
Triglicéridos( mg/dL)	216.4	176	221.3	150.4
Colesterol Total (mg/dL)	194.8	41.6	193.9	42.7
Colesterol HDL (mg/dL)	32.5	10.6	30.3	8.9
Colesterol LDL (mg/dL)	119.04	37.07	120.03	37.22
Insulina (mU/L)	30.7	15.87	30.43	14.56

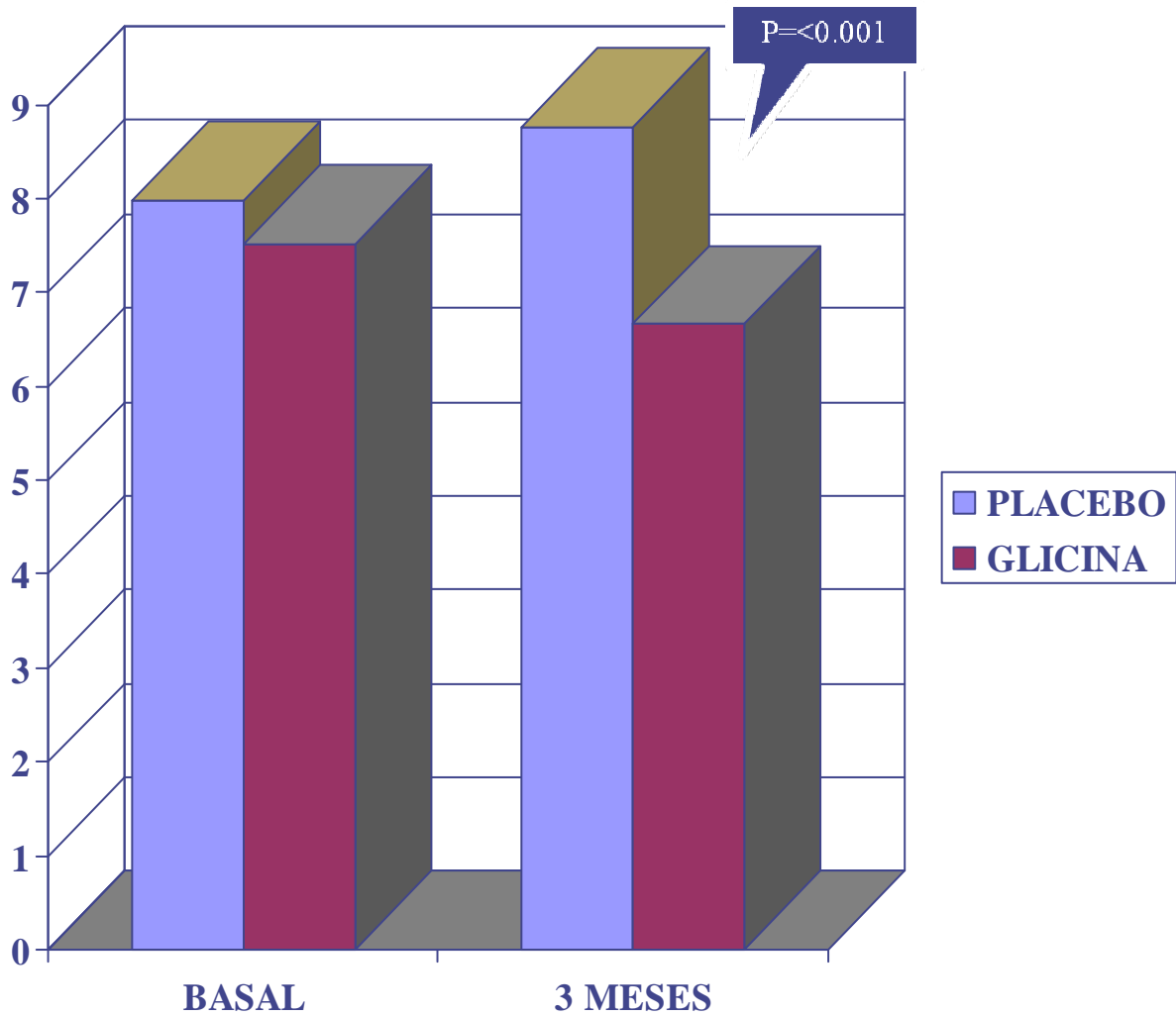
(\* p<0.05)



Después de 3 meses, se observó que en el grupo tratado con glicina hubo una reducción de HbA1c (desde 7.52% hasta 6.66%  $t=8.79$   $p<0.0001$ ); mientras que en el grupo placebo la HbA1c se notó una tendencia de incremento, no significativa (desde 7.98% hasta 8.76%  $t= 1.839$ ,  $p= 0.066$ . La diferencia entre grupos también fue significativa (6.66% vs 8.76%,  $F= 127.68$ ,  $p=0.000$ ); La interacción grupo-tiempo mostró un efecto importante al final de los 3 meses  $F=15.38$ ,  $p=0.000$ . En el grupo tratado con glicina se observó una muy discreta reducción de la concentración de glucosa plasmática (142.1 mg/dl vs 142.0 mg/dl,  $p= 0.047$ ; mientras que en el grupo tratado con placebo se observó un aumento en la concentración de glucosa plasmática (157 mg/dl vs 166 mg/dl,  $p=0.003$ ). Al final del período de tratamiento de 3 meses, la diferencia entre grupos, no fue significativa (142 mg/dl vs 166 mg/dl,  $F=0.024$ ,  $p=0.877$ ). Así mismo se encontró una reducción en los valores de glucosa en ayunas con una  $t=1.99$  ( $p=0.047$ ). No se observaron diferencias en los niveles séricos de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, o insulina.

Variable	Grupo	Inicio	3 Meses	"t" (p)	F (p)
Hb A1c	Placebo	7.98 (0.236)	8.76 (0.252)	T=0,1.839 (0.066). T=1, 8.79,(0.000)	127.68 (0.000)
	Glicina	7.52 (0.243)	6.66 (0.271)		
Glucosa	Placebo	157.43 (6.07)	166.18 (6.48)	T=0, 2.966 (0.003). T=1, 1.99, (0.047)	0.024 (0.877)
	Glicina	142.12 (6.25)	142.00 (6.99)		
Insulina	Placebo	194.8 (5.82)	197.7 (6.2)	T=0, 0.121 (0.709). T=1, 0.473 (0.637)	0.086 (0.770)
	Glicina	193.9 (5.98)	184.24 (6.69)		
Colesterol total	Placebo	32.66 (10.77)	42.09 (20.24)	T=0, 1.894 (0.060). T=1, 0.495,(0.621)	0.006 (0.940)
	Glicina	30.05 (8.84)	40.77 (10.52)		
Colesterol HDL	Placebo	119.05 (4.32)	121.94 (4.6)	T=0,-0.245 (0.807). T=1, 0.572,(0.568)	0.403 (0.526)
	Glicina	120.03 (4.45)	111.86 (4.97)		
Colesterol LDL	Placebo	216.5 (13.97)	179.8 (14.9)	T=0, -0.329 (0.742). T=1, 0.110 (0.912)	0.001 (0.997)
	Glicina	221.3 (14.34)	169.1 (16.08)		
Triglicéridos	Placebo	11.2 (1.03)	9.69 (1.03)	T=0, -0.854 (0.394). T=1, - 0.041(0.967)	0.252 (0.616)
	Glicina	12.2 (1.15)	9.76 (1.11)		

## EFFECTO DE LA GLICINA EN LA HbA1c



GRUPOS  $F=155.03$ ,  $p=0.000$ , TIEMPO  $F=0.181$ ,  $p=0.833$ ,  
INTERACCIÓN GRUPO\*TIEMPO  $F=15.38$ ,  $p=0.000$

Los efectos adversos se presentaron en el 17.48% de todos los pacientes estudiados. Al comparar los dos, estos problemas se presentaron en el 19.76% y 23.075% de los pacientes con placebo y glicina respectivamente ( $X^2= 0.157$ ;  $p= 0.692$ ). Tampoco se encontró diferencia en la necesidad de la reducción de dosis de ambos tratamientos ( $X^2=0.100$ ,  $p=0.752$ ). Sin embargo, al sumar los pacientes que habían necesitado reducir la dosis (por que manifestaban molestias o efectos adversos) con aquellos en quienes se registraron efectos adversos y los que suspendieron el tratamiento, la diferencia si fue significativa (35% vs 18.8%; RR= 1.86 IC<sub>95%</sub>= 1.17 a 4.60 veces;  $X^2= 6.84$ ;  $p= 0.008$ ). En el grupo tratado con glicina 17 pacientes suspendieron el tratamiento (incluida una que se hospitalizó por 12 horas en urgencias para rehidratación con líquidos intravenosos por nausea y vómito incoercibles), 15 pacientes manifestaron efectos adversos (sobre todo gastrointestinales como nausea, mareo, vómito, distensión, meteorismo o diarrea) que desaparecieron de manera espontánea y en 3 pacientes adicionales, estos síntomas motivaron una reducción de la dosis original de 20g/día a 10g/día. En el grupo tratado con placebo 17 pacientes manifestaron algún efecto adverso que no requirió tratamiento ni cambios adicionales y 3 pacientes suspendieron el tratamiento por estas molestias. En este grupo no se registró ninguna hospitalización.

Efecto Adverso	Placebo	Glicina	Total
Rash	1	0	1
Constipación	0	1	1
Diarrea	2	0	2
Nausea y Vomito	4	4	8
Dolor Abdominal	0	1	1
Dolor Muscular	0	2	2
Dolor Óseo	1	0	1
Impotencia	1	0	1
Dispaurenia	0	1	1
Mareos	1	1	2
Meteorismo	0	1	1
Mejoría del estado de Animo	2	0	2
Parestesias	0	1	1
Colecistitis	1	0	1
Artralgias	1	0	1
Hipotiroidismo	1	0	1
Hipertensión Arterial	1	1	2
Litiasis Renal	0	1	1
Onicomycosis	0	1	1
Alteración el ECG	1	0	1
Total	17	15	32

Efecto Adverso	Placebo	Glicina	Total
Presente	17	15	32
Ausente	86	65	151
Total	103	80	183

$\chi^2 = 0.157$ ;  $p = 0.692$

Reducción de Dosis	Placebo	Glicina	Total
No	100	77	177
Si	3	3	6
Total	103	80	183

$\chi^2 = 0.100$ ,  $p = 0.752$

Reducción de dosis, efectos adversos o Suspensión de Tratamiento	Placebo	Glicina
No	86	65
Si	20	35

$\chi^2 = 6.84$ ;  $p = 0.008$

## DISCUSIÓN

Los lineamientos actuales de tratamiento de la Diabetes Mellitus recomiendan el estricto control de la glucemia ( $HbA1c < 7.0\%$ ) y para este fin se dispone de diferentes estrategias como cambios en el estilo de vida y fármacos<sup>31</sup>. Sin embargo, muchos pacientes no logran este objetivo y en consecuencia están más expuestos a sufrir complicaciones de la enfermedad.

En el presente estudio se describe el efecto del amino ácido glicina, en los niveles de hemoglobina glucosilada de pacientes con diabetes tipo 2, con respecto a placebo en un periodo de 3 meses de tratamiento. Este esquema fue seleccionado porque esta sustancia ha demostrado ser efectiva contra mecanismos que se piensa están relacionados a las complicaciones crónicas de la enfermedad como la formación de productos finales de la glicación de proteínas y formación de radicales libre, además de mejorar la utilización de la insulina en los tejidos periféricos<sup>27-31</sup>. La hipótesis subyacente sería que en aquellos en quienes no se logra la reducción de la glucosa, pudiera bloquearse, al menos uno de los mecanismos patogénicos de las complicaciones crónicas asociadas a la hiperglucemia.

Los resultados muestran una reducción de la hemoglobina glucosilada después de tres meses de tratamiento con el amino ácido glicina con respecto a placebo. Los niveles de glucemia en ayunas también mostraron una reducción significativa con respecto a placebo en este grupo  $t=1.99$  ( $p=0.047$ ); pero de pequeña magnitud y en la comparación entre grupos, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo cambios en las demás variables relevantes (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, y triglicéridos).

La fracción A1c de la hemoglobina glucosilada representa el estado de glicación de proteínas en su fase pre-amadori y en este sentido es un Proxy de lo que suponemos habría de ocurrir con el resto de las proteínas. Este estudio reproduce los hallazgos de la mayoría de los investigadores<sup>29,30</sup> que han evaluado su efecto, una reducción de la HbA1c, que en nuestro caso fue en promedio de 0.86% (-11.4% con respecto del valor promedio previo) y que marcó una diferencia con el grupo control de -2.1% (-23.9% con respecto del valor del grupo tratado con placebo). Estudios previos han estimado que una reducción de 1.0% de la concentración de HbA1c se asociaría con una reducción de 25% en la incidencia de complicaciones crónicas<sup>31-32</sup>. Este estudio no prueba que habrá de reducirse la incidencia de complicaciones crónicas, sólo que en comparación con un placebo, es factible una reducción que clínicamente sería muy importante de la HbA1c.

Se ignora cuál podría ser el mecanismo que ocasiona esta reducción. Debe notarse que la disminución de la concentración de glucosa; si la hubo, fue muy pequeña y posiblemente con una importancia clínicamente insignificante. Se sabe que la ingesta de aminoácidos modifica el patrón de secreción de insulina y otros mecanismos relacionados con el metabolismo de los carbohidratos<sup>25</sup>. Si este fuera el mecanismo debíamos haber observado una reducción de la concentración de glucosa plasmática, proporcional a la reducción de A1c.

A comienzos del siglo XX, químicos alemanes discurrieron agregar aminoácidos a las soluciones de proteínas y azúcares, para evitar que se tornaran de color café<sup>33</sup>. Se estima que este fenómeno es equivalente del de la glicación no enzimática de las proteínas y ellos razonaban que, como los aminoácidos tienen radicales amino y carbonilo; podrían competir con los azúcares en los sitios de glicación. Los aminoácidos actuarían entonces como inhibidores competitivos de la glicación enzimática. Este estudio no puede probar este último hecho, que sin embargo se ofrece como una hipótesis atractiva. Otras razones podrían asociarse con el hecho de que la medición de glucosa es más inexacta y está sujeta a cambios de mayor magnitud que la de HbA1c y en consecuencia, una mayor varianza, habría dificultado encontrar valores de "p" de menor magnitud.

Contrariamente a lo señalado en comunicaciones previas <sup>34</sup>, los efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con glicina, en un caso fue necesario hospitalizar durante 12 horas en urgencias a una paciente, a causa de deshidratación asociada con náusea y vómito incoercibles. Los efectos gastrointestinales fueron los más frecuentes y se presentaron en, al menos de un cuarto de todos los pacientes. Sin embargo al agrupar los pacientes que suspendieron el tratamiento, con aquellos en quién fue necesario reducir la dosis y los que manifestaron molestias que desaparecieron espontáneamente, se demostró que éstos eran casi 2 veces más frecuentes en los tratados con glicina que en los pacientes que recibieron el placebo. La incidencia de efectos de intensidad leve o moderada (no requerían ningún cambio terapéutico o se resolvieron al reducir la dosis en 50%) fueron prácticamente iguales entre los grupos; sin embargo, los efectos que motivaron que el paciente se retirara del estudio, sólo se observaron en los pacientes tratados con glicina, un paciente de este último grupo, debió permanecer una noche hospitalizada por deshidratación. Este último caso correspondió a 17% y 1% de los casos, respectivamente. Ignoramos por qué mecanismo ocurren estos efectos adversos, pero podrían asociarse con los efectos conocidos de la glicina en el Sistema Nervioso Central <sup>25</sup>.

El uso de la glicina puede ayudar a resolver uno de los grandes problemas en el manejo de la Diabetes Mellitus en la actualidad: el escaso arsenal terapéutico con el que se cuenta <sup>38</sup>. Al administrar esta sustancia al grupo experimental se logró una reducción de casi un punto porcentual en los niveles séricos de hemoglobina glucosilada (la diferencia con el placebo fue 2.1% en términos absolutos. Dicha respuesta terapéutica es comparable con la obtenida con fármacos como los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa o las tiazolidinedionas, con la salvedad que este amino ácido tiene un costo mucho menor. Habría un 17% de que no la tolerarían (casi uno de cada 6); pero, para el resto sería una opción de tratamiento válida.

Los datos presentados en este estudio apoyan el uso habitual de la glicina de forma concomitante a las medidas de tratamiento estándar recomendadas por las distintas organizaciones internacionales para el manejo de la Diabetes tipo 2. Quizás habría que recomendar una dosis menor (10g/día a 15g/día) Es necesario sin embargo, la realización de estudios a largo plazo para verificar si estos hallazgos persisten con el tiempo y sobretodo; si en efecto, la reducción de HbA1c que se observa con el tratamiento con glicina, realmente se asocia con una reducción de la incidencia de complicaciones crónicas.

En conclusión administración oral de 20 g de glicina demostró en efecto favorable sobre los niveles séricos de Hemoglobina glucosilada, reduciendo sus valores a tres meses con respecto al placebo. Casi uno de cada 6 pacientes no toleran este tratamiento (20g/día).



## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Fact Sheet N°236. September 2002.
2. Thom T, et. al. Heart Disease and Stroke Statistics 2006 update. *Circulation* 2006;1-67.
3. Brown J, Nichols G, Perry A. The Burden of Treatment Failure in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535–1540.
4. Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:19-27.
5. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
6. Zhong Z, et. al. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:229–240.
7. Degenhardt, T. P., Thorpe, S. R. & Baynes, J. W. Chemical modification of proteins by methylglyoxal. *Cell Mol. Biol.* 44, 1139–1145 (1998).
8. Ahmed N. Advanced glycation end products—role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005;67:3–21.
9. Mendez J. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gac Med Mex* 2003;139:49-55.
10. Thomas M, Forbes J, Cooper M. Advanced Glycation End Products and Diabetic Nephropathy. *Am J Therapeutics* 2005;12: 562–572.
11. Kirstein, M., Aston, C., Hintz, R. & Vlassara, H. Receptor-specific induction of insulin-like growth factor I in human monocytes by advanced glycosylation end product-modified proteins. *J. Clin. Invest.* 1992;90:439–446.
12. Doi, T. et al. Receptor specific increase in extracellular matrix productions in mouse mesangial cells by advanced glycosylation end products is mediated via platelet derived growth factor. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1992;89:2873–2877
13. Abordo, E. A., Westwood, M. E. & Thornalley, P. J. Synthesis and secretion of macrophage col-

- ony stimulating factor by mature human monocytes and human monocytic THP-1 cells induced by human serum albumin derivatives modified with methylglyoxal and glucose-derived advanced glycation endproducts. *Immunol. Lett.* 1996;53:7–13.
14. Skolnik, E. Y. et al. Human and rat mesangial cell receptors for glucose-modified proteins: potential role in kidney tissue remodelling and diabetic nephropathy. *J. Exp. Med.* 1991;174: 931–939.
  15. Vlassara, H. et al. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 1988;240:1546–1548.
  16. Lu, M. et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J. Clin. Invest.* 1998;101:1219–1224.
  17. Schmidt, A. M. et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice: a potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J. Clin. Invest.* 1995;96:1395–1403.
  18. Turner R, et. al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
  19. Turner R, et. al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
  20. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–17.
  21. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335–42.
  22. Van Loon L, et. al. Amino Acid Ingestion Strongly Enhances Insulin Secretion in Patients With Long-Term Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:625–630.
  23. Hetenyi G, Anderson P, Raman M, and Ferrarotto C. Gluconeogenesis from glycine and serine in fasted normal and diabetic rats. *Biochem. J.* 1988; 253, 27-32.
  24. Wijekoon E, Skinner C, Brosnan M, and Brosnan J. Amino acid metabolism in the Zucker diabetic

- fatty rat: effects of insulin resistance and of type 2 diabetes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 82: 506–514.
25. Matilla B, Mauriz J, Culebras J, González-Gallego J, González P. La glicina: un nutriente antioxidante protector celular. *Nutr. Hosp.* 2002;17(1):2-9.
  26. Gannon M, Nuttall J, and Nuttall F. The metabolic response to ingested glycine. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1302–7.
  27. Alvarado-Vásquez N, et. al. Oral glycine administration attenuates diabetic complications in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 2006;13;79(3):225-32.
  28. Alvarado-Vásquez N, et. al. Effect of glycine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* 2003;134:521–527.
  29. Mendez J. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gac Med Mex* 2003;139(1):49-55.
  30. Martínez-Abundis E, Kam-Ramos A, González-Ortiz M, Hernández-Salazar E. Efecto de la administración de la glicina sobre la secreción de la insulina y la glucosa en ayuno y postprandial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Diabetes Hoy* 2003;4(3):1040.
  31. Turner R, et. al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
  32. Turner R, et. al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65
  33. Finot P. Historical Perspective of the Maillard Reaction in Food Science. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1043: 1–8
  34. Martínez-Abundis E, et. al. Effect of glycine administration on insulin secretion, fasting and postprandial blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Hoy Para el Médico y el Profesional de la Salud* 2003; 3:1040
  - [35.](#) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2007. *Diabetes Care* 2007 30: S4-41.
  36. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC,

Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004 Jul 13;110(2):227-39.

37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003 Dec;42(6):1206-52.
38. Riddle M. Glycemic Management of Type 2 Diabetes: An Emerging Strategy with Oral Agents, Insulins, and Combinations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:77-98.