

Efectos de la glicina sobre los trastornos de conducción del nervio auditivo en pacientes diabéticos tipo 2 con otoneuropatía

MARÍA DE LOURDES MUÑOZ-CARLIN¹,
 JOSÉ RAYMUNDO RODRÍGUEZ-MOCTEZUMA²,
 JUAN GERARDO GÓMEZ LATORRE³, MARÍA LUISA MONTES-CASTILLO⁴,
 SALVADOR JUÁREZ-ADAUTA⁵

Effects of glycine on auditory evoked potentials among diabetic patients with auditory pathway neuropathy

Background: Glycine inhibits the formation of advanced glycation end products that may cause central and peripheral neuronal damage, affecting also the auditory nerve. **Aim:** To evaluate the effect of glycine on auditory nerve conduction and hearing level among patients with type 2 diabetes mellitus and auditory neuropathy. **Material and Methods:** Twenty grams of oral glycine per day were administered during 6 months to 28 type 2 diabetic patients aged 58 ± 6 years, with auditory pathway neuropathy. Hearing tests and evoked otoacoustic potentials were performed regularly. Fifteen diabetic patients aged 49 ± 8 years, without auditory nerve neuropathy did not receive glycine and were followed as a control group. **Results:** Among patients receiving glycine, a significant improvement in left ear audiometry at 125, 250 and 500 Hz and right ear audiometry at 500 Hz, was observed. Waves I, III and V ($p=0.02$) of evoked otoacoustic potentials improved significantly in the left ear and wave I in the right ear. Among controls, waves V and III of evoked otoacoustic potentials had a significant impairment in the left ear. **Conclusions:** There was an improvement in auditory evoked potentials in patients receiving glycine and an impairment in untreated control patients.

(Rev Med Chile 2010; 138: 1246-1252).

Key words: Diabetes mellitus; Evoked potentials, auditory; Glycine.

¹Hospital General Regional 72. Tlalnepantla, México.

²Coordinador de Investigación en Salud Delegación Oriente Estado de México.

³Departamento de Cirugía General. Hospital General Regional 72. Tlalnepantla, México.

⁴Hospital Magdalena de las Salinas, México.

⁵Hospital General Regional 72. Tlalnepantla, México. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recibido el 19 de enero de 2009, aceptado el 27 de septiembre de 2010.

Correspondencia:

María de Lourdes Muñoz Carlin.

Hospital General Regional No.72 "Lic. Vicente Santos Guajardo" IMSS. Av. Filiberto Gómez SN esquina Gustavo Baz. Tlalnepantla Estado de México CP: 54000.

Tel. 5565-9444 Ext. 51315

FAX. 5390 33 78.

E-mail: malourdes_255@yahoo.com.mx

La alta frecuencia de co-morbilidad por diabetes es una de las causas de mayor incapacidad. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentra la neuropatía¹, que afecta de 60 a 70% de los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipos 1 y 2. Específicamente en DM 2 afecta de 3 a 59% de los casos, incluyendo todas las regiones del cuerpo, puede iniciar varios años antes de hacerse el diagnóstico clínico y ser la primera manifestación de la enfermedad².

La hiperglucemia aguda produce re-arreglos bioquímicos estructurales, en forma de productos de glicación reversible temprana, denominadas bases de Schiff que se generan en un rango proporcional a los niveles de glucemia. Al continuar el estado hiperglucémico, este primer cambio muestra mayores arreglos bioquímicos que pueden ser aún reversibles, formándose los llamados productos de Amadori. Las bases de Schiff y productos de Amadori se alcanzan en horas y semanas,

respectivamente. Si persiste la hiperglucemia se forma una estructura más estable y no reversible en proteínas de la pared del vaso de tejidos específicos, denominados productos finales de glicación avanzada (AGEs) que al acumularse producen modificaciones histoquímicas y citoestructurales que alteran la funcionalidad de la estructura proteica afectada. A dichas alteraciones se le atribuyen las complicaciones crónicas derivadas de la diabetes. Los AGEs se han demostrado en la colágena de las arterias coronarias, pequeños y grandes vasos y membrana basal glomerular^{3,4}.

La glicación proteica conduce a modificaciones químicas que contribuyen a la patogénesis de las complicaciones como retinopatía y neuropatía. En el cristalino y en los nervios, dos tejidos que no requieren de insulina para el transporte de glucosa, el aumento en la actividad en la vía de los polioles ha sido implicado en el desarrollo de la catarata y de la neuropatía diabética⁵.

Existe una asociación entre una mayor frecuencia de neuropatía diabética con el control glucémico deficiente^{6,7}. La neuritis somática progresiva afecta principalmente fibras sensoriales y puede conducir a neuro-osteopatía en el pie y marcada incoordinación de las manos. Es razonable asumir que tal lesión pudiera involucrar elementos sensoriales de los pares craneales. Se sugieren anomalías auditivas subclínicas en 55% de los pacientes con neuropatía. Los pacientes diabéticos presentan un deterioro similar en altas y bajas frecuencias en un rango medio de 750 a 2.000 ciclos por segundo (cps)⁸, con una prevalencia de 9 a 47%^{9,10}. El típico daño auditivo descrito es una hipoacusia sensorio neural progresiva bilateral de inicio gradual que afecta frecuencias altas y bajas, que puede ser súbita, unilateral con o sin síntomas vestibulares¹⁻¹³. Se ha descrito atrofia de las neuronas del ganglio espiral y desmielinización del nervio auditivo con disminución en las neuronas cocleares, sobre todo en la vuelta basal de sujetos con diabetes y alteraciones otoneurológicas^{7,14,15}.

Los métodos para la medición de los trastornos de la conducción de nervios periféricos son básicamente la electromiografía y los potenciales evocados¹⁶. Las anomalías de los potenciales evocados auditivos se han observado en un rango de 31 a 44% en pacientes insulino dependientes con neuropatía, que incluyen prolongaciones bilaterales y simétricas en las latencias pico para todas

las ondas, prolongación de la latencia inter-pico de I-V y III-V y de la latencia en la onda I; dichas anomalías coinciden con microangiopatía y neuropatía periférica¹⁷⁻¹⁹. Se ha investigado el efecto de la glicina, un aminoácido no esencial, que consiste de una molécula de carbón simple adherida a un grupo amino y a un carboxilo. Su tamaño pequeño ayuda en la función de unión flexible en las proteínas permitiendo la formación de hélices, reconoce sitios sobre las membranas celulares y enzimas modificando la actividad molecular vía conjugación actuando como osmoprotector en contra de la isquemia, hipoxia y reperfusión. Ha sido señalada como citoprotector en la patogénesis y en la neuro degeneración post isquémica en el cerebro²⁰. También se ha encontrado que disminuye la hemoglobina glicada (HbA_{1c}), mejora síntomas como cansancio, somnolencia y dolor neuropático, planteando la posible regresión de los daños crónicos de la diabetes, ya que compite con las proteínas por la glicación^{21,22}.

Dentro de los posibles efectos benéficos de la glicina en la catarata, se menciona que promueve una glicación no enzimática a un pH y temperatura fisiológicos y compite con la glucosa por esta reacción removiendo la glucosa intracelular y disminuyendo la glicación de las proteínas del cristalino, particularmente en los diabéticos²³⁻²⁵. También se reporta un efecto protector sobre el nervio ciático, sugiriendo que los componentes neurales relacionados con la velocidad de conducción son más sensibles que la HbA_{1c} al tratamiento con glicina (Velasco DE, De La Cruz LF, Chambert GG, Carvajal EJ, Ramos MG, Carvajal SG. Efecto protector de la glicina sobre la velocidad de conducción del nervio ciático de ratas diabéticas. *Cong Nac Cienc Fisiol y Bioquímica ENCB-IPN. Puebla 1985; 230: 11-6*).

Como agente citoprotector^{26,27}, la glicina evita el daño renal inducido por períodos de isquemia cortos, reduciendo la producción de radicales libres durante una fase temprana de isquemia-reperfusión. Se sugiere que dietas ricas en glicina podrían ser una propuesta prometedora para el tratamiento de enfermedades donde se presenta lesión isquemia-reperfusión en el riñón²⁸.

El presente estudio evaluó el efecto de la glicina en la progresión de los trastornos de conducción nerviosa auditiva en sujetos con DM 2 mediante la detección de cambios en los potenciales evocados y audiometría.

Material y Método

Se realizó un estudio cuasi experimental de pre-post prueba ciego simple, con un grupo control no equivalente²⁹. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 enviados de las Unidades de Medicina Familiar al servicio de otorrinolaringología del Hospital General Regional 72 (HGR 72) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se les invitó para realizarse pruebas de potenciales evocados y audiometría, seleccionando a los pacientes en base a los siguientes criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de DM 2, mayores de 18 años de edad, de ambos géneros, sin enfermedades crónicas como insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica, hepatopatías o retinopatía.

Se les realizó una evaluación inicial de audiometría en cámara silente con un equipo de Grason Stadler Mod. 65. Los umbrales auditivos de la vía aérea fueron determinados para cada oído en las frecuencias de 125, 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000 y 8.000 cps y para la vía ósea en 250, 500, 1.000, 2.000 y 4.000 cps. Los potenciales evocados se realizaron con equipo Viking IV.

Los pacientes que resultaron con lesión de la rama auditiva evidente (otoneuropatía) fueron incluidos en el grupo de estudio y los que tuvieron estudio normal conformaron el grupo control, este grupo se siguió durante los 6 meses para determinar la posibilidad de un cambio en el estudio de potenciales evocados o audiometría basales. Los estudios de potenciales evocados y audiometría fueron realizados por dos investigadores que ignoraron cuáles pacientes recibieron glicina y cuáles no y al resultado de audiometría o de potenciales evocados.

Al grupo de estudio se les realizaron mensualmente, biometría hemática, glucosa en ayuno y postprandial, urea, creatinina, colesterol total y triglicéridos, hemoglobina glicada A1c, examen general de orina y depuración de creatinina calculada al inicio y al final de la evaluación. El estudio audiométrico fue al inicio y a los 6 meses y los potenciales evocados al inicio, 3 y 6 meses. Al grupo control se le realizó glucemia mensualmente, hemoglobina glicada inicialmente y a los 6 meses, al igual que la audiometría y los potenciales evocados.

Al grupo de estudio se les administró una dosis de 20 g de glicina al día repartidos en 4 tomas durante 6 meses, diluida en un vaso con agua por vía

oral después de los alimentos. La presentación de la glicina fue en forma de polvo blanco con sabor dulce. Se les proporcionó un frasco con la dosis necesaria (300 gramos) para cada quince días, de tal manera que el paciente cambiaba su frasco al terminar. El grado de cumplimiento del consumo de glicina fue establecido al determinar el peso del remanente de cada frasco posterior al intercambio de uno nuevo. No se participó directamente en el control glucémico de los sujetos de ambos grupos los cuales continuaron su manejo establecido por su médico familiar.

Todos los sujetos de ambos grupos firmaron carta de consentimiento informado.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación local.

El análisis estadístico se describe como medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y como frecuencia y proporciones para las variables cualitativa. Se analizaron diferencias intra grupo por medio de rangos asignados de Wilcoxon y por ANOVA no paramétrica de Kruskal Wallis y las diferencias inter grupo por U de Mann Whitney y Ji cuadrada, con un nivel de significancia de 0,05 por medio del paquete estadístico SPSS 10.

Resultados

Se incluyeron en el grupo de estudio a 28 sujetos (dos pacientes no completaron la tercera medición de potenciales evocados y en ellos sólo se analizaron los resultados de la primera y segunda medición) y 15 en el grupo control. La edad promedio fue de 57,8 y 48,9 años respectivamente.

El porcentaje de apego en la ingesta de glicina fue de 94,1%, ninguno de los pacientes refirió efectos secundarios durante las visitas de seguimiento. En las características clínicas de ambos grupos no hubo diferencia significativa en género, tiempo de evolución de DM 2, hipertensión arterial, glucemia promedio, glucemia final y HbA_{1c} final. Existieron diferencias significativas en la edad, la glucemia basal, y el nivel de HbA_{1c} basal (Tabla 1).

En el grupo con glicina se encontraron diferencias significativas en la glucemia basal y final, así mismo en las mediciones de HbA_{1c} (Tabla 2).

Audiometría

En los resultados de la audiometría basal y final de los pacientes del grupo de glicina se observó

mejoría estadísticamente significativa para el oído izquierdo en 125 Hz pasando de 25 a 20 dB con $p = 0,02$, en 250 Hz de 29,04 a 24,20 dB, de 29,04 a 24,20 dB y en 500 Hz de 28,27 a 24,60 dB (Figura 1), y en el oído derecho en 500 Hz de 28,08 a 25,20 (Figura 2).

El grupo control no mostró cambios en el estudio audiométrico.

Potenciales evocados

En los potenciales evocados del grupo de glicina, para el oído izquierdo, se observó mejoría

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los grupos con glicina y control en el HGR 72

Variable	Grupo de estudio glicina (n = 28)	Grupo control externo (n = 15)	p*	IC 95%
Edad (años)	57,8 ± 5,8	48,9 ± 8	< 0,05	4,6 – 13,2
Género (%)				
Mujeres	71	86,6	0,25	0,05 – 2,5
Hombres	29	13,4		
Tiempo de evolución de DM 2 (años)	7,1 ± 3,2	5,1 ± 3,3	0,06	-0,11 – 4,1
Tratamiento (%)				
Sólo dieta	14,2	6,6	0,25	1,20 – 1,59
Hipoglucemiantes orales	60,7	73,3	0,10	0,74 – 1,60
Hipoglucemiantes orales/Insulina	7,1	13,3	0,18	0,64 – 1,76
Insulina	17,8	6,6	0,90	0,58 – 2,42
Hipertensión arterial controlada (%)	42,9	53	0,51	0,15 – 2,76
Glucemia (mg/dL)				
Basal	161,8 ± 58	214,3 ± 47	0,005	- 87,8 – -17,1
Final	195 ± 56	214 ± 43	0,27	- 53,7 a 15,6
Promedio	191 ± 53	212 ± 40	0,18	-53,4 a 10,8
HbA1c basal (%)	7,2 ± 1,09	8,9 ± 1,6	0,005	-2,9 a -0,53
HbA1c final (%)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 1,3	0,13	-1,9 a 0,27

* Significancia con U de Mann Withney.

Tabla 2. Resultados de laboratorio (basal y final) en el grupo tratado con glicina durante 6 meses en el HGR 72

Variable	Basal (n = 28)	Final (n = 28)	p*
Glucemia de ayuno (mg/Dl)	161 ± 58	195 ± 56	0,006
Hba1c (%)	7,2 ± 1,9	8,1 ± 1,8	0,01
Colesterol (mg/dL)	195 ± 33	190 ± 69	0,44
Triglicéridos (mg/dL)	150 ± 60	166 ± 91	0,83
Creatinina sérica (mg/dL)	0,82 ± ,15	0,85 ± ,32	0,08
Creatinina urinaria (mg/dL)	51 ± 21	55 ± 17	0,63
Depuración de creatinina (ml/min)	111 ± 40	105 ± 49	0,27
Proteinuria (mg/dL)	0,0	0,30	0,10

*Significancia con U de Mann Withney.

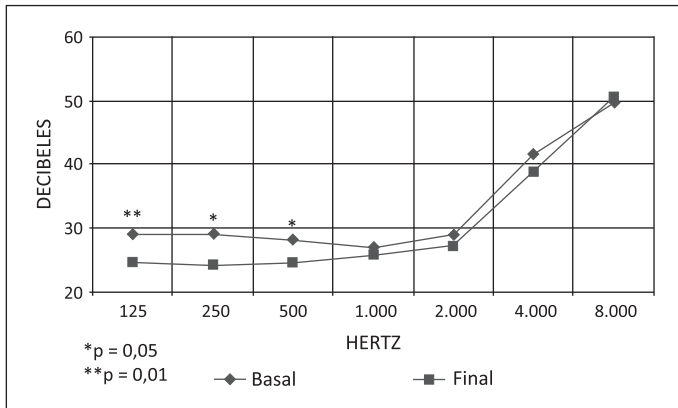


Figura 1. Audiometría de oído izquierdo del grupo tratado con glicina basal y final.

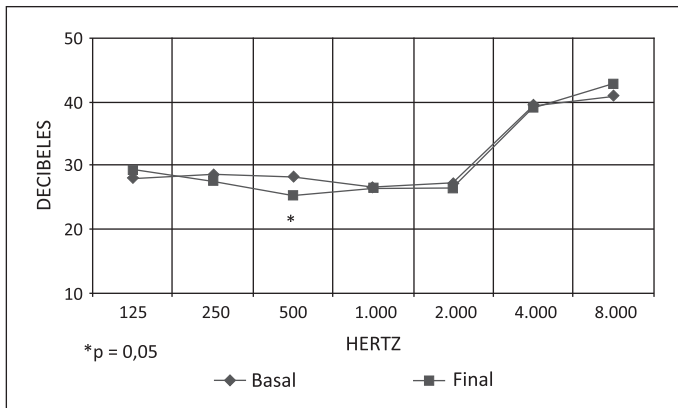


Figura 2. Audiometría de oído derecho del grupo tratado con glicina basal y final.

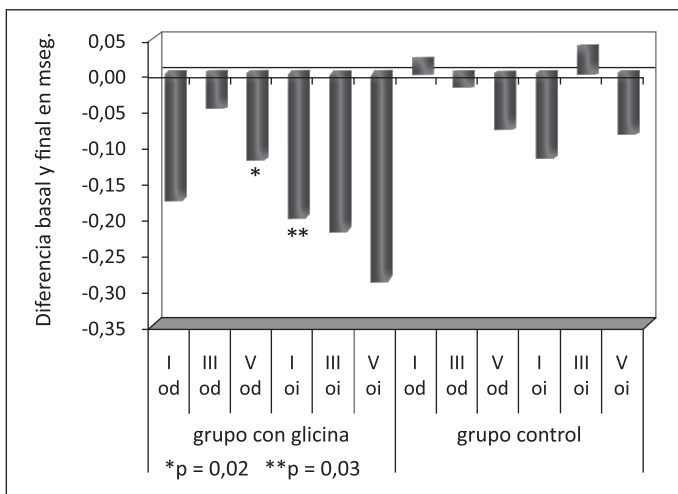


Figura 3. Ondas de potenciales evocados I, III y V, basal y final de los grupos con glicina y control.

estadísticamente significativa en la onda I entre la segunda y tercer medición de 1,74 a 1,50 ms, en la onda III entre la segunda y tercer medición de 3,89 a 3,71 ms y en la onda V entre la primera y tercer medición de 5,86 a 5,74 ms. Para el oído derecho hubo diferencia estadísticamente significativa en la onda I entre la primera y tercer medición de 1,74 a 1,54 ms y en la amplitud de la onda I entre la primera y tercer medición de 0,13 a 0,09 ms (Figura 3).

En el grupo de control se observó deterioro en la latencia de la amplitud de la onda V del oído izquierdo, entre la primera y tercer medición de 0,30 a 0,45 ms con $p = 0,05$ y en la onda III del oído izquierdo entre la primera y tercer medición de 3,71 a 4,09 con $p 0,03$.

Discusión

Los trastornos de la conducción nerviosa por neuropatía diabética incluyen las alteraciones otoneurológicas asociadas a cambios estructurales en el oído interno y sus vías centrales. El análisis de la función nerviosa auditiva medida por los potenciales evocados y complementada con la audiometría son los elementos de mayor precisión para evaluar el daño producido por la hiperglucemia crónica, sobre todo cuando los cambios observados son subclínicos.

Se decidió realizar un estudio de pre-post prueba y agregar un grupo control no equivalente, extraído de los sujetos que habían sido seleccionados inicialmente y que fueron excluidos por no demostrar anomalías en la conducción del nervio auditivo. El objetivo fue evaluar si estos pacientes, que sólo recibían el manejo que su médico familiar prescribió para la diabetes, presentaban trastornos de la conducción durante el período de 6 meses y comparar si existían

anormalidades que fueran atribuibles al nivel de control glucémico, de la misma manera que los del grupo de estudio.

En el presente estudio se utilizó la dosis de glicina reportada previamente^{21,22} y se observó que hubo mejoría de la conducción nerviosa en potenciales evocados y de la audiometría desde los primeros tres meses de la administración, y que dicha mejoría no dependió del control glucémico, a diferencia con el grupo de control externo no equivalente, en el que dichas mediciones mostraron deterioro progresivo, no obstante que el tiempo de evolución de la diabetes en el grupo glicina fue mayor y que ambos grupos tuvieron niveles de hemoglobina glicada prácticamente iguales al final del período de evaluación, lo que sugiere el efecto citoprotector sobre el tejido nervioso referido en la literatura^{26,27}.

Los datos de mejora en la conducción nerviosa y de la audiometría asociado al deterioro en el control glucémico en el grupo de glicina, muestra que la mejoría es independiente del nivel de glucemia ya que ambos grupos mantuvieron condiciones similares de pobre control metabólico y que incluso en el grupo de glicina mostró un incremento del nivel en las cifras de hemoglobina glicada.

Los resultados del estudio sugieren que la glicina facilitó la conducción de los axones, que se sabe está afectada en los pacientes diabéticos. Probablemente los pacientes que presentaron mejoría tenían una pérdida de axones leve a moderada, ya que esto representaría un factor de buen pronóstico para la recuperación en la conducción.

Por otro lado, considerando la existencia de angiopatía diabética, que ocurre también en el oído interno afectando los vasos sanguíneos del laberinto o del nervio acústico y que influye para la restauración parcial del oído, puede ser otro factor para la mejora en la funcionalidad neuronal^{30,31}.

De acuerdo a la fisiopatogenia del daño neuropático por diabetes, existe plausibilidad biológica respecto al beneficio de la utilización de glicina para disminuir el efecto del estado hiperglucémico sobre el tejido nervioso. Si la glicina disminuye la glicación de proteínas y por lo tanto, la afeción a órganos blanco del tejido nervioso periférico, podría esperarse que limite la afectación en la conducción del nervio auditivo.

Los resultados de este y otros estudios indican el potencial impacto de la glicina sobre la conducción nerviosa en los pacientes diabéticos

con hipoacusia, sin embargo, este estudio es una exploración inicial sobre su efecto en otoneuropatía diabética y se requiere de ampliar dichas observaciones con diseños metodológicos de mayor potencia que permita evaluar mejor la causalidad y los beneficios de la glicina en esta población de pacientes, ya que los resultados de este estudio muestran un favorable efecto de la glicina sobre los trastornos de conducción del nervio auditivo.

Referencias

- Rodríguez-Moctezuma JR, López Carmona JM, Rodríguez Pérez J, Jiménez-Méndez JA. Características epidemiológicas de pacientes con Diabetes en el Estado de México. *Rev Med IMSS* 2003; 41: 383-92.
- Diabetes 2001 vital statistics. American Diabetes Association 2001, Virginia EUA, pp. 56-7.
- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced Glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Eng J Med* 1988; 318: 1315-20.
- Browlee M. Glycation and Diabetic Complications. *Diabetes* 1994; 43: 836-41.
- Méndez JD. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gac Méd Mex* 2003; 139: 49-55.
- Bloomgarden Z. The 32nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1037-42.
- González RM, Paquien MC, Asenjo MS, Gleisner EA, Kirsten LL, Bustamante CM. Autoanticuerpos dirigidos contra productos de glicación avanzada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Med Chile* 2001; 129: 141-7.
- Friedman SA, Schulman HR, Weiss S. Hearing and Diabetic Neuropathy. *Arch Intern Med* 1975; 135: 573-6.
- Jorgensen MB, Buch NH. Studies on inner-ear function and cranial nerves in diabetics. *Acta Otolaryngologica*. 1961; 53: 350-64.
- Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK, Wiley TL. Association of NIDDM and Hearing Loss. *Diabetes Care* 1998; 21: 1540-4.
- Kurien M, Thomas MS, Bhanu TS. Hearing threshold in patients with diabetes mellitus. *The Journal of Laryngology and Otology* 1989; 103: 164-8.
- Acuna GM, Herrero LJJ, Durán DC, Menéndez AME, Vallejo VLA, Díaz SI, et al. Diabetic complications and hypoacusia. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1997; 24: 465-76.
- Taylor IG, Irwin J. Some audiological aspects of diabetes mellitus. *J Laringol Otol* 1978; 92: 99-113.

14. Axelsson A, Fagerberg SE. Auditory function in Diabetics. *Acta Oto-laryngologica* 1968; 66: 49-64.
15. Makishima K, Tanaka AK. Pathological changes of the inner ear and central auditory pathway in diabetes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80: 218-28.
16. Nuwer MR, Aminoff M, Goodin D, Matsuoka S, Mau-guiere F, Starr A, et al. IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1994; 91: 12-7.
17. Goldsher M, Pratt H, Hassan A, Shenhav R, Eliachar I, Kanter Y. Auditory Brainstem Evoked Potentials in Insulin-dependent Diabetics with and without Peripheral Neuropathy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1986; 102: 204-8.
18. Buller N, Shvili Y, Laurian N, Laurian L, Zohar Y. Delayed brainstem auditory evoked responses in diabetic patients. *The Journal of Laryngology and Otology* 1988; 102: 857-60.
19. Donald MW, Bird CE, Lawson JS, Letemendia FJJ, Monga TN, Surrridge DHC, et al. Delayed auditory brainstem responses in diabetes mellitus. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1981; 44: 641-4.
20. Hall CJ. Glycine. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*; Silver Spring 1998; 22: 393-402.
21. Carvajal SG, Medina SR, Juárez E, Ramos MG, Carvajal JME. Effect of Glycine on Hemoglobin Glycation in Diabetic Patients. *Proc West Pharmacol Soc* 1999; 42: 31-2.
22. Carvajal SG, Juárez E, Ramos MG, Carvajal JME, Medina SR. Inhibition of Hemoglobin Glycation with Glycine in induced Diabetes Mellitus in Rats. *Proc West Pharmacol Soc* 1999; 42: 35-6.
23. Ramakrishnan S, Sulochana KN. Decrease in Glycation of Lens Proteins by Lysine and Glycine by Scavenging of Glucose and Possible Mitigation of Cataractogenesis. *Exp Eye Res* 1993; 57: 623-8.
24. Das BK, Sun TX, Akhtar NJ, Chylack LTJR, Liang JJ. Fluorescence and immunochemical studies of advanced glycation-related lens pigments. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1998; 39: 2058-66.
25. Stitt AW, Jenkins AJ, Cooper ME. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2002; 11: 1205-23.
26. Garza QR, Weinberg JM, Ortega LJ, Davis JA, Venkatachalam MA. Conservation of structure in ATP-depleted proximal tubules: role of calcium, polyphosphoinositides, and glycine. *American Physiological Society* 1993; F605-23.
27. Yaqoob M, Edelstein CHL, Weider ED, Alkhunaizi AM, Genaro PE, Nemenoff RA, et al. Nitric oxide kinetics during hypoxia in proximal tubules: Effects of acidosis and glicine. *Kidney International* 1996; 49: 1314-9.
28. Yin M, Zhong Z, Connor HD, Bunzendahl H, William F, Rusyn I, et al. Protective effect of glycine on renal injury induced by ischemia-reperfusion in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F417-23.
29. Gross PL, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research Applications to Practice*. Editorial Appleton & Lange. Norwalk Connecticut 1993: p. 147-64.
30. Jorgensen MB. Sudden loss of inner ear function in the course of long-standing diabetes mellitus. *Acta Otolaryngol* 1960; 51: 579-84.
31. Jorgensen MB, Buch NH. Studies on inner-ear function and craneal nerves in diabetics. *Acta Otolaryngol* 1961; 53: 350-64.