

11237

69



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL
"GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**Efecto de la vitamina E sobre la susceptibilidad a la oxidación
de las LDL en niños con diabetes mellitus tipo 1.**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

P R E S E N T A

DR. ALEJANDRO CASTAÑEDA ECHEVARRÍA

ASESORA: DRA. MARGARITA TORRES TAMAYO



IMSS

MÉXICO, D.F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

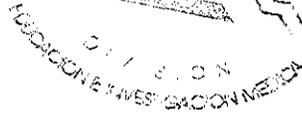
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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


HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA

DR. JOSÉ LUIS MATAMOROS TAPIA
Médico Jefe de División de Enseñanza e Investigación Médica.
Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.


DIVISION
DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION MEDICA



DR. REMIGIO VELIZ PINTOS
Jefe de la División de Pediatría
Titular del Curso de Pediatría Médica
Hospital General Centro Medico Nacional La Raza



M. en C. MARGARITA TORRES TAMAYO.
Investigadora asociada a la Unidad de Investigación
en Epidemiología Clínica
Hospital General Centro Médico Nacional La Raza



DR. ALEJANDRO CASTAÑEDA ECHEVARRIA
Residente del 4º año de Pediatría Médica.
Hospital General Centro Médico Nacional La Raza



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**



El indagador dice “no lo sé”. Lo cual exige honradez.

El maestro dice “no lo sé”. Lo cual requiere tener una mente mística,
capaz de saberlo todo a través del no saber.

El discípulo dice “yo lo sé”. Lo cual requiere ignorancia, disfrazada
de conocimiento prestado.

DEDICADO :

A mi padre Alejo Castañeda Sierra por su amor, apoyo
y dedicación en todo momento

A mi madre María Celia Echevarría Santana por
darme la vida, su amor y comprensión todos estos años

A mi hermano Juan Germán, porque de él aprendo día con día.

A Noemí Iseía por llenar mi vida de ilusiones y sueños
que se van haciendo realidad, logrando hacer de mí
una mejor persona.

A la Dra. Margarita Torres Tamayo por su apoyo y guía
en la realización de este trabajo y mi vida profesional.

A la Dra. Blanca Aguilar Herrera por su ayuda incondicional para la
elaboración de este trabajo.

Al Dr. Fernando Mendoza Morfin con gran admiración y respeto.

ÍNDICE

	PÁGINA
ÍNDICE	1
RESUMEN	2
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	10
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	19
TABLAS Y GRÁFICAS	21
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	32

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus. La oxidación de las LDL son un paso decisivo en el desarrollo temprano de la aterosclerosis. Existe evidencia que la vitamina E tiene un efecto antioxidante y produce mayor resistencia a la oxidación en partículas de LDL de individuos con diabetes mellitus tipo 1.

OBJETIVO: Evaluar el efecto de 400 UI de vitamina E sobre la susceptibilidad a la oxidación de las LDL de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

DISEÑO: Ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo

MATERIAL Y MÉTODOS: Se estudiaron 31 niños y adolescentes con DM tipo 1, 16 del sexo masculino y 15 del sexo femenino, con edad media de 13.81 ± 2.1 años y 13.53 ± 1.76 años, respectivamente. No hubo diferencias en las variables clínicas y antropométricas medidas al inicio del estudio entre los grupos que recibieron la vitamina E y el placebo. De forma aleatoria se proporcionó vitamina E a 17 de los pacientes y placebo a 14 de ellos.

RESULTADOS: El grupo de tratamiento activo tuvo un incremento discreto de la FC y la TAD, sin alcanzar significado estadístico y aumento significativo de TAS. También se observó disminución significativa de las circunferencias de cintura y cadera. Los que recibieron placebo mostraron un aumento leve en TAS y FC y disminución significativa en la circunferencia de cintura y cadera. Al finalizar el estudio, el grupo que recibió vitamina E tuvo incremento significativo de CT, con aumento leve de C-LDL y disminución de TG. Se observó un aumento en el tiempo de latencia ($46.7 \pm 53.4 \pm 11.5$, $p = 0.09$). El grupo placebo mostró disminución de CT, TG, glucosa y C-LDL. A pesar de estos cambios favorables en el perfil de lípidos, el periodo de latencia disminuyó (51.5 ± 12.7 vs 48.3 ± 19.7 , $p = 0.55$).

CONCLUSIONES. Aunque hubo mejoría en el perfil glucémico y lipídico de los niños que recibieron placebo, no se observaron cambios en la susceptibilidad a la oxidación. Este es el primer estudio realizado en población mexicana de niños y adolescente con DM tipo 1, que demuestra que la administración de 400 UI de vitamina E, disminuye, aunque no de manera significativa, la susceptibilidad a la oxidación de las LDL.

Palabras Clave: oxidación de LDL, DM tipo 1, aterosclerosis

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

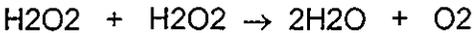
Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad general en nuestro país. Las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC) ⁽¹⁾. Existe evidencia que sugiere que la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un paso decisivo en el desarrollo temprano de la aterosclerosis ^(2,3). La entrada de LDL oxidadas (LDLox) a los macrófagos contribuye directamente a la formación de células espumosas y ahora se sabe que estas LDLox también favorecen otros aspectos del proceso aterogénico ^(4,5). Las LDLox pueden promover la formación de lesiones estimulando la expresión endotelial de adhesión de moléculas de las células mononucleares, así como la proliferación celular del músculo liso ⁽⁶⁾. El mecanismo mediante el cual las LDL se oxidan en vivo no está completamente esclarecido. Los radicales libres que participan en la oxidación de las LDL proceden de la peroxidación de los lípidos ^(7,8), pero podrían tener otros orígenes dichos radicales libres. Del 1 al 3% del oxígeno que respiran nuestras células se transforman en radicales libres de oxígeno o precursores de éstos al oxidar sus sustratos. Estos radicales libres son indiscriminadamente reactivos, pueden modificar o dañar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Existen varios procesos que limitan el daño oxidativo como el cobre y el hierro que protegen a las proteínas transportadoras evitando la catálisis de reacciones oxidativas ^(9,10). Existen otros sistemas enzimáticos que participan para disminuir el daño oxidativo, incluyendo Mn-superóxido dismutasa, CuZn-superóxido dismutasa, catalasas y el

sistema glutatión peroxidasa para la eliminación de hidrógeno peroxidasa y peróxidos orgánicos⁽¹⁰⁾

La superóxido dismutasa cataliza la reacción:



En el caso de la glutatión peroxidasa la reacción:



Las hidrógeno peroxidases utilizan al NADPH en la siguiente fórmula:



Estas enzimas son importantes para prevenir la peroxidación de los lípidos y para mantener una estructura y función de las membranas biológicas. También hay un número importante de componentes endógenos como proteínas tioles que contienen grupos sulfhidrilo, urato, ácido lipoico y ubiquinol que pueden ser importantes antioxidantes⁽¹⁰⁾. Finalmente, hay otros componentes derivados de los alimentos como los tocoferoles (vitamina E y compuestos relacionados), carotenoides y ácido ascórbico (vitamina C) que tienen importantes propiedades antioxidantes⁽¹¹⁾. En ocasiones, todos estos sistemas celulares que contrarrestan los efectos deletéreos de los radicales son superados, produciendo una situación conocida como estrés oxidativo^(10 11). Existen varias entidades asociadas al daño oxidativo como son: la aterosclerosis (peroxidación de lípidos en las partículas de las LDL con daño de otros de sus componentes), envejecimiento (peroxidación de los ácidos grasos de la membrana celular y daño del ácido desoxirribonucleico o ADN), cáncer (daño directo del ADN), las cataratas (modificaciones irreversibles

en las proteínas) y cuadros inflamatorios crónicos (por activación de genes relacionados con la respuesta inflamatoria) ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La vitamina E forma parte del grupo de compuestos liposolubles denominados tocoferoles y tocotrienoles. Estos compuestos están formados por un anillo de cromano con un grupo alcohol, grupos metilos y un residuo isoprenoide o insaturado ⁽¹¹⁻¹³⁾. En general entre mayor sea la insaturación del anillo cromano, mayor será su actividad biológica, o por otro lado, si contiene grupos etilo o metoxi en lugar de metilo, pierde gran parte de su actividad. Los alfa-tocoferoles son los de mayor actividad biológica ya que tienen potentes propiedades antioxidantes y un impacto en la prevención de enfermedades crónicas asociadas a estrés oxidativo ⁽¹³⁾. La absorción de la vitamina E tiene lugar en el yeyuno en presencia de sales biliares y la mayoría es excretada en las heces. En la linfa se encuentra asociada a los quilomicrones y a las lipoproteínas de baja densidad (LDL)(65%), de alta densidad (24%) y muy baja densidad (8%). El receptor de las LDL así como de la lipasa de lipoproteína desempeñan un importante papel en la liberación del tocoferol a los tejidos. Las propiedades de la vitamina E se derivan de su estructura molecular; Es una molécula liposoluble capaz de fijar radicales libres del tipo O_2^- , $H_2O_2^-$, HO^- debido al grupo fenólico. El mecanismo de autooxidación de las estructuras lipídicas implica una reacción en cadena que finaliza con la producción de radicales hidroperóxido, alcohoxilo y especialmente hidroxilo, siendo éste último particularmente deletéreo por su gran reactividad ⁽⁹⁻¹²⁾.

Como se mencionó, existen antioxidantes que controlan y reducen la peroxidación de los lípidos, ya sea en forma preventiva, al reducir los hidroperóxidos a alcoholes, o al catalizar reacciones que condiciona productos no radicales como

las catalasas y las peroxidasas; o bien, al interferir en la reacción en cadena de la formación de radicales, atrapando los radicales peroxilos mediante estructuras fenólicas o de aminas aromáticas y como ejemplos están los tocoferoles, que actúan como un canal molecular a través del cual los radicales abandonan la zona hidrocarbonada de la membrana, así también eliminan otras molécula de alta reactividad formando radicales hidroquinona estables que no perturban la química celular⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Los sujetos con DM están expuestos a un estrés oxidativo aumentado por la autoxidación de la glucosa ⁽¹³⁾, radicales libres producidos por proteínas glicadas ⁽¹⁴⁾ y glicoxidación aumentada⁽¹⁵⁾. Tanto las proteínas glicadas⁽¹⁶⁾, como la autoxidación de la glucosa ⁽¹⁷⁾ aumentan la peroxidación de los lípidos. Estudios previos han demostrado que las LDL de diabéticos tipo 2 son más pequeñas y más oxidables^(18 19) particularmente aquellos con pobre control glucémico ⁽¹⁹⁾ y ésto último también se ha demostrado en diabéticos tipo 1 ⁽²⁰⁾. Se reconocen dos fenotipos de LDL, unas grandes y flotantes o boyantes y las pequeñas y densas. Éstas últimas son más susceptibles a la oxidación. El papel de los antioxidantes es "atrapar" los radicales libres bloqueando la reacción oxidativa. El empleo de antioxidantes para prevenir la aterosclerosis resulta prometedor ^(7 21-23). El clásico antioxidante, soluble en lípidos, α tocoferol es uno de los principales antioxidantes presentes en LDL^(7 8). La inhibición de la oxidabilidad de LDL al aumentar su contenido de α tocoferol resulta atractiva, sin embargo, los resultados obtenidos a la fecha, son contradictorios ⁽²⁰⁻³⁰⁾. Hozumi y cols ⁽²⁴⁾ reportaron que los 20 niños diabéticos que estudiaron tuvieron niveles plasmáticos de α tocoferol más altos

que los controles no diabéticos. Basu y cols ⁽²⁵⁾ encontraron concentraciones séricas similares en los adolescentes con DM tipo 1 y en los controles. De forma similar, Astley⁽²⁶⁾ y Julier⁽²⁷⁾ no encontraron diferencias en la susceptibilidad a la oxidación de las LDL en sujetos con DM tipo 1 al compararlos con controles sin DM. Tampoco se encontró mejoría en la oxidabilidad con la suplementación con vitamina E por 8 semanas⁽²⁸⁾. Resultados diferentes han sido publicados por Maxwell⁽²⁸⁾, Griesmacher⁽²⁹⁾ y Leonhardt ⁽³⁰⁾ quienes, de forma independiente, y por métodos diferentes, encontraron que los sujetos con DM tipo 1 tuvieron lípidos con mayor susceptibilidad a la oxidación. Por último, Fuller⁽²¹⁾ y Jain ⁽²²⁻²³⁾ demostraron en un diseño de ensayo clínico controlado con placebo que la vitamina E disminuyó la susceptibilidad a la oxidación de las LDL de pacientes con DM tipo 1. Todos los estudios mencionados han documentado que la dosis de 400 UI de vitamina E no produce efectos colaterales.

Ante la controversia encontrada en la literatura, el propósito de este estudio fue determinar la oxidabilidad de las LDL, en niños y adolescentes con DM tipo 1 y valorar el efecto de la vitamina E (α tocoferol) sobre esta variable, después de 2 meses de tratamiento con 400 UI.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se encuentran en un estado de estrés oxidativo el cual es más aparente cuanto mayor descontrol glucémico tenga el paciente. Las LDL tienen que ser modificadas para llegar a ser reconocidas por los macrófagos y formar las células espumosas que son las lesiones iniciales en el proceso de aterosclerosis. Existe controversia en la literatura relacionada al efecto antioxidante de la vitamina E. El propósito de este estudio fue determinar la susceptibilidad a la oxidación de las LDL en niños y adolescentes con DM tipo 1 y valorar el efecto de la vitamina E después de 2 meses de tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La vitamina E a dosis de 400 UI modifica la susceptibilidad a la oxidación de las LDL en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, después de 2 meses de tratamiento?

HIPÓTESIS

La suplementación con 400UI de vitamina E por dos meses disminuye la susceptibilidad a la oxidación de las LDL en niños y adolescentes con diabetes tipo 1.

HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS

H_0 : La susceptibilidad a la oxidación de las LDL es igual antes y después de 2 meses de suplementación con 400UI de vitamina E en niños y adolescentes con DM tipo 1 (El periodo de latencia es igual antes y después de la suplementación con vitamina E).

H_1 :La administración de 400UI de vitamina E durante 2 meses disminuirá la susceptibilidad a la oxidación in vitro de las LDL en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Comparar la susceptibilidad a la oxidación de las LDL en niños y adolescentes con DM tipo 1 que recibieron 400UI de vitamina E con aquellos que recibieron placebo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Medir la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad de niños y adolescentes que recibieron 400 UI de vitamina E durante dos meses

Medir la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad de niños y adolescentes que recibieron placebo dos meses

Comparar la delta de la susceptibilidad a la oxidación de los niños con diabetes mellitus que recibieron vitamina E y los que recibieron placebo

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo

Debilidades del estudio:

Durante los primeros 7 días de tratamiento se llevaron a cabo varios cambios en el estilo de vida de los pacientes como fueron la realización de ejercicio, dieta isocalórica, ajustes a las dosis de insulina, etc, además del tratamiento con vitamina E. Posteriormente, los niños regresaron a sus estilos de vida previos y, aunque se podría pensar que existen variables potencialmente confusoras, el haber realizado una asignación aleatoria del medicamento permitió controlar todas estas variables. En la tabla 1 puede verse que las características clínicas, antropométricas y metabólicas de los niños que recibieron el tratamiento activo y el placebo son muy similares. Otro problema importante en este tipo de estudios es la adherencia al tratamiento y el abandono del estudio, sobre todo porque la vigilancia implica el ausentarse de la escuela, por tal motivo, se tomó la primera muestra al iniciar el campamento y la segunda a los dos meses de seguimiento.

Fortaleza del estudio:

El diseño, es muy fuerte en cuanto a causalidad, el hecho de utilizar la asignación aleatoria permitió manejar las variables potencialmente confusoras. El empezar durante una experiencia educativa como es el CADID (Centro de adiestramiento para pacientes insulino dependientes), ayudó a establecer una buena relación entre médicos y pacientes lo cual favoreció la adherencia al tratamiento.

Factibilidad:

La población de niños que acude al CADID es una población cautiva que recibe atención en la consulta de Endocrinología Pediátrica. Durante los 7 días que tuvo de duración el campamento se realizó énfasis para que los niños se acostumbraran a tomar la vitamina E, lo cual aseguró la adherencia al tratamiento y la facilitó en el periodo posterior. Es importante mencionar que se contó con la colaboración de la trabajadora social Sra. Adela quien se aseguró del consumo diario de la cápsula correspondiente en cada uno de los pacientes. La vitamina E y el placebo fueron donados por el laboratorio Gelcaps[®]. Se recibió apoyo financiero por parte del FONDO DE APOYO PARA LA INVESTIGACION (FOFOI) (Apoyo No. 2001/068) para la realización de este estudio

Alcances del estudio:

El objetivo de este estudio fue valorar la susceptibilidad a la oxidación de las partículas de LDL en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. Aunque no se alcanzó significado estadístico, en aquellos que recibieron la vitamina E se observó una disminución en el tiempo de latencia, es decir, las partículas de LDL se hicieron más resistentes a la oxidación, sin embargo en aquellos que recibieron placebo no se observaron cambios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio: niños con DM que acudieron al Campamento de Verano (CADID) que se llevó a cabo en el mes de agosto del 2000, organizado por el personal del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General “Gaudencio García Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1
- 2 - Sexo: masculino y femenino.
- 3.- Edad 12-17 años.
- 4 - Que acudieron al CADID y aceptaron participar en el estudio, mediante consentimiento informado, por escrito (Anexo 1)

Criterios de exclusión:

- 1.- Portadores en tratamiento con fármacos que modifiquen los lípidos (esteroides, hipolipemiantes, contraceptivos hormonales, vitaminas.)

Criterios de eliminación:

- 1 - Pacientes con pobre adherencia al tratamiento (menos del 80% de las cápsulas ingeridas) o que decidieron abandonarlo.

Definición de las variables:

Variable independiente:

1. Vitamina E-400. Cápsulas de 400 UI. (Lote GM-0661, certificado de producto terminado GC-655/96) Dosis: 1 cápsula al día.
2. Placebo E-400 (Lote DF-055/96, certificado de producto terminado GC-722/96) Dosis: 1 cápsula al día

La variable es nominal

Variable dependiente:

1.- Susceptibilidad a la oxidación de LDL Es la resistencia de la LDL plasmática a la oxidación in vitro, medida como el tiempo de latencia en la formación de dienos conjugados por medio del cambio en la densidad óptica a 234 nm después de la adición de un prooxidante como los iones de cobre. (variable cuantitativa continua)

Variables generales:

Estas variables fueron medidas para caracterizar a la población de estudio.

1. Edad: en años (variable cuantitativa discreta)
2. Peso: En kilogramos (variable cuantitativa continua)
3. Estatura: En centímetros (variable cuantitativa continua)
4. Índice de masa corporal (IMC) se calculó por el índice de Quetelet (peso en kg/talla en m^2) (variable cuantitativa continua).
5. Presión arterial sistólica y diastólica: En mm/Hg (variable cuantitativa continua)
6. Obesidad: cuando el IMC fue mayor de la percentila 95 para su edad y sexo. (variable categórica nominal: presente o ausente).
7. Tiempo de evolución de la diabetes mellitus. Se registró en años y meses (variable cuantitativa continua)
8. Dosis de insulina: Se midió como las unidades por kilogramo de peso y por día que recibió el paciente (variable cuantitativa discreta)
9. Los lípidos se reportaron en mg/dL (variables cuantitativas continuas)

- 10 Las dislipidemias fueron considerados tomando en cuenta puntos de corte utilizados en publicaciones previas⁽³¹⁾
11. Adherencia al tratamiento: Se llevó a cabo mediante el conteo de cápsulas. Se consideró adherencia, cuando el paciente ingirió al menos el 80% de las cápsulas proporcionadas (variable categórica nominal: con o sin adherencia al tratamiento).
12. Control metabólico: Fue valorado mediante la determinación de glucosa en ayuno (variable cuantitativa continua)

Tamaño de la muestra:

Se aplicó la fórmula para diferencias de medias. Los valores considerados en dicha fórmula fueron los siguientes: tiempo de latencia de 44.5 ± 10.1 vs 67.8 ± 16.0

$$67.8 - 44.5 = 23.3 / 16.0 = 1.45$$

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.20$$

$$\text{Poder} = 0.80$$

Resultado 13 pacientes por grupo. Tomando en consideración las pérdidas: 16 pacientes por grupo.

Acudieron 33 pacientes al campamento, uno recibió vitamina E y otro un hipolipemiante. Se formaron dos grupos, uno con 17 pacientes (vitamina E) y otro con 14 pacientes (placebo)

Descripción del estudio

A todos los niños que acudieron al CADID se les aplicó un cuestionario donde se obtuvo información acerca de antecedentes heredo-familiares y personales de diabetes, hipertensión arterial, dislipidemias e infarto del miocardio, asimismo algunos datos relacionados con la diabetes. Se les practicó antropometría y medición de signos vitales (1a. Visita). El peso y la talla se midieron en una báscula de pie, vistiendo el paciente ropa ligera y sin zapatos. La circunferencia de la cintura se realizó con el individuo sin ropa en el área, de pie, erecto, con el abdomen relajado, los brazos a los lados y los pies juntos, al final de la expiración, sin que la cinta comprima los tejidos blandos y en posición horizontal en la parte más angosta del torso. La circunferencia de la cadera se midió con el individuo vistiendo solo ropa interior, con la cinta en posición horizontal, a nivel de la mayor extensión de los glúteos. La presión arterial se tomó en el brazo derecho con esfigmomanómetro de mercurio, después de 10 minutos de reposo. Se repitió en 3 ocasiones, con intervalo de 5 minutos y se consideró el promedio de las 2 últimas mediciones. Durante 7 días, todos los niños consumieron una dieta isocalórica y practicaron diariamente ejercicio de tipo aeróbico. Participaron en talleres informativos y vivenciales sobre temas básicos de diabetes. Se les proporcionaron 30 cápsulas y se les instruyó para que tomaran diariamente 1 cápsula de gel que contenía ya sea vitamina E o placebo. La asignación a uno u otro tratamiento fue aleatoria (la vitamina y el placebo fueron proporcionados por el laboratorio gelcaps®) y ni el médico que estuvo a cargo de la vigilancia de los pacientes, ni el personal de laboratorio, ni el paciente, conocieron el tipo de tratamiento –estudio doble ciego-) que recibió cada uno de los pacientes. El examen físico, evaluación

de adherencia al tratamiento (mediante conteo de cápsulas) y efectos colaterales fueron realizados mensualmente en la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica (2a. y 3a. visitas). Muestras sanguíneas para determinación de glucosa, perfil de lípidos y oxidabilidad de LDL fueron tomadas al inicio y dos meses después de iniciada la suplementación con vitamina E (3a. visita). Para los estudios de lípidos, las muestras de sangre (14ml) se obtuvieron en fase postabsortiva (ayuno de 12 horas), con el individuo en posición sedente por espacio de 20 minutos y sin estasis venosa. La sangre fue colectada en 2 tubos para vacutainer con EDTA (1 mg/mL) La extracción se llevó a cabo por los investigadores del estudio. Las muestras fueron colocadas en hielo para su transporte inmediato al Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología.

Laboratorio:

El plasma se separó del paquete celular por centrifugación a 2500 rpm durante 20 minutos y se conservó en refrigeración (4°C) hasta el análisis, el cual fue llevado a cabo en los dos días siguientes. Alicuotas de 0.5 ml conteniendo sodium azide al 5% y trisilol (4 µl/mL de plasma y 5 µl/mL de plasma, respectivamente) fueron almacenadas a -70°C hasta que se realizó la determinación de la oxidabilidad de las LDL.

Las mediciones de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) se realizaron mediante métodos enzimáticos (reactivos Boheringer Mannheim)⁽³²⁾. La cuantificación de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) fue realizada después de precipitar las lipoproteínas que contienen apo B ⁽³³⁾. Los valores de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se estimaron a partir de los valores de CT,

TG y el C-HDL, utilizando la fórmula de Friedewald modificada por De Long. El control de calidad de las mediciones se efectuaron a través del Programa de Estandarización del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, EUA. Para la determinación de la susceptibilidad a la oxidación de las partículas de LDL se aislaron las LDL por ultracentrifugación. El plasma se ajustó a una densidad de 1.063 g/mL con bromuro de potasio sólido (KBr) La ultracentrifugación se llevó a cabo durante 4 hrs a 10°C a 100,000 rpm Se recuperó el sobrenadante y se ajustó a 1.006 g/dL con solución salina isotónica, la segunda ultracentrifugación se realizó durante 2.5 horas en las condiciones antes señaladas. La LDL aislada se resuspendió en solución salina y se cuantificó el contenido de proteína de la preparación por el método de Lowry La susceptibilidad a la oxidación se evaluó por el cambio en la densidad óptica a 234 nm durante 3 horas de incubación con sulfato de cobre 10 mM 37°C La densidad óptica se registró cada 2 min. Con estos datos se graficó una curva de densidad óptica contra tiempo a partir de la cual se calculó la fase de latencia (en minutos).

RESULTADOS

El estudio comprendió 31 niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, 16 correspondieron al sexo masculino y 15 al sexo femenino, con edad media de 13.81 ± 2.1 años (rango de 10 a 18 años) y 13.53 ± 1.76 años (rango de 9 a 16 años), respectivamente.

La tabla 1 muestra las características clínicas y antropométricas basales y a los dos meses de estudio tanto en el grupo que recibió 400 UI de vitamina E como en el que recibió placebo. No hubo diferencias en las variables clínicas y antropométricas medidas al inicio del estudio entre los dos grupos.

El grupo que recibió el tratamiento activo tuvo un incremento discreto de la frecuencia cardíaca (FC) (84.0 ± 14.4 vs 89.9 ± 15.2 , $p = 0.18$) y la tensión arterial diastólica (TAD) (71.2 ± 13.5 vs 75.9 ± 13.6 , $p = 0.28$) sin alcanzar significado estadístico y aumento significativo de la tensión arterial sistólica (TAS) (102.6 ± 13.6 vs 115.8 ± 15.0 , $p = 0.001$). También se observó disminución significativa de circunferencia de cintura (76.4 ± 6.5 vs 73.4 ± 7.2 , $p = 0.001$) y circunferencia de cadera (84.0 ± 14.4 vs 89.9 ± 15.2 , $p = 0.001$). Los niños y adolescentes que recibieron placebo mostraron un aumento leve en TAS (100 ± 11 vs 110 ± 11.8 , $p = 0.016$) y en FC (79.5 ± 6.6 vs 86.3 ± 13.1 , $p = 0.10$) y disminución significativa en la circunferencia de cintura (76.1 ± 9.6 vs 72.9 ± 9.6 , $p = 0.009$) y cadera (86.8 ± 6.5 vs 84.1 ± 7.0 , $p = 0.011$).

En la tabla 2 se observa que el grupo que recibió vitamina E tenía concentraciones plasmáticas de glucosa en ayuno discretamente menores que el grupo que recibió placebo, pero sin alcanzar significado estadístico. Se encontró que las concentraciones medias de CT, TG, C-LDL y tiempo de latencia fueron menores en los valores basales del grupo que recibió la vitamina E, aunque sin alcanzar significancia estadística.

Al finalizar el estudio, el grupo que recibió vitamina E tuvo incremento significativo de CT (161.7 ± 24.5 vs 166.7 ± 28.5 , $p = 0.04$), con aumento leve de C-LDL (99.0 ± 24.6 vs 103.9 ± 28.1 , $p = 0.32$), y disminución de TG (97.6 ± 28.1 vs 88.3 ± 20.5 , $p = 0.71$). Se observó un aumento en el tiempo de latencia ($46.7 \pm 53.4 \pm$

11.5, $p = 0.09$)

Por otro lado, el grupo al que se le administró el placebo mostró disminución de las concentraciones plasmáticas medias de CT (117.6 ± 36.9 vs. 165.8 ± 33.6 , $p = 0.45$), TG (110.6 ± 51.6 vs. 101.5 ± 34.3 , $p = 0.45$), glucosa (215.8 ± 97 vs. 119.64 ± 62 , $p = 0.047$), C-LDL (110.6 ± 30.6 vs. 102.5 ± 28.3 , $p = 0.47$)) A pesar de estos cambios favorables en el perfil de lípidos, el periodo de latencia incrementó (51.5 ± 12.7 vs. 48.3 ± 19.7 , $p = 0.55$) (tabla 2)

En la gráfica 1 se muestran los cambios que se obtuvieron en el periodo de latencia en el grupo que recibió 400 UI de vitamina E. El promedio de la diferencia entre las dos determinaciones (Δ) fue en este grupo de -6.7 ± 14.0 min. La gráfica 2 esquematiza el grupo que recibió placebo. La Δ en ese grupo fue de 3.17 ± 18.2 . Al comparar estos promedios no se alcanza significado estadístico ($p=0.14$)

No se encontraron diferencias entre las prevalencias de dislipidemias en los valores basales (datos no mostrados) y tampoco hubo diferencias entre los dos grupos al final de la intervención (tabla 3).

Tabla 1

Características clínicas y antropométricas de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

	Vitamina E (n = 17, 9H/8M)		Placebo (n =14 (7H/7M))		p
	Basal	2 meses	Basal	2 meses	
Peso (kg)	51.2 ±10.9	50.9±10.6	51.0±12.4	51.4±12	0.54
Talla (cm)	154.5±11.4	155.5±11.5	154.4±10.3	155.7±10	0.08
%grasa	26.1±7.3	24.9±6	26.1±7.1	25.1±7	0.08
Cintura (cm)	76.4±6.5	73.3±7.2	76.1±9.6	72.9±9.6	0.009
Cadera (cm)	86.6±7.3	82.3±7.1	86.8±6.5	84.1±7	0.011
FC (latidos por min)	84.00±14.4	89.9±15.2	79.5±6.6	86.3±13.1	0.10
TAS (mm/Hg)	102.6±13.6	115.8±15	100.0±11	110.0±11.8	0.016
TAD (mmHg)	71.1±13.5	75.9±13.6	72.9±11.7	70.4±12.1	0.43

Los valores se expresan como medias ± DE. H = hombres, M = mujeres, FC = frecuencia cardiaca, TAS = tensión arterial sistólica TAD = tensión arterial diastólica. Los valores se compararon utilizando prueba de t de Student para muestras pareadas cuando la distribución fue normal y Wilcoxon cuando la distribución no fue normal.

Tabla 2

Glucosa, lípidos, lipoproteínas y oxidabilidad de LDL de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

	Vitamina E (n = 17, 9H/8M)		p	Placebo (n =14, 7H/7M)		p
	Basal	2 meses		Basal	2 meses	
Glucosa (mg/dl)	185.1±80	186.7±65.7	0.27	215.8±97	199.6±62	0.18
CT (mg/dl)	161.7±24.5	166.7±28.5	0.04	176±36.9	165.8±33.6	0.45
TG (mg/dl)	97.6±28.1	88.3±20.5	0.71	110.6±51.6	101.5±34.3	0.45
C-LDL (mg/dl)	99.0±24.6	103.9±28.1	0.32	110.5±30.6	102.5±28.3	0.24
C-HDL (mg/dl)	47.7±8.5	48.1±6.8	0.88	47.6±9.5	47±13.6	0.47
Tiempo de Latencia (min.)	46.7±12.1	53.4±11.5	0.09	51.5±12.7	48.3±19.7	0.55

Los valores se expresan como medias ± DE. CT= colesterol total, TG= triglicéridos, C-LDL =colesterol de lipoproteínas de baja densidad, C-HDL= colesterol de lipoproteínas de alta densidad. Los valores se compararon utilizando prueba de t de Student para muestras pareadas cuando la distribución fue normal y Wilcoxon cuando la distribución no fue normal.

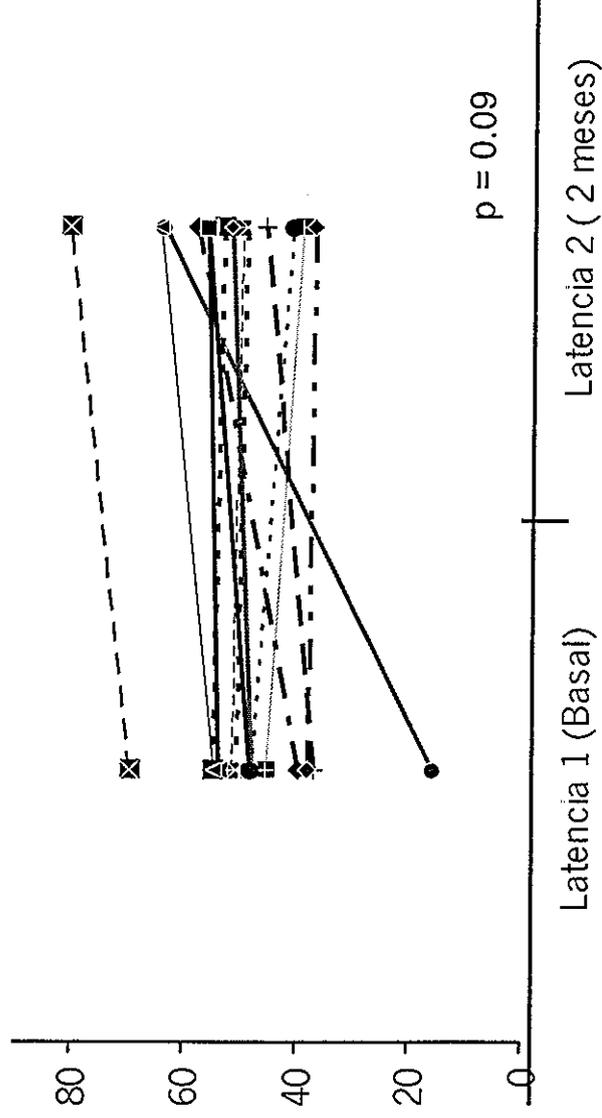
Tabla 3

Prevalencia de dislipidemias en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 a los dos meses de tratamiento con vitamina E vs. placebo.

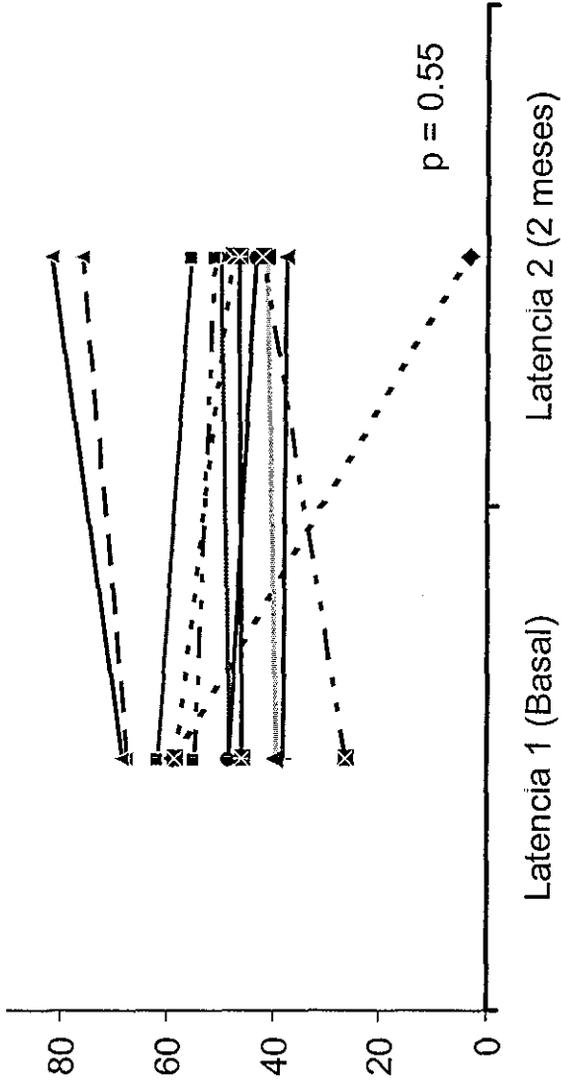
Dislipidemia	n (%)	Vitamina E (n =17)	Placebo (n =14)	p*
HC (CT > 200 mg/dL)		2 (11.8)	2 (14.3)	1.000
HTG (TG > 130 mg/dL)		1 (5.9)	4 (28.6)	0.148
HA (C-HDL < 35 mg/dL)		0 (0)	3 (21.4)	0.081
HC (C-LDL > 130 mg/dL)		3 (17.6)	2 (14.3)	1.000

HC = hipercolesterolemia, HTG = hipertrigliceridemia, HA = hipoproteínaemia, CT= colesterol total, TG= triglicéridos, C-LDL =colesterol de lipoproteínas de baja densidad, C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad. * Prueba Exacta de Fisher's

Oxidabilidad (periodo de latencia) de LDL aisladas de niños y adolescentes con DM 1 que recibieron 400 UI de vitamina E durante 2 meses



Oxidabilidad (periodo de latencia) de LDL aisladas de niños y adolescentes con DM 1 que recibieron placebo durante 2 meses



CONCLUSIONES.

La aterosclerosis prematura es la principal causa de muerte en la diabetes mellitus ⁽¹⁾ Las LDL están involucradas en la patogénesis del daño en la vasculatura. Las modificaciones en las LDL en los procesos tales como oxidación-glicación, inhiben su catabolismo por la vía del receptor. Las LDL oxidadas son reconocidas por el receptor barredor (scavenger) de los macrófagos favoreciendo el depósito de ésteres de colesterol en las células con la formación de células espumosas. Otro papel de las LDL oxidadas es que permiten el reclutamiento y retención de monocitos/macrófagos en la pared arterial lo que conduce a daño de la célula de la pared endotelial. Se ha observado en los pacientes con diabetes mellitus que tienen estrés oxidativo un aumento de los productos de peroxidación lipídica en plasma. La glicación enzimática de las proteínas esta involucrada en este incremento a través de la generación de radicales libres de oxígeno por proteínas glicadas en un proceso comúnmente conocido como de glucooxidación. Pocos trabajos publicados han investigado la oxidabilidad in vitro de las LDL aisladas de pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Los resultados de estos estudios han sido inconsistentes. En nuestro estudio no se alcanzó significado estadístico en los cambios observados en el periodo de latencia, sin embargo, es evidente la tendencia de un incremento en la duración de dicho periodo en aquellos niños que recibieron la vitamina E y de una disminución en los que recibieron placebo. Esto nos traduce que las LDL tienden a hacerse más resistentes a la oxidación cuando se consume vitamina E. La falta de significado estadístico pudiere deberse a varios factores: primero, el número de individuos podría no ser suficiente; segundo, la dosis utilizada podría no ser la adecuada; y tercero, el tiempo de exposición a la vitamina podría ser corto. Liguori y cols ⁽³⁴⁾ reportaron en pacientes con diabetes tipo 1 que al mejorar el control metabólico la composición de LDL no cambio, sin embargo, el contenido de vitamina E fue significativamente menor en pacientes con diabetes mellitus mal controlado. Este autor también demostró que las LDL de individuos con descontrol metabólico tuvieron una mayor predisposición a ser oxidadas. Los factores asociados a la oxidación de LDL fueron la edad, el contenido de vitamina E en LDL y el control metabólico. Los pacientes de nuestro estudio no tenían un buen control

metabólico La peroxidación de los lípidos depende de al menos 3 factores: la generación de radicales libres de oxígeno, la presencia de sustrato lipídico y la actividad de antioxidantes. La hiperglucemia incrementa el estrés oxidativo por varios mecanismos: la glucosa per se puede acelerar la oxidación de LDL ⁽³⁵⁻³⁶⁾, por procesos que involucran procesos de autooxidación mediada por radicales libres y alteración estructural de enzimas localizadas en las LDL como las etilhidrolasa del factor activador de las plaquetas ⁽³⁶⁻³⁸⁾, la glucosa también es capaz de expresar a la alta enzimas como la 12-15 lipoxigenasa que son capaces de oxidar las LDL en la pared arterial, por otro lado, los productos finales de glucosilación pueden favorecer la pérdida acelerada de moléculas antioxidantes. Esto ha sido consistente con el nivel reducido de vitamina E en las LDL de individuos con pobre control glucémico. Estas alteraciones pueden ser revertidas por antioxidantes in vitro y vivo ⁽³⁹⁻⁴⁰⁾. Al evaluar los cambios a través del cálculo de la diferencia observada en cada grupo (valor delta), se encontró en el grupo con tratamiento activo una Δ de -6.7 ± 14.0 y en el grupo con placebo de 3.17 ± 18.2 . En las gráficas 1 y 2 se muestran los datos del periodo de latencia de cada uno de los pacientes. Este estudio no contó con un grupo sin DM tipo 1 por lo que no puede ser comparado con los resultados de varios estudios ⁽²⁸⁻³⁰⁾ que reportaron que los individuos en DM tipo 1 tuvieron lipoproteínas con mayor susceptibilidad a la oxidación ⁽²⁸⁻³⁰⁾, sin embargo, Guller ⁽²¹⁾ y Tain ⁽²²⁻²³⁾ demostraron que la administración de vitamina E disminuyó la susceptibilidad a la oxidación de las LDL de pacientes con DM tipo 1. Nuestros resultados concuerdan con estos estudios ya que es importante considerar que a pesar de tener una glucosa en ayuno y niveles de lípidos en niveles que no son óptimos, el consumo de la vitamina E incrementó la resistencia a la oxidación de las LDL. Aunque hubo mejoría en el perfil glucémico y lipídico de los niños que recibieron placebo, no se observaron cambios en la susceptibilidad a la oxidación. Este es el primer estudio realizado en población mexicana de niños y adolescente con diabetes mellitus tipo 1 sin buen control metabólico, que demuestra que la administración de vitamina E, disminuye, aunque no de manera significativa, la susceptibilidad a la oxidación de las LDL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-755
2. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-924
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-808.
4. Witztum JL. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *Br Heart J* 1993;69:S12-S18
5. Bolton EJ, Jessup W, Stanly KK. Enhanced LDL oxidation by murine macrophage foam cells and their failure to secrete nitric oxide. *Atherosclerosis* 1994;106:213-223
6. Holvoet P, Collen D. Oxidized lipoproteins in atherosclerosis and thrombosis. *FASEB J* 1994;8:1279-1284.
7. Halliwell B. Oxidation of low-density lipoproteins: questions of initiation, propagation, and the effect of antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995;61:670S-677S
8. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of the lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biol & Med* 1992;13:341-390.
9. Graff C, Clayton D, Larsson N. Mitochondrial medicine recent avances. *J Intern Med* 1999;246:11-23
10. McCord J. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000;108:652-659.
11. Meyers G, Maloley P, Pierre AP, Weeks D. Safety of antioxidant vitamins. *Arch Intern Med*. 1996;156:925-935
12. Wolff SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification. *Biochem J* 1987;245:243-250.
13. Brigelius FR, Traber M. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J*. 1999;13:1145-1155

- 14 Mullarkey CJ, Eldestein D, Brownlee M Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;173:932-939.
- 15 Lyons TJ. Glycation and oxidation: A role in the pathogenesis of atherosclerosis *Am J Cardiol* 1993;71:26B-31B.
- 16 Sakurai T, Sugioka K, Nakano M. O₂ generation in lipid peroxidation during the oxidation of a glycated polypeptide, glycated polylysine, in the presence of iron-ADP. *Biochem Biophys Acta* 1990;1043:27-32
17. Hunt JV, Smith CT, Wolff SP. Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990;39:1420-1424.
18. Babiy AV, Gebicki JM, Sullivan DR, Willey K Increased oxidability of plasma lipoproteins in diabetic patients can be decreased by probucol therapy and is not due to glycation. *Biochem Pharmacol* 1992;43:995-1000
- 19 Bowie A, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Glycosylated low density lipoprotein is more sensitive to oxidation: implications for the diabetic patients? *Atherosclerosis* 1993;102:63-67
- 20 Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD, Chait A Reduced plasma peroxy radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. *Diabetes* 1994;43:1010-1014.
21. Fuller CJ, Chandalia M, Garg A, Grundy SM, Jialal I. RRR-alpha-tocopheryl acetate supplementation at pharmacologic doses decreases low density lipoprotein oxidative susceptibility but not protein glycation in patients with diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1996;63:753-759
- 22 Jain SK, McVie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smith T, Meachum ZD, Little RL. The effect of modest vitamin E supplementation on lipid peroxidation products and other cardiovascular risk factors in diabetic patients. *Lipids* 1996;31(Supp):S87-S90
23. Jain SK, Krueger KS, McVie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smith T Relationship of blood thromboxane-B₂ (Tx B₂) with lipid peroxides and effect of vitamin E and placebo supplementation on Tx B₂ and lipid peroxide levels in type 1 diabetic patients *Diabetes Care* 1998;21 (9):151-156
24. Hozumi M, Murata T, Morinobu T, Manago M, Kuno T, Tokuda M, Konishi K, Mingci Z, Tamai H Plasma beta-carotene, retinol, and alpha-tocopherol levels

- in relation to glycemic of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr Scie & Vitaminol* 1998;44(1)1-9
25. Basu TK, Tze WJ, Leichter J Serum vitamin A and retinol-binding protein in patients with insulin-dependent diabetes mellitus *Am J clin Nutr* 1989;50(2): 329-331
 26. Astley S, Langrish-Smith A, Southon S, Sampson M Vitamin E supplementation and oxidative damage to DNA and plasma LDL in type 1 diabetes *Diabetes Care* 1998; 22(10):1626-1631
 27. Julier K, Mackness MI, Dean JD, Durrington PN Susceptibility of low and high-density lipoproteins from diabetic subjects to in vitro oxidative modification *Diab Med* 1999 16 (5) 415-23
 28. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter MA, Thorpe GH, Jones AF, Barnett AH Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997;27(6):484-90
 29. Griesmacher A, Kindhauser M, Andert SE, Schreiner W, Toma C, Knoebl P, Pietschmann P, Prager R, Schnack C, Scherntharner G Enhanced serum levels of thiobarbituric-acid-reactive substances in diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:469-475
 30. Leonhardt W, Hanefeld M, Muller G, Hora C, Meissner D, Lattke P, Paetzold A, Jaross W, Schroeder HE Impact of concentrations of glycated hemoglobin, α -tocopherol, copper, and manganese on oxidation of low-density lipoproteins in patients with type I diabetes, type II diabetes and control subjects. *Clin Chim Acta* 1996;254:173-186
 31. Torres-Tamayo M, Lerman-Garber I, Bravo Ríos LE, Cardoso-Saldaña G, Mendoza-Morfín F, Zamora-González J, Montero-González P, Junco-Lorenzana E, Posadas Romero C. El control metabólico y la prevalencia de dislipidemias en niños y adolescentes con diabetes mellitus insulino-dependiente. *Rev Invest Clin* 1993;45:545-552.
 32. *Manual of Laboratory Operations:lipid research clinics program*. Washington: Government Printing Office (DHWE publication [NIH] 75-628) 1975
 33. Warnick GR., Benderson JM, Albers JJ. Dextran-sulfate-Mg precipitatin for quantification of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin-Chem* 1982; 28:1379-1388
 34. Liguori A, Abete P, Hayden JM, Cacciatore F, Rengo F, Ambrosio G, Bonaduce D, Condorelli M. Effect of glycaemic control and age on low-density

- lipoprotein susceptibility to oxidation in diabetes mellitus type 1. *Eur Heart J* 2001;22:110-119
- 35 Kawamura M, Heinecke JW, Chait A Pathophysiological concentrations of glucose promote oxidative modification of low density lipoprotein by a superoxide-dependent pathway *J Clin Invest* 1994;94:771-8
 - 36 Napoli C, Reiggiani M, Palumbo G, Condorelli M, Chiariello M, Ambrosio G. Glycosylation enhances oxidation and decreases acetylhydrolase activity of human low density lipoprotein. *Basic Res Cardiol* 1997; 92:96-105.
 37. Ambrosio G, Oriente A, Napoli C Oxigen radicals inhibit human plasma acetylhydrolase, the enzyme that catabolizes platelet-activating factor *J Clin Invest* 1994;93:2408-16
 - 38 Dudl E, Barnett J, Reaven PD Mechanism of oxidation induced inhibition of lipoprotein associated paraoxonase and platelt activity factor acetylhydrolase activity. *Circulation* 1996;94:I-21
 - 39 de Nigris F, franconi F, Maida I, Palumbo G, Anania V, Napoli C. Modulation by alpha-and gamma-tocopherol of apoptotic signaling induced by oxidized low-density lipoprotein in human coronary smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1477-1487
 40. de Nigris F, Youssef T, Ciafre'S. Evidence for oxidative activation of c-Myc-dependent nuclear signaling in human coronary smooth muscle cell and in early lesions of Watanabe Heritable Hiperlipidemic rabbits: protective effects of vitamin E. *Circulation* 2000; 102:2111-2117

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Carta de Consentimiento para Participar en un Estudio de Investigación.

Efecto de la vitamina E sobre la oxidabilidad de las lipoproteínas de baja densidad en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

El propósito de esta carta de consentimiento es darle la información necesaria para que usted y su hijo(a) decidan la participación en el estudio.

Investigador Principal: M en C. Margarita Torres Tamayo
Colaboradores: Dr. Fernando Mendoza Morfín
Dra. Blanca Aguilar Herrera
Dra. Cecilia Gutiérrez Ávila

Propósito del estudio: Se le ha pedido a mi hijo (a) participar en una investigación que se está realizando en niños con diabetes mellitus tipo 1. El estudio consiste en medir la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) antes y después de 2 meses de tratamiento con vitamina E. Las LDL son grasas que se encuentran en la sangre y su oxidación favorece el desarrollo de aterosclerosis (enfermedad que puede causar obstrucción de las arterias del corazón conocida como enfermedad arterial coronaria). La vitamina E es un antioxidante y podría evitar que las LDL sean susceptibles a la oxidación. En un estudio realizado previamente, los pacientes que recibieron vitamina E mostraron una mejoría en los niveles de hemoglobina glucosilada y no hubo efectos adversos asociados al uso de la vitamina E. El doctor encargado de la atención médica de mi hijo está informado de que este proyecto se llevará a cabo y ha aprobado su participación.

Procedimientos del estudio: Si mi hijo decide participar, yo comprendo que el estudio consiste en que mi hijo (a) debe tomar durante 2 meses una cápsula que contiene vitamina E o placebo (cápsula que no contiene vitamina E). Mi hijo (a) deberá acudir a 2 consultas mensuales para revisión física (medición de peso, estatura, circunferencia de la cintura y de la cadera y la presión sanguínea) y para que le proporcionen las cápsulas. Estas consultas serán en el Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional "La Raza". Después de 12 horas de ayuno, a mi hijo(a) le extraerán sangre (14 ml) al inicio del campamento y 2 meses después del mismo, para determinar hemoglobina glucosilada y un perfil completo de lípidos y otros estudios que no se realizan de manera ordinaria (susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad).

Riesgos del estudio. Yo comprendo que los riesgos de este estudio surgen de la necesidad de obtener muestras de sangre. Las punciones venosas pueden causar incomodidad local y posiblemente moretones. La extracción de muestras de sangre puede causar ligero mareo o vértigo que puede remediarse con bajar la cabeza y alzar las piernas. Las cápsulas de vitamina E que tomará mi hijo prácticamente no tienen efectos adversos, sin embargo, me han explicado que los médicos encargados de esta investigación vigilarán durante el tratamiento si mi hijo (a) presentan algún signo o síntoma que pudiera estar relacionado con la vitamina E y valorarán

suspender el tratamiento. Los investigadores nos informarán de cualquier efecto adverso, relacionado con la vitamina E, que se presente durante el tratamiento.

Beneficios del estudio: Se me ha explicado que puede no haber un beneficio directo para mi hijo(a) por su participación con este estudio. Sin embargo, si yo quiero, puedo hacer que a mi familia se le hagan pruebas para saber si presentan problemas de las grasas en la sangre.

Costos: Yo comprendo que no pagaremos nada por participar en este estudio. Las cápsulas que contienen vitamina E o placebo serán proporcionadas de manera gratuita.

Compensación: Se me ha explicado que no recibiremos ninguna compensación monetaria por la participar en este estudio.

Confidencialidad: Yo comprendo que todos los datos y resultados serán mantenidos en archivos confidenciales de los investigadores principales.

La participación es voluntaria: Nos han explicado que la participación en este estudio es voluntaria. Podemos hacer cualquier pregunta relacionada con este estudio y tenemos derecho a obtener respuestas adecuadas. Mi hijo(a) puede abandonar o terminar este estudio en cualquier momento. Si mi hijo(a) decide abandonar el estudio, esto no será obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará sus consultas médicas actuales o futuras en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza". Al firmar esta carta no renunciaremos a ninguno de nuestros derechos legales.

Preguntas: Yo comprendo que podemos ponernos en contacto con la Dra. Torres al teléfono 7 24 59 00 o al 7 82 10 88, ext. 2804 (trabajo) si tenemos alguna pregunta relacionada con la participación en esta investigación. También podemos ponernos en contacto con el Comité de Investigación y Ética del Hospital General "Gaudencio García Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza" si tuvieramos alguna pregunta sobre los derechos de mi hijo(a) como participante de esta investigación. Hemos discutido con la Dra. Torres y/o con los colaboradores y nos han explicado el estudio a nuestra entera satisfacción.

Firma: _____ Fecha: _____

Nombre con letra de molde: _____

Investigador que obtiene el consentimiento: _____ Fecha: _____

El Comité de Investigación y Ética del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza" ha aprobado el reclutamiento de pacientes para este estudio.

16. Quiénes de tus familiares tienen o han tenido la presión arterial alta (hipertensión)? a) Tu papá b) Tu mamá c) Un hermano d) Una hermana e) Alguno de tus abuelos e) Ninguno de los anteriores.
17. Quiénes de tus familiares tienen o han tenido un ataque al corazón (infarto del miocardio)? a) Tu papá b) Tu mamá c) Un hermano d) Una hermana e) Alguno de tus abuelos e) Ninguno de los anteriores
18. Quiénes de tus familiares tienen o han tenido el colesterol en la sangre alto? a) Tu papá b) Tu mamá c) Un hermano d) Una hermana e) Alguno de tus abuelos e) Ninguno de los anteriores.
19. Has estado hospitalizado porque tu enfermedad ha estado fuera de control, es decir, porque tu glucosa se ha elevado? a) Si b) No
20. En cuantas ocasiones?
21. Cuándo fue la última vez que estuviste hospitalizado por este motivo? Fecha: _____
22. Acostumbas medir tus niveles de glucosa en tu casa? a) Si b) No
23. Si la respuesta es si, con que frecuencia lo haces? A) una vez al mes o menos b) una vez a la semana c) De 2-3 veces por semana d) De 4 a 6 veces por semana e) Una vez al día f) Más de una vez al día.
24. Recuerdas cuando fue la última vez que midieron tu hemoglobina glucosilada? Fecha: _____
25. Recuerdas el resultado? Resultado _____
26. Recuerdas cuales son los valores que nos dicen que tu diabetes esta con buen control? a) Si b) No c) No se
27. Podría anotar esos valores? _____
28. Con que frecuencia tienes consulta con tu doctor que te ayuda en el control de tu diabetes? a) Una vez al año o menos b) Dos veces al año c) Cada 3-5 meses d) Más frecuente que cada 3 meses
29. Has visitado al oftalmólogo (el doctor que revisa los ojos) a) Si b) No
30. Tienes algún problema en tus ojos causado por la diabetes? a) Si b) No c) No se
31. Alguna vez te han checado las proteínas en la orina? A) Si b) No c) No se
32. Has tenido proteínas en tu orina? a) Si b) No c) No se d) No entiendo la pregunta
33. Alguna vez te han hecho medición de tu colesterol? a) Si b) No c) No se
34. Si la respuesta es si, te informaron los resultados? A) Mi doctor me informó que los resultados estaban normales b) Mi doctor me dijo que tenía el colesterol alto d) No recuerdo lo que me dijo mi doctor
35. Alguna vez has sentido ardor, sensación de quemazón o de adormecimiento en tus manos o en tus pies? a) Si b) No c) No entiendo la pregunta

36. Te ha dicho tu doctor si tienes neuropatía diabética (un problema con tus nervios causado por la diabetes)? a) Si b) No c) No recuerdo
37. Realizas algún ejercicio o practicas algún deporte? a) Si b) No
38. Con que frecuencia lo haces? A) Una vez a la semana o menos b) De dos a 3 veces por semana c) de 4 a 6 veces por semana
39. Por cuánto tiempo practicas el deporte o realizas ejercicios? A) Menos de 15 minutos b) de 16 a 30 minutos c) De 30 a 60 minutos d) De 1 a 2 horas.
40. Cuál es el deporte que practicas o cuál es el ejercicio que realizas?
41. Tienes alergia a algún medicamento? a) Si b) No c) No se
42. A cuál medicamento?: _____
43. Por favor anota los problemas médicos que tu doctor te ha informado que tienes: _____
44. Por favor anota las cirugías que has tenido en el pasado: _____
45. Por favor anota la dosis de insulina que te estas aplicando:
Mañana _____
Noche _____
Bed time _____
46. Por favor anota los medicamentos que estas tomando: _____
47. En que año estas? _____
48. Hasta que año estudió tu papá? _____
49. Hasta que año estudió tu mamá? _____
50. Las siguientes preguntas son sólo para mujeres: Has empezado a presentar los periodos menstruales? a) Si b) No
51. Si la respuesta es si, por favor describe tu estado actual:
a) Mis periodos menstruales son muy irregulares
b) Mis periodos menstruales son muy regulares
c) Tuve algunos periodos menstruales, pero actualmente ya no se ha presentado
52. Podrías anotar la fecha de tu último periodo menstrual?
Fecha _____

Muchas gracias por contestar las preguntas!!!

Nota importante: este cuestionario se aplica a todos los sujetos que acuden al campamento. Contine una serie de preguntas que son importantes para los médicos que acuden con los pacientes a este programa educativo. Se han agregado solo algunas preguntas que son de interés para el estudio que se realizará,

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Efecto de la vitamina E sobre la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad en niños con diabetes mellitus tipo 1.

Segunda Visita (4 semanas):

Fecha: _____

Nombre del doctor que realiza la exploración: _____

Número de cápsulas que regresa el paciente: _____

Efectos adversos reportados por el paciente o por el familiar: _____

Entregó los registros de dieta? Si No

Exploración Física:

Peso: _____ Estatura: _____

Circunferencia de la cintura: _____ Circunferencia de la cadera: _____

Presión arterial: 1a: _____ / _____
2a: _____ / _____

Tercera Visita:

Fecha: _____

Nombre del doctor que realiza la exploración: _____

Número de cápsulas que regresa el paciente: _____

Efectos adversos reportados por el paciente o por el familiar: _____

Exploración Física:

Peso: _____ Estatura: _____

Circunferencia de la cintura: _____ Circunferencia de la cadera: _____

Presión arterial: 1a: _____ / _____
2a: _____ / _____