

V. Prevención de los daños producidos por la diabetes mellitus y la senescencia

Guillermo Carvajal-Sandoval,^{a*} Pedro Zamudio-Cortes,^b María Elena Carvajal-Juárez^a
y Enedina Juárez-de Carvajal^a

^aDepartamento de Bioquímica. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México D.F., México

^bInstituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Secretaría de Salud, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 20 de abril de 2006

Aceptado: 23 de junio de 2006

RESUMEN

La diabetes mellitus y el envejecimiento son dos problemas de salud similares con iguales causas en ambos trastornos. Recientemente se ha encontrado que los daños producidos en ambos problemas de salud son la consecuencia de la glicosilación no-enzimática (glicación) que conduce a la formación de una gran variedad de productos avanzados de la glicosilación, conocidos como AGE's (abreviatura de Advanced Glycosylation End products). Al medir las concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en ratas wistar diabéticas con estreptozotocina (60 mg/kg de peso) que ingirieron glicina al 1 % ad libitum en la bebida, se ha demostrado que la glicina evita la glicación de las proteínas. Se administraron diariamente, a pacientes diabéticos, 20 gramos de glicina divididos en cuatro tomas, observando también una disminución de la HbA1c. En los animales de experimentación, la glicina corrigió la neuropatía diabética modificando la velocidad de conducción del nervio ciático. Asimismo, las ratas diabéticas disminuyeron la deformidad de los eritrocitos mientras que las que tomaron glicina mejoraron su deformidad al pasar por una membrana. La capacidad proliferativa de monucleares totales de sangre periférica de rata aumentó ante los mitógenos. En las ratas diabéticas que tomaron glicina, fue muy notoria la mejoría de la inmunidad humoral (placas de Cunningham) y no se presentó leucocoria (principio de cataratas). En estas ratas, tampoco se reportó hipertrigliceridemia que, en las ratas diabéticas, puede producir hipertensión y depósito excesivo de grasa retroperitoneal, alteraciones. Además, las ratas hipertriglicéridémicas presentan elevación del nivel de los ácidos grasos libres séricos los cuales disminuyen a valores normales en las ratas que toman glicina. También, se observó disminución de la microalbuminuria en las ratas diabéticas lo cual sugiere protección al daño renal. El caso más espectacular se dio en un diabético que presentó inicialmente una hiperglicemia muy elevada y HbA1c de 21 %; a los seis meses de consumir glicina, su curva de tolerancia a la glucosa normal y HbA1c era normal.

Palabras clave:

Diabetes mellitus, envejecimiento, glicina, glicación

SUMMARY

Diabetes mellitus and aging are two similar health problems where causes of death are the same for both. Recently they described that damages produced are the result of "non enzymatic glycosylation" ("glycation") that leads to the formation of a wide variety of advanced products of glycosylation, known as AGE's (Advanced Glycosylation End products). Research with streptozotocin-induced diabetic rats (60 mg/kg of weight) that consumed glycine 1% ad libitum in drinking water measured the concentration of glycosylated hemoglobin (HbA1c), and showed that glycine avoids the "glycation" of proteins. We administered 20 gr of glycine four times per day and also observed a decrease of HbA1c in diabetic patients. In animal experiments glycine corrected the diabetic neuropathy modifying the speed conduction of the sciatic nerve. Also among diabetic rats it diminished erythrocyte deformity whereas those who took glycine improved the deformity associated with having passed through a membrane. Glycine increased the capacity of mononuclear proliferation of peripheral blood among rats exposed to mitogens. The improvement has been described in the humoral immunity of diabetic rats that took glycine (Cunningham plaques). Leucocoria (first stage cataracts) were not observed among diabetic rats that took glycine. The hypertriglyceridaemia brought about in diabetic rats can produce hypertension and excessive deposit of retroperitoneal fat whereas in rats that take glycine this phenomenon is not observed. In addition hypertriglyceridaemic rats display an increase of serum free acids whereas among rats that take glycine this diminishes to normal values. Decrease of microalbuminuria observed in diabetic rats, suggests protection against renal damage. The most striking case was seen in a diabetic patient who presented initially very high hyperglycemia and 21%, HbA1c. Six months after glycine intake, values showed a normal tolerance curve to glucose and normal HbA1c.

Keywords:

Diabetes mellitus, aging, Advanced Glycosylation End products

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Guillermo Carvajal-Sandoval. Departamento de Bioquímica. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomás, 11340 México D.F., México. Tel. (52 55) 5729 6300.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa que afecta a cerca del 10% de la población de nuestro país y que constituye la tercera causa de mortalidad.¹

La esperanza de vida de los mexicanos se ha incrementado progresivamente. Si, en 1940, era de 41 años, se elevó a 53 años en 1953 y a 70 años en 1990. En 1997, llegó a 74 años. Este aumento espectacular se debe a las medidas preventivas y sobre todo a la disminución de la mortalidad infantil.

Los avances en el conocimiento científico en general y de la medicina en particular nos han enseñado que las principales causas de muerte por diabetes son las enfermedades cardíaca (ateroesclerótica) en el 50% de los casos; cerebro-vascular en el 12% y renal en el 10%. En conjunto, las enfermedades vasculares producen la muerte de casi el 72% de los diabéticos. En el resto de los casos, el 10% fallece por cáncer, el 6% por infecciones respiratorias y renales, el 1% por coma diabético y el 11% por otras causas.

En 1981, se sugirió explicar los daños crónicos producidos por la diabetes mediante mecanismos bioquímico-moleculares. Se pudo observar que estos daños son similares a los que produce el envejecimiento,²⁻⁴ al grado que se consideró la diabetes mellitus como una forma de envejecimiento acelerado.^{3,4} De igual forma, las causas de muerte, mencionadas arriba, debido a la diabetes y a la vejez son las mismas, así como los mecanismos bioquímico-moleculares que explican los daños ocasionados por la enfermedad o el envejecimiento.

Estos mecanismos se presentan en las figuras 1 y 2 en donde se considera que la glicosilación no enzimática de las proteínas (glicación) conduce a la formación de una gran variedad de productos, denominados genéricamente "AGEs" ("Advanced Glycosylation End products"), que son los principales responsables de los daños vasculares, neurológicos, inmunológicos, etc.

De acuerdo con lo anterior, se pensó en la posibilidad de evitar la glicación de las proteínas con la administración de dosis relativamente altas del aminoácido glicina que pudiera proteger las proteínas, se glicosilara en vez de ellas (Figura 3) y se metabolizaría como lo describieron Borsok et al.⁵

Se escogió la glicina porque ya se está utilizando, desde 1935, este aminoácido en dosis de hasta 30 gramos/día durante varios meses, sin observarse efectos secundarios indeseables, en el tratamiento de la miastenia gravis, en la distrofia muscular progresiva y en la pseudohipertrofia.⁶

Se siguió la glicación de las proteínas por medio de la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) que se usa en la diabetes.⁷⁻⁹ La glicación de la hemoglobina es una forma de saber como se están glicosilando otras proteínas del organismo y como esto expresa la gran diversidad de daños ocasionados por la diabetes y el envejecimiento.¹⁰⁻¹⁵

Las glicosil-proteínas sufren un conjunto muy variado de reacciones (que requieren días o semanas) para dar los AGEs (Figura 2). Estos AGEs encaminan hacia la producción de los daños de la diabetes y el envejecimiento (Figura 4). La glicina tendría el efecto de prevenir la glicación inicial y en consecuencia detener la formación de los AGEs en una gran proporción si no en su totalidad.

En nuestros estudios, utilizamos ratas Wistar que diabetizamos con el antibiótico estreptozotocina¹⁶ a dosis de 60 mg/kg de peso. Este compuesto destruye selectivamente las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, produciendo una diabetes insulina-dependiente de Tipo 1.

En el cuadro I, se consignan los resultados obtenidos con los diferentes grupos de ratas: ratas sanas con agua de bebida sin glicina (grupo 1, testigo), ratas sanas con glicina al 1% en agua de bebida (grupo 2), ratas diabéticas con agua de bebida sin glicina (grupo 3) y ratas diabéticas con glicina en el agua de bebida (grupo 4). En el grupo 1, las ratas presentaron una glicemia de 50.29:1:2.53 mg/dl y en el grupo 2, 55.5 ± 2.89. En el grupo 4 de las ratas diabéticas que tomaron glicina al 1% en el agua de bebida *ad libitum*, la hemoglobina glicosilada fue de 2.9% y en el grupo 3 de las diabéticas fue de 4.2%. Estos resultados muestran claramente que la glicina normalizó la hemoglobina glicosilada ($p < 0.00005$, valor altamente significativo).

En el cuadro II, se presentan, en porcentaje, los valores de Hb glicosilada antes y después de la ingesta de glicina en

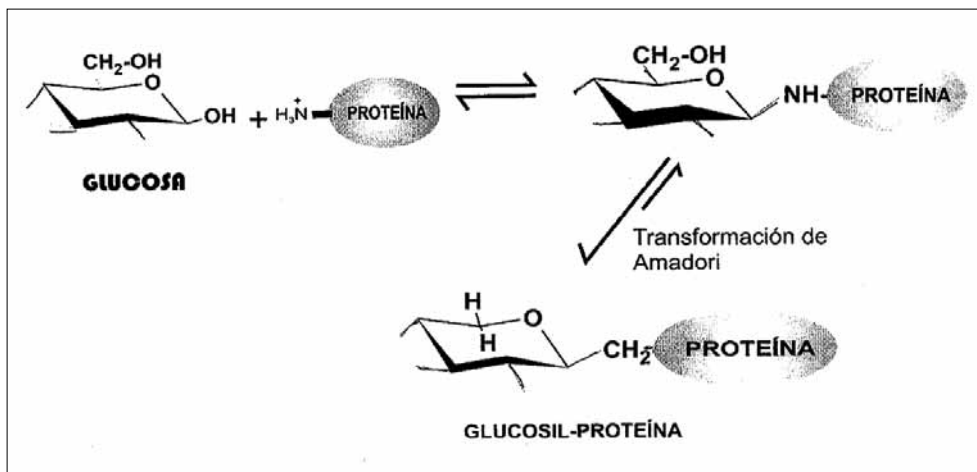


Figura 1. Glicosilación no enzimática de las proteínas.

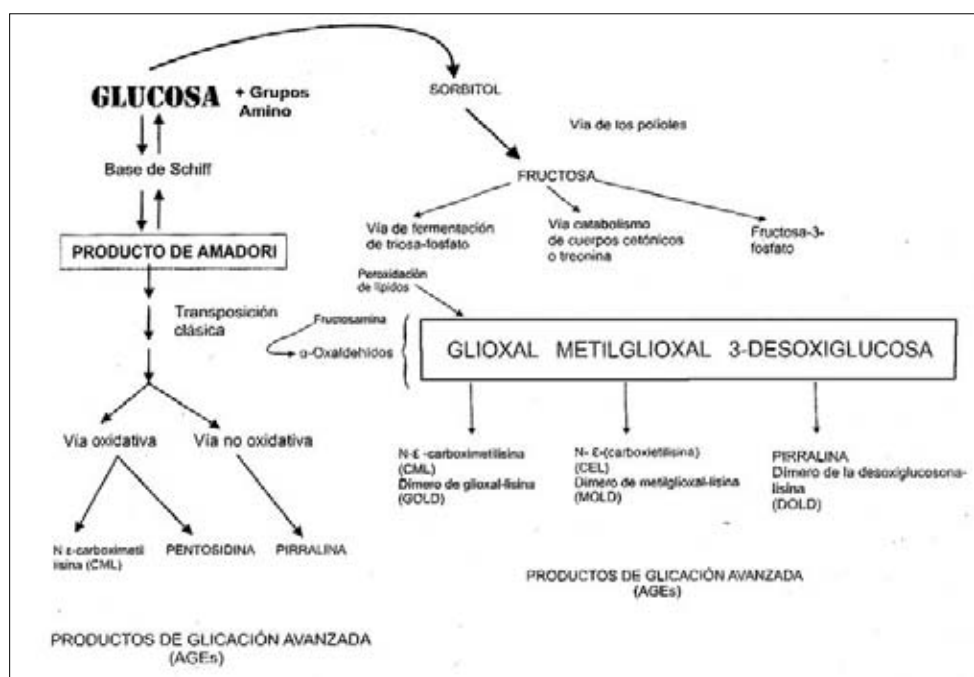


Figura 2. Formación de productos de glicación avanzada.

38 pacientes diabéticos, tanto del Tipo II (30 pacientes) como del Tipo I (8 pacientes). La ingesta del aminoácido en cuatro tomas diarias de 5 g cada 6 horas (20 g/día) fue de duración variable (meses). Se obtuvieron resultados similares a los obtenidos con las ratas. El valor de p fue de 7×10^{-12} lo que hace altamente significativa la diferencia entre los valores de Hb glicosilada antes y después de la glicina.

Hasta la fecha son muy escasos los hipoglucemiantes orales que disminuyen los niveles de Hb glicosilada; sin embargo, la glicina (que tiene un ligero efecto hipoglucemiante) lo logra en forma espectacular, como se aprecia en muchos casos individuales (Cuadro II), hecho que sugiere el

efecto protector de la glicosilación de las proteínas por el aminoácido glicina.

Los productos terminales de la glicación avanzada (AGEs) relacionan tanto los daños producidos por la diabetes mellitus como los provocados por el envejecimiento (Figura 4). Creemos que estos productos no se dan, o lo hacen en mucho menor cantidad, en presencia de la glicina, porque ella evita la formación de las glicosil-proteínas o productos de Amadori iniciales.

En el cuadro III, se aprecia el resultado obtenido en la neuropatía diabética experimental en ratas Wistar tratadas con estreptozotocina (70 mg/kg) dos semanas después de la

Cuadro I. Efecto de la glicina sobre la hemoglobina glicosilada en ratas²⁴

Ratas no diabéticas				Ratas diabéticas			
Grupo control		Ratas con glicina		Grupo control		Ratas con glicina	
Glucosa mg/dL	Hb-Glic %	Glucosa mg/dL	Hb-Glic %	Glucosa mg/dL	Hb-Glic %	Glucosa mg/dL	Hb-Glic %
40.0	2.3	57.0	3.0	200.0	4.5	308.0	2.8
51.0	2.3	53.0	3.2	347.0	4.2	210.0	2.7
62.0	2.5	63.0	3.1	302.0	4.7	200.0	3.1
39.0	2.7	45.0	2.7	291.0	4.3	231.0	2.8
57.0	2.6	52.0	2.6	252.0	4.1	260.0	3.4
54.0	2.5	57.0	2.5	230.0	3.5	301.0	3.2
49.0	2.8	61.0	3.1	304.0	4.1	277.0	2.3
50.3	2.5	55.4	2.9*	275.1	4.2	256.6	2.9
S.D.	8.48	0.2	0.3	50.3	0.4	43.2	0.4

* $p < 0.02$ vs. Hb-Glic. del grupo control de ratas no diabéticas.

$p < 0.00005$ vs. Hb-Glic. del grupo control de ratas diabéticas.

Cuadro II. Efecto de la glicina sobre la hemoglobina glicosilada en pacientes

Paciente	Sexo	Edad en años	Tipo de diabetes	Hb-Glic (%)			Tratamiento con glicina/meses
				Antes	Después	Var.	
1	M	43	II	14.9	12.3	-2.6	3.0
2	M	58	II	11.2	7.5	-3.7	29.0
3	M	40	II	15.1	13.1	-2.0	2.0
4	F	84	II	10.5	7.8	-2.7	5.0
5	M	48	II	14.4	9.4	-5.0	3.0
6	M	55	II	14.2	6.2	-8.0	16.0
7	M	61	II	15.1	6.3	-8.8	25.0
8	M	43	II	13.0	6.9	-6.1	8.0
9	F	58	II	10.5	7.8	-2.7	4.5
10	M	64	II	12.1	9.8	-2.3	4.5
11	M	60	II	21.9	6.0	-15.9	9.0
12	M	55	II	13.7	10.5	-3.2	5.0
13	F	45	II	12.6	7.3	-5.3	3.0
14	M	70	II	7.7	6.3	-1.4	9.0
15	M	45	II	8.8	6.7	-2.0	13.0
16	M	60	II	13.1	6.7	-6.4	6.0
17	M	53	II	7.2	6.0	-1.2	4.0
18	M	75	II	15.3	9.7	-5.6	6.0
19	M	40	II	8.9	6.3	-2.6	16.0
20	M	61	II	10.2	6.5	-3.7	18.0
21	M	48	II	10.1	7.0	-3.1	6.0
22	M	45	II	10.2	4.4	-5.8	2.5
23	M	57	II	12.0	6.6	-5.4	17.5
24	F	37	II	14.6	10.9	-3.7	11.0
25	F	58	II	9.8	7.0	-2.8	20.0
26	F	63	II	10.6	9.5	-1.1	4.0
27	M	48	II	12.2	9.4	-2.8	4.0
28	M	64	II	9.3	6.1	-3.2	24.0
29	M	64	II	8.6	6.8	-1.8	13.0
30	M	70	II	15.7	8.4	-7.3	11.0
31	M	29	I	12.0	7.5	-4.5	7.0
32	M	13	I	12.8	10.8	-2.0	10.0
33	M	42	I	15.7	9.3	-6.4	14.0
34	M	29	I	12.0	8.5	-3.5	7.0
35	M	33	I	14.2	12.9	-1.3	12.0
36	M	39	I	15.8	11.3	-4.5	7.0
37	M	31	I	21.0	8.9	-12.1	57.0
38	M	48	I	18.0	11.0	-7.0	9.0
S.D.				12.8	8.3*	-4.5	11.2
				3.3	2.2	3.1	10.2

*p = 7×10^{-12} Prueba de rangos señalados de Wilcoxon.²⁴

diabetización y que tomaron glicina al 1 % en el agua de bebida.¹⁷

El resultado obtenido es realmente espectacular, pues, la velocidad de conducción del nervio ciático prácticamente se normalizó en las ratas diabéticas, aun cuando la Hb glicosilada no se haya modificado. Esto sugiere que la glicina evita el daño neural inicial. La glicina no modificó el nivel de HbA1c, muy probablemente porque fue insuficiente el tiempo de ingesta continua del aminoácido. En esta misma prueba, utilizando aminoguanidina, que evita la formación de enlaces cruzados entre proteínas glicosilada (AGEs) en monos babún (Papio hamadryas), se tuvo un resultado negativo ¹⁸

En ratas diabetizadas con estreptozotocina, se notó una alteración muy marcada en la fórmula blanca de la sangre con disminución de los leucocitos totales tanto en los linfocitos como en los neutrófilos polimorfonucleares. Esta disminución tiende a normalizarse en las ratas diabéticas que toman glicina al 1% en el agua de bebida.

También se observó una disminución en el efecto estimulante de los mitógenos como la fitohemaglutinina, la concanavalina y el interferón gama (Figura 5), juzgado por la incorporación de la timidina tritiada. Fue interesante observar que los linfocitos del grupo testigo de ratas sanas que tomaron glicina en el agua de bebida incorporaron más timidina tritiada que las

Cuadro III. Neuropatía diabética experimental en ratas Wistar (estreptozotocina 70 mg/Kg)

Ratas	Número	Glicemia mg/dl	Velocidad de conducción del nervio crítico MIS	HbA1c %
Testigo	6	58.5 ± 4.6	61.0 ± 3.6	2.55 ± 0.14
Diabéticas	4	174.5 ± 29.0	38.2 ± 3.2 **	3.90 ± 0.40*
Diabéticas tratadas con glicina	5	211.2 ± 27.0*	55.8 ± 5.4	4.22 ± 0.13 **

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p = 0.001.

sanas que solo tomaron agua. Así mismo, se dio un resultado parecido comparando las ratas diabéticas que solo tomaron agua y las que la tomaron con glicina. Lo anterior sugirió que la glicina parece ejercer un efecto inmunoestimulante.

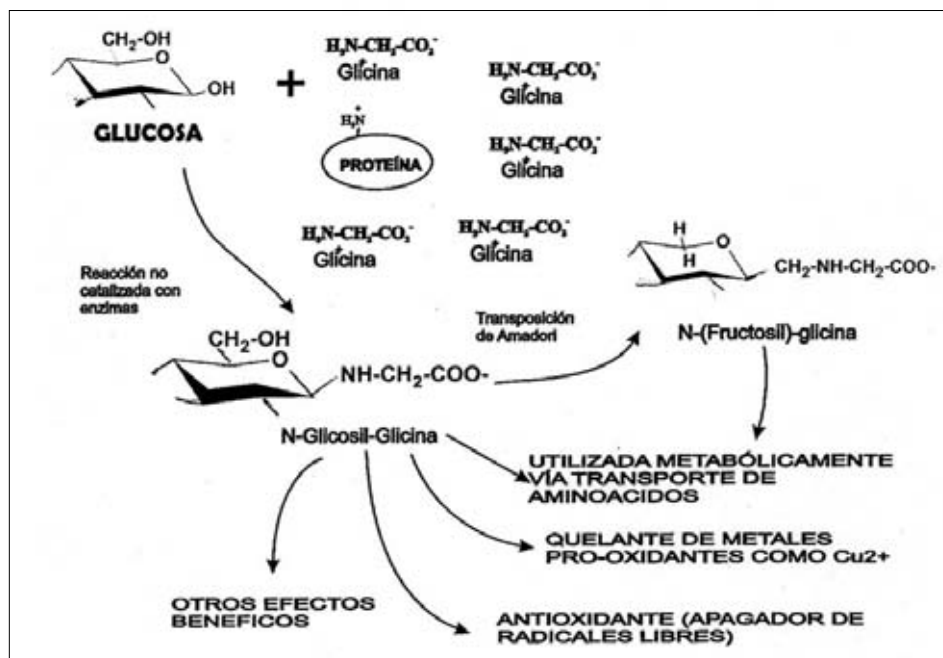
Esto condujo a estudiar directamente el efecto de la glicina sobre la respuesta inmune en ratas sanas y diabéticas, con y sin glicina en el agua de bebida, inmunizadas con eritrocitos de borrego.¹⁹ Se sacrificaron las ratas así tratadas a las cuatro semanas; se extirpó el bazo para obtener de éste células (esplenocitos) que fueron tratadas en portaobjetos con los glóbulos rojos de borrego y para observar la hemólisis producida (en forma de placas hemolíticas o de Cunningham) al microscopio. Como se puede ver en el cuadro IV, las ratas normales presentan 206 células formadoras de placas y las diabéticas 83 (menos de la mitad). Sin embargo, las ratas diabéticas que tomaron glicina presentan 182 placas, acercándose a valores normales. Lo realmente espectacular fue que las ratas sanas que tomaron glicina presentaron 504 células formadoras de placas, es decir más del doble de las otras ratas sanas; esto demuestra que la glicina actúa como

inmunoestimulante. Una de las características del envejecimiento es la disminución de numerosas funciones orgánicas entre las cuales se encuentra la inmunidad. El hecho es que la glicina podría producir los mismos resultados en personas de edad avanzada. Con este antecedente y a los 64 años de edad, empecé a ingerir la glicina tres veces por día en dosis de 7g (21g/día) antes de cada comida. Hace ya dieciséis

Cuadro IV. Células formadoras de placa en los diferentes grupos de rata

Grupo	Células formadoras de placa
I Normales	206.39 ± 125.0
II Normales	504.46 ± 120.0
III Diabéticas	83.03 ± 54.2
IV Diabéticas/glicina	182.82 ± 67.2

I vs II p < 0.0003; I vs III p < 0.006; I vs IV p = 0.44.

**Figura 3.**

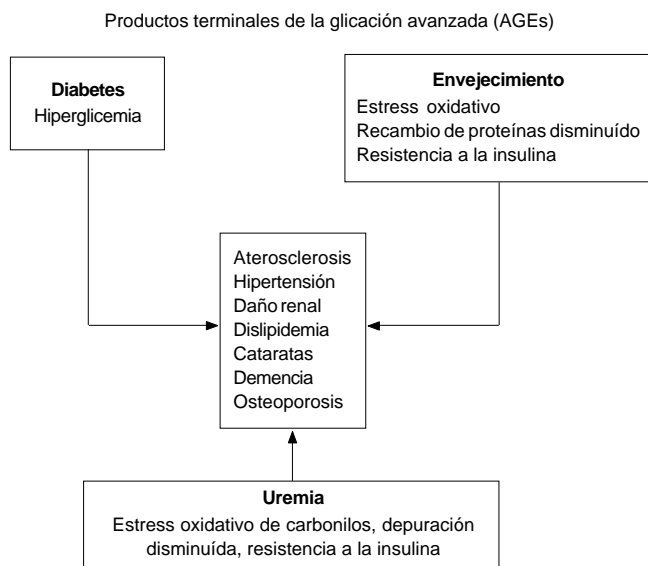


Figura 4. La vía común para las complicaciones de la diabetes, el envejecimiento y la uremia.

años que la tomé con regularidad y he notado que mi inmunidad ha mejorado, cosa que percibí de la forma siguiente. Unos años antes de los 64, presentaba un episodio gripal cada año; en estos últimos 16 años, sólo he tenido 5 episodios gripales y muy moderados. Quizás sea un observación trivial, pero después de iniciar con este tratamiento mi envejecimiento es igual ahora que hace 16 años.

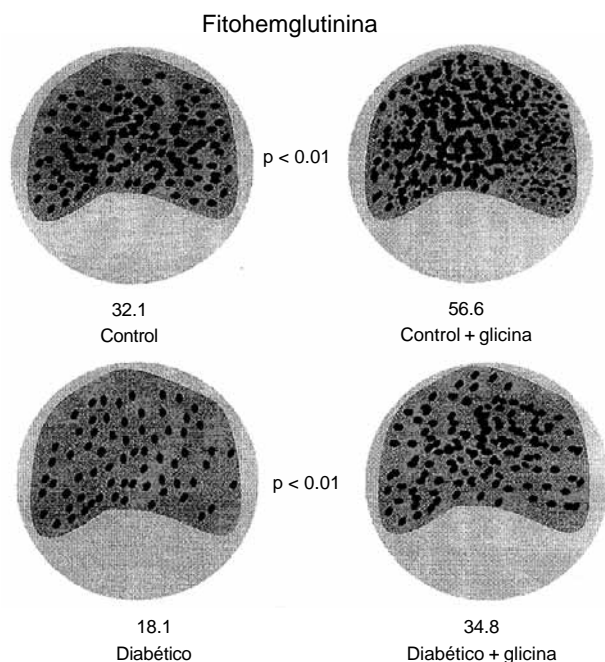


Figura 5. Diabetes y glicina. Índice de estimulación (cpm basal/cpm est.).

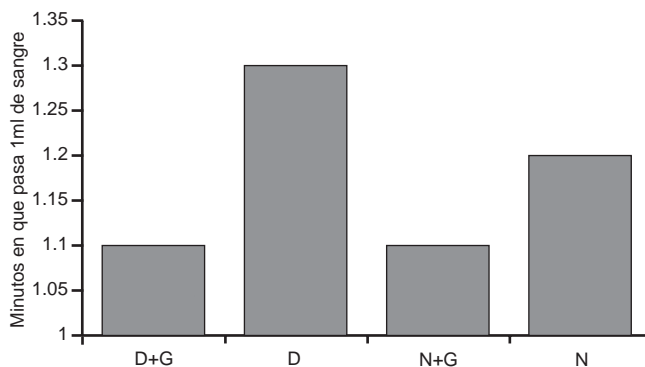


Figura 6. Deformación de eritrocitos. Se pasa un volumen conocido de sangre con la presión de una bomba peristáltica. Se mide el tiempo y la resistencia del paso de los eritrocitos a través de una membrana.

También se determinó, en las ratas diabéticas y sanas que toman o no glicina, la deformabilidad de los eritrocitos que está disminuida en la diabetes.^{20,21} Los glóbulos rojos (G.R.) de las ratas normales tardan 1.2 minutos en atravesar la membrana de policarbonato empleada en este experimento (Figura 6). Los G.R. de ratas normales que toman glicina pasan en 1.1 minutos y los G.R. de las diabéticas requieren 1.3 minutos. Los G.R. de las diabéticas que toman glicina tardan 1.1 minutos. Es decir que la deformabilidad es mayor tanto en los G.R. de ratas normales que toman glicina como en las diabéticas que toman glicina; esto sugiere que la microcirculación de ratas diabéticas se corrige, ya que la deformabilidad aumentada permitirá la movilidad en los capilares sanguíneos de los animales diabéticos y de los normales que toman glicina.

Al estudiar la química sanguínea de las ratas normales y diabéticas con y sin glicina en el agua de bebida, se observó un espectacular resultado en los niveles de triglicéridos en sangre. En la figura 7, se constató que las ratas normales con y sin glicina presentaron una concentración de cerca de 200 mg/dl, cuando las diabéticas sin glicina tuvieron, en cambio, una hipertrigliceridemia de cerca de 800 mg/dl y las ratas diabéticas con glicina una de poco más de 200 mg/dl. Es una diferencia altamente significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.001$).

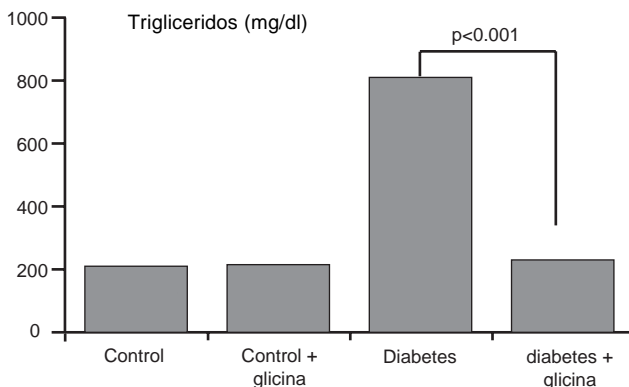


Figura 7. Diabetes experimental y glicina.

Cuadro V. Efecto de la glicina en ratas hipertensas trigliceridémicas

Grupos	PA/mm Hg (sistólica)	Triglicéridos (mg/dl)	TAR (g)
1. Control	120 ± 2.9 (4)	154 ± 8 (11)	11.5 ± 2 (4)
2. Glicina al 1%	127 ± 20.9 (4)	162.0 ± 13 (6)	12.0 ± 1.0 (5)
3. Sacarosa al 3%	147.0 ± 3.0 (5)	264.0 ± 26 (19)	28.0 ± 1 (3)
4. Sacarosa más glicina	115.0 ± 6.0 (4)	222 ± 8 (5)	12.0 ± 0.7 (4)
	p < 0.001 vs sacarosa (Gpo. 3)		p < 0.001 vs sacarosa (Gpo. 3)

() = Número de ratas; PA = presión arterial; TAR = tejido adiposo retroperitoneal.

Debido a lo anterior, la doctora Baños de McCarthy, del Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez", estudió el efecto de la glicina en ratas hipertrigliceridémicas mediante la administración de cantidades elevadas de sacarosa (al 30% en el agua de bebida). Estas ratas mostraron hipertrigliceridemia e hipertensión, así como una acumulación de grasa en la cavidad retroperitoneal. La administración de glicina en el agua de bebida (junto con la sacarosa al 30%) produjo una marcada disminución de la hipertrigliceridemia y normalizó la presión arterial. Así mismo, el depósito de grasa retroperitoneal fue normal en las ratas que tomaron sacarosa y glicina en el agua de bebida (Cuadro V).

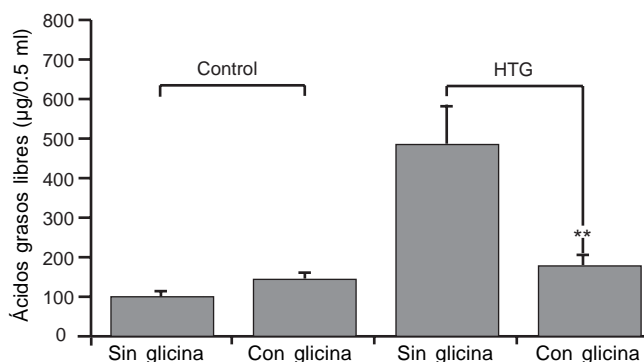
En las ratas diabéticas de 5 meses de diabetizadas, apareció leucocoria en los ojos, que no se presentó en las ratas diabéticas⁵ que tomaron glicina durante ese tiempo. La leucocoria (Figura 8) es un principio de cataratas (juizada de acuerdo con el estudio histopatológico realizado por una oftalmopatóloga muy calificada, la Dra. Patricia Cheves). Este estudio se repitió con resultados idénticos en un número mayor de animales.

Más recientemente, un colaborador de la doctora Baños de McCarthy, Mohammed El Hafidi del Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez", repitió el estudio anterior determinando, esta vez, el nivel de los ácidos grasos libres en el suero sanguíneo de las ratas hipertrigliceridémicas hipertensas; encontró este nivel muy elevado (Figura 9); en con-

traste en las ratas que tomaron glicina, se encuentra prácticamente normal.²² Este resultado es especialmente importante porque sugiere que la glicina (al bajar el nivel de los ácidos grasos libres en la sangre circulante) muy probablemente disminuye la hiperinsulinemia de muchos diabéticos Tipo II, ya que el aumento de los ácidos grasos libres condiciona la resistencia a la insulina que es característica de esta diabetes.²⁰

En nuestras ratas diabéticas con estreptozotocina, observamos la presencia de microalbuminuria (Figura 10). De 10 ratas diabéticas, siete presentaron 100 mg/L y tres 50 mg/L, cifras claramente anormales. Sin embargo, en las 10 ratas diabéticas que tomaron durante los cinco meses, glicina al 1% en el agua de bebida (Figura 11) solo 2, presentaron 50 mg/L en la orina; 5 no presentaron nada de albúmina y 3 presentaron 10 mg/L. Así, podemos decir que 8 de 10 ratas, fueron protegidas de la nefropatía diabética por la glicina, resultado muy alentador que sugiere que este efecto benéfico se presentará también en los enfermos diabéticos que toman el aminoácido.

En conclusión presentamos el caso de un paciente diabético de Tipo II, con antecedentes familiares, que tenía una hemoglobina glicosilada de 21.9%; a los 9 meses después de tomar la glicina regularmente (4 tomas de 5 g c/u) bajó a un nivel de 6.0%. Con este enfermo que presentaba una glicemia normal (90 mg/dl), realizamos una curva de tolerancia a la glucosa, administrando 1 g de glucosa por kilogramo de peso corporal y determinamos paralelamente tanto insulina

**Figura 8.****Figura 9.**

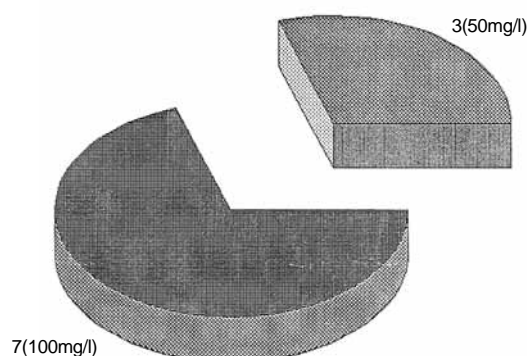


Figura 10. Microalbuminuria en rata Wistar albino con 5 meses de diabetes tratadas con glicina. Micral-test Boehringer Mannheim. Valor normales: 0 y 10 mg/l y valores anormales: 20, 50 y 100mg/l

como al péptido c. La figura 12 muestra el resultado.²³ Puede apreciarse que la curva de la glucosa es normal (como la de una persona no-diabética) así como las curvas de insulina y péptido c.

Esto demuestra que la glicina tomada regularmente (como lo hizo este enfermo) normaliza la glucosa así como la secreción de insulina. Desafortunadamente no hubo forma de comparar cómo se encontraba el enfermo antes de iniciar la ingesta de glicina; pero dado que tenía una hiperglucemia muy elevada, no fue posible realizar este estudio. En general nunca se hace curva de tolerancia en pacientes hiperglicémicos declarados. La curva de tolerancia se practica en familiares de diabéticos para saber quien es prediabético.

Todo lo anterior demuestra que el uso de la glicina, en las dosis que empleamos en los enfermos, protege de los daños que la enfermedad produce y podría revertir aquellos daños que son aparentemente reversibles. También, el empleo de este aminoácido en las dosis de aproximadamente 20 g/día

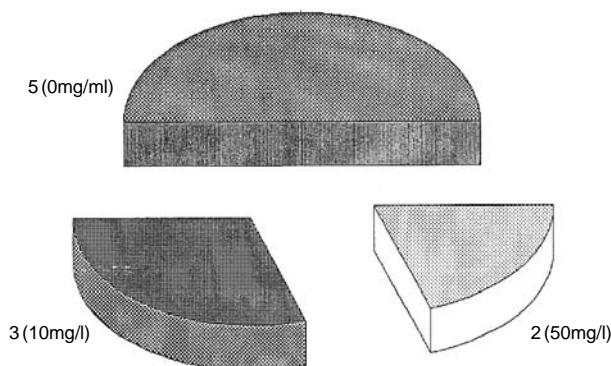


Figura 11. Microalbuminuria en rata Wistar albino con 5 meses de diabetes. Micral-test Boehringer Mannheim. Valor normales: 0 y 10 mg/l y valores anormales: 20, 50 y 100mg/l.

Meses de tratamiento	HbGly %	Glucosa (mg/dl)
Inicio	21.9	658
3	12.0	108
7	7.0	77
11	6.6	140
13	6.0	177
15	6.5	123

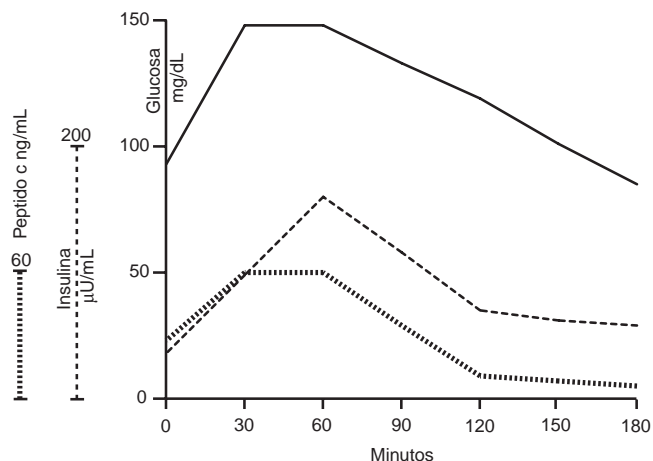


Figura 12. Resultados de un paciente diabético de tipo II.

en tres tomas de 7g c/u puede proteger de los daños del envejecimiento.

Referencias

1. Kumate Rodríguez J. Atlas de la salud. 1a impresión 1993. pp 39 y XI.
2. Monnier VM, Cerami A. Nonenzymatic Browning in vivo: Possible Process for Aging of Long-Lived Proteins. Science 1981;211:491-493.
3. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. Ann Rev Biochem 1991;50:385-432.
4. Brownlee M. Advanced Glycation End products in diabetes and ageing. Ann Rev Med 1995;46:223-234.
5. Borsook H, Abrams A, Lowy PH. Fructose-amino acids in liver: Stimuli of amino acid incorporation "in vitro" 1. Biol Chem 1995;215: 111-124.
6. New and nonofficial remedies. J Am Med Assoc 1935;104:1241.
7. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cell of diabetes. Clin Chim Acta 1968;22:296-298.
8. Koenig R, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. Diabetes 1976;25(3):230-232.
9. Koenig R, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of Glucose Regulation and Hemoglobin A1c in Diabetes mellitus. New Engl J Med 1976;295(8):417-420.
10. Brownlee M, Viassara H, Cerami A. Nonenzymatic Glycosylation and the Pathogenesis of Diabetic Complications. Ann Intern Med 1984;101:527-537.
11. Brownlee M, Cerami A, Viassara H. The biochemistry of the complications of Diabetes mellitus. Ann Rev Biochem 1981;50:385-432. Viassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. J Intern Med 2002;251:87-101.
12. Koenig R, Peterson CM, Viassara H. Advanced glycosylation end products in tissues and the biochemical basis of diabetic complications. New Engl J Med 1988;318:1315-1321.
13. Pierpaoli W, Fabris N. Physiological Senescence and its Postponement. Ann NY Acad Sci 1991; Vol 621.
14. Harman D, Holliday R, Meydani M. Towards prolongation of the healthy life span. Practical Approches to Intervention. Ann NY Acad Sci 1998; Vol. 854.

15. **Park SCH, Hwang ES, Kim HS, Park WY.** Healthy Aging for Functional Longevity., Molecular & Cellular Interactions in Senescence. Ann NY Acad Sci 2001; Vol. 928.
16. **Nakhoda A, Y Wong HA,** The induction of diabetes in rats by intramuscular administration of streptozotocin. Experientia. 1979;35:1679-1680.
17. **Velasco DE, De la Cruz LF, Chambert CG, De Carvajal EJ, Ramos MG, Carvajal-S G.** Efecto protector de la glicina sobre la velocidad de conducción del nervio ciático de ratas diabéticas. Cong Nac Cienc Fisiol Puebla (México) Ago. (1985) Trabajo No. 230.
18. **Birrell AM, Hefferman SJ, Ansselin AD, Mc Lennan S, Church DK, Gitlin AG, et al.** Functional and Structural abnormalities in the nerves of Type I diabetic baboons: aminoguanidine treatment does not improve nerve function. Diabetologia 2000;43:110-116.
19. **Lazcano MD.** Efecto de la Glicina en la respuesta inmune a eritrocitos de borrego en ratas. Tesis de Maestría. ENCB. IPN, México, 1996.
20. **McMillan DE, Utterback NG, La Puma J.** Reduced Erythrocyte Deformability in Diabetes. Diabetes. 1978;27:895-901.
21. **Miller JA, Gravalles E, Bunn HF.** Nonenzymatic Glycosylation of Erythrocyte Membrane Proteins. J Clin Invest 1980;65:896-901.
22. **El Hafidi M, Pérez I, Zamora J, Soto V, Carvajal SG, Baños G.** Glycine Intake Decreases Rat Plasma Free Fatty Acids. Adipose cell size, Visceral Fat Accumulation and Blood Pressure in Sucrose fed rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;287:R1387-R1393.
23. **Carvajal SG, Juárez de CE, Ramos MG, Carvajal JME.** "Curación o Regresión espontánea de la Diabetes mellitus Tipo II tratada con Glicina". Taxco, Guerrero. México: Resúmenes XI Cong Nac De Farmacol 1987, pp 45.
24. **Carvajal-Sandoval G, Juárez de Carvajal E, Ramos-Martínez G, Carvajal-Juárez ME.** Inhibición de la glicosilación no enzimática de la hemoglobina en la diabetes mellitus. México: Rev Inst Nal Enf Resp. 1995;(3)185-188.