



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

*"Factores de riesgo asociados al estrés
oxidativo en adultos mayores con
Diabetes Mellitus tipo 2"*

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN ENFERMERIA**

P R E S E N T A

Pedro Alain López Olguín

***Directora de tesis
M. en C. Raquel Retana Ugalde***



México, D.F.

Noviembre 2007



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.

AGRADECIMIENTOS

A la Maestra Raquel Retana Ugalde por su tiempo, paciencia, ayuda y enseñanza para el desarrollo y término de esta tesis.

A la Maestra Elsa Correa Muñoz y al Doctor Víctor Manuel Mendoza por su ayuda y apoyo en cada momento que los necesitaba.

A las profesoras: Margarita Cruz Colunga por su guía y amistad en toda la carrera, a la profesora Teresa Cuamatzi por su apoyo para lograr esta meta

A los viejos Amigos: Guadalupe, Alejandro, Erika, Olivia, Luis, Juan Carlos, por acompañarme y brindarme su amistad sin condición y siempre creer en mí.

A los nuevos amigos: Cristian, Francisco, Alicia, Victoria, Enriqueta y Omar por su amistad y ayudarme a realizar logros personales y profesionales

A la Familia Ruiz Jaramillo por su confianza y apoyo personal y profesional sin reservas.

DEDICATORIA.

A mi madre por apoyarme en cada momento difícil.

A Diana y Francisco por ser los mejores hermanos y contar con ellos a su manera;
espero no defraudarlos

A cada persona que creyó en mí, aun cuando yo perdía los ánimos.

II. Índice

I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Marco teórico	
III.1 Envejecimiento	4
III.2 Estrés oxidativo	5
III.3 Diabetes Mellitus	6
III.3.1 Fisiopatología	7
III.4 Obesidad	9
III.4.1 El factor peso	10
III.5 Participación de enfermería en el cuidado integral del adulto mayor con Diabetes mellitus tipo 2.	13
IV. Problema	17
V. Hipótesis	18
VI. Objetivos	19
VII. Material y Métodos	
VII.1 Población	20
VII.2 Variables	21
VII.3 Operacionalización de variables	21
VII.4 Técnicas	22
VII.5 Diseño estadístico	23
VIII. Resultados	24
IX. Discusión	28
X. Conclusiones	32
XI. Recomendaciones	33
XII. Referencias	34

I. Resumen

Antecedentes. La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónico-degenerativa en la cual existen alteraciones caracterizadas por la pérdida de la homeóstasis en los niveles de glucosa, en este sentido el estado hiperglucémico favorece el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas, además de que los procesos de envejecimiento se ven acelerados considerablemente. Sin embargo, aún cuando se conocen algunos mecanismos fisiopatológicos de la DM tipo 2. Investigaciones recientes han relacionado esta enfermedad con el estrés oxidativo por lo que es necesario identificar y precisar dichos mecanismos que involucran a los radicales libres en la génesis y evolución de la misma, así como los posibles factores de riesgo asociados.

Objetivos. Determinar la frecuencia de EOx en adultos mayores con DM tipo 2 vs. adultos mayores sanos, así como los factores de riesgo asociados al EOx en adultos mayores con DM tipo 2.

Material y Métodos. Se llevó a cabo un estudio observacional, prolectivo, transversal y comparativo, con una muestra total de 86 AM (≥ 60 años) sin distinción de sexo, registrados dentro de la población de la Unidad de Investigación en Gerontología en los últimos 5 años. La población se integró con 53 AM clínicamente sanos y 33 AM con DM tipo 2 con 10 años de evolución.

A todos los pacientes (previo consentimiento informado), se les realizaron mediciones antropométricas: peso, talla e IMC y como tamizaje clínico biometría hemática y química sanguínea (glucosa, albúmina, colesterol, triglicéridos y HDL), para la medición de estrés oxidativo se determinaron los niveles de antioxidantes totales y lipoperóxidos.

Los resultados obtenidos se analizaron a través de estadística descriptiva, promedios y desviación estándar, ji cuadrada (X^2), t de student con una significancia estadística del 95% y razón de momios (RM) con un intervalo de confianza del 95%. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS V.10.0.

Resultados. De los 53 AM sanos se encontró un promedio de edad de 65.5 ± 7.5 años y de los AM con DM fue de 66.7 ± 7.4 años. Los niveles séricos de glucosa en los AM diabéticos fueron significativamente superiores que en los sanos (148.8 ± 61.5 vs 95.8 ± 12.4 ; $p < 0.05$).

El Porcentaje de EOx fue del 67% en lo AM diabéticos y de 28% en los sanos mostrando una diferencia estadísticamente significativa.

Sólo los niveles séricos de glucosa por arriba de 135mg/dL mostraron ser un factor de riesgo para presentar EOx con una RM =3.7 (IC_{95%} =1.12-11.9).

Conclusiones. Los AM con DM presentaron un estrés oxidativo significativamente mayor en comparación con los AM sanos y el principal factor de riesgo asociado a EOx en los AM con DM tipo 2 fue la hiperglucemia por arriba de 135mg/dL.

II. Introducción

El envejecimiento es un proceso gradual y adaptativo caracterizado por una disminución de la respuesta homeostática debido a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas propiciadas por los cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado ante los retos que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo en un ambiente determinado".^{1,2} En este sentido los humanos envejecen de manera distinta y la edad cronológica no siempre es representativa de la edad biológica.

Durante el envejecimiento se ve alterada la homeostasis, es decir el proceso adaptativo del organismo, debido a las modificaciones que se presentan por medio de la alostasis el cual es un mecanismo biológico que le permite a un individuo mitigar o contrarrestar los retos ambientales a los que se ve expuesto; así como a los procesos biológicos inherentes al envejecimiento.² Todo esto trae como consecuencia una acumulación de daño oxidativo y puede afectar a diversas biomoléculas como ADN, proteínas, hidratos de carbono y lípidos; que dañaran por consecuencia a células, tejidos, órganos y sistemas. Por lo anterior se sabe que durante el envejecimiento se incrementa la generación de radicales libres (RL) los cuales producen estrés oxidativo (EOx) cuyo mecanismo fisiopatológico se ha asociado con múltiples padecimientos crónicos de alta prevalencia en el envejecimiento, como lo es la diabetes Mellitus, la cual se presenta en un 20% de los adultos mayores de 60 años.

Estudios anteriores han mostrado mayor frecuencia de estrés oxidativo en el Adulto Mayor diabético y es más intenso cuando se involucran factores pro-oxidantes; entre los factores pro-oxidantes más importantes podemos resaltar, los rayos ultravioleta, contaminación ambiental, humo del cigarro, ejercicio extenuante, ingesta de bebidas alcohólicas y alimentación inadecuada³.

El estado hiperglucémico favorece el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas, además los procesos del envejecimiento se ven acelerados considerablemente. Sin embargo, aún cuando se conocen los aspectos fisiopatológicos de la Diabetes Mellitus tipo 2, investigaciones recientes han relacionado esta enfermedad con el estrés oxidativo, haciendo necesario identificar y precisar los mecanismos fisiopatológicos involucrando a los radicales libres en la génesis y evolución de la diabetes mellitus.

En nuestro país son muy pocos los estudios epidemiológicos sobre los factores de riesgo asociados con el estrés oxidativo en adultos mayores, he aquí la relevancia de la presente investigación donde se determinará cuáles son los factores de riesgo asociados al estrés oxidativo de los adultos mayores que presenten Diabetes Mellitus tipo 2, con la finalidad de proponer estrategias y programas de intervención, para la prevención de mayores complicaciones y evitar secuelas incapacitantes e invalidantes en la población de estudio.

III. Marco teórico

III.1 Envejecimiento

En países en vías de desarrollo (como el nuestro) se establece que la vejez comienza a partir de los 60 años. Pero se debe considerar que la vejez principia a partir de la cuarta década de la vida, porque dentro del ciclo vital humano se establece que el desarrollo comienza desde la concepción y culmina a los 24 años donde se alcanza el máximo nivel estructural y funcional del organismo; le sigue la madurez que en promedio abarca de los 25 a los 44 años, en ésta ya hay consolidación estructural y funcional; así que en promedio, la vejez inicia a los 45 años y finaliza con la muerte.

El envejecimiento es un proceso gradual y adaptativo caracterizado por una disminución de la respuesta homeostática debido a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas propiciadas por los cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado ante los retos que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo en un ambiente determinado”.² Así que los humanos envejecen de manera distinta y la edad cronológica no siempre es representativa de la edad biológica.^{1,2}

Durante el envejecimiento se ve alterada la homeostasis, es decir el proceso adaptativo del organismo, debido a las modificaciones que se presentan a causa de la alostasis el cual es un mecanismo biológico que permite a un individuo mitigar o contrarrestar los retos ambientales a los que se ve expuesto; así como a los procesos biológicos inherentes al envejecimiento.² Todo esto trae como consecuencia una acumulación de daños genéticos y pueden afectar a su vez a diversas biomoléculas como ADN, proteínas, hidratos de carbono y lípidos. Que dañarán por consecuencia a células, tejidos, órganos y sistemas; Durante el envejecimiento se incrementa la generación de radicales libres (RL) de ahí que durante esta etapa de la vida, el estrés oxidativo (EOx) se observa como una condición normal ya que los RL causan el daño oxidativo a las macromoléculas (ADN, proteínas, carbohidratos, y lípidos).^{2,3}

III.2 Estrés oxidativo

El EOX se define como el desequilibrio entre las moléculas de alto potencial oxidante, derivadas del oxígeno y los sistemas antioxidantes lo cual provoca efectos deletéreos, sobre carbohidratos, lípidos y proteínas. El oxígeno como elemento es indispensable para la vida y está involucrado en un sin número de reacciones intracelulares, así como también en la respuesta inmunológica fagocitaria así como en el sistema citocromo P450; estos mecanismos provocan la formación de radicales libres de manera natural en el organismo.^{3,4}

Se define como RL a un átomo molécula o compuesto que tiene un electrón no apareado y al reaccionar con otras moléculas puede generar más RL. En un enlace químico normal, un par de electrones comparten el mismo orbital de energía y sus átomos quedan conformados como un compuesto estable; en cambio en el RL, el átomo cuenta con un electrón impar, es decir la mitad de un enlace lo que lo convierte en una partícula inestable buscando otro electrón para completar su configuración esta característica lo convierte en un agente oxidante.⁵⁻⁷

En la célula los RL se forman primordialmente en la mitocondria, (estas reacciones se llaman en conjunto cadena respiratoria, donde se sintetiza ATP y se produce la respiración celular), y en menor grado en el retículo endoplásmico, en altas concentraciones provocan un gran daño a las estructuras celulares (membrana, núcleo, mitocondrias y organelos), de esta forma la exposición a estas sustancias conduce a un aumento en el daño a tejidos que constituye uno de los mecanismos moleculares fundamentales en el proceso de envejecimiento, provocando reacciones de oxidación en las siguientes biomoléculas:⁶⁻⁸

- Peroxidación de cadenas de ácidos grasos poli-insaturados de la membrana.
- Carboxilación y pérdida de grupos sulfidrilos en proteínas.

- Oxidación de hidratos de carbono.
- Ruptura y modificación del ADN (entrecruzamiento de proteínas-ADN, rompimiento de hebras y alteraciones a bases).

Por otro lado, factores pro-oxidantes entre los que podemos resaltar el proceso de envejecimiento, rayos ultravioleta, contaminación ambiental, humo de cigarrillos, exceso de ejercicio, ingesta de bebidas alcohólicas y alimentación inadecuada favorecen la formación de RL con la consecuente oxidación de las estructuras celulares, provocando un desequilibrio entre los RL formados y con la producción y / o acción de los antioxidantes dando lugar al llamado Estrés Oxidativo.⁶⁻⁷

De ahí que estos factores pro-oxidantes propicien e incrementen el EOx, cuyo mecanismo fisiopatológico se ha asociado con múltiples padecimientos crónicos de alta prevalencia en el envejecimiento, como lo es la diabetes mellitus.^{1,9-13}

III.3 Diabetes Mellitus

La DM es una enfermedad crónico-degenerativa en la cual existen alteraciones caracterizadas por la pérdida de la homeóstasis en los niveles de glucosa, además de una gran variedad de alteraciones bioquímicas y clínicas donde se involucran trastornos en el metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos.^{3,11-12,14}

De acuerdo a la clasificación actual la DM puede dividirse en 2 tipos, la Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) denominada tipo 1, la cual representa el 10% de los casos y requiere de tratamiento de insulina y regularmente la presentan personas jóvenes; mientras que la Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) de tipo 2, tiene una frecuencia del 90%, en la cual el páncreas tiene una deficiencia relativa o funcional de insulina a nivel de receptores y es más frecuente en personas mayores de 40 años, siendo muy frecuente en las etapas tardías de la vida.¹⁶⁻¹⁷

Al igual que otros padecimientos crónico degenerativos (hipertensión arterial y cardiopatías), la DM tienen un claro antecedente genético donde la herencia juega un papel importante en la aparición de la enfermedad. La DM tipo 2 constituye un claro ejemplo de patología multifactorial en donde se sabe participan varios genes de susceptibilidad, que en conjunto con factores ambientales interactúan de forma compleja y permanente para la predisposición de la enfermedad.¹⁸⁻²¹

III.3.1 Fisiopatología.

La DM tipo 2 es una condición heterogénea que no es atribuible a un sólo mecanismo fisiopatológico, por lo que al parecer el deterioro y la disminución de células β relacionados con la edad y una resistencia a la insulina, son factores desencadenantes en la fisiopatología de la misma.^{16,20,22} Estas anomalías propician hiperglucemia crónica la cual genera complicaciones graves. Se considera a la resistencia a la insulina como uno de los mecanismos principales al desarrollo de la DM tipo 2. Este proceso reduce dramáticamente la absorción de glucosa en el tejido periférico, y da como resultado una generación excesiva de glucosa por el hígado; además la capacidad para el transporte de glucosa mediante esta hormona está disminuida por lo que los niveles de insulina que se requieren son mayores para esta acción.^{12,14,23-24}

En etapas tempranas del proceso de la enfermedad, la resistencia a la insulina ya está presente, y los pacientes son hiperinsulinémicos aunque no hiperglicémicos. Sin embargo, con el tiempo los mecanismos compensatorios fallan y el paciente progresa a una diabetes tipo 2 abierta, cuyo primer trastorno es la ausencia de la primera fase de la secreción de la insulina.^{23,25}

El descontrol en el metabolismo de carbohidratos es una parte central en la patogénesis de la DM tipo 2 y en la intolerancia a la glucosa. Las concentraciones de glucosa en sangre son determinadas por un equilibrio entre el ingreso al organismo y sus niveles de circulación, lo cual conduce a la secreción de insulina. En el diabético, la respuesta de las células β se encuentra alterada y la acción de

la insulina se ve afectada de manera que los tejidos periféricos y el hígado se hacen resistentes a la acción de la hormona.^{17-18,20,23}

En la diabetes se identifican una serie de alteraciones caracterizadas por un aumento del azúcar en la sangre, cuando los valores de glucosa se elevan se habla de "hiperglucemia" que sin control puede desarrollar múltiples complicaciones, durante el resto de su vida. En las personas con un metabolismo normal, pueden mantenerse niveles de glucosa en sangre de 70 y 120 mg/dL bajo condiciones de alimentación muy diversas.^{18,26}

En los sujetos sin patologías las cifras de glucosa en sangre suelen aumentar de 120 a 140 mg/dL inmediatamente después de comer, pero esta cifra retorna pronto a la normalidad a medida que el exceso de glucosa va siendo retirado de la sangre y almacenado en forma de glucógeno en las células hepáticas y musculares (glucogénesis).^{18,26}

Así mismo las cifras normales de glucemia se mantienen aún cuando se está en ayuno ya que la glucosa almacenada se va liberando desde sus centros de almacenamiento (glucogenólisis) y porque se genera glucosa nueva a partir de los aminoácidos, el lactato y el glicerol procedente de los triglicéridos (neoglucogénesis).¹⁸

La insulina transporta la glucosa del torrente sanguíneo al interior de las células por lo tanto si hay una disminución de esta, el metabolismo de los hidratos de carbono es modificado, por lo que el cuerpo no utiliza correctamente los azúcares que al no entrar en las células, no se queman, ni se almacenan, las grasas se queman de forma inadecuada produciendo gran cantidad de sustancias tóxicas, llamadas cuerpos cetónicos.^{17,21}

Los cuerpos cetónicos al acumularse en la sangre se eliminan por el riñón originando cetonuria (presencia de acetona en la orina).¹⁷ Utilizándose

subsecuentemente las proteínas para obtener la energía necesaria. Cuando la glucosa no entra en las células se acumula en la sangre por arriba de lo normal (Hiperglucemia de 200 a 600 mg/dL).²⁷ Esto ocurre porque la glucosa no se difunde con facilidad a través de los poros de la membrana celular, y el aumento de la presión osmótica de los líquidos extracelulares causa transferencia osmótica de agua al exterior de las células.

El fracaso del metabolismo de la glucosa y de las proteínas en el organismo causa pérdida de peso y una tendencia a la polifagia y polidipsia misma que se produce por la deshidratación como consecuencia de la poliuria²⁷⁻²⁸. La diabetes tipo 2 se presenta con mayor frecuencia en personas mayores de 45 años o con tendencias a la obesidad.^{1,27}

Como consecuencia, la resistencia a la insulina se asocia con la DM2, obesidad y otros factores que promueven este proceso, que han sido ampliamente investigados para determinar si la concentración de grasa es promotor de este proceso.²⁴⁻²⁹

La susceptibilidad para padecer ciertas enfermedades a causa de la obesidad se puede detectar por la distribución de grasa corporal al dividir el organismo en dos compartimientos masa grasa y masa libre de grasa (masa magra). El índice de Quetelet también conocido como índice de masa corporal (IMC) se basa en la observación de que una vez que el crecimiento ha terminado, el peso corporal de un individuo es proporcional al valor de talla en metros elevado al cuadrado y el peso en Kg, por lo que el $IMC = \text{peso} / (\text{talla})^2$.

III.4 Obesidad

La obesidad en personas mayores se desarrolla por diversas razones. Pero suelen ser menos activas debido a la incapacidad física además su consumo de calorías se mantiene normal y en ocasiones es mayor, y así sobreviene el sobrepeso; de igual manera se ha encontrado que el metabolismo básico declina con la edad

alrededor del 2% cada dos años es por eso que las personas de edad avanzada necesitan menos calorías para mantener su peso; la obesidad es un factor que predispone el desarrollo de enfermedades ó de complicaciones.^{16,19}

Jean Vague, médico francés comenzó a estudiar la distribución de grasa en el cuerpo y como se relaciona tanto en hombres como mujeres y la susceptibilidad para padecer ciertas enfermedades. El demostró que existen dos tipos de distribución de grasa en el cuerpo: la androide (o de la parte superior del cuerpo) y la ginecoide (o de la parte inferior), las cuales ocurren en ambos sexos; para su clasificación utilizó la medición de panículos adiposos; así estableció la relación entre la obesidad androide de “manzana o zapote” con diabetes mellitus tipo 2, de tal forma que ahora, estudios epidemiológicos han confirmado que el sobrepeso u obesidad son importantes predictores para una disminución de la longevidad; la obesidad ya es definida como enfermedad que se presenta desde temprana edad en la cual el exceso de grasa corporal se acumula de tal forma que la salud puede verse severamente afectada.²⁵

III.4.1 El Factor Peso

En el tejido muscular se acumula glucosa en reposo y sólo la utiliza cuando hace ejercicio para compensar las perdidas requeridas por el organismo, sí esto lo unimos a la conversión de glucógeno a grasa debido al exceso de saturación de glucosa a las células musculares y hepáticas.²⁷

Durante el proceso de envejecimiento se van generando de manera natural cambios en el organismo los procesos anabólicos exceden a los catabólicos disminuye la masa corporal magra aumentando la grasa, la actividad física se ve disminuida aunada a una dieta baja en carbohidratos deteriora la tolerancia a la glucosa, esto ya se ha comprobado puesto que a partir de los 40 años la glucosa en ayuno aumenta 1mg/dL por decenio pero después de los 65 años puede ser de 5 mg / dl en la glucosa sanguínea.²⁸

El estrés oxidativo en el adulto mayor diabético aumenta y es más intenso cuando se involucran factores pro-oxidantes propios del estilo de vida. Así mismo la concentración de la capacidad antioxidante total es significativamente más baja en los adultos mayores diabéticos, debido al incremento de los valores séricos de lipoperoxidación en estos pacientes, por lo que estos resultados pueden justificar la indicación de antioxidantes vitamínicos del tipo de las vitaminas E y C en los adultos mayores con DM2.^{1,30-31}

De lo anterior, las biomoléculas más susceptibles a RL son los lípidos, en especial los ácidos grasos, los cuales son oxidantes en una reacción conocida como peroxidación lipídica. La peroxidación de los ácidos grasos se inicia por la generación de las especies reactivas de oxígeno, como el radical hidroxilo, que son capaces de capturar un electrón de un átomo de hidrógeno de la cadena de un ácido graso, este compuesto sufre un rearrreglo molecular y se convierte en otro radical libre que abstrae otro electrón de un ácido graso adyacente que repite el mecanismo, y provoca una reacción en cadena que producirá más radicales, dañando así las membranas celulares.^{2,6,8}

En el caso de las proteínas aunque son menos susceptibles al ataque de radicales libres también resultan dañadas por fragmentación al ser oxidadas dando por resultado la pérdida de la funcionalidad de la proteína; provoca mutaciones tanto a genes como a sus productos, induciendo un mal funcionamiento de la célula, siendo el principio de la mayoría de los trastornos orgánicos degenerativos.^{4,32}

El proceso fisiopatológico común de complicaciones involucra al endotelio vascular de los órganos afectados que son dañados de forma irreversible, como en el caso de los productos de glucosilación avanzada (AGE's) éstos son una serie de compuestos complejos y heterogéneos que se han relacionado con las complicaciones de DM2. Actualmente los mecanismos por los cuales la hiperglucemia puede causar daño en los tejidos no son bien conocidos, sin embargo se han propuesto diversos mecanismos que intentan explicarlo, incluso

se habla de que pueden trabajar de manera individual o en conjunto, de tal forma que la generación puede ser provocada por diversos factores.³²⁻³⁴

Azúcares reductores como la glucosa reaccionan no-enzimáticamente con grupos amino de proteínas y ácidos nucleicos, que a través de una serie de reestructuración formando las bases de Schiff y los productos de Amadori, ambos de formación reversible. Estas especies mediante procesos de deshidratación, oxidaciones y arreglos moleculares forman productos de glicosilación los cuales pueden ser catalizados por metales de transición e inhibida por compuestos como el ascorbato.^{15,32-34}

Los AGE's son muy importantes en las complicaciones diabéticas, ya que en contraste con los productos de Amadori, están irreversiblemente unidos a proteínas; consecuentemente su nivel en el diabético no decrece aun cuando la hiperglucemia sea controlada.^{32,34-35}

Uno de los sitios de mayor daño por estas especies es a nivel endotelial; ya que sus funciones reguladoras son alteradas. Se piensa que estas alteraciones son factores importantes en el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares del AM diabético. Al respecto los estudios realizados han planteado que los AGE's pueden ser la unión bioquímica entre la hiperglucemia y los cambios fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de problemas vasculares tempranos y tardíos de la DM2.^{24,29}

Asimismo, la formación de AGE en ADN está asociada con mutaciones y expresión de genes alterados en las células, lo que sugiere que la hiperglucemia puede provocar entrecruzamientos de ADN con nucleoproteínas. Finalmente las consecuencias de la formación de estos productos contribuyen al desarrollo de complicaciones en el AM diabético.^{32,34,36}

Estudios anteriores han mostrado que el estrés oxidativo en el adulto mayor diabético se presenta con mayor frecuencia y es más intenso cuando se involucran factores pro-oxidantes propios del estilo de vida. Sin embargo, no son suficientes por lo que es necesario identificar y precisar los mecanismos fisiopatológicos que involucran a los radicales libres en la génesis y evolución de la diabetes mellitus, ya que es potencialmente factible el mitigar el estrés oxidativo para poder retrasar la aparición de complicaciones propiciadas por los radicales libres, a través de cambios en el estilo de vida de estos pacientes.

III.5 Participación de enfermería en el cuidado integral del adulto mayor con Diabetes mellitus tipo 2.

El profesional de la licenciatura en enfermería tiene un papel fundamental en la atención integral al paciente diabético, ya que es el que está capacitado para detectar y prevenir en forma eficaz y oportuna las complicaciones de la diabetes en el adulto mayor, y en caso de que ya estén presentes, deberá planear las acciones de intervención por medio del diseño personalizado de un proceso de atención de enfermería con la finalidad de prevenir, mayores secuelas incapacitantes e invalidantes.³⁷

Se debe capacitar al adulto mayor y a sus familiares, sobre todo lo relacionado a la diabetes mellitus tipo 2. Para establecer el plan de atención integral es necesario realizar una evaluación diagnóstica. Los aspectos sobre los cuales enfermería debe educar y capacitar al adulto mayor con diabetes mellitus son los siguientes:

- ***Deberá proporcionar toda la información sobre la Diabetes Mellitus***

- ***Deberá concientizarlo sobre la importancia del autocuidado para evitar complicaciones.***

- ***Proporcionará orientación y capacitación al adulto mayor y sus familiares sobre los cuidados mencionados con el tratamiento específico.***
 - ✓ Proporcionará orientación sobre cómo realizar el control de glicemias (capacitación y registro de la toma de destrostix).
 - ✓ Proporcionara ayuda inicial y continua hasta que el paciente y / ó familia dominen el proceso de autocontrol glucémico.

- ***Se le capacitará sobre la técnica de aplicación de insulina (en caso necesario).***

- ***Tendrá que mantener una vigilancia estrecha para controlar el dominio en la técnica y los cuidados específicos.***

- ***Dará capacitación sobre la técnica y el control de tensión arterial.***

- ***Habrà de capacitar al adulto mayor sobre la importancia del ejercicio físico para mantener niveles glucémicos óptimos:***
 - ✓ Mejorar la condición física, control del peso, reducir grasas.
 - ✓ Caminata en superficies planas de 20 a 30 minutos diarios

- ***Debe proporcionar conocimientos y capacitación sobre todo lo relacionado con la dieta en el paciente diabético (de acuerdo a la prescripción médica).***

- ***Proporcionará información sobre Higiene personal.***
 - ✓ Higiene bucal
 - ✓ Baño
 - ✓ Cuidados a la piel

- ***Se le proporcionará información sobre la importancia de exámenes periódicos de valoración de fondo de ojo.***
- ***Se le proporcionará orientación y capacitación sobre los cuidados para prevenir el pie diabético***
- ***Se le proporcionará orientación sobre la importancia de acudir al podólogo.***
- ***Se le capacitará sobre como prevenir accidentes***
- ***Se le proporcionará toda la información sobre signos y síntomas de hipoglucemia e hiperglucemia.***
 - ✓ Se le orientará y capacitará a los familiares sobre las acciones y cuidados inmediatos que deberá realizar en caso de presentarse un choque hiperglucémico o hipoglucémico
- ***Se le proporcionará información sobre las complicaciones más frecuentes y como prevenirlas:***
 - ✓ Hipertensión arterial, accidente vascular cerebral, neuropatía periférica, retinopatía diabética, glaucoma e insuficiencia renal
- ***Sobre la neuropatía periférica secundaria a: diabetes.***
 - ✓ Informar al paciente y/o familia de los síntomas propios: hormigueos, entumecimiento, dolor, disminución de la sensibilidad.
 - ✓ Evitar lesiones causadas por calor o frío.
- ***Se orientará sobre la importancia de acudir al medico periódicamente.***
- ***Se orientará sobre la importancia de realizar exámenes bioquímicos periódicamente.***

- **Se mostrará y capacitará sobre los siguientes cuidados en casa:**
 - ✓ Toma de signos vitales
 - ✓ Ejercicios pasivos y activos
 - ✓ Higiene bucal
 - ✓ Toma de medicamentos

Por lo anterior podemos observar que la diabetes mellitus constituye un gran desafío para la salud pública dada la alta prevalencia en la población de adultos mayores, así como las repercusiones y limitaciones físicas, psicológicas y sociales que repercuten en la funcionalidad y calidad de vida de este sector de la población.

De ahí la importancia del presente estudio el cual nos permite proponer programas para la prevención y control de la diabetes mellitus.

IV. Problema

La diabetes mellitus tipo 2 se ha colocado en los últimos años en la principal enfermedad crónico degenerativa y en México es la mayor causa de muerte, por la mala educación sobre la fisiopatología y los factores de riesgo asociados para su desarrollo; los principales son el promover a disminuir la tendencia a la obesidad y proporcionar elementos antioxidantes que promuevan el retraso ó el desarrollo en la aparición de las complicaciones que pueden surgir o desarrollarse por el estrés oxidativo.

De ahí que nos hacemos las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál será la frecuencia del EOx en adultos mayores con D.M. tipo 2 con respecto a los adultos mayores sanos?

¿Cuáles serán los factores de riesgo asociados al EOx en adultos mayores con D.M. tipo 2?

V. Hipótesis

Tomando en cuenta lo que reporta la literatura médica en relación a que la Diabetes Mellitus es un padecimiento crónico degenerativo que promueve la aparición del EOx, suponemos que los adultos mayores con DM presentarán mayor EOx en comparación con los adultos mayores sanos.

Tomando en cuenta los estudios epidemiológicos realizados en relación a los principales factores de riesgo asociados a EOx en adultos mayores con Diabetes Mellitus tipo 2, suponemos que la obesidad será el principal factor de riesgo asociado a EOx.

VI. Objetivos

Determinar la frecuencia de EOx en adultos mayores con D.M. vs. adultos mayores sanos.

Determinar los factores de riesgo asociados al estrés oxidativo en adultos mayores con DM tipo 2.

VII. Material y Métodos

VII.1 Población

Se llevó a cabo un estudio observacional, prolectivo, transversal y comparativo de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión.

Grupo I (n = 33)

Adultos mayores de 60 años

Que padezcan DM con 10 años de evolución sin distinción de sexo, registrados dentro de la población de la Unidad de Investigación en Gerontología en los últimos 5 años.

Grupo II (n = 53)

Adultos mayores de 60 años

Clínicamente sanos, ambos sexos, sin algún tipo de enfermedad crónica, que no tengan ninguna restricción alimenticia o impedimento físico registrados dentro de la población de la unidad de investigación en gerontología en los últimos 5 años.

Así mismo a todos los sujetos se les tomó la presión arterial y se les realizaron medidas antropométricas que incluyeron peso, estatura e índice de masa corporal.

A todos los participantes (previo consentimiento informado) se les realizó como tamizaje clínico biometría hemática y química sanguínea (glucosa, albúmina, colesterol, triglicéridos y HDL), y para la medición de estrés oxidativo se determinaron los niveles de antioxidantes totales y lipoperóxidos.

El protocolo de investigación para este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Estudios Superiores “Zaragoza” (UNAM).

VII.2 Variables

INDEPENDIENTES

- Diabetes mellitus:
 - Niveles de glucosa en sangre
 - Diagnóstico clínico
- Edad
- Sexo
- Sobrepeso a través de índice de Masa Corporal (IMC).

DEPENDIENTES

- Estrés Oxidativo medido a través de:
 - LPO
 - Antioxidantes totales (AT)

Se consideró EOx positivo cuando los pacientes presentaron LPO altos $>0.340\mu\text{mol/L}$ o AT bajos $< 0.090\mu\text{mol/L}$.

VII.3 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIA
Diabetes Mellitus	Niveles altos de glucosa en Sangre $>135\text{mg/dl}$	Cuantitativa continua	mg /dL de glucosa
	Dx clínico	Cualitativo nominal	Dx clínico: DM Tipo II
Sexo	Características fenotípicas del sujeto	Cualitativo nominal	Masculino / Femenino
Edad	Edad cronológica que informe el sujeto	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Sobrepeso	Incremento del peso corporal por aumento en la proporción de grasa	Cualitativa nominal	Sobrepeso= IMC 25–26 Obesidad= IMC ≥ 27
Estrés oxidativo	Desbalance entre sistemas de defensa antioxidante y producción de radicales libres	Cualitativa nominal	Positivo Negativo

VII.4. Técnicas

Medidas antropométricas

Las medidas antropométricas fueron obtenidas siguiendo un protocolo estandarizado:

- **Peso:** las personas fueron pesadas con la menor cantidad de ropa, (con una bata clínica) en una báscula calibrada marca Torino.
- **Estatura:** los pacientes se colocaron con los talones juntos, glúteos hombros y cabeza en contacto con el estadiómetro, y los ojos mirando al frente y el plano de Frankfurt paralelo al suelo.
- **Índice de masa corporal:** se obtuvo a través de la razón peso dividido entre la estatura al cuadrado (kg/m^2).

Muestra sanguínea

A los sujetos de cada grupo se les tomó una muestra sanguínea entre 7-9 AM con un ayuno de 8 horas en tubos al vacío con heparina como anticoagulante y sin anticoagulante para realizar biometría hemática y química sanguínea (glucosa, albúmina, colesterol, triglicéridos y HDL), así como para la medición de estrés oxidativo se determinaron los niveles de antioxidantes totales y lipoperóxidos.

Análisis bioquímico

La determinación de glucosa, albúmina, colesterol, triglicéridos y HDL se realizó utilizando un analizador Eclipse (Merk, México). Específicamente los niveles de glucosa se midieron por el método de glucosa oxidasa con reactivos obtenidos de Randox Laboratories, Ltd. (Crumlin, Co, Antrim, UK).

Determinación de Lipoperóxidos (LPO)

Esta técnica utiliza el malonaldehído (MDA) como marcador de lipoperoxidación, mediante una reacción con ácido tiobarbitúrico (TBA), el cual forma un pigmento que se mide a 535 nm. La formación del complejo TBA-MDA por eliminación de oxígeno se ve favorecida por la adición de BHT.

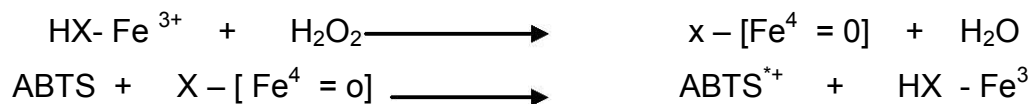
Se colocaron 400 µL de plasma en tubos de vidrio y se mezclaron con 50 µL de BHT y 400µL de ácido fosfórico (0.2 mol/L) se agitaron fuertemente por 10 segundos.

Posteriormente se adicionaron 50 µL de TBA y se agitaron de nuevo, posteriormente se incubaron en un baño de agua 45min a 90°C y al cabo de este tiempo se colocaron en hielo para detener la reacción.

A temperatura ambiente se adicionaron 500 µL de n-butanol y 100 µL de cloruro de sodio. Se centrifugaron a 4000 rpm/10min. Se tomaron 250 µL de la fase superior y se colocaron en celdas para espectrofotómetro. Se realizaron lecturas a 535 y 572nm y los equivalentes de MDA se calcularon mediante la diferencia de absorciones, así como una curva de calibración para su cuantificación.

Determinación de antioxidantes totales

ABTS (2.2-azino-di-[3-etilbezotiazolin sulfonato]) es incubado en presencia de peroxidasa (metamioglobina) y H₂O₂ para dar el radical catión ABTS. Este radical presenta una coloración verde azulada relativamente estable que se mide a 600nm. La presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de esta coloración, siendo proporcional a la concentración de antioxidantes.



VII.5 Diseño estadístico

Los resultados obtenidos se analizaron a través de estadística descriptiva, promedios y desviación estándar, ji cuadrada (X²), t de student con una significancia estadística del 95% y razón de momios (RM) con un intervalo de confianza del 95%. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS V.10.0.

VIII. Resultados

De los 53 adultos mayores sanos se encontró un promedio de edad de 65.5 ± 7.5 años y de los Adultos Mayores con Diabetes Mellitus fue de 66.7 ± 7.4 años.

Con respecto a los niveles séricos de glucosa en los adultos mayores diabéticos fueron significativamente superiores que en los sanos (148.8 ± 61.5 vs 95.8 ± 12.4 ; $p < 0.05$).

En relación al peso se encontró que los adultos mayores sanos tienen mayor peso que los diabéticos (67.9 ± 11.7 vs 61.3 ± 9.1) esta diferencia fue estadísticamente significativa. $p < 0.05$)

Finalmente el índice de masa corporal (IMC) en los Adultos Mayores sanos fue mayor que en los adultos mayores con diabetes mellitus con una diferencia estadísticamente significativa (29.2 ± 4.6 vs 26.7 ± 3.2) ($p > 0.05$) (Cuadro I)

Porcentaje de EOx presente Adultos Mayores sanos y diabéticos

El porcentaje de adultos mayores con diabetes mellitus que presentaron EOx fue del 67% en comparación con el 28% de los adultos mayores sanos que lo presentaron, encontrando una razón de momios de 5.1 con un $IC_{95\%}$ de 2-13 cuya diferencia fue estadísticamente significativa. (Cuadro II)

Factores de riesgo asociados al estrés oxidativo

Al evaluar como factores de riesgo para presentar estrés oxidativo el tener por arriba de 135mg/dL, al sexo masculino y al presentar un $IMC < 27$, se encontró que solo los niveles séricos de glucosa mostraron significancia estadística con una $RM = 3.7$ ($IC_{95\%} = 1.12-11.9$). (Cuadro III)

Cuadro I**Valores promedio de edad, peso, IMC y glucosa en adultos mayores sanos y diabéticos**

	Sanos N= 53	Diabéticos N= 33
Edad (años)	65.5 ± 7.5	66.7 ± 7.4
Glucosa (mg/dL)	95.8± 12.4	148.8 ± 61.5*
Peso (Kg)	67.9 ± 11.7	61.3 ± 9.1*
IMC	29.2 ± 4.6	26.7 ± 3.2*

Los datos se presentan en promedios de ± DE.
t de student p < 0.05

Cuadro II**Porcentaje de Adultos Mayores sanos y diabéticos que presentaron EOx**

	Positivo (%)	Negativo (%)	total
Sanos	15(28)	38(72)	53
Diabéticos*	22(67)	11(33)	33

*RM =5.1 IC95%= 2-13 p= 0.001

Cuadro III**Principales factores de riesgo asociados a Estrés Oxidativo**

		Estrés Oxidativo				
		Positivo	Negativo	RM	IC	VALOR de p*
Glucosa	≥135mg/ dL	10 (67%)	5 (33%)	3.7	1.12 – 11.9	0.026
Sexo	Hombre	6(30%)	14(70%)	0.5	0.16 – 1.41	0.139
IMC	≥ 27	23(64%)	13(36%)	1.6	0.67 – 3.7	0.219

*X² al 95%

RM= Razón de momios

IC_{95%} = Intervalo de confianza al 95%

XI. DISCUSIÓN

El EOx es un problema generado por el desbalance de la producción de especies reactivas de oxígeno y las defensas antioxidantes en el organismo, lo cual provoca peroxidación lipídica y daño a macromoléculas principalmente proteínas y ADN, entre otros efectos, dando lugar al daño tisular el cual se ve incrementado en el proceso de envejecimiento.

Por otro lado, hay evidencias científicas respecto a que el EOx está implicado en la génesis y desarrollo de complicaciones diabéticas mediante los procesos de glucosilación, generando productos finales de glucosilación avanzada (AGEs), los cuales en un estado de producción avanzado comienzan a descompensar los sistemas antioxidantes.^{32,35}

Así mismo el EOx en el estado hiperglicémico ocurre antes de que las complicaciones en el diabético sean evidentes, de ahí que se afirma en diversos estudios que el EOx juega un papel crucial en la patogénesis de dichas complicaciones.^{32,38}

Se sabe que la formación de RL y consecuentemente de los lipoperóxidos son considerados como un marcador biológico permanente en la fisiopatología de las complicaciones del anciano diabético. En este sentido durante el envejecimiento la acumulación de cambios celulares en el organismo son consecuencia del EOx, el cual se incrementa de forma significativa en enfermedades crónico-degenerativas que se presentan en esta etapa como es el caso de la diabetes mellitus.^{35,39}

De ahí que se ha observado que el EOx interacciona de forma contigua con el envejecimiento en los adultos mayores por lo que el daño a tejidos se potencializa de manera considerable si el estado diabético está presente y la probabilidad de desarrollar complicaciones también aumenta. Al respecto un estudio comparativo entre AM y adultos jóvenes mostró diferencia en la producción las especies

reactivas de oxígeno, siendo mayores en los ancianos con diabetes mellitus tipo 2.^{35,39}

En este sentido nuestros resultados concuerdan con lo reportado ya que los AM con Diabetes Mellitus tipo 2 presentaron niveles séricos de lipoperóxidos más altos que los no diabéticos, o antioxidantes totales en una concentración más baja; lo cual demuestra que los AM diabéticos cursan con mayor EOX (67% vs 28%), cuya diferencia fue estadísticamente significativa, y por lo tanto están utilizando de manera más intensa el sistema antioxidante como respuesta a la mayor concentración de RL.

Por lo anterior, nuestros resultados justifican la indicación de complementos antioxidantes en los AM con DM tipo 2. Al respecto King et al. (1997) demostraron que los sistemas antioxidantes en una población de AM mayores de 80 años comparados con adultos jóvenes son más altos que en estos últimos, lo que explica que los sistemas antioxidantes en los ancianos son fundamentales para la longevidad y el envejecimiento exitoso.⁴⁰

En relación a los factores de riesgo asociados al EOX en los AM diabéticos y no diabéticos, encontramos que los promedios de peso e índice de masa corporal resultaron ser mayores en los no diabéticos con 61.3 ± 9.1 vs 67.9 ± 11.7 Kg de peso, y un IMC de 26.7 ± 3.2 vs 29.2 ± 4.6 . Estos resultados aparentemente muestran que el sobrepeso no constituye un factor de riesgo de EOX en AM con DM tipo 2, lo cual es contrario a lo reportado en otros estudios que señalan que los AM con sobrepeso y obesidad centrípeta tienen mayor incidencia de diabetes o hipertensión.

Al respecto, se sabe que la grasa intraabdominal tiene una actividad lipolítica mayor, lo que contribuye a aumentar los niveles circulantes de ácidos grasos libres. El aumento de estos ácidos grasos conduciría a la resistencia a la insulina al tejido adiposo y su aumento en la circulación portal, una disminución en la

depuración hepática de insulina y por lo tanto a una hiperinsulinemia y por ende, mayor riesgo cardiovascular.^{19,41-42} En este sentido, es importante aclarar, que nuestros datos no son del todo concluyentes, considerando las limitaciones del tamaño de la muestra.

En el caso del sexo masculino se ha encontrado que es un factor de riesgo para presentar daño al ADN que es un marcador de EOx, sin embargo en nuestros resultados no se encontró asociación estadísticamente significativa.⁴³

Por otra parte en el análisis de los niveles séricos de glucosa se observa claramente el estado diabético ($148.8 \pm 61.5 \text{mg/dL}$) con diferencias estadísticamente significativas, en comparación con los sanos ($95.8 \pm 12.4 \text{mg/dL}$).

Así mismo la norma oficial mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes maneja como riesgo una glucemia en ayunas por arriba de 140mg/dL , en el caso de nuestros resultados podemos observar que ya en una concentración de 135mg/dL la encontramos asociada como factor de riesgo para presentar EOx.⁴⁴

En este sentido, la hiperglucemia que presentan los AM diabéticos promueven la formación de los productos de glucosilación final (AGE's) que juegan un papel preponderante en las complicaciones diabéticas, ya que están irreversiblemente unidos a proteínas causando daño a nivel endotelial, de ahí que se ha planteado que los AGE's pueden ser la unión bioquímica entre la hiperglucemia y los cambios fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de problemas vasculares tempranos y tardíos de la DM2.³²⁻³⁴

Finalmente aunque los resultados no son del todo concluyentes, debido a lo limitado en el tamaño de la muestra, nuestros datos muestran una tendencia evidente de mayor estrés oxidativo en los AM con DM tipo 2, el cual se intensifica cuando se asocian algunos factores pro-oxidantes tales como el tener un valor de glucosa en sangre por arriba del 135mg/dL . Así mismo, se evidencia la

importancia del sistema antioxidante como mecanismo compensatorio en los diabéticos ante los niveles más altos de RL, por lo que es recomendable establecer diagnósticos de enfermería enfocados a detectar y prevenir oportunamente que los AM con mayores factores de riesgo minimicen el avance o presencia de complicaciones propias de la diabetes mellitus tipo 2, enfatizando, el auto cuidado para disminuir riesgos de complicaciones a mediano y largo plazo; mediante la educación y capacitación para el AM y sus familiares.

X. Conclusiones

Hipótesis

La Diabetes Mellitus es un padecimiento crónico degenerativo que promueve la aparición del EOx, por lo que suponemos que los adultos mayores con DM presentarán mayor EOx en comparación con los sanos.

Conclusión

Los adultos mayores con diabetes mellitus presentaron un estrés oxidativo significativamente mayor con un porcentaje de 67% en comparación con el 28% de los adultos mayores sanos.

Hipótesis

Tomando en cuenta los estudios epidemiológicos realizados en relación a los principales factores de riesgo asociados al EOx en adultos mayores con Diabetes tipo 2 suponemos que la obesidad será el principal factor de riesgo asociado a EOx.

Conclusiones

La obesidad no fue el principal factor de riesgo asociado al EOx ya que los AM sanos obtuvieron un peso e índice de masa corporal mayor al de los AM diabéticos.

El principal factor de riesgo asociado al EOx en los adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 fue la hiperglucemia por arriba de 135mg/dL.

XI. Recomendaciones

Es conveniente ampliar el tamaño de la muestra procurando una proporción más equilibrada entre hombres y mujeres y una distribución estratificada entre los factores pro-oxidantes, con el fin de que los resultados permitan establecer conclusiones de mayor peso.

Se debe completar el estudio con la evaluación de otros posibles factores de riesgo como la dieta y el ejercicio para determinar la asociación de estos con el incremento de LPO y la deficiencia de las enzimas antioxidantes.

Es recomendable establecer programas preventivos y de intervención que fortalezcan el sistema antioxidante, a partir de los 45 años para alcanzar un envejecimiento exitoso

Los resultados justifican la propuesta de un ensayo clínico con el fin de evaluar la utilidad de suplementos antioxidantes para contrarrestar el mayor estrés oxidativo que presentan los adultos mayores con DM tipo 2.

XII. Referencias

1. Sánchez-Rodríguez Martha A, Mendoza-Núñez Víctor Manuel. Envejecimiento, Enfermedades Crónicas y Antioxidantes. México: FES Zaragoza, UNAM; 2003. p. 5-7.
2. Sánchez-Rodríguez Martha A., Retana-Ugalde Raquel. Estrés Oxidativo y Envejecimiento. En: Tópicos de Gerontología. México: FES Zaragoza, UNAM. Academia 2; 2001. p. 7-18.
3. Gutteridge J. What is the Oxidative Stress? *Metabolism* 2000; 49 (suppl): 3-8.
4. González A. Antioxidantes y envejecimiento. *Mundo Médico* 2001; 28: 53-59
5. Rodríguez Perón JM, Menéndez López JR, Trujillo López Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cub Med Milt* 2001; 30: 15-20.
6. González Torres MC, Betancourt Rule M, Ortiz Muñiz R. Daño Oxidativo y antioxidantes *Bioquímica* 2000: 25: 3-9.
7. Rodríguez Capote K, Céspedes Miranda E. Estrés Oxidativo y Envejecimiento. *Rev. Cubana Invest Biomed* 1999; 18: 67-76.
8. Retana Ugalde R. Estrés Oxidativo y daño al ADN en adultos jóvenes y adultos mayores de la ciudad de México. Tesis. Master en Gerontología Social. Universidad Autónoma de Madrid: 2001.
9. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23:599-622.
10. Rubio Suárez Eduardo. Teorías del envejecimiento En: Tópicos de Gerontología. México: FES Zaragoza, UNAM. Academia 2; 2001. p. 19- 33.
11. Lebovitz HE. Effect of the postprandial state son nontraditional risk factors. *Am J Cardiol* 2001;88:20H-25H.
12. Zimmet PZ. Challenges in Diabetes Epidemiology-from West to the rest. *Diabetes care* 1992;15:232-252.
13. Villa-Caballero V, Nava-Ocampo AA, Frati-Munari AC, Ponce-Monter H. El estrés oxidativo. ¿Es necesario medirlo en el paciente diabético?. *Gac Med Mex* 2000; 136:249-256.

14. Salamanca F. Un nuevo gen de predisposición a la diabetes tipo 2. *Gac Méd Méx* 2001;137:89.
15. Knight, A J. Free radicals, antioxidants aging and disease. Washington: AACCC Press; 1999. p.45- 74.
16. Quirantes Hernández A, López Granja L, Gil Sosa A. Papel de la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1997;13:482-488.
17. Mamposo Solano M, León Fernández O, Licea Puig M, Pérez Meza B, Castillo Jiménez R. Especies reactivas de oxígeno en la diabetes mellitus con retinopatía y sin ella. *Rev Cubana End* 1999;10:8-15.
18. Guyton C, Arthur M.D., Hall E.J. Insulina, glucagón y diabetes mellitus. En: *Tratado de Fisiología Medica*. 9ª Ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1997. p.1063-1076.
19. Gómez Pérez JF. *Tratado de diabetología*. Mexico: Instituto Nacional de Nutrición; 1997. P. 229-230.
20. Rodríguez M, Guerrero JF. Estudio comparativo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, habitantes de comunidades urbanas y rurales. *Rev Med IMSS* 1998; 36: 191-197.
21. Aguirre F, Martin I, Grinspon D, Ruiz M, Hager A, De Paoli T, Ihlo J, Farach HA, Poole CP Jr. Oxidative damage, plasma antioxidant capacity, and glucemic control in elderly NIDDM patients. *Free Radic Biol Med* 1998; 24:580-585.
22. Rivera A. La diabetes: Un problema de salud pública en el mundo, una nueva perspectiva. *Vertientes*;3:50-55.
23. Raff H. Fisiología Endocrina. En: *Secretos de la fisiología*. 2ª Ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1999. p. 212-217.
24. Kohrt WM, Kirwan JP, Staten MA, Bourey RE, King DS, Holloszy JO. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes* 1993; 42:273-281.

25. Instituto Mexicano del Seguro Social. Manual de procedimientos para la atención integral a derechohabientes con factores de riesgo asociados a diabetes mellitus o con diabetes mellitus. México: IMSS; 2000.
26. Mendoza-Núñez VM. Enfermedades más frecuentes durante el envejecimiento. En: Mendoza-Núñez VM, Martínez Maldonado ML, Vargas-Guadarrama LA. Gerontología comunitaria. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. 2004. p. 115-118.
27. Alpizar M, Pizaña J, Zárata A. La diabetes mellitus en el adulto mayor. Rev Med IMSS 1999;37:117-125.
28. Mendoza-Núñez VM, Correa Muñoz E. Estado de Nutrición en el Anciano. En: Tópicos de Gerontología. México: FES Zaragoza, UNAM. Academia 2; 2001. p. 80.
29. Boden G, Chen X, DeSantis RA, Kendrick Z. Effects of age and body fat on insulin resistance in healthy men. Diabetes care 1993; 16:728-733.
30. Yanagawa K, Takeda H, Egashira T, Matsumiya T, Shibuya T, Takasaki M. Changes in antioxidative mechanisms in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Investigation of the redox dynamics of alpha-tocopherol in erythrocyte membranes. Gerontology 2001; 47:150-157.
31. Valda WB. Free radicals, antioxidants and aging. Med Lab Sci 1992; 42: 299-312.
32. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. Annu Rev Med 1995; 46:223-234.
33. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L, Advanced glycation end products: a review. Diabetologia 2001; 44:129-146..
34. Vlassara H, Bucala R, Striker L. Pathogenetic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic and clinical implications for diabetes and ageing. Lab Invest 1994; 70:138-151.
35. Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowsky J, Armstrong D, Nicotera T. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. Lancet 1996; 17:444-445.

36. Davison GW, George L, Jackson SK, Young IS, Davies B, Bailey DM, Peters JR, Ashton T. Exercise, free radicals, and lipid peroxidation in type 1 diabetes mellitus. *Free Rad Biol Med* 2002;33:1543-1551.
37. Correa Muñoz E. Cuidados para el adulto mayor sano en su hogar. En: Mendoza-Núñez VM, Martínez Maldonado ML, Vargas-Guadarrama LA. *Gerontología comunitaria*. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. 2004. p. 455-472.
38. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes Mellitus, hypertension and cardiovascular disease: which role for oxidative stress?. *Metabolism* 1995; 44:363-368.
39. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, Betteridge DJ. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 647-653.
40. King CM, Brinstow HE, Gillespie ES, Barnett YA. In vivo antioxidant status, DNA damage, mutation and DNA repair capacity in cultured lymphocytes from healthy 75 to 80 year-old humans. *Mutation Research* 1997;377:137-147.
41. Wajchenberg BL, Malerbi DA, Rocha MS, Levario AC. Syndrome X: A syndrome of insulin resistance. *Epidemiological and clinical evidence*. *Diab Metab Rev* 1994;10:19-29.
42. Newman WP, Brodows RG. Insuline action during acute starvation: evidence for selective insulin resistance in normal man. *Metabolism* 1983;32:590-596.
43. Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA, Retana-Ugalde R, Vargas-Guadarrama LA, Altamirano-Lozano MA. Total antioxidant levels, gender, and age as risk factor for DNA damage in lymphocytes of the elderly. *Mech Age Dev* 2001; 122: 835-847.
44. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. México, 1994.