

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**



**CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UNA POBLACIÓN DE TIJUANA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

MAYRA LILLY MARTINEZ CRUZ

DIRECTOR DE TESIS:

ALFREDO RENÁN GONZÁLEZ RAMÍREZ

TIJUANA, B. C., MÉXICO

ABRIL, 2015


Tijuana, Baja California, a 06 de Abril del 2015.

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Director de la tesis titulada "CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UNA POBLACIÓN DE TIJUANA", elaborada por Mayra Lilly Martínez Cruz, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Dr. Alfredo Renán González Ramírez
Director de Tesis

C.c.p. Archivo

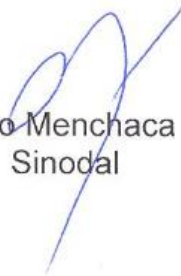
Tijuana, Baja California, a 06 de Abril del 2015.

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como sinodal de la tesis titulada "CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UNA POBLACIÓN DE TIJUANA", elaborada por Mayra Lilly Martínez Cruz, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE


Dr. Rufino Menchaca Díaz
Sinodal

C.c.p. Archivo

Tijuana, Baja California, a 06 de Abril del 2015.

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como sinodal de la tesis titulada "CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UNA POBLACIÓN DE TIJUANA", elaborada por Mayra Lilly Martínez Cruz, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Dr. Miguel Ángel Fraga Vallejo
Sinodal

C.c.p. Archivo

Dedicatoria

A Dios por darme salud y entendimiento, a mi madre por enseñarme a caminar por esta vida, a mi esposo por apoyarme en todo momento de mi superación profesional, a mis hijos porque son mi motivación para seguir adelante, los amo.

Agradecimientos

Al Dr. Alfredo Renán González Ramírez por la confianza que depositó en mí, y por orientarme oportunamente.

Agradezco a la Dra. Sara Cortes Bargalló ya que creyó en mí, y me brindó su confianza para continuar mis estudios.

A Arq. Ada Frania Núñez Romero por motivarme cada día y darme su apoyo y confianza.

Al Dr. Rufino Menchaca Díaz por compartir sus conocimientos, su tiempo y la orientación que me brindó.

Al Dr. Carlos José Martín Vera Hernández ya que su humildad y sus conocimientos influyeron en mi vida para superarme profesionalmente.

Al Dr. Horacio Almanza Reyes por su tenacidad y su paciencia para guiarme en este camino.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad caracterizada por alteraciones en el metabolismo de glucosa ocasionado aumento de los niveles de ésta en sangre, debido a defectos celulares en la producción de la insulina, inhibición de la producción de la hormona, alteraciones en los receptores de la misma o todos ellos entre otros. Esta enfermedad puede generar un desbalance entre radicales libres y antioxidantes, a la cual se le conoce como estrés oxidativo. En este estudio se pretende analizar la capacidad antioxidantes de pacientes que padecen Diabetes Mellitus tipo 2. Se estudió una muestra poblacional de 185 pacientes de la Unidad de Especialidades Médicas (UNEME), de los cuales 55 fueron del sexo masculino, y 130 del sexo femenino, con edades que fluctuaron entre los 24 y 80 años de edad, todos ellos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Se analizaron Glucosa en ayunas, Hemoglobina glicosilada A1c, Colesterol Total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicéridos, Glutación Peroxidasa y el Estado de los Antioxidantes Totales estos últimos como marcadores de capacidad antioxidante. En conclusión, los pacientes presentaron disminuida su capacidad antioxidante, esto puede estar asociado al desbalance de radicales libres por presentar una enfermedad crónica degenerativa.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, radicales libres, capacidad antioxidante, estrés oxidativo.

Abstract

Diabetes Mellitus is a disease characterized by alterations in the metabolism of glucose caused the increased blood levels of this, because cellular defects in insulin production, inhibition of production of the hormone receptor changes in the same or all others. This disease can cause an imbalance between free radicals and antioxidants, which is known as oxidative stress. This study aims to analyze the antioxidant capacity of patients suffering from Type 2 diabetes mellitus. The population sample of 185 patients of the Unidad de Especialidades Médicas (UNEME), of which 55 were males and 130 females were studied their ages ranged between 24 and 80 years old, all diagnosed with type 2 diabetes mellitus. Fasting glucose were analyzed, hemoglobin A1c, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, glutathione peroxidase and the Total Antioxidant status as markers of antioxidant capacity. In conclusion, patients had decreased antioxidant capacity; this can be associated with the imbalance of free radicals by filing a chronic degenerative disease.

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
1. ANTECEDENTES.....	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
5. OBJETIVOS.....	38
6. METODOLOGÍA.....	39
7. RESULTADOS.....	51
8. DISCUSIÓN.....	62
9. CONCLUSIONES.....	64
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
11. ANEXOS.....	72

CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UNA POBLACIÓN DE TIJUANA

1. ANTECEDENTES

En el cuerpo humano existen varias reacciones químicas, de las cuales dependemos para la obtención de energía y algunas de ellas son dependientes del oxígeno, siendo el principal aceptor de electrones.

Estas moléculas se caracterizan por tener uno o más electrones desapareados químicamente ¹⁻⁶, los radicales libres buscan otras moléculas para aparearse ya que son altamente reactivas. Las moléculas que donan sus electrones se convierten en radicales libres llevando a cabo una cascada de reacciones químicas y así causar un daño o muerte celular en el organismo ². Cuando se lleva a cabo un desequilibrio óxido-reducción entre la producción de oxidantes generados del metabolismo celular y antioxidantes generados por la defensa celular, se produce una pérdida óxido-reducción, llamada estrés oxidativo. H. Sies en 1985 lo propuso como un desbalance en el que hay aumento de oxidantes o una disminución de antioxidantes ⁷. Otros estudios han documentado que el estrés oxidativo aumenta las probabilidades de contraer algunas enfermedades como: cardiovasculares, hepáticas, Alzheimer, y diabetes mellitus (DM) entre otras ^{2,8-13}.

Cuando se lleva a cabo la unión de un radical libre con otra molécula, ésta cambia su estructura y debido a ello cambia la función de la célula, como sucede en: formación de productos avanzados de glicosilación, activación de la vía de los polioles, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la activación de las vías de las hexosaminas y el descontrol en el metabolismo del óxido nítrico. Esta unión provoca una gran variedad de alteraciones tanto bioquímicas como fisiológicas en la célula.

En la diabetes existe un aumento en los niveles de glucosa en sangre y por lo tanto no existe un control en la regulación de la misma, por lo que estas reacciones no se llevan a cabo de manera correcta, aumentando la existencia de radicales libres ^{9,14,15}, apareciendo un estado bioquímico denominado estrés oxidativo Figura 1.



Figura1. Esquema del aumento de estrés oxidativo

La DM es una enfermedad caracterizada por alteraciones en el metabolismo de glucosa ocasionado aumento de los niveles de ésta en sangre, debido a defectos celulares en la producción de la insulina, inhibición de la producción de la hormona, alteraciones en los receptores de la misma o todos ellos entre otros ^{5,16}.

Varios investigadores consideran que el estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de la DM ya que interviene en la señalización de la insulina y en el transporte de glucosa a las células ^{1,2,15,17,18}.

En algunos estudios se ha encontrado que los pacientes que presentaban estrés oxidativo tenían mayor resistencia a la insulina que los pacientes que no presentaban esta condición ^{9,10}. Se cree que los radicales libres responsables del estrés oxidativo impiden la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas y afectan el transporte de glucosa en el tejido muscular y el tejido adiposo ¹. En la actualidad las causas de muerte a nivel nacional atribuibles a la diabetes ocupan el cuarto lugar en Baja California, si consideramos el incremento de la población diabética para el año 2030, la mortalidad por esta causa se incrementará significativamente ^{2,19}. Todas estas complicaciones evidencian la importancia de estudiar diferentes parámetros de algunas enzimas encargadas de analizar la capacidad antioxidante en una población de pacientes con DM tipo 2 en Tijuana Baja California.

El estudiar algunas de las enzimas que evalúan la capacidad antioxidante de la célula, como la glutatión peroxidasa (GPx) responsable de catalizar la oxidación de glutatión por el hidroperóxido de cumeno y el estado de los antioxidantes totales (TAS) para identificar el desorden bioquímico que tienen los pacientes diabéticos, así como diferentes estudios de rutina como: Colesterol total (CT), Triglicéridos (TG), lipoproteína de alta densidad (HDL), y Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), proporcionarán información relevante acerca de la asociación del estrés oxidativo y la presencia de DM.

La DM es una de las enfermedades metabólicas con mayor incremento en la prevalencia a nivel mundial, caracterizada por cifras de hiperglucemia constituyendo una de las principales causas de mortalidad prematura en la población, asociando una morbilidad importante por el daño a diversos aparatos y sistemas del cuerpo humano, además de cambios en el entorno del paciente pudiendo ser familiares, sociales, económicos, psicológicos y/o conductuales que afectan la calidad de vida ^{5,19,20}.

Existen diferentes tipos de DM, todas ellas relacionadas con las alteraciones en el metabolismo de glucosa, ya sea por defecto genético y/o ambiental; uno de los grupos mundialmente reconocidos es la Asociación Americana de Diabetes (ADA), quien propone la siguiente clasificación:

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

TIPO	CARACTERÍSTICAS	CAUSAS
Diabetes Mellitus Tipo1	<ul style="list-style-type: none"> • El cuerpo deja de producir insulina, así que necesita la insulina vía exógena de por vida • Las personas que la presentan generalmente son delgadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Predisposición genética • Destrucción inmunológica de las células beta pancreáticas
Diabetes Mellitus Tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Las personas que la presentan son obesos • Se presenta después de los 30 años • Tiene suficiente insulina tempranamente en la enfermedad pero su cuerpo no puede utilizarla correctamente • No depende de la insulina exógena para sobrevivir, pero sí necesita un control adecuado para controlar su glicemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Predisposición genética • Raza • Edad • Aumento de peso • Inactividad • Alimentación inadecuada
Diabetes Mellitus Gestacional	<ul style="list-style-type: none"> • Se presenta en mujeres durante el embarazo • Desaparece después del parto • Su nivel de glucosa es mayor de lo normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Predisposición genética • Raza • Edad • Aumento de peso • Inactividad • Alimentación inadecuada
Otros tipos específicos	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos genéticos de la función de células β 	<ul style="list-style-type: none"> • Cromosoma 12, • HNF-1^a (MODY3) • Cromosoma 7, glucocinasa (MODY3) • Cromosoma 20, HNF-4^a (MOY1) • Cromosoma 13, factor promotor de insulina-1 (IPF;MOY4)

	<ul style="list-style-type: none"> Defectos genéticos en la acción de la insulina Enfermedades del páncreas exógenos Endocrinopatías Inducida por fármacos o sustancias químicas Infecciones Formas poco frecuentes de 	<ul style="list-style-type: none"> Otros Resistencia a la insulina tipo A Leprechaunismo Síndrome de Rabson-Mendenhall Diabetes lipoatrófica Otros Pancreatitis Trauma/pancreatectomía Neoplasia Otros Acromegalia Síndrome de Cushing Glucagonoma Feocromocitoma Otros Vacor Pentamidina Acido nicotínico Glucocorticoides Hormona tiroidea Tiazidas Otros Rubeola congénita Citomegalovirus Otros síndrome del “hombre rígido” Anticuerpos anti receptores de
--	--	--

	<p>diabetes mediada por inmunidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con la diabetes 	<p>insulina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Down • Síndrome de Klinefelter • Síndrome de Turner • Síndrome de Wolfram • Ataxia de Friedreich • Otros
--	---	--

La hiperglucemia crónica se asocia una morbilidad importante por daño celular, disfunción y falla orgánica, especialmente en cerebro, ojos, riñón, nervios, corazón, vasos sanguíneos y daño en extremidades inferiores ¹⁵.

Son diferentes los factores que originan la DM2, entre ellos la edad, el origen étnico, los antecedentes heredofamiliares, la presencia de genes predisponente para desarrollar la enfermedad, aunados a estilos de vida inadecuados, influenciados por los factores ambientales como el sedentarismo o el estrés, algunos de éstos incluidos en la tabla anterior ^{21,22}.

La DM2 se desarrolla cuando existe alguna alteración en la captación de insulina, resistencia a la misma o ambas, por lo tanto la insulina será insuficiente o el organismo no lo utilizará adecuadamente. Al deterioro de la captación de insulina se le conoce como resistencia a la insulina, este error se produce en las vías de señalización mantenidas a la unión del receptor específico.

Cuando la demanda metabólica requiere insulina y las células beta del páncreas no pueden secretar la suficiente hormona se produce la DM2 ^{2,18}, este error en las células beta puede ser debido a una disfunción secretora, adquirida o a una disminución de las células beta, la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 tienen algún defecto en las células beta para producir o secretar insulina.

Las acciones de la insulina son mediadas por cascadas de señalización intracelular, como la fosforilación inicial del receptor en residuos de tirosina. generando una serie de acontecimientos fosforilación/desfosforilación de cinasas de tirosina y serina/treonina, estas cinasas son las encargadas de transmitir la señal de la insulina para la regulación de eventos metabólicos dentro de la célula ¹.

La insulina realiza sus funciones mediante tres principales vías de señalización:

- Vía de las cinasas activadas por mitógenos, (MAP cinasas, de las siglas en inglés Mitogen Activated Protein).
- Vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa y
- Proteínas reguladoras que permiten en formación del complejo la activación (por fosforilación) de la CB1 ²³.

La resistencia a la insulina se manifiesta por una disminución en el transportador de glucosa (GLUT4) inducido por la insulina en adipocitos y en el músculo esquelético, puede ser causada por mutación o modificación pos

traduccionales en el receptor de insulina ²³. Debido a estos errores, los receptores no captan la insulina y no se abren los canales para que la glucosa entre dentro de la célula, quedándose esta última en torrente sanguíneo, incrementando la glucosa en sangre de manera continua y repetitiva dando lugar a la DM tipo 2 ^{1,15,23,24}.

La diabetes es un reto de salud global ²⁵, en la Encuesta Nacional en Nutrición (ENSANUT 2012), se observó que el diagnóstico de diabetes reportado tanto en hombres como en mujeres, en el grupo de 50 a 59 años aumentó en 19.4% para las mujeres y 19.1% para los hombres. Para el grupo de 60 a 69 años la prevalencia fue mayor para las mujeres en 26.3% vs 24.1% respectivamente y en el grupo de 70 a 79 años la prevalencia fue de 27.4% para las mujeres y 21.5% para los hombres, Tabla 1 ²⁶.

Tabla 1. Porcentaje de adultos que reportan haber recibido un diagnóstico médico de diabetes. México, ENSANUT 2012

*Frecuencia en miles

Grupo de edad (años)	Hombres		Mujeres		Total	
	Frecuencia*	%	Frecuencia*	%	Frecuencia*	%
20 a 29	53.9	0.6	102.7	1.1	156.6	0.8
30 a 39	186.2	2.5	284.8	3.1	470.9	2.9
40 a 49	533.1	8.4	658.6	9.4	1191.7	8.9
50 a 59	945.7	19.1	1038.0	19.4	1983.6	19.2
60 a 69	635.4	24.1	787.2	26.3	1422.6	25.3
70 a 79	345.3	21.5	502.3	27.4	847.6	24.7
80 y mas	143.3	18.9	190.2	20.8	333.5	19.9
Total	2842.8	8.6	3563.7	9.7	6406.6	9.2

Con respecto a la proporción de adultos con diagnóstico médico previo de diabetes por entidad federativa, se observó que las prevalencias más altas se identificaron en el Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Estado de México, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí con un 10.2-12.3 % seguidos de Baja California, Coahuila, Zacatecas, Colima y Tabasco con un 9.3-10.1 % ²⁶ Figura 2.

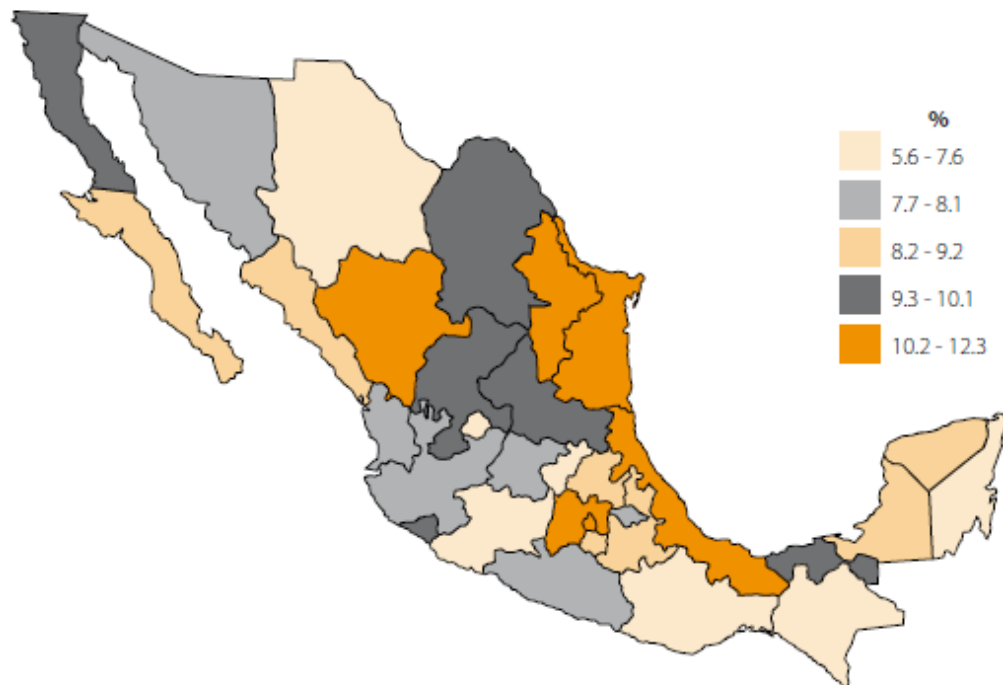


Figura 2. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo según entidad federativa. México, ENSANUT 2012.

Según la encuesta ENSANUT 2012, del total de la población de 20 años o más con diagnóstico previo de diabetes, se realizó determinación de hemoglobina

glicosilada en el 9.6% en los últimos 12 meses, correspondiendo a 10% en mujeres y 9.1% en hombres.

El porcentaje de realización de la prueba más bajo en mujeres fue para el grupo de 80 años o más (6.0%) y el más alto para el de 30 a 39 años (11.4%), en tanto que para los hombres el más bajo fue para los de 20 a 29 años (5.2%) y el más alto para los de 80 o más años (20%) ²⁶ Tabla 2.

Tabla 2. Proporción de la población de 20 años o más con diagnóstico previo de diabetes que se realizó la determinación de hemoglobina glicosilada en los últimos 12 meses. México, ENSANUT 2012.

*Frecuencia en miles

Grupo de edad (años)	Hombres		Mujeres		Total	
	Frecuencia*	%	Frecuencia*	%	Frecuencia*	%
20 a 29	2.8	5.2	9.8	9.5	12.6	8
30 a 39	19.8	10.7	32.3	11.4	52.2	11.1
40 a 49	42.0	7.9	70.9	10.8	112.8	9.5
50 a 59	89.2	9.4	104.0	10.0	193.3	9.7
60 a 69	40.8	6.4	78.7	10.0	119.4	8.4
70 a 79	35.2	10.2	49.0	9.8	84.2	9.9
80 y mas	28.6	20.0	11.5	6.0	40.1	12
Total	258.4	9.1	356.2	10.0	614.6	9.6

Además la ENSANUT 2012, documentó que el 63.2% de los diabéticos reportó cumplir con la periodicidad de consultas médicas, donde se realizaron detecciones de colesterol y triglicéridos al 70.6% de la población estudiada, el 44.1% refirió registro de presión arterial al menos una vez al mes. Sin embargo, se detectaron desviaciones importantes en el cumplimiento de la norma de

atención médica: ya que solo un bajo porcentaje de los diabéticos reportó tener una vigilancia estricta del control metabólico, a través de la determinación de glucosa en sangre (21.7%) o de HbA1c (7.7%) ²⁷, Tabla 3.

Tabla 3. Proporción de diabéticos adultos con cumplimiento en los indicadores de calidad de la atención. México, ENSANUT 2012^a

Año	Proporción de cumplimiento por año		
	2000 ^B	2006	2012
Total de diabéticos en encuesta	2965	2965	4483
Indicadores de calidad en el proceso de atención			
Control adecuado			
Consultas médicas (4 a 12 al año)	-	58.8	63.2
Determinación de HbA1C (2 o más veces al año)	0.6	3.7	7.7
Determinación de glucemia, si no se cuenta con HbA1C (4 o más veces al año)	27	35.3	21.7
Detección temprana de factores de riesgo cardiovascular		-	
Determinación de colesterol y triglicéridos (1 vez al año)	-	-	70.6
Toma de presión arterial (al menos 1 vez al mes) en HTA ²	9.4	29.0	44.1
Prevención de complicaciones (una vez al año)			
Detección de daño renal (microalbuminuria):	35.6	30.3	39.3
EGO o tira reactiva en orina			
Revisión oftalmológica	-	12.3	8.6
Revisión de pies	-	9.4	14.7
Tratamiento no farmacológico adecuado		-	
Indicación de plan de alimentación y ejercicio	3.3	3.7	6.8
Indicación de disminución de consumo de sal en HTA	0.9	4.6	3.6
Indicación de disminuir la ingesta de grasa o colesterol en los alimentos en pacientes con dislipidemia	-	7.6	5.8
Tratamiento farmacológico adecuado		-	
Uso de insulina diaria cuando sí utilizaron insulina	-	96.6	93.8
Indicación de estatinas en pacientes de 40 años y más con dislipidemias	-	16.1	21.6
Indicador de calidad en resultado ³			
Niveles de HbA1C(%) en el total de diabéticos adultos, mediana	-	11.4	9.0
Reducción de HbA1C (5) 2006-2012		2.4	
Buen control metabólico			
Porcentaje del total de diabéticos adultos con nivel de HbA1C < 7%	-	3.0	25.4

La revisión oftalmológica fue referida únicamente por el 8.6% de los pacientes y la revisión de los pies por el 14.7%; siendo que los valores recomendados para dichas revisiones debe ser en el 100% de los pacientes.

Por lo que se refiere a las complicaciones más frecuentes relacionadas con la diabetes, del total de individuos que reportan diagnóstico previo, 47.6% (tres millones) reportaron disminución de la agudeza visual, 38% (2.4 millones) ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en los pies, 13.9% (889 mil) daños en la retina. Por la gravedad de la enfermedad, el 2% (128 mil) reportó haber sufrido alguna amputación, 1.4% (89 mil) estar en diálisis, 2.8% (182 mil) haber tenido algún evento isquémico tipo infarto. Del total de 89 mil individuos que reportaron diálisis, 21 mil son afiliados al Seguro Popular de la Secretaría de Salud (SPSS), 43 mil derechohabientes del IMSS, y 15.8 mil de otras instituciones de seguridad social ²⁷ Figura 3.

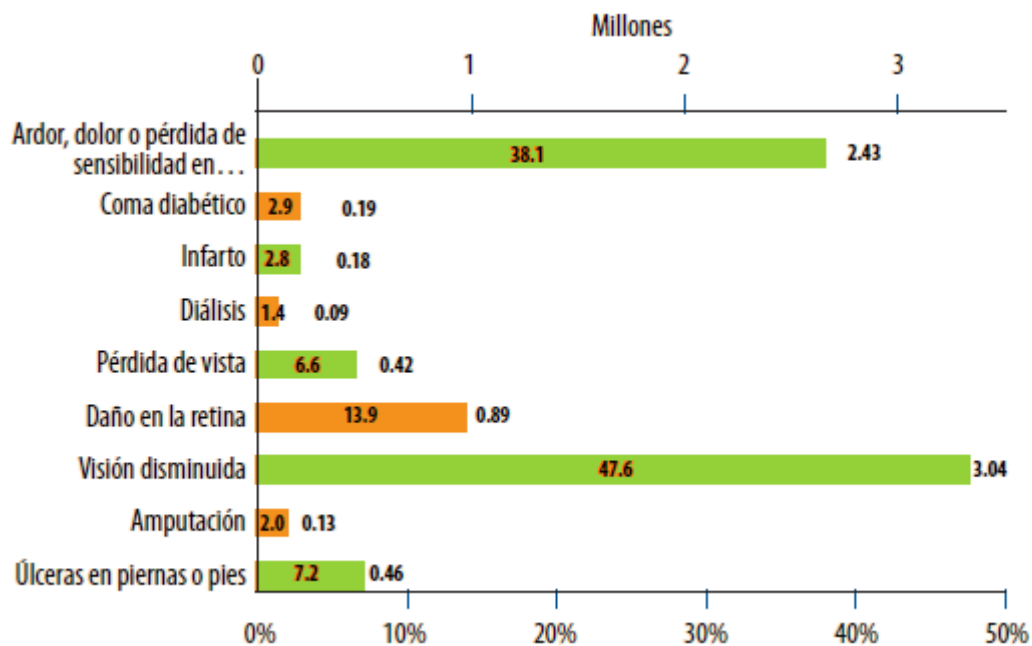


Figura 3. Complicaciones reportadas por diabéticos. México, ENSANUT 2012

Todas las enfermedades son importantes, pero la diabetes y sus principales factores de riesgo se han constituido como una verdadera emergencia de salud pública que requiere una política de estado ²⁵, la problemática actual nacional y estatal en la que nos encontramos requiere la creación de programas para atender este importante reto de salud pública, así como la definición de indicadores claros para medir avances y resultados en salud.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM es una enfermedad caracterizada por alteraciones en el metabolismo de glucosa ocasionado aumento de los niveles de ésta en sangre, debido a defectos celulares en la producción de la insulina, inhibición de la producción de la hormona, alteraciones en los receptores de insulina o todos ellos entre otros ^{5,16}. A nivel mundial se estima que la proporción de la población adulta con diabetes para el año 2030, aumentará 69 % ¹⁶. El aumento de glucosa también eleva el nivel de estrés oxidativo, lo que va a aumentar el desarrollo de complicaciones de la enfermedad.

El control inadecuado de la glucosa contribuye en la formación de los radicales libres ^{2,15,18,28}, el incremento de éstos favorece alteraciones celulares que están directamente relacionadas con un incremento en la morbilidad y esto con la mortalidad atribuible a la enfermedad.

En el metabolismo celular de un paciente aparentemente sano, en el que participa el oxígeno normalmente se liberan moléculas reactivas, las cuales se le llaman especies reactivas de oxígeno (ERO), cuando participa el nitrógeno se forman las denominadas especies reactivas de nitrógeno (ERN) ^{1,15,17,29-31}.

Los principales tipos de radicales libres:

- ERO,
- ERN.

Las ERO son moléculas reactivas, las principales son:

- Anión superóxido $O_2^{\cdot-}$
- Peróxido de Hidrogeno H_2O_2
- Radical hidroxilo (OH^{\cdot})
- Radical peroxilo (ROO^{\cdot})
- Óxido nítrico (NO)
- Dióxido de nitrógeno (NO_2^{\cdot})

Anión superóxido $O_2^{\cdot-}$

El anión superóxido este es un radical libre cargado su participación biológica es en la lesión de tejidos por la radiación. Este es un intermediario normal en procesos biológicos, como en la oxidación de xantina a ácido úrico, en la autoxidación de quinonas reducidas, catecolaminas y tioles. También se producen de manera natural en la cadena respiratoria mitocondrial.

Peróxido de Hidrogeno H₂O₂

Se origina a partir de dos electrones del oxígeno, formado a partir del radical O₂⁻ por dismutación, o directamente del O₂. Su toxicidad es importante ya que atraviesa fácilmente las membranas. Varias enzimas producen peróxido de hidrogeno a partir de oxígeno. También se puede producir por la autooxidación del ácido ascórbico catalizada por el cobre. El H₂O₂ participa en la regulación de la transducción de la señal de expresión de genes a través de NF- κ B y AP-1.

Radical hidroxilo (OH[•])

Se forma por la interacción del peróxido de hidrógeno con el anión superóxido. También se origina *in vivo* como consecuencia de radiaciones de alta energía como los rayos X y rayos γ ya que estos provocan una ruptura homolítica del agua corporal. Este radical es el más potente y es capaz de reaccionar con todas las moléculas que se encuentran a su alcance.

Radical peroxilo (ROO[•])

Se origina a partir de hidroperóxidos orgánicos.

Óxido nítrico (NO)

Se forma a partir de la enzima óxido nítrico sintasa que cataliza la conversión de L-arginina a L-citrulina dando como subproducto NO. Su participación biológica es en la regulación del flujo sanguíneo, es inhibidor de la agregación

plaquetaria y neurotransmisor. El cerebro es el órgano que refleja mayor actividad óxido nítrico sintasa, también reacciona con ácidos nucleicos y da origen a mutaciones y rupturas de ADN. Además tiene acción antiinflamatoria pero a su vez tiene capacidad de promover la disfunción celular y tisular a través de un efecto pro inflamatorio.

Dióxido de nitrógeno (NO₂)

Se produce a partir de la oxidación del NO atmosférico, participa en la cadena de peroxidación lipídica.

¿En dónde se originan las especies reactivas de oxígeno? (ERO)

Cuando se existe sobreproducción de ERO en la hiperglucemia crónica, la actividad de las enzimas es insuficiente, lo que conduce a más formación de ERO y ERN (Especies reactivas de Nitrógeno) y activación de vías de estrés oxidativo ^{1,2}. Al momento de generarse un elevado nivel o la falta de eliminación de ERO se genera el estrés oxidativo y esto genera daño celular ya sea a nivel de DNA, daños en la producción de los ácidos grasos, disfunción fisiológica, muerte celular, envejecimiento y contribuye en algunas patologías como diabetes en el organismo; estas especies pueden sufrir procesos de oxidación o reducción ^{1,29} ; provienen de dos fuentes: exógenas y endógenas.

- **Exógenas**

Principalmente se debe a la exposición de rayos X, γ , luz ultravioleta, humo de cigarro, ozono, metales pesados, hidrocarburos, tabaco, alcohol así como el ejercicio excesivo. Aunque también se pueden originar por medicamentos como adriamicina, bleomicina y daunorrubicina.

- **Endógenas**

Una de las principales fuentes endógenas es la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Otra fuente es la fagocitosis ya que los neutrófilos y los macrófagos al encontrarse con un antígeno aumentan el consumo de oxígeno a esto se le conoce como explosión respiratoria y origina abundantes ERO con poder bactericida ².

Antioxidantes

Como en inmunología existen los anticuerpos para combatir a los antígenos; en la bioquímica tenemos a los antioxidantes para combatir a los radicales libres.

Algunas de sus funciones principales es disminuir las concentraciones de oxidación, evitar la iniciación de la reacción en cadena al detener los primeros radicales libres que se formen y de esta manera detener la propagación y el aumento de estos, uniéndose a iones metálicos para evitar la formación de especies reactivas y transformar los peróxidos en productos menos reactivos ³².

Los antioxidantes son sustancias que retrasen o inhiben la oxidación, actualmente se conocen tres tipos principales:

1. **Primarios:** Se encargan de prevenir la formación de nuevos radicales libres, convirtiéndolos en moléculas perjudiciales antes de que puedan reaccionar o evitando la formación de RL a partir de otras moléculas. Ejemplo: La superóxido dismutasa (SOD) que convierte el $O_2^{\bullet-}$ en peróxido de hidrogeno. H_2O_2 . Enzima glutatión peroxidasa (GPx), que convierte H_2O_2 y los peróxidos lipídicos en moléculas inofensivas antes de que formen radicales libre. Catalasas, Glutatión reductasa, Glutatión S transferasa y proteínas que se unen a metales como ferritina, transferrina y ceruloplasmina que limitan la formación de hierro necesario para formar el radical OH^{\bullet} Figura 4.
2. **Secundarios:** capturan los radicales libres, evitando la reacción en cadena y haciéndolas menos reactivas. Ejemplo: vitamina E o α tocoferol, vitamina C o ácido ascórbico, β -caroteno, ácido úrico, bilirrubina, albumina, ubiquinol-10 y metionina ^{1,3,15,18,32,33}
3. **Terciarios:** Reparar las biomoléculas dañadas por los radicales libres. Ejemplo: Enzimas reparadoras de ADN y metionina sulfóxido reductasa.

La actividad de la superóxido dismutasa (SOD)

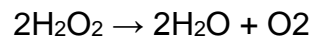
La superóxido dismutasa es una enzima la cual representa la primera línea de defensa ante el estrés oxidativo; cataliza la conversión del radical anión

superóxido en peróxido de hidrogeno y oxigeno esto lo hace mediante la siguiente ecuación: $O_2^{\bullet -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O^2$

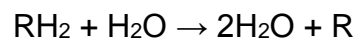
La actividad SOD está implicada como defensa esencial frente a la toxicidad del oxígeno. Cualquier célula que utilice el oxígeno tiene la capacidad de producir anión superóxido y por tanto, debe de contener alguna forma de superóxido dismutasa.

Actividad catalasa

Las catalasas también defienden del estrés oxidativo, estas catalizan el peróxido de hidrogeno, transformándolo en agua y oxigeno:



Algunas catalasas tienen además actividad peroxidasas, un donador orgánico de electrones, o a veces un ion hialuro, es empleado en la reducción de peróxido de hidrogeno:



Las actividades superóxido dismutasa y catalasa protegen no solo de forma directa eliminando aniones superóxido de hidrogeno, respectivamente sino que también impiden la formación del radical hidroxilo OH; la especie reactiva derivada del oxígeno con mayor poder oxidante.

Actividad Glutación peroxidasa (Gpx)

Esta es una selenoproteína y en el caso de la célula animal de encuentra en la matriz mitocondrial y en el citosol. Esta cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno en presencia de glutatión en agua y alcohol.

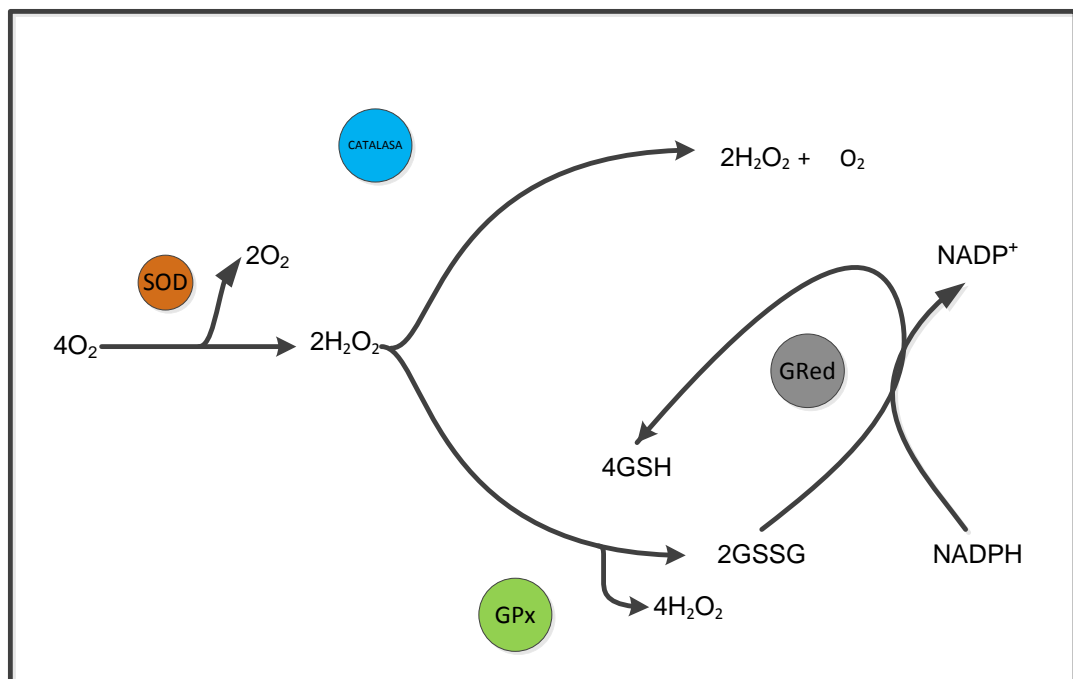


Figura. 4 Especies Reactivas del Oxígeno contra antioxidantes³¹

Entre los mecanismos de estrés oxidativo en la diabetes se encuentran productos avanzados de glicosilación, la actividad de la vía de los polioles, la inactivación de las enzimas antioxidantes, de la oxidación de las LDL, por la vía de hexosaminas, y descontrol en el metabolismo del óxido nítrico. Como ya se

ha visto antes en los pacientes diabéticos la capacidad antioxidante se ve disminuida.

A nivel mundial se predice que la población adulta con diabetes aumentará 69 % para el año 2030, para ese mismo año, México tendrá 6 130 000 personas enfermas de diabetes ^{2,19}, y en ese contexto Baja California ocupa el cuarto lugar en defunciones asociadas a esta enfermedad, es por esto que como investigadores se requiere hacer algo que marque una diferencia en el estilo de vida que lleva la población.

3. JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de cifras de hiperglucemia acompañadas, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos ^{1,22}. Las complicaciones que se producen en los pacientes diabéticos constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países en desarrollo. A este conjunto de alteraciones, que la diabetes origina a largo plazo, y que se deben a una hiperglucemia mantenida en el tiempo, se les ha dado el nombre de síndrome diabético tardío.

El origen y la etiología de la DM pueden ser muy diversos, produciendo alteraciones en la secreción de insulina, provocando cambios en la sensibilidad a la acción de la hormona, o de ambas ^{2,34}. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada con daño, disfunción y falla celular a largo plazo en la fisiopatología de varios órganos, especialmente cerebro, ojos, riñones, nervios, corazón, vasos sanguíneos y extremidades inferiores ^{11,13,35-37}.

En los pacientes que padecen de DM2 se producen cambios en los indicadores bioquímicos que conllevan a la presencia de radicales libres: disminuyendo las concentraciones plasmáticas de antioxidantes (conocido como estrés oxidativo), e incrementando la concentración sanguínea de sustancias reactivas al ácido

tiobarbitúrico (TBARS), que son productos de la peroxidación lipídica, por lo tanto se incrementa la susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación, provocando una menor capacidad antioxidante total del plasma ^{22,28}. El estrés oxidativo es un estado que se caracteriza por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad antioxidante de las células ². En el paso a la vida oxigenada las células se dotan de sistemas antioxidantes que pueden ser enzimáticos y no enzimáticos, involucrando mecanismos algunas veces complejos, en los que participan biomoléculas que generalmente poseen menor peso molecular que las enzimas.

La producción de especies reactivas del oxígeno se produce constantemente en la mitocondria, entre el 2 al 5 % del oxígeno que entra en la cadena respiratoria se reduce de forma univalente para dar formación al radical superóxido ^{2,15}. Las sustancias que participan en las reacciones de los sistemas de defensa antioxidante se inactivan o deterioran en determinadas situaciones como cuando existe error en la cadena transportadora de electrones, por alguna enfermedad crónica o transitoria que provoca incrementos sustanciales en la producción de oxidantes y pro-oxidantes; la implicación del estrés oxidativo en diversas patologías como la DM2 ha sido estudiada por numerosos investigadores ^{1,3,11,13,30,34,37,38}.

En nuestro organismo existen varias reacciones químicas de las que dependemos para la obtención de energía, algunas de ellas son dependientes de oxígeno ¹⁵, éste es el principal aceptor de electrones por lo tanto necesitamos del oxígeno para sobrevivir. Cuando existe una reducción del oxígeno se generan moléculas llamadas radicales libres ^{2,10}, caracterizadas por tener uno o más electrones desapareados químicamente ¹⁻⁶. Por su capacidad altamente reactiva los radicales libres buscan electrones de otras moléculas para aparearse, convirtiendo a estas últimas en radicales libres que llevan a cabo una cascada de reacciones químicas y así causan un daño o muerte celular en el organismo ³¹. Cuando se lleva a cabo un desequilibrio entre la producción de pro-oxidantes generados del metabolismo celular y antioxidantes generados por la defensa celular, se produce una pérdida óxido-reducción, llamada **estrés oxidativo** ^{1,3,6,8-11,13,29,30,34}.

El incremento de estrés oxidativo aumenta las probabilidades de contraer enfermedades crónicas degenerativas como: alteraciones cardiovasculares, envejecimiento prematuro, enfermedades hepáticas, Alzheimer, cáncer y DM2 entre otras ^{1,11-13,17,33,34,39}.

México ocupa el primer lugar en obesidad a nivel mundial y esto conlleva a padecer problemas de hipertensión e hiperlipidemias aunados a DM2 ^{20,40}, éstas evidencian la importancia de estudiar los parámetros bioquímicos y

enzimáticos de sustancias encargadas de medir la capacidad antioxidante en una población diabética tipo 2 en Tijuana Baja California.

Para el 2010 Baja California registra el cuarto lugar a nivel nacional en defunciones atribuibles a causa directa de DM2 o sus complicaciones; las estimaciones de pacientes diabéticos en México para el 2030 se incrementarán significativamente, ^{2,19}. La DM2 es una enfermedad crónico degenerativa, con repercusiones importantes en salud pública a nivel mundial, se registra una elevada tasa de mortalidad, atribuible a los diversos estilos de vida, entre los que se señalan los consumos de alimentos inadecuados para un buen control metabólico, generando por un lado el control inadecuado desde el punto de vista metabólico y por otro lado la producción de radicales libres, con las repercusiones manifiestas en párrafos anteriores. Incrementando las complicaciones de cada paciente, repercutiendo en un costo elevado en relación a su control; para el año 2017, se calcula que la obesidad y su complicaciones tendrán un impacto económico para México, con un costo aproximado de 70,000 y 101,000 millones de pesos, equivalentes a 5.4 a 7.7 billones de dólares ⁴¹; por lo que se plantea la realización del presente estudio, para determinar y analizar la capacidad antioxidante que presentan los pacientes diabéticos y que repercute en tanto en su control como en la morbilidad asociada.

4. HIPÓTESIS

No existe hipótesis de estudio al ser una investigación descriptiva.

5. OBJETIVOS

1. Analizar parámetros bioquímicos en pacientes diabéticos de la Unidad de Especialidades Médicas (UNEME) del Hospital General de Tijuana Baja California.
2. Medir la actividad enzimática de antioxidantes en una población de pacientes diabéticos de la UNEME del Hospital General de Tijuana Baja California.
3. Analizar la relación existente entre capacidad antioxidante y el control metabólico, la edad y el tiempo de evolución de la diabetes.

6. METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Es un estudio descriptivo, la secuencia es transversal, llevado a cabo en la UNEME del Hospital General de Tijuana de la Secretaría de Salud, en el programa de clínica de diabetes de la misma institución, en vinculación con la Facultad de Medicina y Psicología de la Universidad Autónoma de Baja California, en el periodo comprendido entre los meses de Marzo a Mayo del 2013.

Población de estudio

Se incluyeron adultos diabéticos de ambos sexos con edades mayores a los 20 años, todos ellos controlados por el servicio antes mencionado (UNEME del Hospital General Tijuana de la Secretaría de Salud).

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico previo mínimo de un mes con DM2.
- Con una edad mayor a los 20 años.
- De ambos sexos.
- Pacientes asignados a la Clínica de Diabetes de la UNEME.
- Bajo control medicamentoso con hipoglucemiantes orales, insulina o ambos.

- Con consentimiento informado.
- Sin complicaciones aparentes.

Criterios de exclusión

- Niños.
- Mujeres embarazadas.
- Adultos que no tengan diagnóstico de DM2.
- Portadores a alguna complicación como ceguera, glaucoma, retinopatía, pie diabético, nefropatía, evento cerebro vascular o infarto al miocardio.

Muestra

Se realizó muestreo por conveniencia, seleccionando una población de 185 pacientes con DM2 que reunieron los criterios de inclusión, a todos ellos se solicitó su consentimiento informado (Anexo 1).

Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue turnado al comité de Bioética de la Facultad de Medicina y Psicología de la UABC, así como al del Hospital General Tijuana, quienes dieron su visto bueno y aprobación para la realización del estudio (Anexo 2). A los pacientes se les explicó las características de la investigación y se adquirió el consentimiento informado.

Variables: Se consideraron dos tipos dependientes e independientes.

Variables Independientes

- Edad
- Sexo
- IMC
- Tiempo de evolución de la diabetes
- Glucosa en ayunas
- Hemoglobina glicosilada A1c
- Perfil lipídico (CT, TG, HDL col y LDL col)

Variables dependientes

- Glutación Peroxidasa
- Estado de los antioxidantes totales

Descripción de procedimiento:

1. Se les explicó a los pacientes seleccionados en qué consistía el estudio, solicitando firmar el consentimiento informado (Anexo 1).
2. A todos ellos se aplicó un cuestionario para conocer de sus antecedentes familiares, patológicos, no patológicos, residencia en la ciudad, hábitos alimentarios, tabaquismo, consumo de alcohol, adicción a sustancias psicotrópicas, realización de actividad física entre otros (Anexo 3).

3. A través de la somatometría se registró su peso, talla y circunferencia abdominal; para el registro del peso corporal y medición de su altura, se utilizó una báscula Health O Meter con altímetro, colocando la báscula en una superficie firme con una estimación de error de ± 100 gramos. Se le registró la talla al sujeto sin zapatos, frente al investigador, colocando la parte superior del altímetro sobre el plano coronal de su cabeza, el sujeto debería mantener su vista hacia el horizonte, estimando un margen de error de ± 2 centímetros, con los datos obtenidos se calculó el Índice de Masa Corporal a través de la fórmula de Quetelet:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Talla (m}^2\text{)}}$$

4. Para el registro de la tensión arterial siguiendo el procedimiento estándar se utilizó un esfigmomanómetro convencional y estetoscopio, colocando al sujeto sentado y con al menos cinco minutos previos de reposo, descansando su brazo sobre una superficie firme, una vez registrada la tensión arterial se le indicaron quince minutos de reposo para medir la presión arterial nuevamente, de la forma antes mencionada y calcular la presión media.

5. Se solicitó la presencia del paciente un día determinado en ayuno para la extracción de muestra de sangre para realizar estudios de laboratorio, con la finalidad de determinar perfil lipídico que incluyó la determinación de colesterol total, triglicéridos, la determinación de lipoproteína de alta densidad denominada HDL, y la lipoproteína de baja densidad denominada LDL, además glucosa total, así como la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c). También se determinó la concentración de la enzima glutatión peroxidasa, así como el estado de los antioxidantes totales.
6. Con los datos obtenidos de los estudios bioquímicos y antropométricos, se procedió a realizar el análisis estadístico descriptivo mediante la captura de los datos en el software del programa SPSS statistics 17.0, determinando media, moda, mediana, desviación estándar, máximos y mínimos.
7. Con los datos obtenidos se diseñaron gráficos y tablas porcentuales, con la finalidad de analizar los resultados, determinar conclusiones y elaborar las recomendaciones al grupo de estudio.

Apoyo técnico

- Báscula Health O Meter.
- Esfigmomanómetro.
- Estetoscopio.

- Papel blanco.
- Lápices.
- Calculadora.
- Computadora personal con procesador de palabras Word y hoja de cálculo Excel.
- Impresora.
- Equipo automatizado modelo Cobas 111 marca Roche.
- Centrífuga.
- Espectrofotómetro modelo GENESYS 5 marca Thermo electron

Procedimiento

Se analizaron 185 muestras de pacientes diabéticos a las cuales se les determinó glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol, la enzima glutatión peroxidasa (GPx) y el estado de los antioxidantes totales TAS.

Determinación de glucosa: Los primeros métodos para la determinación de glucosa utilizaron glucosa oxidasa para catalizar la oxidación de glucosa a peróxido de hidrogeno y ácido glucónico. El peróxido de hidrógeno que se forma se mide por la oxidación de un cromógeno, Trinde modificó la técnica de

Emerson⁴² para desarrollar un sistema de peroxidasa fenolaminofenazona eficiente para la cuantificación de peróxido de hidrogeno con la formación de un color rojo de quinoneimina.

Para este estudio se recolectó muestra sanguínea que se depositó en un tubo de tapón amarillo sin anticoagulante, una vez coagulada la muestra se centrifugó y se utilizaron 200 uL de suero, se analizaron en el equipo automatizado modelo Cobas 111 marca Roche de origen Alemán.

Se leyeron absorbancias a una longitud de onda de 500 nm a una temperatura de 37°C.

Cuantificación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c): La determinación de HbA1c proporciona un resultado muy valioso en cuanto a los niveles de glucosa del paciente, relacionados con control de su enfermedad ya que a través de la oxidación de los eritrocitos se puede determinar el cumplimiento o no en relación al manejo de la enfermedad.

Su principio básico es el siguiente: la hemoglobina es una proteína que se encuentra dentro de los glóbulos rojos de la sangre y de lo que se ocupa es del transporte de oxígeno, el cual lo toma a nivel pulmonar y por esta vía lo lleva de los pulmones a todas las células del organismo. Pero esta afinidad no es precisamente nada más con el oxígeno, la glucosa se une también a la fracción de la hemoglobina sin la acción de insulina⁴³.

Con relación a la cuantificación de HbA1c nos indicará que la glucosa se encontraba en niveles, adecuados o elevados en sangre, por la deficiencia de insulina o por la incapacidad de esta para poderla llevar a las células (resistencia a la insulina). Esa glucosa en exceso entra a los glóbulos rojos y se une con moléculas de hemoglobina, glicosilándola.

En sentido de proporción, a mayor glucosa, mayor hemoglobina glicosilada, aunque la hemoglobina glicosilada tiene varias fracciones HbA1a, HbA1b, y Hb1Ac, siendo ésta última la más estable, ya que tiene una unión con la glucosa más específica. La vida media de los glóbulos rojos es aproximadamente de 120 días. Por lo que esta medición nos expresa el nivel de glucosa en promedio de los últimos dos a tres meses, por lo que es un parámetro aceptable para predecir el control de un paciente.

Para esta prueba se utilizaron cuatro ml de sangre total recolectada en un tubo con EDTA (Ácido etilendiaminotetraácetico), se analizó mediante el método inmunoensayo turbidimétrico de inhibición para sangre total en el equipo automatizado modelo Cobas 111 marca Roche de origen Alemán.

Cuantificación del Colesterol total: Se recolectó sangre venosa en un tubo de tapón amarillo sin anticoagulante, se centrifugó durante 10 minutos a 3000 rpm, utilizando el procedimiento enzimático que iniciaron Flegg y Richmond en la década de los años 70.

Los investigadores Allain y Roschland determinan colesterol esterasa y oxidasa en un solo reactivo para determinar colesterol total en suero, en el presente estudio se utilizó el reactivo Quinoneimina que proporciona un color rojo y es proporcional al colesterol total de la muestra⁴⁴. La muestra se recolecto en un tubo de tapón dorado sin anticoagulante, se centrifugo por diez minutos y se obtuvieron absorbancias a una longitud de onda a 520 nm, se analizaron en el equipo automatizado modelo Cobas 111 marca Roche de origen Alemán.

Cuantificación del Colesterol HDL: Se recolectó sangre venosa en un tubo de tapón amarillo sin anticoagulante, se centrifugó durante diez minutos a 3000 rpm, para la prueba de colesterol HDL se aplicó un método homogéneo para medir directamente los niveles de HDL-C en suero. Se utilizaron dos reactivos, el primero conteniendo α -ciclodextrina y sulfato de dextrano para estabilizar LDL, VLDL y los quilomicrones; el segundo conteniendo partículas de polietilenglicol (PEG) el cual modifica enzimas que reaccionan selectivamente con el colesterol presente en el HDL⁴⁵. Por consiguiente, sólo el colesterol HDL es el colesterol sujeto a medición. La muestra se recolecto en un tubo de tapón amarillo sin anticoagulante, se centrifugó a 3,000 rpm durante diez minutos. Se obtuvieron las absorbancias a una longitud de onda de 520 nm a 37°C, se analizaron en equipo automatizado en modelo Cobas 111 marca Roche de origen Alemán.

Cuantificación del Colesterol LDL: Esta se calculó mediante la fórmula de Friedewald⁴⁶ que nos permite averiguar la fracción LDLcolesterol (LDLc), si conocemos el colesterol total (CT), el HDLcolesterol (HDLc) y los triglicéridos (TG).

El cálculo matemático se realizó con la siguiente fórmula:

$$\text{LDLc} = \text{CT} - (\text{HDLc} + \text{TG}/5) \text{ mg/dl}$$

Cuantificación de los Triglicéridos: Los Triglicéridos se determinan por métodos que liberan glicerol por hidrólisis enzimática o por un álcali con la combinación enzimática de lipasa⁴⁷.

Para este estudio se hidrolizaron los triglicéridos utilizando la combinación proteolítica y lipasa, para medir la liberación del glicerol y así completar la reacción enzimática. Se recolectó sangre venosa en un tubo de tapón amarillo sin anticoagulante, se centrifugó durante diez minutos a 3000 rpm se analizaron en el equipo automatizado modelo Cobas 111 marca Roche de origen Alemán.

Cuantificación de glutatión peroxidasa GPx: La GPX cataliza la oxidación del glutatión por el hidroperóxido de cumeno. El glutatión oxidado en presencia de glutatión reductasa y NADPH es convertido en su forma reducida con una oxidación concomitante de NADPH en NADP⁺⁴⁸. Se utilizó sangre heparinizada y se diluyó en un volumen del reactivo de Drabkin con 4 volúmenes de agua

bidestilada y se protegió de la luz. Se analizaron en un espectrofotómetro modelo GENESYS 5 marca Thermo electron de origen USA a una longitud de onda de 340 nm a 37°C, se hizo la siguiente mezcla 0.05 mL de muestra más 2.5 ml de reactivo más 0.10 mL de cumeno a los 60 segundos de incubación se obtuvo la absorbancia 1 a los siguientes 60 segundos se obtuvo la absorbancia 2 y a los siguientes 60 segundos se obtuvo la absorbancia 3.

Cuantificación del estado de los antioxidantes totales: Se utilizó suero. Se analizó en un espectrofotómetro modelo GENESYS 5 marca Thermo electron de origen USA a una longitud de onda de 600 nm a 37°C. Se hizo una mezcla de 20uL de muestra con 1 mL de cromógeno, se obtuvo una lectura, posteriormente se le agregó 200 uL del sustrato, se mezcló y a los 180 segundos se obtuvo la segunda lectura⁴⁹.

La ADA manifiesta como referencias los siguientes parámetros en los estudios bioquímicos tabla 4:

Tabla 4. Parámetros de control clínico

	Normal	Adecuado	Admisible	Inadecuado	Unidades
Glucosa en ayunas	< 100	<110	111-125	≥ 126	mg/dl
HbA1c	< 6	<6.5	7-8	>8	%
Colesterol total		<180	200-239	>240	mg/dl
Colesterol HDL		> 40	35-40	<35	mg/dl
Colesterol LDL		<100	100-129	>130	mg/dl
Triglicéridos		<150	151-199	>200	mg/dl
Glutation peroxidasa	4171- 10881				U/l
Estado de antioxidantes totales	1.3 - 1.7				mmol/l

Recursos utilizados

Este trabajo fue apoyado por la 15ª convocatoria interna de apoyo a proyectos de investigación de la Universidad Autónoma de Baja California, registrado con el número 2-2-407-3-004-4-4278, con el nombre de “PERIODONTITIS Y ESTRÉS OXIDATIVO EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”.

7. RESULTADOS

Se estudiaron a 185 pacientes de ambos sexos, mayores de 20 años, 130 correspondieron al sexo femenino (70.3%) y 55 al sexo masculino (29.7%), todos ellos con diagnóstico previo de DM2, bajo manejo farmacológico, con indicaciones de medidas higiénicos dietéticas y actividad física. Figura 5.

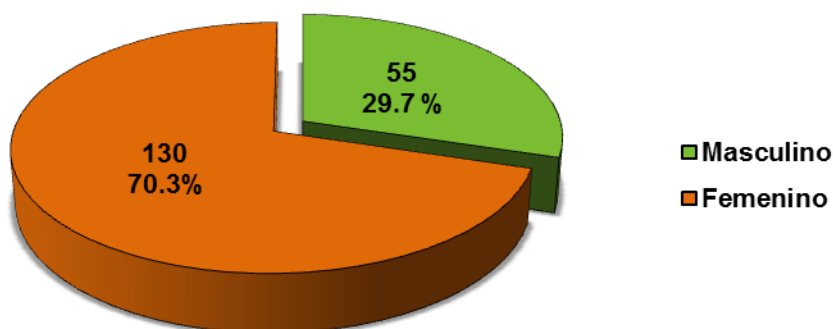


Figura 5. Frecuencia de sexo

Las edades estuvieron comprendidas entre los 24 y los 80 años, con una media de 53.36 años (D.E = 10.7). La edad prevalente fue de 50 a 59 años con una muestra de 60 pacientes, correspondiendo al 32.4% del total, seguido por el grupo de 40 a 49 años con 49 pacientes, que correspondieron al 26.5% de los pacientes estudiados. Figura 6.

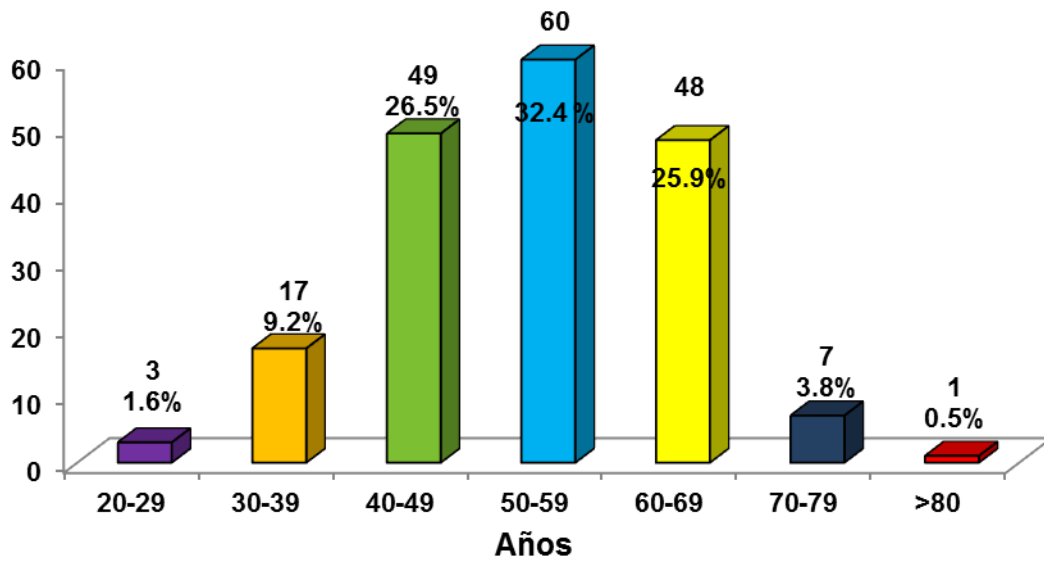


Figura 6. Prevalencia por grupos de edades en años.

Los estudios de laboratorios realizados, mostraron una media en las cifras de glucosa de 165.09 mg/dl (D.E= 93.29). El 51.4% de la muestra presentó cifras de glucosa inferiores a 140 mg/dl, sin embargo en dos pacientes se encontraron cifras de glucosa en ayuno de 50 y 733 mg/dl respectivamente, sin manifestar datos clínicos que justificaran las cifras encontradas. Figura 7.

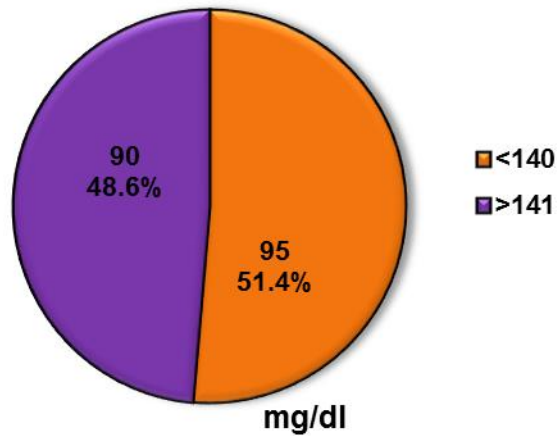


Figura 7. Frecuencia glucosa

Con relación a la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c), las cifras encontradas fueron entre 5.3 y 17.3%, con una media de 7.8% (D.E= 2.2), 78 pacientes (42.2%) se encontraron por arriba de 7.6%, seguidos del grupo de 5.50 a 6.59% que correspondieron a 63 pacientes (34.1%), 37(20%) pacientes se encontraron entre 6.60 y 7.59 % y 7 (3.8%) pacientes con menor a 5.5%

Figura 8.

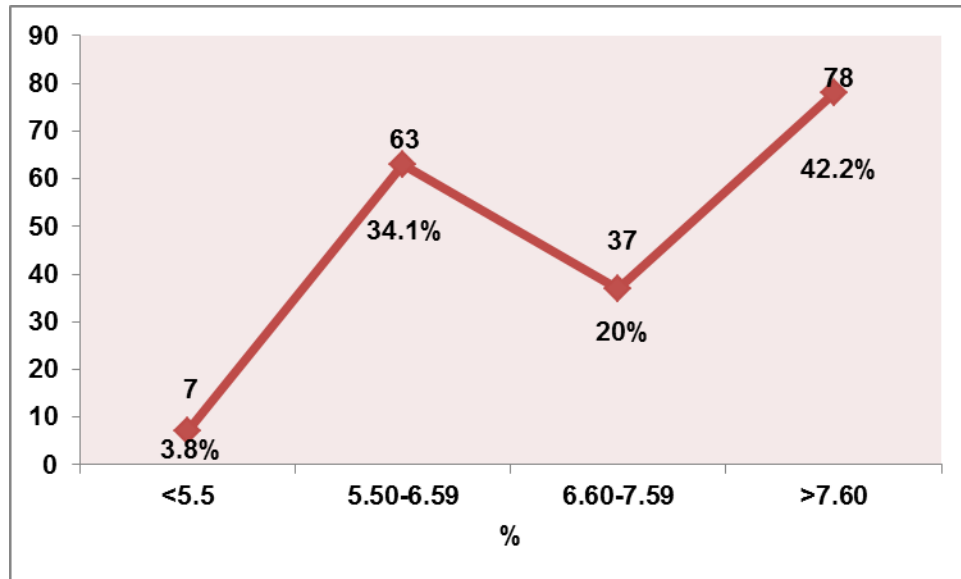


Figura 8. Frecuencia de HbA1c.

Referente a las concentraciones de colesterol total se encontraron entre 105 mg/dl y 338 mg/dl con una media de 180.91 (D.E= 40.2) al agrupar, se encontraron a 104 pacientes con una concentración menor a 180 mg/dl que corresponde a 56.2%, seguidos del grupo de 181-239 mg/dl de 70 pacientes con un 37.8%. Figura 9.

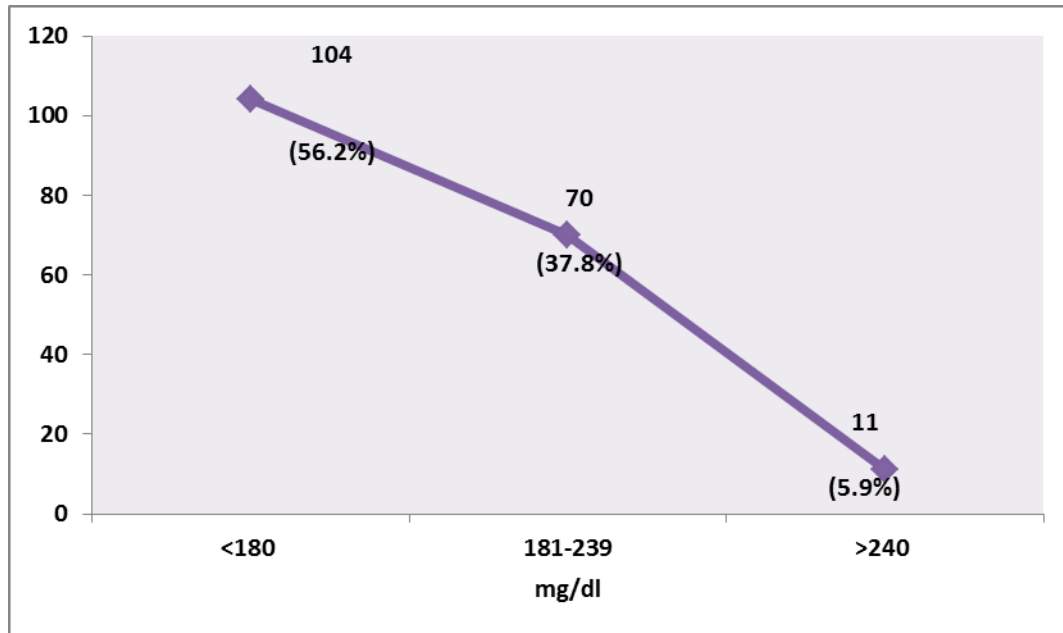


Figura 9. Frecuencia Colesterol total

Las determinaciones en la concentración de triglicéridos oscilaron entre 42 mg/dl y 1065 mg/dl con una media de 169 mg/dl (D.E= 108), en 95 pacientes se observó una concentración menor a 150 mg/dl (51.4%) seguidos de 43 pacientes con 151 a 199 mg/dl (23.2%); finalmente 47 pacientes se encontraron con una concentración mayor a 200 mg/dl (25.4%) Figura 10.

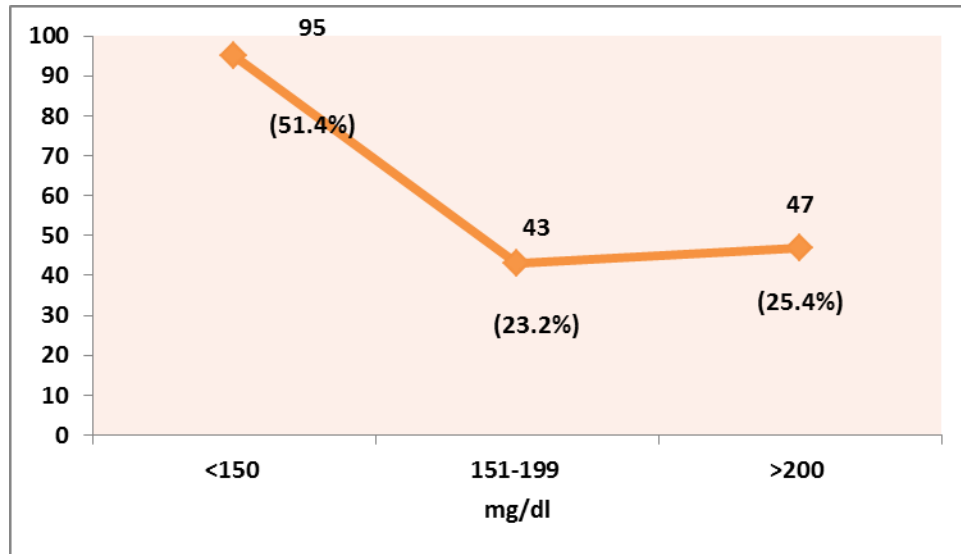


Figura 10. Frecuencia de triglicéridos

Las concentraciones de colesterol HDL, variaron de 21 a 85 mg/dl con una media total de 45.0 (D.E= 10.2) se observaron a 58 pacientes con una concentración menor a 40 mg/dl, a 114 pacientes con concentraciones de 40 a 59 mg/dl y 13 pacientes con una concentración mayor a 60 mg/dl. Figura 11. También se observó el grupo masculino con 44 pacientes con una concentración mayor a 35 mg/dl y 11 con una concentración menor a 35 mg/dl. En el grupo femenino se observaron a 99 pacientes con una concentración mayor a 40 mg/dl y a 31 pacientes con concentraciones menores a 40 mg/dl. Figura 12.

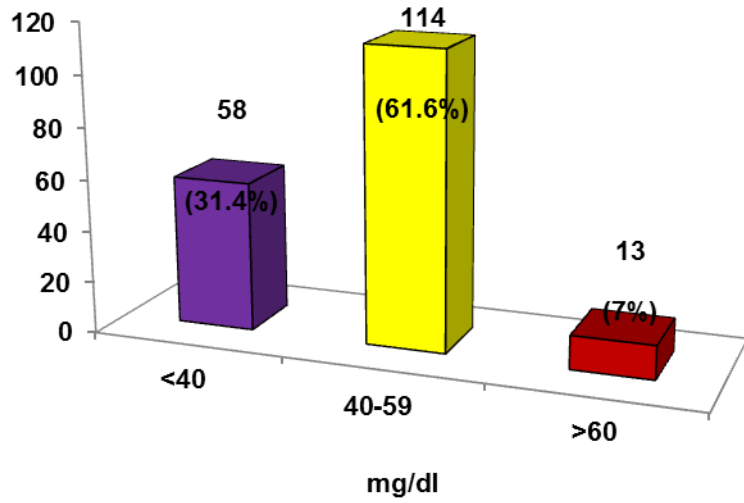


Figura 11. Colesterol HDL

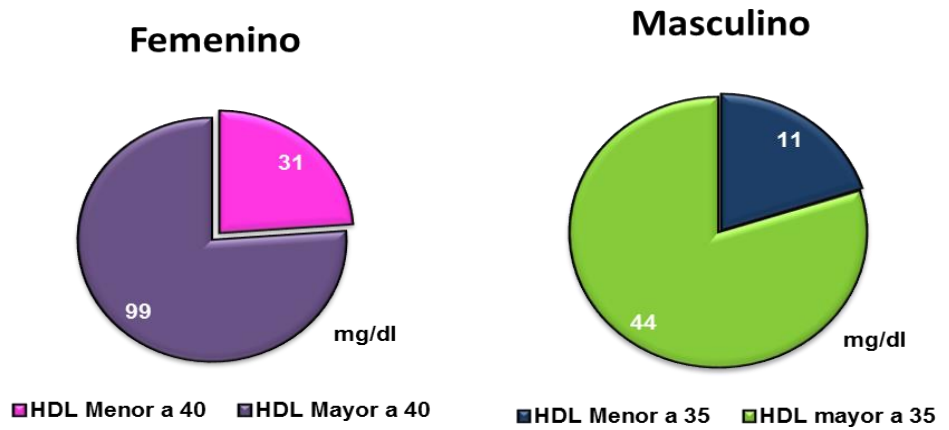


Figura 12. Colesterol HDL por sexo

Las concentraciones de colesterol LDL variaron de 34 y 187 mg/dl con una media de 101.7 (D.E = 32). De la población de estudio, 92 pacientes correspondieron a un grupo representativo, ya que los resultados encontrados fueron menores a 100 mg/dl (49.7%), en 51 pacientes los resultados encontrados fueron de 101 a 129 mg/dl (27.6%), en 34 pacientes correspondieron a 130 a 159 mg/dl (18.4%) y 8 pacientes los resultados oscilaron entre 160 a 189 mg/dl (4.3%) Figura13.

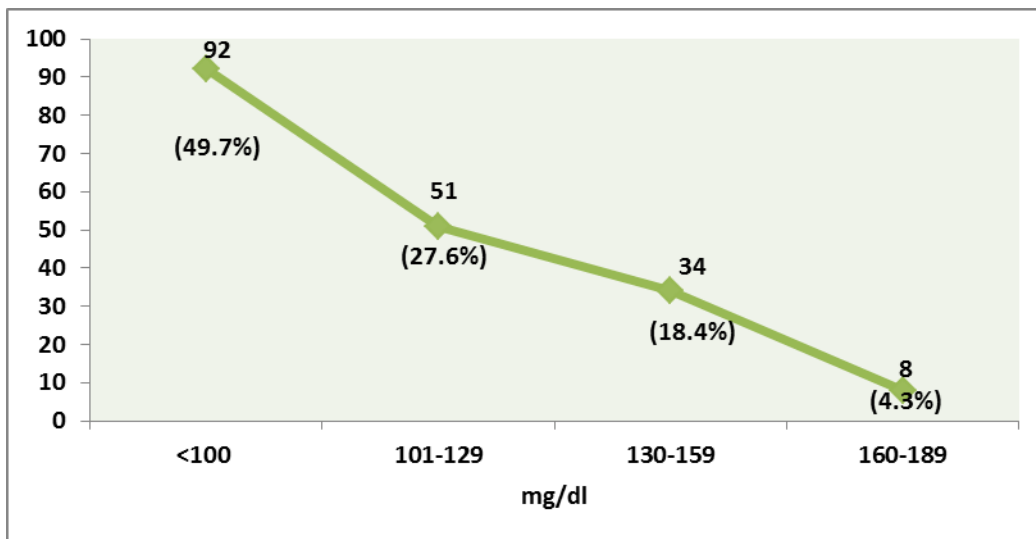


Figura 13. Colesterol LDL

La actividad enzimática de glutatión peroxidasa variaron desde 84.12 a 22103 U/l con una media de 1868.25 (D.E. 2477.8), en 172 pacientes se observó un resultado menor a 4171 U/l (93%), 12 pacientes presentaron cifras entre 4171-10881U/l (6.5%) y un paciente presentó un valor superior a 10881 U/l (0.5%).

Figura 14.

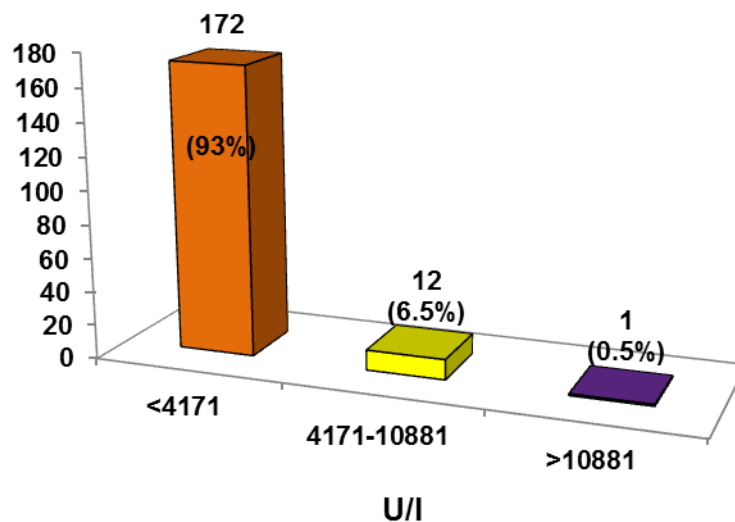


Figura14. Glutati3n Peroxidasa

Con relaci3n al estado de los antioxidantes totales se observaron cifras variables desde 0.1 a 15.5 mmol/l con una media de 1.5 (D.E= 1.2), en 81 pacientes se observ3 con una concentraci3n menor a 1.3 mmol/l (43.8%) seguidos de 59 pacientes que presentaron una concentraci3n mayor a 1.7 mmol/l (31.9%) y 45 pacientes presentaron una concentraci3n de 1.3 a 1.7 mmol/l (24.3%). Para el estudio de los antioxidantes los valores de referencia

son de 1.3 a 1.7 mmol/l, y como se observó únicamente 45 pacientes reportaron estos valores. Figura 15.

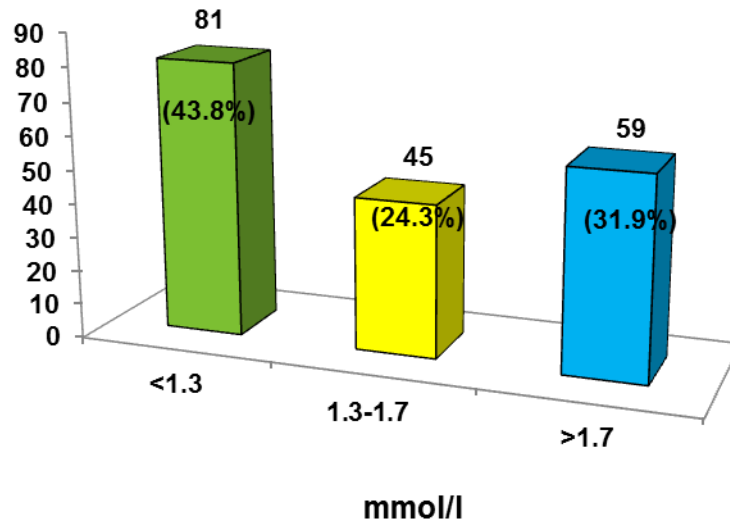


Figura 15. Estado de los antioxidantes totales

Los resultados antes mencionados se resumen en la tabla 5:

Tabla 5. Parámetros bioquímicos

Variable	N	Mínimo	Máximo	Moda	Media	Desviación Estándar	
Edad (años)	103 82 185	24	80	45	53.36	10.76	
Tiempo de evolución de DM2		1 mes	33 años	10 años	9.9	7.4	
Obesos							
No obesos							
Glucosa mg/dl			50	733	126	165.09	93.29
HbA1c %			5.33	17.33	7	8.26	2.26
Colesterol Total mg/dl			105	338	175	180.91	40.22
Triglicéridos mg/dl			42	1065	94	169.65	108.80
HDL col mg/dl			21	85	41	45.04	10.22
LDL col mg/dl			34	187	80	101.77	32.00
Glutation Peroxidasa U/l			84.12	22103.00	336.48	1868.25	2477.81
Estado Antioxidantes Totales mmol/l			0.10	15.50	1.05	1.59	1.29

8. DISCUSIÓN

En los pacientes que padecen de DM2 se producen cambios en los indicadores bioquímicos que conllevan a la presencia de radicales libres, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de antioxidantes. En este estudio se pudo evidenciar que las concentraciones de la glutatión peroxidasa y el estado de los antioxidantes totales para la población se refleja significativamente disminuida comparando con los valores de referencia de un paciente sano así como lo documenta también De la vega¹ Villa Caballero²² y Clapés²⁸. De igual manera se observó el daño en la peroxidación lipídica, ya que los resultados evidencian a más de la mitad del estudio con problemas con los lípidos ^{22,28}. El estrés oxidativo es un estado que se caracteriza por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad antioxidante de las células ².

En este estudio al igual que el de ENSANUT 2012 se observó la prevalencia del sexo femenino, además la población con DM2 es más joven comparando con la media nacional, nuestra población se refleja en el grupo de 50-59 años, seguidas del grupo de 40-49 años. La media nacional se encuentra en el grupo de 60-69 años y en nuestra población este grupo se encuentra en tercer lugar. En la determinación de la glucosa se agruparon a los participantes en dos grupos, los que presentaron los niveles de glucosa por debajo de 140 mg/dl y

los que presentaron glucosa por arriba de 141 mg/dl, se observó que con relación al control de la enfermedad no es significativa, ya que los dos grupos reportaron las siguientes niveles, 95 pacientes presentaron niveles menores a 140 mg/dl y 90 pacientes mayores a 141 mg/dl, sin embargo en la HbA1c se puede observar claramente que los pacientes presentaron en los últimos tres meses niveles de glucosa elevados, por arriba de 6.5% de HbA1c que es muy alto para un paciente diabético. Comparando al grupo femenino vs masculino se observa que las mujeres presentan un mejor control que los hombres. En el caso de los lípidos se observó que más de la mitad de la población mantienen controlados los niveles de lípidos (colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL). También se observó que un paciente con triglicéridos de más de mil mg/dl al cual no se le pudo calcular la determinación de LDL por la ecuación de Friedewald.

Se ha denotado que la capacidad antioxidante en esta población diabética se ve afectada tal como lo reflejó la actividad enzimática de glutatión peroxidasa, ya que 172 (93%) pacientes la presentaron menor a 4171 U/l esto quiere decir que tienen un desbalance de glutatión por lo tanto tienen disminuida su capacidad antioxidante, solo 12 pacientes (6.5%) se encontraron con el glutatión normal. Esto también se relaciona con el estado de los antioxidantes totales, 81 pacientes (43.8%) se encontraron con menor a 1.3 mmol/l de estado de antioxidantes totales, y solo 45 pacientes con 1.3 a 1.7 mmol/l.

9. CONCLUSIONES

Se estudió una muestra poblacional de 185 pacientes de la UNEME, de los cuales 55 fueron del sexo masculino, y 130 del sexo femenino, con edades que fluctuaron entre los 24 y 80 años de edad, todos ellos con diagnóstico de DM2, bajo control farmacológico, así como medidas higiénico dietéticas. Los estudios reflejaron un mal control metabólico en 104 pacientes y a 81 pacientes con buen control metabólico. También se observó a 103 pacientes con obesidad y a 82 pacientes no obesos. Los estudios bioquímicos realizados reflejaron una actividad enzimática disminuida de la enzima glutatión peroxidasa así como el estado de los antioxidantes totales.

La mitad de la población presentó cifras de glucosa en ayuno por arriba de 141 mg/dl la cual es elevada aún que los pacientes se encontraban recibiendo tratamiento farmacológico y por la clínicas se reportaban en control. Estos resultados se relacionan con la hemoglobina glicosilada analizada, en donde se reportaron valores mínimos de 5.3% y máximos de 17.3%, de los cuales 78 pacientes presentaron una glicohemoglobina de más de 7.6 %. Por lo tanto los pacientes no se encuentran en control, a pesar de recibir su tratamiento o las indicaciones necesarias para sobrellevar la enfermedad no lo están haciendo de la manera adecuada.

En cuanto al perfil lipídico los estudios bioquímicos de colesterol total, reportaron cifras menores a 180 mg/dl en 104 pacientes con una concentración

mínima de 105 mg/dl y una máxima de 338 mg/dl. Con relación a los triglicéridos, 95 pacientes presentaron cifras menores a 150 mg/dl, con un mínimo de 42 mg/dl y un máximo de 1065 mg/dl. Con relación al colesterol HDL 58 pacientes reflejaron concentraciones menores a 40 mg/dl con un mínimo de 21 mg/dl y un máximo de 85 mg/dl. El colesterol LDL de 93 pacientes se encontró mayor o igual a 100 mg/dl el grupo presentó un mínimo de 34 mg/dl y un máximo de 187 mg/dl. Al relacionar la capacidad antioxidante con la obesidad se refleja una disminución de esta por lo tanto los pacientes quedan expuestos a tener un desbalance de antioxidantes y radicales libres lo que conlleva a padecer más problemas de salud, aunado a esto los pacientes ya tienen diagnosticado DM2, y con esto se complica más la salud del paciente. Al relacionar el tiempo de evolución de diabetes con la capacidad antioxidante, también se observó que mientras más tiempo tenga el paciente con la enfermedad y se encuentre en mal control, su capacidad antioxidante se refleja baja.

A nivel mundial se predice que la población adulta con diabetes aumentará 69 % para el año 2030, para ese mismo año, México tendrá 6 130 000 personas enfermas de diabetes ^{2,19}, y en ese contexto Baja California ocupa el cuarto lugar en defunciones asociadas a esta enfermedad, es por esto que como investigadores se requiere hacer algo que marque una diferencia en el estilo de vida que lleva la población, como son cambios en la dieta ya sea ingiriendo más frutas y verduras con capacidades antioxidantes y alguna actividad física. El

integrar a los pacientes a algún programa de seguimiento es importante para poder llevar de manera oportuna la vigilancia y el control de su enfermedad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lazo-de-la-Vega-Monroy M-L, Fernández-Mejía C. Oxidative stress and chronic degenerative disease- A role for antioxidants. *Intech*. 2013:209-232.
2. Morales-Gonzalez J-A, Sánchez A-MF, Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán EO. Los antioxidantes y las enfermedades crónicas degenerativas. Vol I-II. Pachuca Hidalgo 2009.
3. M.Elahi M, Xiang-Kong Y, M.Matata B. Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2009;2(5):259-269.
4. Valco M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *chemico-Biological Interactions* 2006;160:1-40.
5. A.Bazzano L. Dietary intake of fruit and vegetables and risk of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *WHO*. 2005:1-66.
6. Pratap-Singh R, Sharad s, Kapur S. Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. *JIACM*. 2004;5(3):218-225.
7. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*. 1997;82:291-295.
8. Perse M. Oxidative stress in the pathogenesis of colorectal cancer: cause or consequence? *Biomed Research International*. 2013:1-9.
9. Styskal J, Van-Remmen H, Richardson A, B.Salmon A. Oxidative stress and diabetes: What can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radical Biology and Medicine*. 2012;52:46-58.
10. L.Rains J, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;50:567-575.

11. Reuter S, C.Gupta S, M.Chaturvedi M, B.Aggarwal N. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linkey? *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;49:1603-1616.
12. Hopps E, Noto D, Caimi G, Aversa MR. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. *Metabolism and Cardiovascular Disease*. 2010;20:72-77.
13. K.Roberts C, K.Sindhu K. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences*. 2009;84:705-712.
14. Huang X, Sun M, Li D, et al. Augmented NADPH oxidase activity and p22phox expression in monocytes underline oxidative stress patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;91:371-380.
15. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications *American Heart Association*. 2010;107:1058-1070.
16. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2009;87:4-14.
17. de-Oliveira VN-, Bessa A, Mendoca-Pereira-Jorge ML, et al. The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. *App. Physiol. Nutric. Metab*. 2012;37:334-344.
18. Clapés-Hernández S. Diabetes mellitus, estres oxidativo y embarazo. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2000;19(3):191-195.
19. Instituto Nacional de Estadística y Geografía: Índice de mortalidad. Tijuana.2010.
20. Food Agriculture Organization. Food systems for better nutrition. Rome. 2013.

21. Low-Wang C-C, Goalstone M-L, Draznin B. Molecular of mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004;53:2735-2740.
22. Villa-Caballero L, Nava-Ocampo AA, Frati-Munari AC, et al. Hemodynamic and oxidative stress profile after exercise in type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;75:285-291.
23. Olivares-Reyes J-A, Plancarte AA. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *REB*. 2008;27(1):9-18.
24. Pazdro R, R.Burgess J. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2010;131:276-286.
25. Encuesta Nacional de Salud Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. México.2012.
26. Encuesta Nacional de Salud: Resultados nacionales México.2012.
27. Encuesta Nacional de Salud: Diabetes en adultos urgente mejorar la atención y el control México.2012.
28. Clapés S, Torres O, Companioni M, Villariño U, Broche F, M.-Céspedes E. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2001;20(2):93-98.
29. Feng B, Feng-Yan X, Xue J-L, Xu L, Wang H. The protective effects of α -Lipoic acid on kidneys in type 2 diabetic goto-kakisaki rats via reducing oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2013;14:6746-6756.
30. Leewenburg C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Current Medicinal Chemistry*. 2011;8(7):829-838.
31. Kunwar A, Priyadarsini KI. Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health. *J Med Allied Sci*. 2011;1(2):53-60.

32. Dorado-Martínez C, Rugerio-Vargas C, Rivas-Arancibia S. Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM*. 2003;46(6):229-235.
33. B.Shulz J, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative and neurodegeneration. *Eur J Biochem*. 2000;267:4904-4911.
34. Mima A. Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy: new insights on its inhibitions as new therapeutic targets. *Journal of Diabetes Research*. 2013:1-8.
35. D-Aher V, Wahi A, M-Pawdey A, Sonawane A. Antioxidants as immunomodulator: an expanding research avenue. *Int Curr Pharm Res*. 2011;3(1):8-10.
36. Benitez-Sillero JdD, Perez-Navero JL, Gil-Campos M, Castillo MG-d, Tasset I, Tunez I. Influencia de la fuerza muscular isométrica de las extremidades superiores en el estrés oxidativo en niños. *Rev. int. cienc. deporte*. 2011;7(22):48-57.
37. P.Zandi P, C.Anthony J, S.Khachaturian A, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. *Arch Neurol*. 2004;61:82-88.
38. Phillips M, N.Cataneo R, Cheema T, Greenberg J. Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus. *Clinica Chimica*. 2004;344:189-194.
39. Yokozawa T, Ju-Cho E, Hum-Park C, Kim JH. Protective effect of proanthocyanidin against diabetic oxidative stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012:1-11.
40. Encuesta Nacional de Salud: Estado de nutrición, anemia, seguridad alimentaria en la población mexicana México. 2012.
41. Rivera-Dommarco J-A, Ávila MH, Aguilar-Salinas C-A, Vadillo-Ortega F, Murayama-Rendón C. *Obesidad en México: recomendaciones para una política de estado*. México2012.

42. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J. Clin. Path.* 1969;22:158-161.
43. Lopez-Gomez E, Arenas-Pavon A, Bobes CM, Gutierrez-Cecchini B, García M-VG, Obaya RV. Hemoglobina glicosilada: nuevas indicaciones en la diabetes: Hospital San agustin Unidad de gestión clinica de analisis clinicos. *Bioquimica.*;2013.
44. Colesterol: Pointe Scientific;2012.
45. Liquid autoHDL cholesterol: Pointe Scientific;2012.
46. T.Friedewald W, I.Levy R, S.Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry.* 1972;18(6):499-502.
47. Triglyceride (GPO): Pointe Scientific;2012.
48. Glutathione peroxidase: Randox;2005.
49. Total antioxidant status: Randox;2006.

11. ANEXOS

ANEXO 1

Universidad Autónoma de Baja California.

Hospital General de Tijuana.

Tijuana B.C. a ____ de _____ del 2013.

Folio: _____

Carta de consentimiento a participar en el estudio de investigación "Periodontitis y estrés oxidativo en el paciente con diabetes mellitus tipo 2."

Yo, _____, he sido invitado a participar voluntariamente en este estudio y he sido ampliamente informado sobre lo siguiente.

1. Sé que la finalidad del estudio es encontrar las razones por las que las personas diabéticas desarrollan la condición conocida como **estrés oxidativo elevado**, que aparece cuando el organismo **pierde o disminuye su capacidad antioxidante**, la cual normalmente le sirve para protegerse de la oxidación ocasionada por el acumulo de sustancias nocivas, llevando finalmente a la falla en los mecanismos de reparación celular y hace que aparezcan las complicaciones tardías de la diabetes, como la lesión de los ojos, de los riñones o de los nervios del cuerpo.
2. Sé que el responsable de la investigación es el Dr. Alfredo Renán González Ramírez por parte de la Facultad de Medicina y Psicología de la Universidad Autónoma de Baja California y que puedo tener comunicación con él acerca de la investigación que están llevando a cabo en las direcciones y teléfonos que aparecen abajo.
3. Sé que el estudio pretende encontrar las razones por las que algunas personas con diabetes sufren de estrés oxidativo elevado mientras que otras no, y se me ha explicado la importancia de este estudio para poder identificar esas razones que causan la **disminución de la capacidad antioxidante** y la consiguiente **elevación del estrés oxidativo** para poder prevenir esta condición en otras personas con diabetes. La principal causante que se está investigando es una enfermedad inflamatoria de las encías que se llama **periodontitis**.
4. Sé que se trata de un estudio de investigación que consistirá en hacerme algunas preguntas sobre mis hábitos de vida y de higiene dental, se me medirá y se me tomarán exámenes de sangre buscando medir la **capacidad antioxidante** de mi organismo así como otros exámenes para ver cómo me encuentro de mi diabetes. También se me informó que mi boca, dientes y encías serán observadas buscando datos de **periodontitis**.
5. Se me ha notificado que los posibles riesgos son única y exclusivamente los relacionados a la toma de sangre por punción de una vena, y que en mis dientes se me examinará con un pequeño instrumento metálico conocido como sonda dental que me puede hacer sentir cierta incomodidad o dolor leve y me puede ocasionar sangrado si hay inflamación en mis encías. Se me ha informado que estas pruebas las realizarán personas entrenadas, médicos y odontólogos, utilizando material desechable que solo se utilizará en mi persona, para evitar en lo posible cualquier complicación. Si

existe alguna molestia o complicación, puedo disponer de atención médica completa por parte de mi médico tratante en mi Centro de Salud o en el Hospital General de Tijuana.

6. Sé que la entrevista y examen físico para obtener estos datos durará aproximadamente 30 min. y sé que tengo el derecho a dar por terminada la entrevista en cualquier momento si así lo prefiero sin perjuicio alguno para mí, mi familia o cualquier otra persona.

7. Sé que no obtendré más beneficio que la satisfacción de participar en un estudio de investigación que permitirá aumentar el conocimiento científico y de los médicos, y posiblemente llevará a una mejor atención y tratamiento de otras personas con diabetes. Yo no recibiré retribución alguna por participar.

8) Sé que la información que se consiga obtener será utilizada exclusivamente con fines de alcanzar los objetivos de la investigación y para nada más. También se me informó que los exámenes que se realizarán a mi muestra de sangre serán solo los necesarios para cumplir con los objetivos de la investigación y que una vez realizados el sobrante de la muestra será desechado para su incineración siguiendo los protocolos de seguridad que marca nuestra ley general de salud. Toda la información que se obtenga será usada solo por los investigadores principales o por mi médico tratante y ninguna otra persona tendrá acceso a esta información. Sé que puedo consultar a los investigadores acerca de mis propios resultados o los resultados generales de la investigación cuando ésta haya concluido (aproximadamente en seis meses más a partir de esta fecha) dirigiéndome a ellos en los domicilios y teléfonos que aparecen abajo donde se me atenderá sin problemas y sin tener que pagar cuota alguna.

9) Sé mi participación es totalmente voluntaria, que no debo ser sometido a ningún tipo de coerción para participar y que puedo dejar de participar en cualquier momento si así lo decido.

10) También sé que el estudio puede ser terminado por razones propias del investigador principal, de las instituciones involucradas o de los comités de bio-ética que lo han aprobado.

11) Sé que el estudio ha sido aprobado por los Comités de Bioética de la Universidad Autónoma de Baja California y del Hospital General de Tijuana, para garantizar la seguridad y adecuación de los procedimientos a los que seré sometido.

Por todo lo anterior, **ACEPTO** a participar en este estudio.

Firma del paciente.

Firma del testigo.

Investigador principal:

1) Dr. Alfredo Renán González Ramírez

Director de la Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California campus Tijuana.

Tel 6821233

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA
Comité de Bioética**

Tijuana, Baja California a 26 de Octubre del 2011.

**DRA. SARA CORTÉS BARGALLÓ
DIRECTORA FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA
PRESENTE.**

Por medio del presente y aprovechando para extenderle un cordial saludo se le notifica que, después de revisar la solicitud de revisión del proyecto de investigación con título:

“Periodontitis y estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”

I.P.: Dr. Alfredo Renán González Ramírez.

en comisión específica integrada por el la Lic. Psic. Diana Lizeth García Pérez, la Lic. Psic. Guillermina Medina y por el Dr. Miguel Angel Fraga, el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina y Psicología, ha decidido el siguiente dictamen:

APROBADO

Los fundamentos para dicha decisión se basan en que es un proyecto clasificado “Tipo II. Con riesgo mínimo” de acuerdo al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud por haber cumplido con las características para dicho nivel al ser no intervencionista y requerir solamente de extracción de sangre (aprox. 10ml) y somatometría, además de cubrir los requisitos de privacidad y respeto a los sujetos en investigación. El consentimiento informado cumple las características requeridas para el nivel de estudio de acuerdo a la LGS.

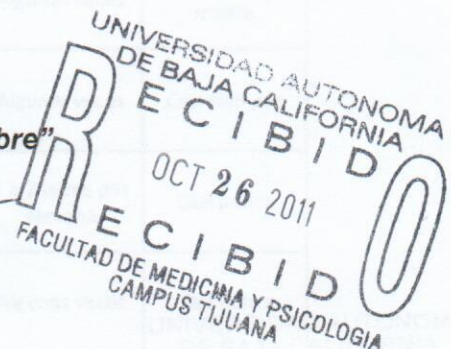
La presente aprobación es para su aplicación en un período no mayor a **DOS AÑOS** a partir de la fecha del dictamen. Se anexan formulario y consentimiento sellados para tal vigencia y los cuáles deberán ser los utilizados en dicho proyecto a través de las copias respectivas.

Sin más por el momento, quedo de Usted como su S.S.

Atentamente

“Por la Realización Plena del Hombre”

**Dr. Miguel Angel Fraga Vallejo
Comité de Bioética FMyP**



ANEXO 3

CUESTIONARIO PARA EL PACIENTE DIABÉTICO Folio: mm/dd/número progresivo: (_____)

Si el paciente ha firmado el consentimiento informado, pedirle que conteste las siguientes preguntas sobre sus datos generales, su condición médica y estilos de vida.

DATOS GENERALES			
Apellido paterno, materno y nombre(s):		Edad:	Sexo M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
No. Expediente:	Dirección:		Teléfono:
Estado civil:		Escolaridad (al menos un año de):	
Soltero(a) <input type="checkbox"/>	Casado(a) <input type="checkbox"/>	Ninguna <input type="checkbox"/>	Primaria <input type="checkbox"/>
Divorciado(a) <input type="checkbox"/>	Viudo(a) <input type="checkbox"/>	Secundaria <input type="checkbox"/>	Preparatoria/técnica <input type="checkbox"/>
Unión libre <input type="checkbox"/>	Separado(a) <input type="checkbox"/>	Profesional <input type="checkbox"/>	Posgrado <input type="checkbox"/>
Ocupación actual:		Originario(a) de:	
CONDICIÓN MÉDICA			
¿Padece diabetes? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> Si contestó SI, ¿desde cuándo?		Si contestó SI, ¿Con qué se controla su diabetes? Insulina <input type="checkbox"/> Medicamentos orales <input type="checkbox"/> Dieta/ejercicio <input type="checkbox"/> Remedios naturales <input type="checkbox"/> No lleva control <input type="checkbox"/> Otras: _____	
¿Padece presión alta? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> Si contestó SI, ¿desde cuándo?		Si contestó SI, ¿Con qué se controla su presión alta? Medicamentos <input type="checkbox"/> Remedios naturales <input type="checkbox"/> Dieta/ejercicio <input type="checkbox"/> No lleva control <input type="checkbox"/> Otros: _____	
¿Padece colesterol o triglicéridos altos? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> Si contestó SI, ¿desde cuándo?		Si contestó SI, ¿Con qué se controla su colesterol o triglicéridos altos? Medicamentos <input type="checkbox"/> Remedios naturales <input type="checkbox"/> ¿Cuál (es)? _____ Dieta/ejercicio <input type="checkbox"/> No lleva control <input type="checkbox"/> Otros: _____	
¿Le ha dicho su médico que Usted sufre de alguna complicación de la diabetes? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/>		Si contestó SI, ¿qué complicación de la diabetes sufre Usted? Retinopatía <input type="checkbox"/> Neuropatía <input type="checkbox"/> Nefropatía <input type="checkbox"/> Enfermedad coronaria <input type="checkbox"/> Otra: _____	

ESTILOS DE VIDA Y SOMATOMETRIA

¿Con qué frecuencia acude al médico para checar su diabetes?

Al menos una vez por mes	<input type="checkbox"/>	Cada dos meses	<input type="checkbox"/>	Cada tres meses	<input type="checkbox"/>
Cada seis meses	<input type="checkbox"/>	Una vez al año	<input type="checkbox"/>	Nunca	<input type="checkbox"/>

Actualmente ¿está tomando vitaminas?

SI NO NS

¿Cuál?

¿Hace ejercicio regularmente?

SI NO NS

¿Está siguiendo una dieta para diabéticos?

SI NO NS

¿Usted fuma?

SI NO NS

Si contestó que SI ¿Cuántos cigarrillos al día fuma? _____

¿Usted acostumbra beber bebidas alcohólicas?

SI NO NS

Si contestó que SI ¿Cuántos tragos/cervezas se toma a la semana? _____

Talla en centímetros:

Peso en Kilogramos:

Circunferencia de cintura:

IMC:

Se toman muestras para análisis de sangre, y se identifican apropiadamente con el No. de Folio.

Para laboratorio de UABC: 5ml en tubo verde

Antecedentes cardiovasculares

¿Ha tenido usted alguno de los siguientes..

¿Cuándo ocurrió/ lo diagnosticaron?

Infarto/ataque cardiaco	<input type="checkbox"/>	
Insuficiencia cardiaca	<input type="checkbox"/>	
Derrame/infarto cerebral (EVC)	<input type="checkbox"/>	
Aterosclerosis	<input type="checkbox"/>	

Exámenes de laboratorio

Fecha	Glucosa	HbA1c	Colesterol	Trigliceridos	HDL	LDL
Fecha	Cap antioxidante total (CAT)		Superoxidodismutasa (SOD)		Glutación peroxidasa (GP)	

PREGUNTAS SOBRE HIGIENE ORAL Y CUIDADO DE LOS DIENTES

La enfermedad de las encías es un problema común en la boca. Las personas que sufren de la enfermedad de las encías pueden tener encías inflamadas, encías retraídas, adoloridas, infectadas y pueden llegar a dientes que se mueven.

1. ¿Piensa Usted que tal vez sufra de enfermedad de las encías?

SI NO No sabe No contesta

2. En general, ¿cómo diría Usted que es el estado de salud de sus dientes y encías?

Excelente Muy bueno Bueno Regular
Malo No sabe No contesta

3. ¿Alguna vez ha tenido Usted tratamiento de las encías tipo raspado o alisado de las raíces, que a veces se conoce como "limpieza profunda"?

SI NO No sabe No contesta

4. ¿Alguna vez se le ha aflojado algún diente por sí solo sin haber tenido una lesión?

SI NO No sabe No contesta

5. ¿Alguna vez le ha dicho un profesional de la salud dental que Usted ha perdido hueso alrededor de los dientes?

SI NO No sabe No contesta

6. ¿En los últimos tres meses, ha notado que alguno de sus dientes no parece verse bien?

SI NO No sabe No contesta

7. Aparte del cepillado de sus dientes, ¿cuántas veces ha usado la seda/hilo dental o algún otro medio o utensilio para limpiarse entre los dientes en los últimos siete días?

Número de veces en últimos siete días: _____

8. Aparte del cepillado de sus dientes, ¿cuántas veces ha usado un enjuague bucal u otro producto líquido para el tratamiento de enfermedades dentales en los últimos siete días?

Número de veces en últimos siete días: _____

Fecha: _____

Entrevistador: _____

Folio: _____

FORMATO PERIODONTITIS

PIC														
UCE/MG														
PS														
	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
PS														
UCE/MG														
PIC														

PIC														
UCE/MG														
PS														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
PS														
UCE/MG														
PIC														

Total de dientes con PS de 4 mm o menos: _____

Periodontitis leve

Total de dientes con PS de 5 mm o más: _____

Periodontitis moderada »

Total de dientes con PIC de 4 a 5 mm: _____

Periodontitis severa »

Total de dientes con PIC de 6 mm o más: _____

Total de dientes ausentes: _____

Revisó: _____

Folio: _____