



11222  
1 ej. 3-A  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO ORAL CON  
GLICINA EN LA VELOCIDAD DE CON-  
DUCCION NERVIOSA, EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS TIPO II  
CON NEUROPATIA**

**T R A B A J O**  
DE INVESTIGACION CLINICA  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:  
LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA DE REHABILITACION  
P R E S E N T A :  
DRA. SILVIA AVILA ARROYO  
PROFR. TITULAR DEL CURSO:  
DR. LUIS GUILLERMO IBARRA I.

MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORDEN**

1988.



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.

## CONTENIDO

	PAG.
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	4
ESTADO ACTUAL	6
JUSTIFICACION	8
PROPOSITOS	9
HIPOTESIS	10
DISEÑO EXPERIMENTAL	11
RESULTADOS	14
DISCUSION	15
GRAFICAS Y CUADROS	21
RESUMEN	36
REFERENCIAS	38

(1)

## INTRODUCCION.

La Diabetes mellitus es una entidad nosológica frecuente <sup>12</sup>, se considera un síndrome de evolución crónica con fuerte predisposición hereditaria. La característica principal es una falla en la reserva pancreática con la consiguiente disminución cuantitativa y/o cualitativa de insulina circulante, ocasionando alteraciones en el metabolismo intermedio. Tiene dos componentes fisiopatológicos: metabólico y vascular; ambos interrelacionados. El síndrome metabólico está caracterizado por una excesiva elevación de la glucosa sanguínea, acompañada de alteraciones en el metabolismo de lípidos y proteínas <sup>18</sup>. Los dos componentes (metabólico y vascular), conducen a complicaciones en diferentes aparatos y sistemas, como: retinopatía, nefropatía, arteriosclerosis, mononeuropatía, polineuropatía simétrica distal, neuropatía autonómica, y otras, que se relacionan con la hiperglicemia; de éstas, la neuropatía es de mayor frecuencia <sup>9,13,18,25,31</sup>

La prevalencia de neuropatía diabética varía de menos del 5% hasta aproximadamente un 60%, estas variaciones son debidas a diferencias en edad, sexo, tipo y duración de la diabetes <sup>9</sup>. La neuropatía diabética se refiere a un grupo heterogéneo y frecuentemente entrecruzado de síndromes neurológicos, cuyos síntomas no están presentes al inicio. La disfunción nerviosa periférica (dolor, sensación de toque leve) están presentes en cerca del 10% de los pacientes, y la velocidad de conducción nerviosa (VCN) es anormal en todos; estos signos y síntomas

(2)

son más severos conforme aumenta la duración del estado diabético, encontrándose en la mitad de los pacientes con una evolución de 30 años<sup>13</sup>.

El término neuropatía se restringe a los pacientes con síntomas clásicos de quemadura, dolor, hormigueo, entumecimiento del pie, asociados con pérdida de la sensación al dolor, toque leve, sensación de vibración en ortijos, y reflejos aquileos disminuidos o ausentes, relacionados con el control glicémico. Se estima que la prevalencia de neuropatía diabética es del 10% con control glicémico adecuado, y del 70% después de 25 años con estado diabéticos, aunado a pobre control glicémico<sup>7,21</sup>. Un buen control glicémico no sólo mejora la VCN, sino también el dolor.<sup>7</sup>

Los estudios electrofisiológicos como la VCN motora y sensitiva, han demostrado repetidamente estar disminuidas en pacientes con y sin evidencia clínica de neuropatía<sup>9,21</sup>, por tanto, es utilizado como un criterio mínimo para el diagnóstico de neuropatía diabética<sup>9</sup>, y como evidencia de mejoría en el tratamiento farmacológico (p.ej. suplementos de mioinositol en la dieta, hipoglucemiantes orales, inhibidores de la aldosa reductasa, etc.)<sup>7,14,23</sup>. Así, mediciones en la VCN podrían ser suficientes para evaluar la eficacia de los recursos terapéuticos utilizados<sup>9</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la neuropatía diabética son: alteraciones en la concentración de mioinositol y derivados fosfolípidos axonales, incremento de la actividad poliol, y transporte anormal de las proteínas en el axón<sup>10,25,30</sup>. Los mecanismos enunciados es posible que oca-

(3)

ren separadamente, o en conjunto con otros factores para producir daño tisular, responsables de las complicaciones tardías vistas en este padecimiento.

Se calcula que hay unos doscientos millones de diabéticos en el mundo <sup>12</sup>, constituyéndose en esta forma un problema de salud mundial. En México se estimó la mortalidad en 1982 en 11.6%, y la morbilidad en 1.4% en 1984, según datos proporcionados por diversas Instituciones de Salud <sup>29</sup>.

Al presente, los profesionales del área biomédica están comprometidos a enfocar y orientar sus esfuerzos (sobre el conocimiento científico que hay al respecto) a buscar nuevos recursos terapéuticos y de rehabilitación para disminuir, y en lo posible, solucionar este problema de salud.

## ANTECEDENTES.

La neuropatía diabética por su frecuencia, ha sido objeto de múltiples trabajos de investigación con el fin de dilucidar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su origen. Desde 1982 se ha sugerido lo siguiente, para la comprensión de la neuropatía de acuerdo a varias investigaciones: Que la inducción de cambios en la membrana celular del nervio (probablemente debido a glicosilación de las proteínas)<sup>28,34</sup>, lleva a estimulación o inhibición del transporte axonal retrógrado, lo que influye desfavorablemente en la síntesis de proteínas, cambiando su producción total en el cuerpo celular nervioso, con el resultado final de cambios en la estructura y función de las células nerviosas, traduciendo en anomalías del transporte axonal rápido y lento<sup>30</sup>.

Los conceptos anteriores y la literatura al respecto apoyan la consideración de una probable alteración de la membrana celular nerviosa, por cambios en la glicosilación no enzimática de proteínas estructurales de los tejidos del organismo, incluyendo las células nerviosas y de mielina, lo que trae como consecuencia alteraciones en su funcionamiento. Este, probablemente sea el mecanismo fisiopatológico que explica las complicaciones tardías en la diabetes mellitus, entre ellas, la neuropatía<sup>1,2,6,18,22,25,28,30,34</sup>.

En relación con la glicosilación no enzimática de proteínas, la unión de glucosa a proteínas se conoce como reacción de Maillard; el primer paso es la formación de una base de Schiff,

(5)

luego un producto de Amadori, ambos reversibles. Si dos productos de Amadori se unen, forman enlaces cruzados, irreversibles, denominándose Productos Finales de Glicosilación Avanzada (PFGA), o productos de la edad, los cuales distorsionan la estructura normal de las proteínas de los tejidos, alterándose su función y otras propiedades.

Se ha demostrado que cualquier proteína estructural puede sufrir glicosilación, aún la mielina de nervios periféricos<sup>1,2</sup>,  
6,18,22,30,33-35 , explicándose con esto, algunas alteraciones histopatológicas presentes en nervios periféricos y su reparación en la VCN.

## ESTADO ACTUAL.

La reacción de Maillard se considera un proceso de envejecimiento bioquímico de tejidos (incluyendo el nervioso) <sup>2,18</sup>  
 19,22,27,28,33,34 que están expuestos a altas concentraciones de glucosa. En la mielina de los nervios, existe una mezcla compleja de proteínas susceptibles de sufrir glicosilación no enzimática y formación de PFGA; éstos productos en la mielina promueven el reconocimiento específico y captación por macrófagos, que corroen la vaina de mielina (desmielinización) <sup>33-35</sup>, alterando el funcionamiento del nervio, lo que se ve reflejado en una VCN anormal.

En relación con lo anterior, el objetivo de nuevas investigaciones al respecto, es encontrar formas de prevenir o retardar los efectos dañinos resultantes de la formación de los PFGA en el nervio periférico <sup>3,4,5,34</sup>. El objetivo central actual es buscar productos naturales o sintetizar sustancias químicas que impidan la glicosilación no enzimática de las proteínas corporales (entre ellas las de nervios), o aumentar la actividad de procesos biológicos que remuevan los PFGA.

Cerami, Ulrich y colaboradores (1984), desarrollaron una droga promisoría, la aminoguanidina, una hidrazina, cuya molécula compleja reacciona con grupos carbonilo del producto de Amadori, bloqueando el sitio potencial de glucosa, previniendo la formación de PFGA <sup>1,6</sup>.

Así cualquier otra molécula que pudiera tener un efecto similar al de la aminoguanidina en nuestro organismo, puede bio-

(7)

quear el proceso de glicosilación no enzimática, que al parecer inicia el proceso fisiopatológico de establecimiento de las complicaciones de la diabetes mellitus. La glicina, una molécula sencilla de propiedades químicas especiales (sabor dulce, efecto antiácido y otros) de las que destaca la gran reactividad de su grupo amino<sup>26</sup>, cumple los requerimientos mencionados en el párrafo anterior, por tanto, puede beneficiar al paciente diabético al disminuir la glicosilación no enzimática de las proteínas corporales, que en su lugar se glicosila ésta, previniendo de esta manera la formación de PFGA en el axón y mielina, y por consiguiente, el daño del nervio periférico<sup>3-5</sup>.<sup>34</sup>, lo cual probablemente se refleje en mejoría de la VCN<sup>9</sup>. Si la formación de estos productos no se llevaran a cabo, el proceso fisiopatológico responsable de las secuelas de esta condición metabólica anormal, se interrumpiría, con efectos beneficios en todos los órganos y tejidos del organismo, incluyendo el nervioso.

## JUSTIFICACION.

Cuatro de cinco sujetos diabéticos tienen más de 40 años, por tanto, afecta a la población en edad más productiva y en plenitud intelectual; lo que indudablemente tienen efectos des favorables en nuestra economía. Dado lo anterior, es necesario buscar nuevas alternativas terapéuticas y de Rehabilitación, de bajo costo, pero efectivas, que alivien o solucionen este problema de salud. La glicina, que teóricamente previene la formación de FFGA, puede representar una alternativa con las características antes mencionadas, debido a que influye en el proceso de glicosilación no enzimática, previniendo de esta forma, las complicaciones inherentes al deterioro de la estructura normal de las proteínas, entre ellas las axonales y de la mielina de los nervios periféricos, evitando las alteraciones implicadas en la neuropatía diabética, y mejorando la VCN.

El costo por año de tratamiento con glicina (262,800 pesos) comparado con glibenclamida (751,900 a 1,642,500 pesos, dos marcas diferentes), permite una mayor accesibilidad al producto natural, por tanto, es razonable someterlo a experimentación, basados en los conocimientos científicos actuales al respecto; con la finalidad de disminuir los costos de tratamiento y rehabilitación tendientes a reintegrar a los pacientes a sus actividades de la vida diaria, con posibilidades de continuar participando en las tareas productivas de nuestro país, en la medida de lo factible.

(9)

PROPOSITOS.

- 1) Confirmar el beneficio del uso terapéutico de glicina en la diabetes mellitus tipo II y su repercusión en la mejoría de la VCN.
- 2) Disminuir el costo del tratamiento con el uso de glicina (limitar el uso de tranquilizantes, antineuríticos, hipoglucemiantes, insulina, hospitalización).
- 3) Desarrollar un esquema terapéutico con glicina en pacientes diabéticos con síntomas de neuropatía.
- 4) Capacitar personal médico en la aplicación del esquema terapéutico con glicina.
- 5) Difundir la información a otros centros donde se trate a otro tipo de pacientes.
- 6) Determinar el tiempo mínimo en lograr beneficio terapéutico y de rehabilitación.

**HIPOTESIS.**

Si la hiperglicemia favorece la glicosilación no enzimática de proteínas corporales, incluso las proteínas de los nervios periféricos y esto ejerce un efecto negativo sobre la velocidad de conducción nerviosa; lo que se refleja en la sintomatología, luego entonces, la administración oral de glicina que fija glucosa, probablemente disminuirá el grado de glicosilación no enzimática de las proteínas de los nervios periféricos, y mejorará el cuadro clínico de la neuropatía, así como la velocidad de conducción nerviosa.

**DISEÑO EXPERIMENTAL.**

**MATERIAL.**

**Recursos Humanos:**

Un médico residente en Medicina de Rehabilitación.

Una enfermera.

Un endocrinólogo.

Un médico electromiografista.

Una persona de intendencia.

**Humanos en estudio:**

Se incluyeron 17 pacientes, 9 pacientes con Diabetes Mellitus tipo II con neuropatía, y 8 sujetos sanos para control que acudieron a la Consulta del Instituto Nacional de Medicina de Rehabilitación, canalizados por ésta y otras Instituciones (principalmente, Centro de Salud México-España). A cada sujeto incluido en la investigación, previa obtención de su consentimiento por escrito, se les dió tratamiento durante 8 semanas, a los diabéticos y el resto se consideró sujetos control.

**Recursos Materiales:**

Glicina 30 Kilogramos.

Un electromiógrafo TECA modelo 42.

Electrodos de superficies: placa, anillo y barra; tierra, estimulador.

Una calculadora Casio.

(12)

Un sistema de cómputo Hewellett-Packard.

Una báscula con estadiómetro marca Detecto.

Un diapazón C 128, algodón, alfiler, vernier, esfigmomanómetro y estetoscopio Adex.

Area física de laboratorio de 4x3 metros.

Area física del consultorio de 4x4 metros.

Area física de electromiografía de 3x2 metros.

#### METODO.

Todos los pacientes fueron del sexo femenino, de nivel socioeconómico medio, con edad, peso y estatura promedios de:

$53.7 \pm 6.56$  años,  $65.16 \pm 13.69$  kilogramos, y  $1.526 \pm 0.07$  me-

tros, respectivamente. La población en estudio se distribuyó

en 4 grupos; el grupo A formado por 5 diabéticos a quienes se

les administró glicina por vía oral (DG), a dosis de 5 granos

cada 6 horas, por un periodo de 8 semanas; el grupo B formado

por 4 sujetos diabéticos control (DC); el grupo C formado por

4 sujetos sanos (SG) a quienes se les administró glicina por

vía oral a la misma dosis y por un periodo igual que al grupo

A (DG), y el grupo D con cuatro sujetos sanos control(SC). A

los grupos B y D no se les administró glicina pero se les hizo

el mismo seguimiento que a los grupos A y C.

A todos se les realizó historia clínica completa, exámenes de

laboratorio (glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada) y

estudios de neuroconducción al inicio, a la cuarta y octava

semanas del tratamiento con glicina. En los pacientes diabéti-

cos se confirmó el diagnóstico de diabetes mellitus tipo II por u

(13)

fras de hiperglicemia y todas ellas se realizaron a nivel Institucional; ellos continuaron su tratamiento con hipoglucemiantes orales y dieta, y sólo éstos se modificaron al inicio del tratamiento por prescripción del endocrinólogo y de acuerdo a las cifras de glicemia en ayunas tomadas al inicio.

La historia clínica estuvo orientada a la determinación de signos y signos de diabetes mellitus y así como, datos de neuropatía periférica (parestias, dolor, disestesias, debilidad muscular, fasciculaciones, alteraciones de la sensibilidad).

Las gradaciones para fuerza muscular<sup>16</sup>, sensibilidad<sup>8</sup> y reflejos<sup>9</sup> se realizaron de acuerdo a técnicas y valores establecidos para su evaluación. Los signos buscados a propósito fueron: disminución de la potencia muscular, fasciculaciones, hipotrofia muscular, hipo o arreflexia y alteraciones en la percepción de tacto, dolor, temperatura y vibración.

La hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) se realizó por el método de Glyco Hb Quik Column<sup>TM</sup> Procedure Cat. no. 5344 de Helena Laboratories<sup>TM</sup> utilizando para la lectura el espectrofotómetro Syva 1290, serie 0884-5073-00, conectado a un analizador Emit Clinical Processor CP 5000. Los valores normales: \*5.5 a 7.7%

Para la velocidad de conducción nerviosa (VCN) se estudiaron la motora en nervios mediano y peroneo; la sensitiva en nervios mediano y sural, bilateral. Se utilizó un electromiógrafo TECA modelo 42, realizándose de acuerdo a técnicas<sup>15,17</sup> y cifras normales establecidas<sup>15</sup>. La temperatura del Área física no fue posible mantenerla en la última determinación constante por limitaciones.

**RESULTADOS.**

Los resultados se obtuvieron del procesamiento de la información acumulada durante todo el estudio en una computadora Hewlett-Packard modelo 9121.

La población estudiada fue de 17 pacientes, con las siguientes características generales: todos los sujetos estudiados fueron del sexo femenino, con edad, peso y estatura promedios de  $53.7 \pm 6.56$  años,  $65.16 \pm 13.69$  kilogramos y  $1.526 \pm 0.07$  metros, respectivamente. Todas pertenecían a un nivel socioeconómico medio, fueron distribuidas en cuatro grupos denominados: A con pacientes diabéticos con tratamiento oral con glicina (DG); para diabéticos control en el grupo B (DC); para sanos con tratamiento oral con glicina, grupo C (SG) y por último, el grupo D con pacientes sanos control (SC). (Cuadro No. 1).

Historia clínica. Los integrantes de los grupos A y B todos diabéticos con un promedio de evolución de su diabetes de  $6.20 \pm 5.7$  años, el 100% de ellos presentaron por lo menos un síntoma y/o signo de neuropatía al inicio; los síntomas encontrados fueron parestesias, dolor, disestesias, debilidad muscular y disminución de la sensibilidad. La mayoría presentó por lo menos un síntoma. El síntoma más frecuentemente referido fue el dolor, presente en 7 de ellos (77.77%). (Cuadro No. 2).

Los signos encontrados en los pacientes fueron disminución de la fuerza muscular, atrofia muscular, disminución o ausencia de reflejos y sensibilidad. El signo más frecuente fue disminución de la fuerza muscular que estuvo presente en 8 pacientes

(88.88%). Al finalizar el estudio los pacientes DC permanecieron sin modificación del estudio clínico inicial, en cambio en el grupo DG en todos hubo mejoría o bien, desaparecieron los síntomas en el 100% de dolor y mejoró discretamente la fuerza muscular en el 60% de ellos. (Cuadro No. 3).

Porcentaje de Hemoglobina glicosilada (HbA1c). Los porcentajes promedios y su desviación estandar se muestran en el Cuadro no. 4 y en la gráfica No. 1, se encuentran distribuidos por grupos y por evaluaciones inicial y final. Se observó una disminución significativa en la evaluación final en el grupo A (DG) ( $p < 0.05$ ).

Velocidad de Conducción Nerviosa Motora (VCNM). Se evaluaron las VCNM al inicio, a las 4 semanas y a las 8 semanas del estudio; las determinaciones se hicieron en los nervios mediano y peroneo, bilateral, en todos los grupos estudiados. Las evaluaciones inicial y final, y por grupos, se indican en el Cuadro No. 5, Gráfica No. 2 y 3 de los nervios mencionados.

Latencias sensoriales. Se determinaron en nervios mediano y sural. Los valores encontrados al inicio y al final se mencionan por grupos en las Gráficas: 4 y 5 para los nervios mediano y sural, respectivamente. También en el Cuadro No. 6 se dan los valores de ambos nervios.

Debido a que la hiperglicemia en el paciente diabético favorece la glicosilación no enzimática de proteínas estructurales entre ellas, la de hemoglobina<sup>6,7,14,23</sup> y proteínas de los nervios periféricos<sup>6,18,19,22,27,28,33,34</sup>, es al parecer que el deterioro de ésta se vea reflejado en las cifras de HbA1c y en

(16)

los estudios de neuroconducción y además si el tratamiento de glicina disminuye o detiene el avance en la glicosilación de dichas proteínas puede ser inferido que durante el tiempo de administración se reflejara este efecto en el porcentaje de HbA1c y la VCN. Dicho efecto se muestra en las Gráficas No. 6, 7, 8 y 9, mostrando una correlación de ambas en pacientes diabéticos tratados con glicina.

## DISCUSION.

La neuropatía periférica en diabéticos, común dentro de las complicaciones a largo plazo en este tipo de pacientes, se caracteriza morfológicamente por desmielinización segmentaria. La extensión y grado de ese cambio patológico se correlaciona con la severidad y duración del descontrol metabólico de los carbohidratos. Esto último es importante porque actualmente se considera que esta condición metabólica (hiperglicemia) favorece la glicosilación no enzimática de proteínas del nervio periférico, evento que inicia los procesos de desmielinización, lo que se traduce en alteraciones de la VCN.

El efecto de glicosilación no enzimática ocurre en todas las proteínas<sup>6,18,27</sup> estructurales, incluyendo las mielínicas y la Hboglobina; así un índice de glicosilación no enzimática de las proteínas estructurales es la determinación del porcentaje de HbA<sub>1c</sub><sup>18,28</sup>, y el porcentaje de ésta se encuentra en relación inversa a la VCN<sup>14,23</sup>.

En el presente estudio, se pretendió demostrar el efecto de la glicina sobre el grado de glicosilación no enzimática de las proteínas corporales, al glicosilarse en lugar de éstas (incluyendo a la hemoglobina y proteínas de los nervios periféricos) lo que se puede traducir tanto en disminución de los porcentajes de HbA<sub>1c</sub> como en mejoría en la velocidad de neuroconducción.

Así, observamos que en los pacientes diabéticos tratados con glicina (DG) presentaron disminución significativa de la HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0.05$ ) al final del estudio (Ver Cuadro No. 4, Gráfica No.1)

Al igual que mejoría y/o desaparición en el 100% de los pacientes en el síntoma dolor y discreta mejoría en la fuerza muscular, en cambio en el grupo DC mostraron disminución, ésta no fue significativa y no presentaron mejoría en la signo-síntomatología como en el grupo DG. (Cuadros No. 2 y 3).

No fue posible corroborar una relación entre disminución del porcentaje de la HbA<sub>1c</sub> y mejoría en la VCN<sup>14,23</sup> motora y latencias sensoriales (Gráficas No. 2,3,4,5). Estas figuras muestran resultados diferentes en el mismo nervio y en el mismo grupo, ya sea, disminución o aumento de la VCN, pero ninguna de valor significativo; esto nos lo podemos explicar porque la glicina probablemente sustituye a las proteínas estructurales en el proceso de glicosilación no enzimática, reflejándose esto en la disminución del porcentaje de HbA<sub>1c</sub>, pero los cambios que impliquen detención de la desmielinización y el siguiente paso, remielinización, sea un proceso que está en función del tiempo y por tanto, hay necesidad de realizar un estudio a largo plazo para detectar los efectos de la probable detención de los procesos de glicosilación no enzimática y sus beneficios sobre la neuroconducción; o bien, si no se modifica en el tiempo probablemente sea señal de que se han detenido los procesos de glicosilación. Los discordantes resultados se deban probablemente a que la muestra fue pequeña y tenían un rango de tiempo de evolución y estado de neuropatía diferente, contando además que en la evaluación final, la temperatura disminuyó y por limitaciones no fue posible controlar esta variable. Sin embargo, en la literatura, los estudios de neuroconducción se

consideran como un criterio mínimo para el diagnóstico de neuropatía diabética<sup>9</sup>, "unas cuantas mediciones de la función nerviosa son suficientes para estudiar la historia natural de la alteración nerviosa establecida". Así mismo, se refiere encontrar una relación inversa entre los niveles de HbA<sub>1c</sub> y los valores de VCN<sup>4</sup>, esta relación se muestran en las Gráficas No. 6,7,8,9, de pacientes diabéticos tratados con glicina, encontrando que en nervios motores no hay correlación significativa, pero en la evaluación final se nota la disminución de los porcentajes de la HbA<sub>1c</sub> y se mantienen sin modificación los de VCN (R=.42), esta misma correlación en los valores de latencias sensoriales si fue significativa, R=.66 y R=.68, para mediano y sural, respectivamente. Es probable que a mediano plazo las latencias sensoriales y/o motoras sea visto el efecto benéfico del tratamiento con glicina y que a largo plazo se vean resultados más ostensibles en la VCN motora.

Queda por tanto pendiente, aumentar el número de personas en estudio, prolongarlo a mediano o largo plazo para ver efectos sobre los estudios de neuroconducción y cuidar acuciosamente los detalles en la técnica de cada una de las variables.

Además queda pendiente contemplar la forma de reproducir las respuestas (registro gráfico), que por limitaciones, no fue posible hacerlo, para contemplar, la amplitud y morfología de los potenciales y correlacionar estos dos parámetros con la VCN y latencias sensoriales y motoras, ya que una VCN dentro de límites normales no descarta la presencia de neuropatía<sup>21</sup>.

(20)

El incremento en la dispersión temporal<sup>18</sup> en potenciales es un signo más temprano de deterioro cuando la VCN de las fibras más rápidas están aún dentro del rango normal.

CUADRO No. 1

CARACTERISTICAS GENERALES DE 17 SUJETOS FEMENINOS ESTUDIADOS:  
 9 DIABETICOS Y 8 SANOS TRATADOS CON GLICINA Y SIN TRATAMIENTO.  
 PROMEDIOS Y DESVIACION ESTANDARD,

GRUPOS	GLICINA	EDAD	ESTATURA	PESO	TIEMPO
DIABETES MELLITUS TIPO II	CON SIN	(años)	(m)	(kg)	EVOLUCION (años)
A (DG)	n=5	56.8 ±5.54	1.51±0.04	65.02±18.87	7.29±6.26
B (DC)	n=4	53.0 ±6.36	1.49±0.03	61.57± 4.01	4.83±4.83
TOTAL	n=9	54.9 ±1.9	1.5 ±0.01	63.3 ± 1.73	6.06±1.23
SANOS	CON SIN	(años)	(m)	(kg)	
C (SG)	n=4	47.75±6.64	1.46±0.03	61.42±15.97	
D SC)	n=4	56.5 ±1.12	1.63±0.04	70.65± 8.74	
TOTAL	n=8	52.13±6.20	1.55±0.09	66.03± 4.62	

DG= Diabéticas con glicina.

SG = Sanos con glicina.

DC= Diabéticos control.

SC = Sanos control.

I. N. M. R. S. S.

CUADRO No. 2

EVOLUCION DE LOS SINTOMAS DE NEUROPATIA DIABETICA ENCONTRADOS EN LOS 9 PACIENTES ESTUDIADOS, CON Y SIN TRATAMIENTO DE GLICINA. SE INDICA EL NUMERO DE PACIENTES QUE PRESENTARON ESE SINTOMA.

SINTOMAS AL INICIO		EVOLUCION		
		IGUAL	MEJORO	DESAPARECIO
DIABETICOS CON GLICINA				
PARESTESIAS	1	1	0	0
DOLOR	5	0	1	4
DISESTESIAS	2	1	0	1
DEBILIDAD MUSCUIAR	3	0	2	1
TOTAL	11	2	3	6

SINTOMAS AL INICIO		EVOLUCION		
		IGUAL	MEJORO	DESAPARECIO
DIABETICOS CONTROL				
PARESTESIAS	2	2	0	0
DOLOR	2	2	0	0
DISESTESIAS	2	0	2	0
DEBILIDAD MUSCULAR	1	1	0	0
TOTAL	7	5	2	0

(23)

CUADRO No. 3

EVOLUCION DE LOS SIGNOS DE NEUROPATIA DIABETICA ENCONTRADOS EN LOS 9 PACIENTES ESTUDIADOS, CON Y SIN TRATAMIENTO CON GLICINA. SE INDICA EL NUMERO DE PACIENTES QUE PRESENTARON ESE SIGNO.

SIGNOS	AL INICIO	EVOLUCION		
		IGUAL	MEJORO	DESAPARECIO
DIABETICOS CON GLICINA				
ATROPIA MUSCULAR	1	1	0	0
FUERZA MUSCULAR*	5	2	3	0
REFLEJOS**	4	4	0	0
TOTAL	10	7	3	0

SIGNOS	AL INICIO	EVOLUCION		
		IGUAL	MEJORO	DESAPARECIO
DIABETICOS CONTROL				
ATROPIA MUSCULAR	2	2	0	0
FUERZA MUSCULAR*	3	3	0	0
REFLEJOS**	4	4	0	0
TOTAL	9	9	0	0

\* 4 o menos (Aide to Injury Peripheral Nerve)

\*\* 1 = disminuidos, 0 = ausentes.

I. N. M. R. S. S.

CUADRO No. 4

PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c) en 9 pacientes diabéticos y 8 personas sanas; tratadas con glicina y sin tratamiento. Evaluaciones inicial y final.\*

GRUPOS	N	HbA1c %	
		INICIAL	FINAL
DIABETICOS			
A DG	5	11.5±3.2	9.4±2.00
B DC	4	16.6±7.7	13.6±4.3
SANOS			
C SG	4	7.5±1.5	6.8±0.78
D SC	4	10.6±3.1	7.8±0.1

DG=Diabéticos con glicina

DC=Diabéticos control

SG=Sanos con glicina

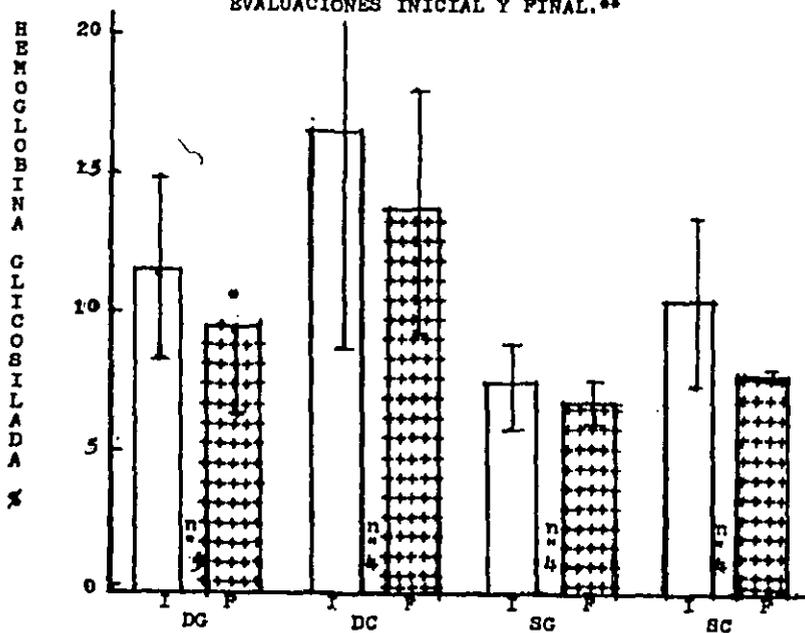
SC=Sanos control

I.N.M.B. S.S.

\*PROMEDIOS Y DESVIACION ESTANDARD

©SIGNIFICATIVA  $p < 0.05$

GRAFICA No. 1  
 PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA<sub>1c</sub>) EN 9 DIABETICAS  
 Y 8 SANAS CON TRATAMIENTO ORAL CON GLICINA Y SIN TRATAMIENTO.  
 EVALUACIONES INICIAL Y FINAL.\*\*



I = Inicial

F = Final

DG = Diabéticas con glicina

DC = Diabéticas control

SG = Sanas con glicina

SC = Sanas control

I.N.M.R. S.S.

\*\*PROMEDIOS Y DESVIACION ESTANDARD

\*SIGNIFICATIVA  $p < 0.05$

n=NUMERO DE LA MUESTRA.

CUADRO No. 5.

VELOCIDADES DE CONDUCCION MOTORA DE LOS NERVIOS MEDIANO SY PERONEOS EN 9 PACIENTES DIABETICAS Y 8 PERSONAS SANAS CON Y SIN TRATAMIENTO ORAL CON GLICINA. EVALUACIONES INICIAL Y FINAL.\*

GRUPOS	N	VCNM DEL MEDIANO		VCNM DEL PERONEO	
		INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
DIABETES MELLITUS TIPO II	A 5	52.2 ±10.52	51.9 ±4.74	45.8 ±5.44	47.55±4.97
	B 4	53.0 ±7.35	55.25±5.56	46.5 ±4.51	43.5 ±2.64
S A N O S	C 4	57.38±12.91	53.65±4.44	54.75±5.68	58.62±12.95
	D 4	53.33±21.83	54.0 ±3.61	48.0 ±1.83	49.5 ±1.73

VCNM=Velocidad de Conducción Nerviosa Motora

A y C=Grupos con tratamiento oral con glicina.

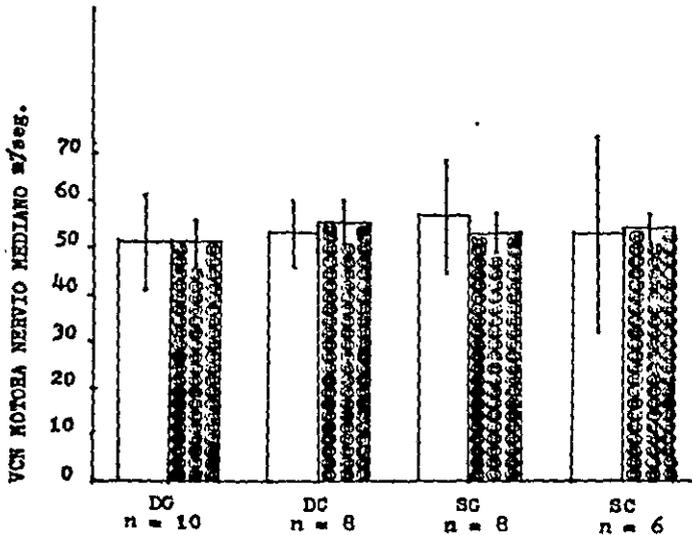
B, y D=Grupos control.

\*PROMEDIOS Y DESVIACION ESTANDARD (metros/segundo)

I.N.M.R. S.S.

## GRAFICA No. 2

VELOCIDADES DE CONDUCCION NERVIOSA EN MEDIANO DE DIABETICAS CON Y SIN GLICINA Y SANAS CON Y SIN GLICINA: VALORES PROMEDIO Y DESVIACION ESTANDARD, INICIAL Y FINAL.



INICIAL = □

FINAL = ■

DG = Diabéticas con glicina.

SG = Sanas con glicina.

DC = Diabéticas control.

SC = Sanas control.

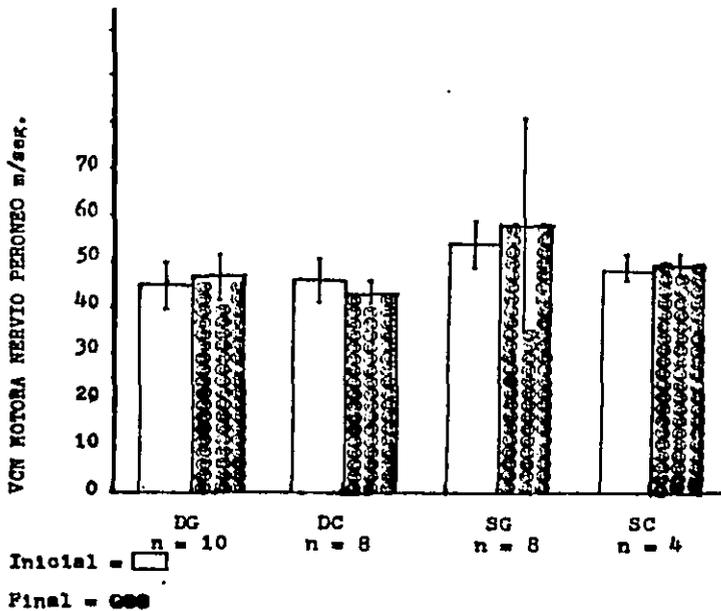
n = Número de la muestra.

I. N. M. R. S. S.

(28)

GRAFICA No. 3

VELOCIDADES DE CONDUCCION NERVIOSA MOTORA DE PERONEO EN DIABETICAS CON Y SIN GLICINA: VALORES PROMEDIO Y DESVIACION ESTANDARD, INICIAL Y FINAL.



DG = Diabéticas con glicina.  
DC = Diabéticas control.

SG: Sanas con glicina  
SC: Sanas control.

N = Número de la muestra.

I. N. N. R. S. S.

CUADRO No. 6

LATENCIAS SENSORIALES DE LOS NERVIOS MEDIANOS Y SURALES EN 9  
 PACIENTES DIABETICAS Y 8 PERSONAS SANAS CON Y SIN TRATAMIENTO  
 ORAL CON GLICINA, EVALUACIONES INICIAL Y FINAL.\*

GRUPOS	N	LAT. SENS. DEL MEDIANO		LAT. SENS. DEL SURAL	
		INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
DIABETES MELLITUS TIPO II	A 5	3.79±0.44	3.92±0.48	3.96±0.55	4.11±0.75
	B 4	3.93±0.45	3.87±0.48	3.83±0.37	3.88±0.53
S A N O S	C 4	3.71±0.48	3.75±0.48	3.63±0.25	3.63±0.54
	D 4	3.45±0.52	3.17±0.17	3.67±0.29	3.7 ±0.35

LAT. SENS.=Latencias sensoriales.

A y C=Grupos con tratamiento oral con glicina

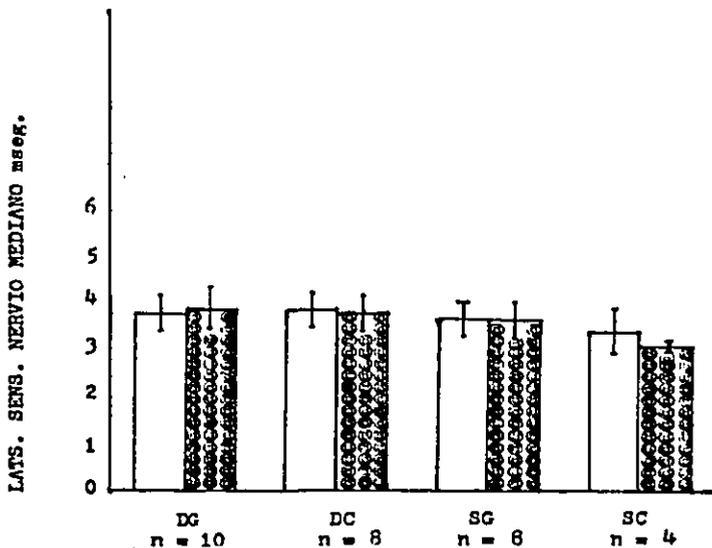
B y D=Grupos control.

\*PROMEDIOS Y DESVIACION ESTANDARD (milisegundos)

I.N.M.R. S.S.

## GRAFICA No. 4

LATENCIAS SENSORIALES DEL NERVIIO MEDIANO EN DIABETICAS CON Y SIN GLICINA Y SANAS CON Y SIN GLICINA; VALORES PROMEDIO Y DESVIACION ESTANDARD, INICIAL Y FINAL.



Inicial = n = 10

Final = n = 8

DG = Diabéticas con glicina

DC = Diabéticas control.

SG = Sanas con glicina

SC = Sanas control.

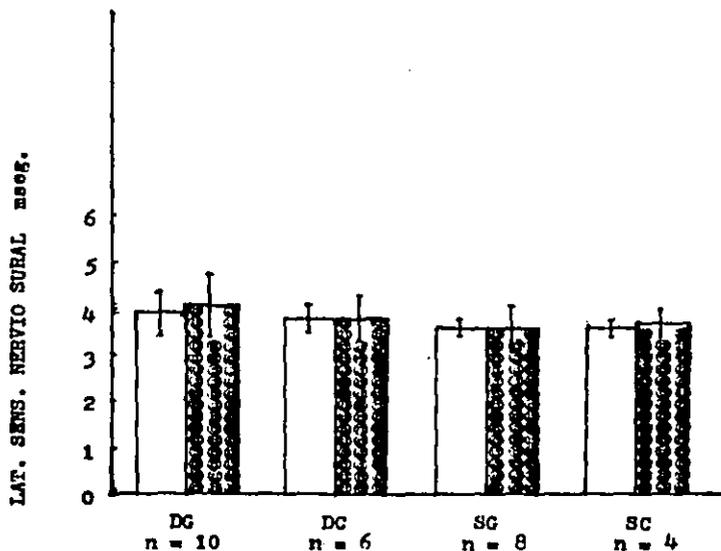
Lats. Sens. = Latencias sensoriales.

n = Número de la muestra.

I. N. M. R. S. S.

## GRAPICA No. 5

LATENCIAS SENSORIALES DEL NERVIO SURAL EN DIABÉTICAS CON Y SIN GLICINA Y SANAS CON Y SIN GLICINA: VALORES PROMEDIO Y DESVIACION ESTANDARD, INICIAL Y FINAL.



Inicial =

Final =

DG = Diabéticas con glicina.

DC = Diabéticas control.

SG = Sanas con glicina.

SC = Sanas control.

n = Número de la muestra.

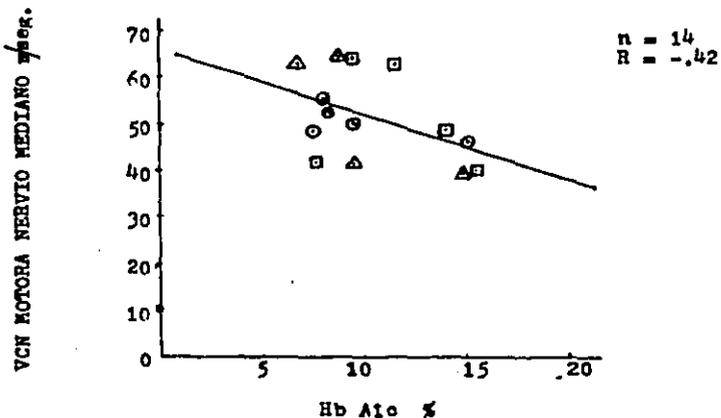
Late. sens. = Latencias sensoriales.

I. N. M. R. S. S.

(32)

GRAFICA No. 6

CORRELACION DE CIFRAS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y VELOCIDADES PROMEDIO DE CONDUCCION NERVIOSA DE NERVIOS MEDIANOS EN DIABETICAS CON TRATAMIENTO ORAL CON GLICINA. EVALUACIONES INICIAL, INTERMEDIA Y FINAL.



VCN = Velocidad de conducción nerviosa.

Hb A1c = Hemoglobina glicosilada.

□ = Evaluación inicial.

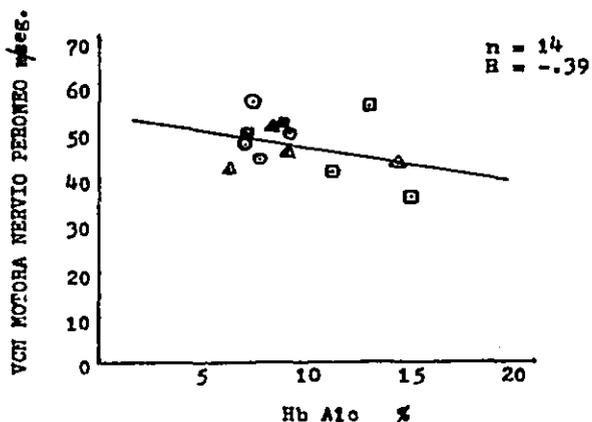
△ = Evaluación intermedia.

○ = Evaluación final.

(33)

GRAFICA No. 7

CORRELACION DE CIFRAS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y VELOCIDADES DE CONDUCCION NERVIOSA PROMEDIO DE NERVIJO PERONEO EN DIABETICAS CON TRATAMIENTO ORAL CON GLICINA. EVALUACIONES INICIAL, INTERMEDIA Y FINAL.



VCN = Velocidad de conducción nerviosa.

Hb A1c = Hemoglobina glicosilada.

■ = Evaluación inicial  
▲ = Evaluación intermedia.  
○ = Evaluación final.

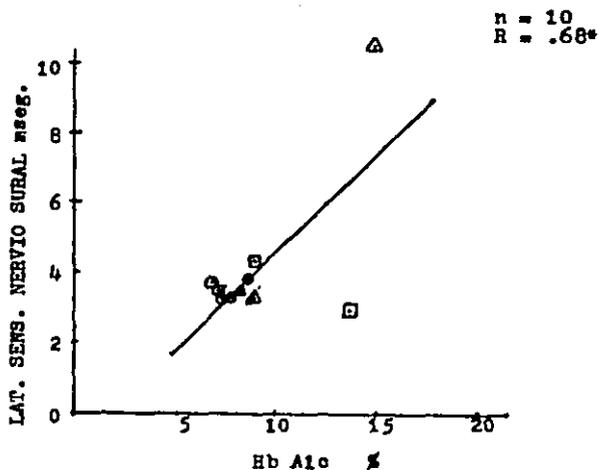
I. N. M. R. S. S.



(35)

GRAPICA No. 9

CORRELACION DE CIFRAS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y LATENCIAS SENSORIALES DEL NERVIJO SURAL EN DIABETICAS CON TRATAMIENTO CRAL CON GLICINA. EVALUACIONES INICIAL, INTERMEDIA Y FINAL.



Lat. Sens.= Latencia sensorial.

Hb A1c = Hemoglobina glicosilada.

□ = Evaluación inicial.

Δ = Evaluación intermedia.

O = Evaluación final.

\* = Significativo el coeficiente de correlación (R).

I. N. M. R. S. S.

## RESUMEN.

El propósito de este estudio es evidenciar el probable efecto del aminoácido glicina como sustituto en los procesos de glicosilación no enzimática de las proteínas corporales, entre ellas la de los nervios periféricos, lo cual repercutiría positivamente en el cuadro clínico de neuropatía y sobre la velocidad de conducción nerviosa. Para esto se trabajó con 17 sujetos femeninos, 9 con diabetes mellitus tipo II con datos de neuropatía con un promedio de evolución de su diabetes de 6.2±5.7 años, y 8 personas sanas. La población se dividió en 4 grupos: grupo A, 5 diabéticos con glicina (DG); grupo B, 4 diabéticos control (DC); grupo C, 4 personas sanas con glicina (SG); y grupo D, 4 personas sanas control (SC). A los grupos A y C se les administró una dosis de 5 gramos de glicina, vía oral, cada 6 horas, por 8 semanas. A los grupos B y D no se les administró glicina. A todos los grupos se les realizó evaluación clínica orientada a detectar signos y síntomas de neuropatía, determinación de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) por el método Glyco,Hb Quik Column<sup>TM</sup> Procedure, Helena Laboratories, y estudios de neuroconducción en los nervios mediano, peroneo y sural bilateral, en base a técnicas establecidas. Estos procedimientos se realizaron al inicio, 4 y 8 semanas. Los resultados del porcentaje de HbA<sub>1c</sub> disminuyeron en todos los grupos, siendo significativa en el grupo DG en relación con los del grupo DC. La VCN motora de nervios mediano y peroneo y latencias sensitivas de nervios mediano y peroneo y latencias sensitivas de nervios mediano y sural no se modifica-

(37)

ron durante el estudio en todos los grupos. En relación a las manifestaciones clínicas hubo mejoría del 100% en el grupo DG en comparación con DC. Será conveniente realizar el estudio a mediano o largo plazo para observar el efecto Glicina-Hemoglobina glicosilada y velocidad de conducción nerviosa.

## REFERENCIAS.

- 1.- Brownlee, M, Vlassara, A, Ulrich, A, Cerami, A.: Aminoguanidine prevents diabetes/induced arterial wall protein cross-linking. Science; 232:1629, 1986.
- 2.- Bucala, R, Model, O, Cerami, A.: Modification of DNA by reducing sugars: a possible mechanism for nucleic acid aging and age-related dysfunction in gene expression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:105, 1984.
- 3.- Carvajal, G.: Inhibición de la glicosilación de proteínas en la diabetes mellitus. SEP-COSNET. Mex. 183(84):9, 1985.
- 4.- Carvajal, G.: La prevención y posible regresión de los daños crónicos de la diabetes mellitus por inhibición de la glicosilación de las proteínas. XV Congreso Nacional. Soc. Mex. Bioq. 1A(11):15, 1984.
- 5.- Carvajal, G, Carvajal, E, Ramos, G, Carvajal, M.: La prevención y posible regresión de los daños crónicos de la diabetes mellitus por inhibición de la glicosilación de las proteínas. Inst. Tec. Morelia, Mich. 27:30, 1984.
- 6.- Cerami, A, Vlassara, H, Brownlee, M.: Glucose and aging. J. Exp. Med. 158:1739, 1983.
- 7.- Clements, R, Bell, D.: Complications of diabetes: prevalence, detection, current treatment and prognosis. Am. J. Medicine. 79(5A):2, 1985.
- 8.- Clínica Mayo. Examen de la sensibilidad. Examen clínico neurológico. 3a. Ed. México. La Prensa Medica Mexicana, S. A. 1984, págs. 156-159.

- 9.- Dyck, P.: Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain*. 67:7, 1986.
- 10.- Espi, F, Carmena, R.: Neuropatía diabética. *Medicine*. 17:5, 1986.
- 11.- Fanghanel, S.: Diabetes mellitus. *Rev. Fac. Med. Mex.* 26(6): 259, 1983.
- 12.- Harrison. Diabetes mellitus. Principios de medicina interna. México. La Prensa Médica Mexicana, S. A. 1979, Vol. 2, Pág. 657-679.
- 13.- Harrison's. Diabetes mellitus. Principles of Internal Medicine. 9a. Ed. New York, USA, Mac Graw Hill. 1980, Pág. 1741-1755.
- 14.- Jaspan, B.: Effects of sorbinil therapy in diabetic patients with painful peripheral neuropathy and autonomic neuropathy. *Am. J. Medicine*. 79(5A):24, 1985.
- 15.- Johnson, W, Patty, J.: Peripheral neuropathies. Practical electromiography. Basmajian Eds. Baltimore, USA. William & Wilkins. 1980, Pág. 173-176.
- 16.- Kendall, HoC.: Músculos escapulares y de la extremidad superior, Músculos de la extremidad inferior. Músculos, pruebas y funciones. 2a. Ed. Barcelona, España. Jims, S.A. 1985, Pág. 59-185.
- 17.- Kimura, J.:Peripheral Neuropathies. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice. F. A. Davis. USA. 1984.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 18.- Monnier, M, Cerami, A.: No enzymatic browning in vivo: no possible process for aging of long-lived proteins. *Science*. 211:491, 1981.
- 19.- Monnier, M, Kohn, R, Cerami, A.: Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 81:583, 1984.
- 20.- Nissim, I, Lapidot, A.: Dynamic aspects of amino acid metabolism in alloxan-induced diabetes and insulin-treated rabbits: in vivo studies with <sup>15</sup>N and gas chromatography-mass spectrometry. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 35:88, 1986.
- 21.- Nöel, P.: Sensory nerve conduction in the upper limbs at various stages of diabetic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 36:786, 1973.
- 22.- Petes, T, Farber, R, Tarrant, G, Holliday, R.: Altered rate of DNA replication in ageing human fibroblast cultures. *Nature*. 251:434, 1974.
- 23.- Pfeifer, M.: Effects of glycemc control and aldose reductase inhibition on nerve conduction velocity *Am. J. Medicine*. 79(5A): 18, 1985.
- 24.- Fongor, S, Ulrich, P, Benosath, A, Cerami, A.: Aging of proteins: isolation and identification of fluorescent chromophore from the reaction of polypeptides with glucose. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 81:2684, 1984.
- 25.- Prado, V.: Historia natural de la diabetes mellitus. *Rev. Fac. Med. Mex.* 24(10):16, 1981.
- 26.- Ramakrishnan, C, Srinivasan, N, Frashanth, D.: Conformation of glycol residues in globular proteins. *Int. J. Pep*

- tide Protein Res. 29:629, 1987.
- 27.- Schnider, S, Khon, R.: Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and nonenzymatic glycosylation of human skin collagen. J. Clin. Invest. 67:1630, 1981.
- 28.- Schnider, S, K ohn, H.: Glycosylation of human collagen. in aging and diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 66:1179, 1980.
- 29.- Secretaria de Programación y Presupuesto: Información estadística, sector salud y seguridad social. México, 1986, Pág. 5-13.
- 30.- Sidenius, F.: The axonopathy of diabetic neuropathy. Diabetes. 31:356, 1982.
- 31.- Tanur, T.: Diabetes mellitus; amenaza latente. Atención médica. 11:30, 1976.
- 32.- Velasco, D, De la Cruz, L, Chambert, C, De Carvajal, E, Ramos, M, Carvajal, G.: Efecto protector de la glicina sobre la velocidad de conducción nerviosa del nervio ciático de ratas diabéticas. XXVIII Cong. Nal. Cienc. Fisiol.: 11, 1985.
- 33.- Vlassara, H, Brownlee, M, Cerami, A.: Accumulation of diabetic rat peripheral nerve myelin by macrophages increases with the presence of advanced glycosylation endproducts. J. Exp. MED. 160:197, 1984.
- 34.- Vlassara, H, Brownlee, M, Cerami, A.: Nonenzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes mellitus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 78(8):5190, 1981.

- 35.- Vlassara, H, Brownlee, M, Cerami, A.: High-affinity-receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: a potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82: 5582, 1985.