



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIGLUCOSILANTE DE LA VITAMINA C Y VITAMINA E EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS COMPARADO CON USO DE PLACEBO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR
DRA. LIZBETH CASTELLANOS DE LA CRUZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**DIRECTOR DE TESIS
Dra. Leticia Rodríguez López
Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra**



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.

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIGLUCOSILANTE DE LA VITAMINA C Y VITAMINA E EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS COMPARADO CON USO DE PLACEBO”**

DRA. LIZBETH CASTELLANOS DE LA CRUZ

Vo. Bo.
Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIGLUCOSILANTE DE LA VITAMINA C Y VITAMINA E EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS COMPARADO CON USO DE PLACEBO**

DRA. LIZBETH CASTELLANOS DE LA CRUZ

Vo. Bo.
Dra. Leticia Rodríguez López

Director de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Hospital General Ticomán

Vo. Bo.
Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra

Director de Tesis
Jefe de Enseñanza
Hospital General Ticomán

Dedicada a mi madre por todo su apoyo en este largo camino, por estar conmigo en todo momento. A mi padre que aunque ya no está aquí, siempre me dio todo su apoyo. A mis hermanos y amigos

Agradezco a mis maestros y compañeros por sus enseñanzas.

INDICE

I.	Resumen	
II.	Introducción	1
III.	Materiales y Métodos	9
IV.	Resultados	12
V.	Discusión	16
VI.	Conclusiones	17
VII.	Referencias Bibliográficas	18
VIII.	Anexos	

I. RESUMEN

Antecedentes: La Diabetes Mellitus junto con sus complicaciones crónicas, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Se ha señalado a la hiperglucemia crónica como la condición responsable del desarrollo de complicaciones crónicas.

Material y métodos: Estudio clínico controlado aleatorizado. Se incluyeron a 70 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. 35 pacientes recibieron placebo y 35 pacientes recibieron tratamiento con vitamina C y E a dosis de 2gr y 200UI respectivamente. Para el análisis estadístico se utilizó media, desviación estándar, U-Mann-Whitney y t-Student.

Resultados: La edad media para el grupo placebo fue de 55.77 años y para grupo de vitamina C y E de 54.23 años, con diferencia estadísticamente significativa $p = 0.018$ (IC95% 0.963-10.12, $p < 0.05$). El tratamiento farmacológico más utilizado en ambos grupos fue la administración concomitante de glibenclamida y metformina. En cuanto a niveles de hemoglobina glucosilada hubo diferencias al término de 3 meses de seguimiento con media de 7.7% para grupo placebo y 6.9% para grupo de vitamina C y E con $p = 0.004$ (IC 95% 0.28 – 1.41, $p < 0.05$). En cuanto otras variables a estudiar hubo diferencias en cifras de tensión arterial sistólica con una media de 131 mmHg y 125 mmHg para grupo placebo y grupo con ingesta de vitamina C y E respectivamente (IC95% 0.741-10.40, $p < 0.05$).

Conclusión: La administración de vitamina C y E como coadyuvante al tratamiento de pacientes diabéticos, disminuye niveles de Hemoglobina glucosilada así como cifras de tensión arterial sistólica

Palabras clave: *diabetes mellitus, vitamina C y E, hemoglobina glucosilada, tensión arterial sistólica.*

ABSTRACT

Background: Diabetes Mellitus with its chronic complications is a major cause of morbidity and mortality. It has come to chronic hyperglycemia as the condition responsible for the development of chronic complications.

Methods: Randomized controlled trial. We included 70 patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus. 35 patients received placebo and 35 patients were treated with vitamin C and E at a dose of 2 g and 200UI respectively. For statistical analysis we used mean, standard deviation, U-Mann-Whitney and t-Student.

Results: The mean age for the placebo group was 55.77 years and for group of vitamin C and E of 54.23 years, with statistically significant difference $p = 0.018$ (95% CI 0.963-10.12, $p < 0.05$). The most widely used drug treatment in both groups was the concomitant administration of glibenclamide and metformin. As for glycated hemoglobin levels the differences after of 3 month follow-up was mean 7.7% for placebo group and 6.9% for vitamin C and E with $p = 0.004$ (95% CI 0.28 - 1.41, $p < 0.05$). As for other study variables were differences in systolic blood pressure values with an mean of 131 mmHg and 125 mmHg for placebo group and group with intake of vitamin C and E, respectively (95% CI 0.741-10.40, $p < 0.05$).

Conclusion: The administration of vitamin C and E as adjuvant treatment of patients with diabetes reduces glycated hemoglobin levels and systolic blood pressure levels.

Keywords: *diabetes mellitus, vitamin C and E, glycated hemoglobin, systolic blood pressure.*

II. INTRODUCCIÓN

Antecedentes

Diabetes Mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultado de defectos de secreción de insulina, de acción de la insulina o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daños a largo plazo con disfunción y fracaso de diferentes órganos especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos¹.

Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes; estos van desde la destrucción autoinmune de las células del páncreas con deficiencia de insulina hasta anomalías que se traducen en resistencia a la acción de la insulina. La base de las anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, está dada por la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana así como la inadecuada secreción de insulina. El deterioro de la secreción de la insulina y los defectos en la acción de la insulina suelen coexistir en el mismo paciente y es a menudo poco claro que anomalía es la principal causa de la hiperglucemia¹.

Los síntomas de la hiperglucemia marcada incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, a veces polifagia y visión borrosa. El deterioro del crecimiento y la susceptibilidad a ciertas infecciones también pueden acompañar a la hiperglucemia crónica¹. En la Diabetes Mellitus se pueden presentar complicaciones agudas y crónicas; estas últimas incluyen retinopatía con pérdida potencial de la visión; nefropatía que conduce a insuficiencia renal; neuropatía periférica con riesgo de úlceras en la piel, amputaciones y deformación de articulaciones y neuropatía autonómica a nivel gastrointestinal, genitourinario, cardiovascular y disfunción sexual. Los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de aterosclerosis con riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular¹.

Clasificación de la Diabetes Mellitus

Suelen distinguirse dos tipos principales de diabetes, tipo 1 y tipo 2; la primera es debido principalmente a una reacción de tipo inmunitario donde se da una destrucción selectiva de las células beta del páncreas, productores de insulina cuya ausencia en el organismo conduce a un estado de hiperglucemia crónica, esta se corrige con uso de insulina de ahí que se le denomine diabetes insulino dependiente. Por otro lado, la Diabetes Mellitus tipo 2 mantiene una capacidad residual de secreción de insulina acompañada de resistencia en los tejidos, la cual no es superada por la cantidad de insulina producida y por lo tanto se produce un estado de hiperglucemia crónica. La diabetes mellitus tipo 2 se presenta en sujetos adultos y cursa con resistencia periférica a la insulina, por lo que la terapéutica está encaminada a reforzar la sensibilidad a la hormona^{5,6}.

Diabetes Mellitus tipo 1: este tipo se debe a una destrucción de los islotes pancreáticos que conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Representa solo el 5 a 10% de las personas con diabetes. Se le conoce como diabetes insulino dependiente, diabetes tipo 1 o diabetes juvenil. Los marcadores de la destrucción inmunológica de las células del páncreas son la presencia de anticuerpos contra la insulina, anticuerpos contra GAD (GAD65) y anticuerpos contra tirosinas fosfatasas IA-2, estos están presentes en un 85 a 90% de los individuos. Además tiene una asociación con HLA DQA y DQB influenciada con genes DRB. Los niños y adolescentes suelen ser el grupo que se afecta por este tipo de diabetes¹.

Diabetes tipo 2: esta forma de diabetes representa 90 a 95% de los casos, se conoce como diabetes no insulino dependiente, diabetes tipo 2 o diabetes del adulto, incluye personas que tienen resistencia a la insulina y por lo general tienen relativa (no absoluta) deficiencia de insulina por lo menos inicialmente y muchas veces a lo largo de su vida estas personas no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. Hay probablemente muchas causas diferentes para este tipo de diabetes; sin embargo la etiología no es conocida del todo ya que tiene un componente autoinmune con destrucción de los islotes pancreáticos. La mayoría de los pacientes con esta forma de diabetes son obesos con algún grado de resistencia a la insulina. Esta forma de diabetes con frecuencia no se diagnostica por muchos años porque la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y en etapas anteriores muchas veces no es suficientemente grave como para que el paciente note cualquier síntoma clásico de la diabetes. Sin embargo estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares y macrovasculares. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres con diabetes gestacional previa y en individuos con hipertensión o dislipidemia; a menudo se asocia un componente hereditario¹.

Otros tipos de diabetes: se asocian a defectos monogénicos de la función de las células pancreáticas; estas formas de diabetes se caracterizan por aparición de hiperglucemia a edades tempranas (generalmente antes de los 25 años); a este grupo se les conoce como diabetes del adulto en jóvenes (MODY) siendo su característica una secreción defectuosa de la insulina o una acción inadecuada de la insulina, tienen una herencia con patrón autosómico dominante. Otras causas de diabetes son enfermedades del páncreas exocrino como pancreatitis, trauma, infección, pancreatectomía o carcinoma pancreático; endocrinopatías como acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma o feocromocitoma; drogas o medicamentos como ácido nicotínico o glucocorticoides; infecciones como rubéola, virus Coxsackie B, citomegalovirus, adenovirus y virus de parotiditis; asociada a síndromes genéticos como síndrome de Down, síndrome de Klinefelter y síndrome de Turner¹.

Diabetes gestacional: la cual se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio durante el embarazo; para su diagnóstico se requiere la realización de curva de tolerancia a la glucosa¹.

Diagnóstico de diabetes Mellitus

Durante décadas el diagnóstico de diabetes ha sido sobre la base de criterios de glucosa o bien glucosa plasmática en ayunas o prueba de tolerancia a la glucosa con 75g. Para realizar el diagnóstico se requiere:

- Niveles de glucosa en ayuno mayores de 126mg/dl en presencia de ayuno de 8 horas.
- Hemoglobina glucosilada mayor a 6.5%.
- Glucosa mayor de 200mg/dl a las dos horas posteriores de una carga de glucosa de 75g.
- Niveles de glucosa mayor a 200mg/dl en presencia de síntomas.

Monitoreo en Diabetes Mellitus

Una evaluación médica completa debe llevarse a cabo para detectar, clasificar a la diabetes. Las personas con diabetes deben recibir atención médica por un equipo coordinado de médicos, enfermeras, asistentes médicos, dietistas, farmacéuticos y personal de salud mental. El plan de manejo debe ser formulado como una terapéutica de alianza entre el paciente y su familia, el médico y otros miembros del equipo de atención médica.

Existen dos técnicas principales para evaluar la eficacia del plan de control glucémico; automonitoreo del paciente con glucosa en sangre o capilar y los niveles de hemoglobina glucosilada².

La toma de glucosa debe llevarse varias veces al día cuando este tiene tratamiento mediante inyecciones de insulina o por bomba de insulina. Para los pacientes con menos frecuencia de inyecciones de insulina, terapia no insulino dependiente o en tratamiento nutricional, la toma de niveles de glucosa sérica pueden ser menos frecuentes.

Con lo que respecta a la medición de hemoglobina glucosilada se recomienda que se realice esta medición dos veces al año en pacientes que están cumpliendo con los objetivos del tratamiento (control glucémico estable); cada tres meses en pacientes cuya terapia ha cambiado o que no estén cumpliendo con los objetivos glucémicos. La toma de esta permite la oportuna toma de decisiones sobre cambios de terapia cuando sea necesario ya que sus niveles reflejan el promedio de glucemia durante varios meses además de que tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones. La prueba de hemoglobina glucosilada se debe realizar de forma rutinaria en todos los pacientes con diabetes con diabetes como parte de la evaluación inicial y luego como parte de la atención continúa².

La prueba de hemoglobina glucosilada está sujeta a ciertas limitaciones, como lo son las condiciones que afectan a los eritrocitos, volumen sanguíneo y variaciones de la hemoglobina.

Objetivos de la glucemia en adultos

La reducción de hemoglobina glucosilada por debajo o alrededor de un 7% ha demostrado que reduce complicaciones microvasculares y macrovasculares; por lo que este nivel es un objetivo en el control de pacientes con diabetes mellitus. Por el contrario, metas menos estrictas de hemoglobina glucosilada pueden ser apropiadas para pacientes con historia de hipoglucemia severa, esperanza de vida avanzada, presencia de complicaciones microvasculares o macrovasculares, comorbilidades y pacientes con diabetes de larga duración donde el objetivo general es difícil de lograr².

En lo que refiere a los niveles de glucosa sérica los objetivos suelen ser niveles de glucosa preprandial de 95mg/dl, a la hora posprandial 140mg/dl y a las 2 horas posprandial 120mg/dl².

Farmacología general en Diabetes Mellitus

La farmacología para la diabetes tipo 1 consiste en lo siguiente: uso de insulina con 3 a 4 inyecciones al día, dieta ajustada en carbohidratos. Para diabetes tipo 2 se recomienda que al momento del diagnóstico se inicie terapia con uso de metformina con cambios en el estilo de vida; en caso de lograr el objetivo se debe intensificar el tratamiento con adición de otro agente de una diferente clase; La iniciación de la insulina en el momento del diagnóstico se recomienda para personas que presenten pérdida de peso o que presenten hiperglucemias severas².

Como se ha mencionado la presencia de hiperglucemia crónica en pacientes con Diabetes Mellitus lleva a complicaciones crónicas como neuropatía, nefropatía o retinopatía así como enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, por lo que es importante analizar los procesos por los que se produce daño en dichos órganos, siendo uno de ellos la glucosilación no enzimática.

Glucosilación no Enzimática

La glucosilación no enzimática de las proteínas se considera uno de los mecanismos fundamentales en la génesis de las complicaciones micro y macrovasculares de la Diabetes Mellitus y está relacionada directamente con el grado de control metabólico. Las reacciones que se producen entre la glucosa y las proteínas resultan en cambios estructurales y funcionales; lo cual ha sido implicado en secuelas patológicas de esta enfermedad incluyendo formación de cataratas, neuropatía, patología del tejido conjuntivo, nefropatía, enfermedad cardiovascular y envejecimiento prematuro, por lo que se considera que la Diabetes Mellitus parece ser en parte una enfermedad de modificación proteica postsíntesis^{5, 7, 11, 12}.

El aumento en las concentraciones de la glucemia determina un incremento proporcional en la velocidad de la acumulación de estos compuestos (productos de la glucosilación no enzimática) pudiendo ser reacciones reversibles si se logra mantener un buen control metabólico, de lo contrario se forman productos finales de la glucosilación avanzada con una degradación oxidativa y liberación subsiguiente de radicales libres de oxígeno, los cuales son también deletéreos para la estructura y funcionalidad de las proteínas^{5, 7, 11, 12}.

Los productos finales de la glucosilación avanzada son compuestos o pigmentos oscuros productos de reacciones químicas no enzimáticas irreversibles de las proteínas, formándose puentes intercatenarios que modifican estructural y funcionalmente a las proteínas. Pueden alterar las propiedades físicas y estructurales de la matriz extracelular induciendo uniones de colágeno, daño de la membrana basal y atrapamiento de proteínas como LDL e inmunoglobulina G. Inducen cambios fenotípicos indirectos sobre disfunción vascular, expansión de matriz, aterosclerosis y glomeruloesclerosis^{5, 7, 11, 12}.

Radicales libres y antioxidantes

Se define radical libre como un átomo o una molécula que en su último orbital presenta un electrón no apareado por lo que es altamente inestable y reactiva que procesa de obtener el átomo que le falta de las moléculas vecinas. Dependiendo de dónde y cuánto se genere puede estabilizarse tomando el electrón que requiere de las biomoléculas próximas a él, si esto sucede se puede afectar la fisiología de las células al oxidar a los lípidos de membrana, a los carbohidratos, a las proteínas o al ADN; lo cual sería un daño causado por el llamado estrés oxidativo⁵.

Sin embargo, los radicales libres no son moléculas que deban considerarse dañinas en todas las ocasiones ya que se generan de manera natural durante el metabolismo, la respiración, en el proceso de fagocitosis, en las reacciones donde intervienen enzimas de la familia NADPH oxidasas asociadas al metabolismo del ácido araquidónico y como respuesta a la exposición a exógenos como los rayos UV, radiaciones ionizantes, contaminación ambiental, humo de tabaco o hiperglucemia crónica^{5, 7}.

El medio por el cual el organismo contrarresta la acción potencialmente nociva de las especies oxidantes son los sistemas antioxidantes radicando su eficiencia en su capacidad de actuación tanto intra y extracelularmente^{5, 7}.

Así, un antioxidante se define como aquella sustancia que presente en bajas concentraciones en relación a un sustrato oxidable, previene o retarda la oxidación de tal sustrato. Se dividen en 2 grupos: los antioxidantes primarios y secundarios; los primeros actúan en la prevención de la formación de los radicales libres y en la captura de compuestos que propician su transformación en radicales dañinos, entre estos encontramos a los endógenos como

las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx). Los antioxidantes secundarios actúan una vez formado el radical, evitan su propagación al cederle electrones y convertirse así mismo en un radical menos reactivo y más fácil de eliminar, como ejemplo de estos se encuentran el ácido úrico, bilirrubinas o vitaminas^{5, 7, 11, 12}.

Vitaminas

El término vitamina se utiliza para denominar a ciertas sustancias nutricionales esenciales para el hombre, el cual carece de las enzimas que hacen posible la síntesis de éstas por lo que requiera incluirlas en su dieta diaria. En general, las vitaminas funcionan como cofactores en procesos metabólicos y en consecuencia, son requeridas en poca cantidad.

El nombre de vitamina deriva de las propiedades de amina que encontró el bioquímico Casimir Funk y de "vita" o vida, debido a que la ingestión es necesaria para prevenir algunas enfermedades.

Vitamina C: El ácido ascórbico (Vitamina C), es un compuesto hidrosoluble que posee propiedades ácidas y reductoras. La vitamina C es un antioxidante con importantes acciones extra e intracelulares, uno de ellos es la disminución de radicales libres derivados del oxígeno y la peroxidación lipídica, al mejorar la función endotelial y favorecer la regeneración de otros elementos antioxidantes, por lo que constituye un elemento con potencial benéfico sobre la sensibilidad de la insulina ya que reduce la glucosilación proteica en vivo el interferir en fases tempranas reversibles, bloqueando la unión de los grupos amino libres con la glucosa y en una reacción más tardía en la autooxidación de monosacáridos; además reduce la formación de enlaces covalentes entre la glucosa y la albumina sérica reduciendo de esta manera la glucosilación proteica total^{13, 14, 17}.

El ácido ascórbico se absorbe con facilidad desde el intestino por medio de un proceso dependiente de energía, que es saturable y dependiente de la dosis, la absorción de ascorbato de la dieta es casi completa (Kallner y Col, 1977). El ácido ascórbico se encuentra en el plasma y está distribuido de modo omnipresente en las células del organismo. Las concentraciones de la vitamina en los leucocitos a veces se utilizan para representar a las que hay en los tejidos y son menos sensibles a agotamiento que el plasma. El metabolismo comprende su conversión en oxalato y su excreción posterior por orina¹⁶.

El ácido ascórbico se obtiene a partir de frutas cítricas, tomates, fresas, vegetales verdes y papas. Sus aplicaciones terapéuticas son en el tratamiento de escorbuto, así como de la metahemoglobinemia idiopática, aunque es menos eficaz que el azul de metileno; otra aplicación es su uso como protector en la formación de cataratas y degeneración macular vinculada con la edad¹⁶.

Vitamina E: en 1922, Evans y Bishop demostraron por primera vez la existencia de la vitamina E, esta vitamina o tocoferol es el más antiguo antioxidante que protege a las células de toda agresión externa como la contaminación, pesticidas, humo del tabaco y el estrés; principal causa del envejecimiento prematuro. Otros beneficios que tiene esta vitamina se encuentran que tiene un papel activo en los trastornos nerviosos y en la inmunidad aumentando el número de leucocitos y previniendo infecciones, mejora la circulación de la sangre, protege al corazón, disminuye el colesterol dañino, rebaja los triglicéridos elevados y evita la formación de coágulos y estabiliza y regula la producción de hormonas femeninas. Su consumo es beneficioso para los órganos genitales, facilita el embarazo y el parto.

La vitamina E se absorbe a partir del tubo digestivo por medio de un mecanismo que tal vez es similar al de las otras vitaminas liposolubles, donde la bilis es esencial. Cuando se administra como un éster, ocurre hidrólisis en el intestino. La vitamina E entra en el torrente sanguíneo en quilomicrones por medio de la linfa, se encuentra distribuida en todos los tejidos. Las reservas titulares (hígado y tejido adiposo) pueden proporcionar una fuente de la vitamina durante periodos prolongados. En su función antioxidante, la vitamina E queda oxidada. A partir de entonces puede regenerarse por medio de los antioxidantes en particular ácido ascórbico y glutatión¹⁷.

Planteamiento del Problema

Como se ha descrito en diversos artículos el efecto de la hiperglucemia crónica en la diabetes mellitus es en gran parte el responsable del desarrollo de sus complicaciones, ante lo cual se han buscado alternativas de disminuir este efecto, siendo una de ellas el uso de vitaminas como la C y E debido a su efecto antioxidante.

Ante lo anterior se realiza la siguiente pregunta de investigación:

¿La administración de vitamina C y vitamina E, como coadyuvante con sulfonilureas y/o biguanidas en pacientes diabéticos no insulino dependientes mejora los niveles de hemoglobina glucosilada y glucosa en ayuno?

Justificación

Actualmente la Diabetes Mellitus junto con sus complicaciones crónicas es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población mexicana, así mismo por su magnitud se ha vuelto un problema de salud pública a nivel mundial, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo.

Se ha señalado a la hiperglucemia crónica como la condición fisiológica responsable del desarrollo de complicaciones del paciente diabético, para lo cual se han propuesto varias estrategias para disminuir esta efecto como el uso de antioxidantes como la vitamina C y E, por lo que en este estudio se utilizara esta estrategia para determinar si el uso coadyuvante de estas vitaminas en pacientes con diabetes Mellitus tipo 2 mejora el control metabólico en estos pacientes.

Hipótesis

Hipótesis alterna: La administración de vitamina C y E como coadyuvante a sulfonilureas y/o biguanidas mejora los niveles de hemoglobina glucosilada y glucosa en ayuno en pacientes diabéticos tipo 2.

Hipótesis nula: La administración de vitamina C y E como coadyuvante a sulfonilureas y/o biguanidas no mejora los niveles de hemoglobina glucosilada y glucosa en ayuno en pacientes diabéticos tipo 2.

Objetivos

General

- Evaluar el efecto que tiene la administración de vitamina C y E sobre los niveles de hemoglobina glucosilada y glucosa en ayuno en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con sulfonilureas y/o biguanidas

Específicos

- Identificar a los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestra población que acude a nuestros hospitales
- Determinar las características de dicha población (edad, sexo).
- Determinar si el uso de antioxidantes (Vitamina C y E) tiene efecto sobre niveles de lípidos.
- Determinar si el uso de antioxidantes (Vitamina C y E) tiene efecto sobre cifras de tensión arterial.
- Determinar si el uso de antioxidantes (Vitamina C y E) tiene efecto sobre niveles de ácido úrico.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio clínico controlado en los servicios de Medicina Interna de los Hospitales Generales Xoco y Ticomán de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Se incluyeron un total de 70 pacientes, durante el periodo comprendido Septiembre 2010 a Marzo 2011.

Selección de la muestra

1. Criterios de inclusión

- Pacientes femeninos o masculinos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Pacientes en tratamiento con sulfonilureas y/o biguanidas metabólicamente estables (sin descompensación).
- Consentimiento del paciente

2. Criterios de exclusión

- Embarazadas
- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1
- Pacientes con insuficiencia renal estadio 4-5 KDOQI
- Pacientes con insuficiencia hepática

3. Criterios no inclusión

- Descompensación metabólica que requiera uso de insulina
- Enfermedades infecciosas agudas.
- Retiro voluntario

Tipo de muestreo

Ya calculado el tamaño de la muestra se procedió a realizar un muestreo aleatorizado simple, incluyendo a los pacientes que cumplían criterios de inclusión.

Tamaño de la muestra

Se utilizó el cálculo para ensayo clínico controlado la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot p(1-p) \cdot (r+1)}{(d)^2 \cdot r}$$

Mejía-Aranguré JA et al. Bol Med Hosp Infant Mex 1995;52:381.

Donde:

Z α /2: valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a alfa = 0.05

Z β : valor crítico de la distribución normal, β equivale a 0.20

P: (p2 + rp1)/(1+r) = promedio ponderado de p2 y p1

P1: individuos en el mejor tratamiento que no se recuperan

P2: proporción de individuos en el peor tratamiento que no se recuperan

r: es la razón entre el número de individuos del mejor tratamiento contra el peor tratamiento

d: número de individuos con el peor tratamiento

Sustituyendo:

n= 35 pacientes para cada grupo

35 pacientes para recibir tratamiento placebo y 35 pacientes para recibir tratamiento coadyuvante con vitamina C y E.

Definición de variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FUENTE	ANÁLISIS
Genero	Cualitativa Nominal <ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino 	Característica fenotípica de los individuos.	Interrogatorio	Descriptivo
Edad	Cuantitativa continua	Años de vida que tienen los individuos	Interrogatorio	Descriptivo t-Student
Glucosa en ayuno	Cuantitativa continua	Nivel en mg/dl cuantificada por laboratorio	Laboratorio	Descriptivo t-Student
Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa Continua	Nivel de hemoglobina %, cuantificada por laboratorio	Laboratorio	Descriptivo t-Student
Colesterol	Cuantitativa Continua	Cantidad de colesterol total en mg/dl cuantificada por laboratorio	Laboratorio	Descriptivo t-Student

Triglicéridos	Cuantitativa Continua	Cantidad de triglicéridos mg/dl cuantificada por laboratorio	Laboratorio	Descriptivo t-Student
Presión arterial	Cuantitativa Continua	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias. Medición en mmHg	Exploración Física	Descriptivo t-Student
Ácido úrico	Cuantitativa Continua	Cantidad de ácido úrico en mg/dl	Laboratorio	Descriptivo t-Student

Estrategias para recolección de datos

Se identificaran a pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que se encuentren estables metabólicamente y que estén bajo tratamiento médico con sulfonilureas y/o biguanidas. Ya identificados y con su previo consentimiento se incluirán al estudio en donde se someterán a una aleatorización para recibir placebo o vitamina C y E a dosis de 2 gr y 200 UI respectivamente.

Se realizara interrogatorio inicial que comprenderá aspectos demográficos, se realizara exploración física con toma de tensión arterial y toma de laboratorio que incluirá (glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, colesterol, ácido úrico); se dará seguimiento cada mes con entrevista así como toma de control de glucosa mediante toma capilar, a los 3 meses se repitió mismo control que al inicio del estudio.

A todos los participantes se les dará a firmar consentimiento informado. Estudio aprobado por comité de ética Hospital General Xoco.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva: para esta se utilizó media, desviación estándar para variables cuantitativas. Estadística analítica: para comparar variables cuantitativas no paramétricas se utilizó U-Mann-Whitney, para variables cuantitativas paramétricas se utilizó T-Student. Para ambos cálculos estadísticos se utilizó programa estadístico IBM SPSS Statistics 19.

IV. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 70 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 durante el periodo comprendido de Septiembre de 2011 a Marzo de 2011, 35 pacientes en el grupo al cual se administró placebo y 35 pacientes en el grupo en donde se administró vitamina C y E. como se muestra en la tabla 1; fueron un total de 44 mujeres y 26 hombres (13 hombres para cada grupo y 22 mujeres para cada grupo), con una edad media para el grupo placebo de 55.77 años y para el grupo de vitamina C y E de 54.23 años con un mínimo de 34 años y un máximo de 84 años, con diferencia estadísticamente significativa $p = 0.018$ (IC95% 0.963-10.12, $p < 0.05$).

Tabla 1. Características poblacionales			
	Placebo (n=35)	Vitamina C y E (n=35)	P
Genero			
Hombres (n)	13	13	
Mujeres (n)	22	22	
Edad (años)	59.7 (± 11.1)	54.2 (± 7.8)	0.018
Glucosa (mg/dl)	194 (± 52)	193 (± 40)	0.930
HbA1c (%)	7.98 (± 1.7)	7.69 (± 0.9)	0.379
Colesterol (mg/dl)	194 (± 54)	188 (± 46)	0.611
Triglicéridos (mg/dl)	255 (± 99)	219 (± 65)	0.830
Presión arterial			
Sistólica (mmHg)	128 (± 11)	127 (± 9.4)	0.648
Diastólica (mmHg)	80 (± 8.7)	84 (± 8.8)	0.610
Ácido úrico (mg/dl)	6.1 (± 1.05)	5.6 (± 0.95)	0.068

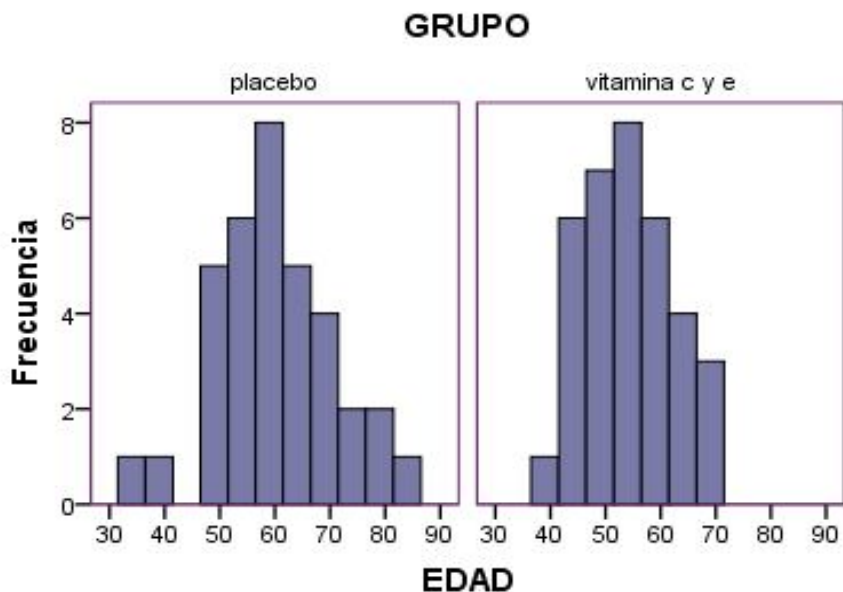


Figura 1. Distribución por edades

Con lo que respecta a otras características iniciales en ambos grupos como nivel de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos, cifras de tensión arterial y ácido úrico no hubo diferencias estadísticamente significativas. El tratamiento farmacológico más utilizado en ambos grupos fue la administración concomitante de glibenclamida y metformina en un 65% en el grupo placebo y 72% en el grupo con ingestión de vitamina C y E; el resto se encontraba con monoterapia con glibenclamida o metformina.

En cuanto a las variables a estudiar a los 3 meses se les aplicó prueba T de Student o U-Mann-Whitney de acuerdo a si eran paramétricas o no paramétricas. Con estas pruebas no hubo diferencias significativas en cuanto niveles de glucosa en ayuno con media de glucosa de 171 mg/dl y 167 mg/dl en grupo placebo y grupo con ingesta de vitamina C y E respectivamente con $p = 0.684$ (IC95% -16.44 a 24.89, $p < 0.05$), en cuanto a niveles de hemoglobina glucosilada se encontraron diferencias significativas con media de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 7.7% y 6.9% en grupo placebo y grupo con vitamina C y E respectivamente con $p = 0.004$ (IC 95% 0.28-1.41, $p < 0.05$). Con lo que respecta a otras variables como colesterol, triglicéridos y ácido úrico no hubo diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a las cifras de tensión arterial solo hubo diferencias en cifras de presión arterial sistólica con una media de 131 mmHg en grupo placebo y 125 mmHg en grupo con ingesta de vitamina C y E (IC95% 0.741-10.40, $p < 0.05$), como se muestra en tabla 2.

Tabla 2.Resultados			
	Placebo (n=35)	Vitamina C y E (n=35)	P
Glucosa (mg/dl)	171 (±43)	167 (±42)	0.684
HbA1c (%)	7.7 (±1.3)	6.9 (±0.9)	0.004
Colesterol (mg/dl)	185 (±43)	181 (±49)	0.718
Triglicéridos (mg/dl)	261 (±177)	209 (±49)	0.109
Presión arterial			
Sistólica (mmHg)	131 (±12)	125 (±7)	0.024
Diastólica (mmHg)	81 (±8.6)	82 (±9.1)	0.737
Ácido úrico (mg/dl)	5.9 (±1.08)	5.5 (±0.75)	0.100

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

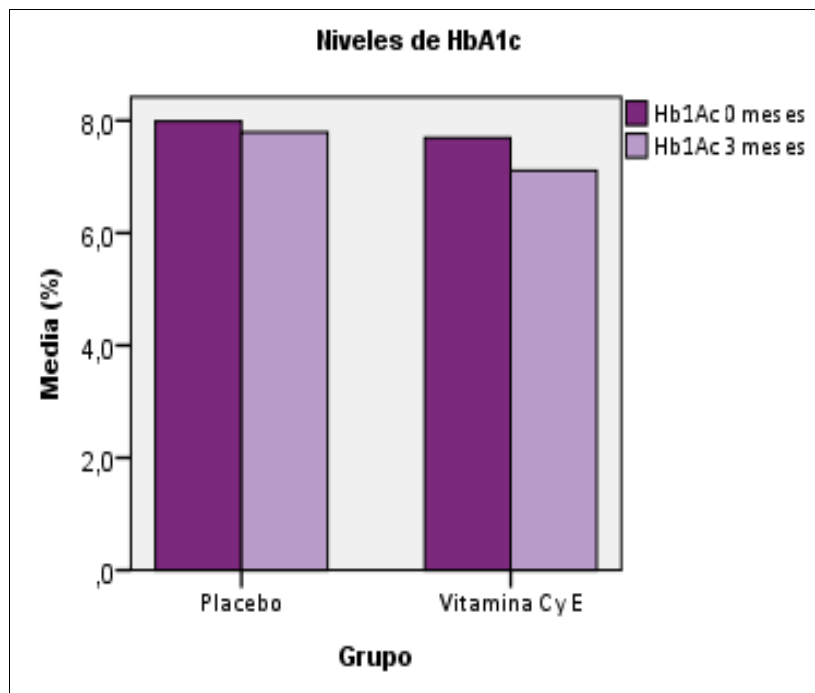


Figura 2. Barras comparativas a los 0 y 3 meses de niveles de Hb1Ac

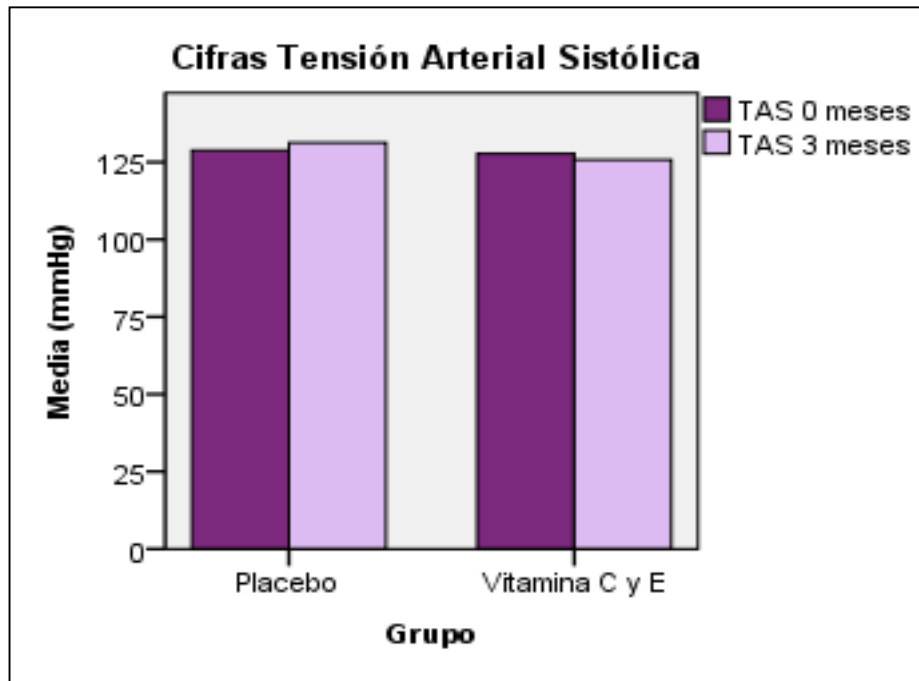


Figura 3. Barras comparativas a los 0 y 3 meses de cifras de TAS

No se reportaron efectos adversos en ambos grupos durante el tiempo del estudio. Solo hubo presencia de 3 cuadros de infecciones de vías urinarias en el grupo placebo y 2 en el grupo de ingesta de vitamina C y E, ninguna con descompensación de la diabetes.

V. DISCUSIÓN

En la diabetes mellitus el estrés oxidativo se encuentra incrementado de manera natural durante la evolución de esta enfermedad, siendo mayor en etapas de descontrol o descompensación así como en presencia de complicaciones micro y macrovasculares. En este estudio como ya se vio los grupos no fueron del todo homogéneas debido a presencia de diferencias estadísticamente significativas en lo que concierne a edad con una media de edad mayor en el grupo placebo 59.7 años comparado con una media de edad en el grupo de vitamina C y E de 54.2 años.

Con lo que respecta al objetivo a estudiar en este estudio a pesar de que si existió disminución a los 3 meses en niveles de glucosa en ayuno en ambos grupos esta no fue estadísticamente significativa, lo contrario sucedió con los niveles de hemoglobina glucosilada en donde si hubo diferencias estadísticamente significativa con un valor de p 0.004, lo cual traduce un factor benéfico con el uso de vitamina C y E en estos pacientes y que apoya nuestra hipótesis alterna. Sin embargo no hubo mayor beneficio en lo que respecta a nivel de triglicéridos, colesterol y ácido úrico como la han demostrado diversos estudios previos.

Otro aspecto de los resultados de este estudio y es importante hacer mención es la reducción que se tuvo en cuanto a las cifras de tensión arterial sistólica con una disminución de 2mmHg en el grupo con ingesta de vitamina C y E.

Sin embargo cabe reconocer que este estudio cuenta con algunas debilidades como lo es la no homogeneidad en ambos grupos en lo que respeta a la edad, ya que en el grupo placebo se encontró una media de edad mayor con respecto al grupo de vitamina C y E; así mismo aunque se demostró disminución en niveles de hemoglobina glucosilada cabría la pena haber hecho diferencia en cuanto a un rubro de dieta ya que este aspecto pudo estar involucrada de alguna forma con la disminución de este aspecto.

VI. CONCLUSIÓN

El uso de Vitamina C y E como coadyuvante con sulfonilureas y/o biguanidas en el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 disminuye los niveles de hemoglobina glucosilada en cerca de 0.8%; así como disminución de cifras de tensión arterial sistólica de 2mmHg en comparación con placebo. En lo que respecta a otras variables estudiadas (glucosa en ayuno, colesterol, triglicéridos, tensión arterial diastólica y ácido úrico) no hubo diferencias en ambos grupos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, Volume 34, suplement 1, January 2011
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. Diabetes Care, Volume 34, suplement 1, January 2011.
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes Care, volume 32, number 7, July 2009
4. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes Management in Correctional Institutions. Diabetes Care, volumen 33, suplement 1, January 2010
5. Rosado PJ y col. Mini-revisión: Inflamación crónica y estrés oxidativo en la Diabetes Mellitus. Red de revistas científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. México 2007.
6. Critical Glucose Control: The Devil Is in the Details. Mayo Clin Proc, April 2008;83(4):394-397
7. Brownlee M, Cerami, A, et al. Advanced products of non enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. Diabetes/Metabolism Reviews 1998; 4:437
8. Reyes, M y col. Diabetes. Tratamiento nutricional. Med Int Mex 2009; 25 (6); 454-460
9. Barclay, A. W., Petocz, P., McMillan-Price, J., Flood, V. M., Prvan, T., Mitchell, P. y Brand-Miller, J. C. "Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies", Am J Clin Nutr, vol.87, núm. 3, 2008, pp. 627-637.
10. Pitozzi V, Giovannelli L, Bardini G, Rotella CM, Dolara P. Oxidative DNA damage in peripheral blood cells in type 2 diabetes mellitus: higher vulnerability of polymorphonuclear leucocytes. Mutat Res 2003;529:129-133.
11. Ramos, IM y col. Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes. Medigraphic Vol. VIII • Número 1 • Abril 2006
12. Gunes A, Ceylan A, Sarioglu Y, Stefek M, Bauer V, Karasu C. The Antioxidants in Diabetes-induced Complications (ADIC) Study Group. Reactive oxygen species mediate abnormal contractile response to sympathetic nerve stimulation and noradrenaline in the vas deferens of chronically diabetic rats: effects of in vivo treatment with antioxidants. Fundam Clin Pharmacol, 2005;19:73-79.
13. Ceriello A, Mercuri F, Quagliari L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. Diabetologia, 2001;44:834-838.
14. Obregón, O y col. Efecto de vitamina C y E en Diabetes Mellitus. Archivos Venezolanos de farmacología y Terapéutica Año/Volumen 24, número 001, 2005
15. Triana MM y col. Efecto de la Vitamina C sobre la actividad lipolítica en pacientes diabéticos tipo 2 con angiopatía. Instituto de angiología de la Habana. Angiología 2/91.
16. Mitchell, HL. "The glycemic index concept in action", Am J Clin Nutr, vol.87, núm. 1, 2008, pp. 244S–246S.

IX. ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Nombre: _____

Expediente: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Dirección, Teléfono: _____

Antecedentes de importancia:

Tratamiento:

Exploración física:

Laboratorio al ingreso;

Glucosa	
Creatinina	
BUN	
Colesterol	
Triglicéridos	
Ácido úrico	
Hb glucosilada	

Laboratorio a los 3 meses

Glucosa	
Creatinina	
BUN	
Colesterol	
Triglicéridos	
Ácido úrico	
Hb glucosilada	

Comentarios _____

Consentimiento informado

Dra. Lizbeth Castellanos de la Cruz
Hospital General Ticomán

Yo _____ declaro libre voluntariamente que acepto participar en el estudio **"EVALUACION DEL EFECTO ANTIGLICOSILANTE DE LA VITAMINA C Y VITAMINA E EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS COMPARADO CON USO DE PLACEBO"**, Que se realiza en esta institución, cuyos objetivos consisten en evaluar el uso de vitamina C y E como coadyuvante en la terapéutica de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes del hospital General Ticoman y Xoco de la Secretaria de Salud del Distrito Federal.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas tratamientos, para conseguir los objetivos mencionados consisten en la realización de una entrevista en la cual se guardara mi anonimato, la cual no tiene carácter invasivo ni peyorativo, de la cual no se desprenden riesgos para mi persona, derivándose de este los siguientes beneficios, una estatificación de un probable déficit cognitivo y una terapéutica adecuada para limitar su progresión en caso de resultar positivo, además de una concientización de mi núcleo familiar (de así desearlo o expresamente y por escrito) para que se me apoye en el curso de mi enfermedad, de ser portador de un deterioro grave, seré canalizado a través del sistema de Referencia y contrarreferencia de la Secretaria de Salud hacia una institución especializada en dicha atención.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento en que o así lo desee. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre: _____ Firma: _____

Dirección: _____

(reverso)

Nombre y firma del testigo: _____

Dirección: _____

Nombre firma del testigo: _____

Dirección: _____

Nombre y firma del Investigador: _____

Fecha y Lugar: _____