



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 80**

**EFFECTO DE VITAMINA C Y E EN LOS MARCADORES PARA EVALUAR EL ESTRÉS
OXIDATIVO Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA FUNCIÓN RENAL DEL PACIENTE
DIABETICO TIPO 2 TRATADO CON METFORMINA**

TESIS QUE PRESENTA:

CAROLINA MALVÁEZ MÉNDEZ
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

TUTOR:
RAFAEL MEDINA NAVARRO
DOCTOR EN CIENCIAS
INVESTIGADOR TITULAR “A”
ENCARGADO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN

CO-TUTOR:
OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRO EN CIENCIAS EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

CO-TUTOR:
BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO, FEBRERO DEL 2014



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 1602
H GRAL REGIONAL NUM 1, MICHOACÁN

FECHA 07/03/2012

DR. RAFAEL MEDINA NAVARRO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EFFECTO DE VITAMINA C Y E EN LOS MARCADORES PARA EVALUAR EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA FUNCIÓN RENAL DEL PACIENTE DIABETICO TIPO 2 TRATADO CON METFORMINA.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2012-1602-11 |

ATENTAMENTE

DR.(A). MARIO ALBERTO MARTÍNEZ LEMUS
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 1602

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN

DRA. OLIVA MEJIA RODRIGUEZ

COORDINADORA AUXILIAR MÉDICA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DELEGACION MICHOACÁN

DR. EDGARDO HURTADO RODRIGUEZ

COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE EDUCACIÓN

DR. RUBEN RICARDO GARCÍA JIMÉNEZ

DIRECTOR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80

DRA. MAYRA EDITH VIEYRA LÓPEZ

COORDINADORA CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

UMF No.80

DR. JOSE RAMÓN SARABIA RAMÍREZ

PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA FAMILIAR UMF 80



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

DR. VICTOR MANUEL FARIÁS RODRÍGUEZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

DR. RAFAEL VILLA BARAJAS

COORDINADOR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

Este trabajo se realizó en la Unidad de Medicina Familiar No.80 del Instituto Mexicano del Seguro Social con apoyo del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, del Instituto Mexicano del Seguro Social y avalado por la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DRA. CAROLINA MALVÁEZ MÉNDEZ
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR
ADSCRITO A LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TUTOR:

DR. RAFAEL MEDINA NAVARRO
DOCTOR EN CIENCIAS BIOQUIMICAS
INVESTIGADOR TITULAR "A"
ENCARGADO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN

CO-TUTOR:

DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRA EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA
COORDINADORA AUXILIAR MÉDICA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
DELEGACIÓN MICHOACÁN

CO - TUTOR

DR. BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

ASESOR ESTADÍSTICO:

MAT. CARLOS GOMEZ ALONSO
COORDINADOR ANALISTA "A"
CENTRO DE INVESTIGACION BIOMÉDICA H.G.R.1. IMSS

COLABORADORES:

DRA. MARTHA PATRICIA GÓMEZ ARAGÓN
CENTRO DE INVESTIGACION BIOMÉDICA DE MICHOACÁN

QFB. LAURA LÉON
JEFE DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA UMF No.80

AGRADECIMIENTOS

- ❖ **Dr. Rafael Medina Navarro**, agradezco por la confianza que me brindo al invitarme a participar en este proyecto, así como por enseñarnos y hacernos ver con paciencia y calidez el lado interesante de la investigación, gracias por compartirlo con nosotros.

- ❖ **Dra. Oliva Mejía Rodríguez**, gracias por su constancia y entrega ante nosotros ya que siempre está al pendiente de uno, sea bueno o malo ahí está usted para ver por nosotros como dice somos sus muchachos y sin usted esto no hubiera sido posible, admiro su entrega y pasión con que hace su trabajo.

- ❖ **Dr. Benigno Figueroa Núñez**, por demostrarnos que si se puede ser médicos excelentes sin importar la especialidad o el área en donde nos desempeñemos, solo con el querer se puede lograr siempre poniendo nuestro mayor esfuerzo ya que como dice lo bueno cuesta y si fuera fácil cualquiera lo podría lograr y trabajos como este no cualquiera se entusiasmaría por realizarlo.

- ❖ **Mat. Carlos Gómez Alonso**, por siempre estar dispuesto a ayudarnos y hacernos ver de la manera más sencilla posible ya que esto es muy complicado y sin ayuda jamás lo hubiera podido terminar.

- ❖ **A mis compañeros Pili y Alfredo**, ya que con su apoyo incondicional se hizo más agradable y menos pesado este tiempo de arduo trabajo, porque a pesar de lo cansados o enfadados que estuvieran y de las adversidades que surgieran, siempre estuvo primero el bienestar de nuestros pacientes, gracias por demostrar el profesionalismo y el equipo que formamos, haber en que otro proyecto nos volvemos a juntar.

- ❖ **A la Unidad de Medicina Familiar No. 80** por ser nuestra sede y acogernos como sus médicos en formación así como los conocimientos que nos brindaron los médicos y el personal en general durante este tiempo.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada principalmente a mis **padres papá Francisco y mamá Carito** porque saben el gran esfuerzo que significa para mí y el valor importante que tiene como dicen si fuera fácil cualquiera estaría aquí gracias por darme animo cuando más lo necesito, aquí está el fruto de lo que ustedes me han inculcado y sin ustedes esto no lo hubiera podido realizar, gracias por ser los mejores padres y darme su apoyo ante cualquier situación los AMOOOOO..... son mi motor.

A mi **hermano Paco** por el apoyo que me diste desde el primer día de la residencia por darme el valor de seguir, y por demostrarme que esto valía la pena y se podía lograr, y mira ya pasaron 3 años voy siguiendo tu camino te adoro hermano.

A mi **hermana Victorita** por siempre confiar en mí y demostrarme su amor incondicional, espero ser tu ejemplo a seguir y me superes, yo sé que se puede así que animo mi dentista de cabecera, te amo DP.

A mi **amorsote Christian J.** por apoyarme y aguantar mis arranques sobre todo en el periodo de trabajo arduo en la tesis, gracias por estar conmigo cuando te necesito, te amo mucho, espero este sea el inicio de muchos momentos felices en nuestras vidas.

Y a mi **familia** entera gracias por siempre demostrarme su apoyo incondicional y ser tan unida como siempre ante cualquier situación gracias por ser mi familia, saben que siempre podrán contar conmigo, los quiero mucho.

ÍNDICE

| Contenido | Página |
|--|--------|
| Índice..... | 9 |
| Resumen..... | 10 |
| Abstract..... | 12 |
| Abreviaturas..... | 13 |
| Glosario..... | 14 |
| Relación de cuadros y figuras..... | 17 |
| Introducción..... | 18 |
| Antecedentes..... | 19 |
| Planteamiento del problema..... | 30 |
| Justificación..... | 31 |
| Hipótesis y Objetivos..... | 32 |
| Material y Métodos..... | 33 |
| Resultados..... | 52 |
| Discusión..... | 59 |
| Conclusiones..... | 62 |
| Sugerencias y limitaciones..... | 63 |
| Referencias..... | 64 |
| Relación de anexos | |
| - Anexo 1. Consentimiento informado..... | 69 |
| - Anexo 2. Formato de reporte de caso..... | 73 |
| - Anexo 3. Historia clínica..... | 74 |

Total de páginas: 77

RESUMEN

ANTECEDENTES

La diabetes tipo 2 es un problema de salud mundial. La nefropatía diabética (ND) es la principal complicación microvascular de estos pacientes. El estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de las complicaciones tardías. Por esto existe interés en el uso de antioxidantes como una intervención para atenuar la ND. En la diabetes tipo 2, las vitaminas E y C han demostrado que pueden actuar sobre algunas de las consecuencias de la hiperglicemia e intervenir en la glicosilación no enzimática de las proteínas; de esa manera pueden interferir también en las fases tempranas reversibles de esta reacción en la ND. Su potencial antioxidante puede actuar disminuyendo la producción de radicales libres de oxígeno aumentadas en el diabético.

OBJETIVO

Evaluar el efecto de la vitamina C y vitamina E asociadas a metformina en los marcadores para evaluar el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria en la función renal del paciente diabético tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico abierto, en el que se incluyeron 56 pacientes de 30 a 70 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 de menos de 10 años de evolución en tratamiento con metformina dividiéndolos en dos grupos uno control y uno de intervención a los que se les administro vitamina C y E para valorar su efecto en el control glucémico, control metabólico, en la función renal, en la respuesta inflamatoria y en el estrés oxidativo de cada uno de los pacientes al inicio a los 3 y a los 6 meses de la terapia adyuvante. Se utilizó el modelo T de Student para muestras relacionadas y muestras independientes así como ANOVA para medidas repetidas. La significancia estadística se acepto con $p < 0.05$.

RESULTADOS

La vitamina C y E mostro significancia estadística en los marcadores de respuesta inflamatoria (IL-6 basal 83.66 ± 15.5 y a los 6 meses 15.47 ± 1.94 con un valor de $p = .000$

TNF basal 209.42 ± 56.1 y a los 6 meses 0.00 con una $p=.001$), así como en el estrés oxidativo medido con el PAO siendo al inicio de 0.35 ± 0.2 y a los 6 meses 0.41 ± 0.01 con un valor de $p= 0.007$.

CONCLUSIONES

La terapia adyuvante con las vitaminas C y E en paciente con DM2 tratados con metformina disminuye la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo.

Palabras clave: vitamina C, vitamina E, estrés oxidativo, diabetes mellitus 2, nefropatía.

ABSTRACT

BACKGROUND

Type 2 diabetes is a global health problem. Diabetic nephropathy (DN) is the leading microvascular complication in these patients. Oxidative stress plays an important role in the development of late complications. Hence there is interest in the use of antioxidants as an intervention to attenuate DN. In type 2 diabetes, vitamins E and C have been shown to act on some of the consequences of hyperglycemia and participate in non-enzymatic glycosylation of proteins, that way can also interfere with the early stages of this reversible reaction DN . Its antioxidant potential may act by decreasing production of free radicals of oxygen increases in the diabetic.

OBJECTIVE

To assess the effect of vitamin C and vitamin E associates with metformin on markers to assess oxidative stress and inflammatory response in kidney function in diabetic patients type 2.

MATERIAL AND METHODS

Open clinical trial in which 56 patients were include from 30 to 70 years diagnosed with type 2 diabetes less than 10 years of evolution in treatment with metformin dividing them into two groups: a control and one intervention to those who were administered vitamin C and E to assess its effect on glycemic control, metabolic control , renal function, inflammatory response and oxidative stress in each of the patients at baseline at 3 and 6 months of adjuvant therapy. Student Model T -samples and independent samples and repeated measures ANOVA was used. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$.

RESULTS

Vitamin C and E showed statistical significance in inflammatory markers (IL-6 basal 15.5 ± 83.66 and 6 months 15.47 ± 1.94 with a p-value = 0.000 basal TNF 209.42 ± 56.1 and 6 months 0.00 with a $p = 0.001$), as well as oxidative stress measured by the PAO being at the beginning of 0.35 ± 0.2 and 6 months 0.41 ± 0.01 with a value of $p = 0.007$.

CONCLUSIONS

Adjuvant therapy with vitamins C and E in patients DM2 treated with metformin decreases the inflammatory response and oxidative stress.

Keywords: vitamin C, vitamin E, oxidative stress , diabetes mellitus 2 nephropathy.

ABREVIATURAS

- OMS: Organización Mundial de la Salud
- ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
- HDL: High density lipoprotein
- ATG: Alteración en la tolerancia a la glucosa
- ADA: American Diabetes Association
- GBA: Glucosa basal alterada
- SOG: Sobrecarga oral de glucosa
- HbA1c: Hemoglobina glucosilada
- ITG: Intolerancia total a la glucosa
- HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance.
- IMC: Índice de masa corporal
- HTA: Hipertensión arterial sistémica
- FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
- GLP-1: Glucagon-like-peptide-1
- CV: Cardio-vascular
- DPP-IV: Dipeptidilpeptidasa IV
- IAM: Infarto agudo al miocardio
- RM: Reacción de Maillard
- AGEs: Advanced glycation end products
- CML: Carboxi-metil-lisina
- CEL: Carboxi-etil-lisina
- Vgr: Verbigratia
- NADP⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (en su forma oxidada)
- NADPH⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida)
- AT: Agua total
- MG: Masa grasa
- MM: Masa magra
- PCR: Proteína C reactiva
- PLP: 5 fosfato de piridoxal
- RM: Reacción de Maillard
- TFG: Tasa de filtración glomerular
- TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

GLOSARIO

- **Albuminuria:** Es un proceso patológico manifestado por la presencia de albúmina en la orina. La albuminuria indica un fallo renal, por fracaso en el filtrado de moléculas grandes, como es el caso de la albúmina.
- **Antioxidante:** Es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas.
- **Citoquinas:** Son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.
- **Control metabólico.** Es el control que se lleva a cabo mediante mediciones de glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, examen general de orina, HbA1c, dienos conjugados, carbonilos.
- **Control glucémico.** Se refiere a niveles de HbA1c entre 4-5% glucosa sanguínea en ayuno de 70 a 110mg/dl.
- **Dienos conjugados.** Son productos tempranos de la lipoperoxidación de ácidos grasos por especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno.
- **Estrés oxidativo.** Es un estado causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de detoxificar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante. Todas las formas de vida mantienen un entorno reducto dentro de sus células.
- **Especies reactivas de oxígeno: (ERO o ROS** por reactive oxygen species) incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos tanto inorgánicos como orgánicos. Son generalmente moléculas muy pequeñas altamente reactivas debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada. En

épocas de estrés ambiental sus niveles pueden aumentar en gran manera, lo cual puede resultar en daños significativos a las estructuras celulares. Esto lleva en una situación conocida como estrés oxidativo.

- **Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α):** proteína del grupo de las citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria. Es una hormonaglucopeptídica formada por 185 aminoácidos, que procede de un propéptido formado por 212 aminoácidos. Algunas células sintetizan isoformas más cortas de la molécula. El gen de TNF está ubicado en el cromosoma 6, región 6p21.
- **Glicosilación no enzimática de proteínas.** Es el proceso de adición de carbohidratos a una proteína. Proceso pasivo, no enzimático en el que se produce cuando la glucosa se combina con los residuos amino de las proteínas, formando inicialmente una base de Schiff, la cual posteriormente se reordena, formando el así llamado Producto de Amadori.
- **Grupos carbonilos.** Grupo químico que se introduce a las proteínas como resultado del ataque de las especies reactivas de oxígeno y el nitrógeno. Su utilidad práctica consiste en ser indicadores de estrés oxidativo sobre las proteínas.
- **Hemoglobina glucosilada (HbA1c).** Es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4. Existiendo una relación entre la hemoglobina glucosilada y la glucosa en ayuno entre 80-120 mg/dl equivale a 5-6%, 120-150 mg/dl equivale a 6-7%, 150-180 mg/dl equivale a 7-8%, 180-210 mg/dl equivale a 8-9%, 210-240 mg/dl equivale a 9-10%, 240-270 mg/dl equivale a 10-11%, 270-300 mg/dl equivale a 11-12%, etc. .
- **Interleucina 6 (IL-6):** Es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.

- **Potencial antioxidante (PAO).** Es la capacidad antioxidante de las moléculas biológicas ligada a sus propiedades de óxido-reducción. Su medición constituye una medida de la capacidad antioxidante total de una muestra biológica.
- **Perfil clínico.** Es la valoración realizada a cada paciente desde el punto de vista médico pasando por la toma de tensión arterial, talla, peso e impedansometría.
- **Proteinuria:** Es la presencia de proteína en la orina en cuantía superior a 300 mg en orina de 24 horas.
- **Radicales libres:** Es una especie química (orgánica o inorgánica), en general es extremadamente inestable y, por tanto, con gran poder reactivo por poseer un electrón desapareado.
- **Vitamina C:** O ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble derivada del metabolismo de la glucosa. Actúa como agente reductor y es necesaria para la síntesis de las fibras de colágeno a través del proceso de hidroxilación de la prolina y de la lisina. También protege al organismo del daño causado por los radicales libres.
- **Vitamina E:** Es una vitaminaliposoluble que actúa como antioxidante a nivel de la síntesis del pigmento hemo, Tiene capacidad antioxidante frente a los radicales libres. Parece ser que desempeña cierta actividad protectora para ciertas moléculas lipídicas (ácidos grasos) al impedir su oxidación, retardando el catabolismo celular. Actúan, por tanto, contra el envejecimiento celular, contribuyendo, por extensión, al aumento de la longevidad.

RELACIÓN DE CUADROS Y FIGURAS

| | |
|--|----|
| Cuadro I. Características generales de la población participante..... | 53 |
| Cuadro II. Características demográficas..... | 54 |
| Cuadro III. Características de la población en condiciones basales del grupo experimental y grupo control..... | 55 |
| Cuadro IV. Variables clínicas y composición corporal en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento | 56 |
| Cuadro V. Características de control glucémico y metabólico en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento..... | 57 |
| Cuadro VI. Variables de control glucémico del grupo experimental en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento..... | 58 |
| Cuadro VII. Variables de función renal grupo experimental en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento..... | 58 |
| Cuadro VIII. Variables de función renal del grupo experimental en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento..... | 59 |
| Cuadro IX. Variables de respuesta inflamatoria del grupo experimental en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento..... | 59 |

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas se han convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes debido a los altos costos para sus tratamientos así como en la prevención de sus complicaciones. En las últimas décadas se ha provocado un incremento de la incidencia mundial de la diabetes mellitus debido al crecimiento de la población, a la urbanización, al incremento de la prevalencia en la obesidad así como a la inactividad física.¹

Actualmente la OMS estima que en el mundo hay más de 220 millones de personas con diabetes en el mundo y muy probablemente de no tomar acciones contundentes para el 2030 se habrá duplicado.²

En la actualidad la diabetes es la principal causa de muerte por enfermedad en México, de acuerdo con la Secretaría de Salud aproximadamente 13 de cada 100 muertes en nuestro país son provocadas por dicho padecimiento.³

Los pacientes con DM2 corren un riesgo de complicaciones como la enfermedad renal crónica (ERC) que es un problema médico y de salud pública a nivel mundial que ha adquirido proporciones epidémicas. De acuerdo con los datos de la Encuesta Nacional de Salud, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, respectivamente, son causas importantes de enfermedad renal, aunque también hay otros factores de riesgo, entre los que destacan los de susceptibilidad, como: edad, historia familiar, raza, bajo nivel educativo y económico, así como los factores indicadores, precursores de la enfermedad. Los de mayor importancia son los susceptibles de prevención, como las enfermedades crónicas, sistémicas y por toxicidad por fármacos.⁴

Por otro lado, estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular elevado y sufren una morbimortalidad por eventos cardiovasculares que probablemente, tenga un impacto en la salud mayor que la evolución hacia la necesidad de tratamiento renal sustitutivo.

El estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) mostró que, en gran parte, la fisiopatología de las tres complicaciones crónicas de la diabetes tiene un punto en común para el origen de las complicaciones que son la hiperglucemia⁵, por eso la importancia de identificar a las personas que tienen el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como la diabetes para realizar acciones preventivas y evitar la aparición de la enfermedad.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus (DM) representa un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de la insulina, en la acción de la insulina o ambos. La DM tipo 2 (DM2) de la cual se afirma que da cuenta del 90 al 95% de todos los casos de DM diagnosticados se caracteriza por una resistencia a la insulina y una relativa deficiencia insulínica.⁶

El número de personas con diabetes se está incrementado debido a al crecimiento de la población, a la urbanización y al incremento de la prevalencia en la obesidad y a la inactividad física.⁷

En el mundo hay más de 346 millones de personas con diabetes.⁸

En 2008 en México, la tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 2, representó 371.55 personas por cada cien mil; la cual está asociada a los malos hábitos alimenticios, sedentarismo y sobrepeso.

De cada 100 personas que padece diabetes mellitus en 2008, 47 son atendidas por el Instituto Mexicano del Seguro Social y 36 por la Secretaría de Salud. A nivel nacional, la tasa de mortalidad observada en 2008 es de 70.9 por cada cien mil habitantes.⁹

Las enfermedades crónicas son un problema de Salud Pública por sus altos costos, y sus tratamientos. En 2008, la principal complicación relacionada con la defunción de los pacientes diabéticos, es la renal (43.2 %).¹⁰

Gran parte de la carga de la DM2 sobre el paciente y la sociedad resulta de las complicaciones de la enfermedad a largo plazo. Los pacientes con DM2 corren un riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares. Entre las complicaciones macrovasculares se encuentra la cardiopatía isquémica, los eventos vasculares cerebrales, la hipertensión arterial y la vasculopatía periférica, en tanto que las complicaciones microvasculares incluyen la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía. En este caso nos enfocaremos las complicaciones microvasculares en específico a la enfermedad renal. La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial, que se acompaña de complicaciones como el desarrollo de insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular (ECV) y muerte prematura.¹¹

La nefropatía diabética, definida por la presencia de proteinuria persistente en ausencia de otros signos de enfermedad renal, puede ocurrir tanto en la DM-1 como en la DM-2.¹²

La nefropatía relacionada con la diabetes (también llamada ahora enfermedad renal diabética) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, es la causa más común de enfermedad renal crónica terminal en los estados unidos y represento el 44% de los casos nuevos de insuficiencia renal en el 2005. A demás la incidencia y prevalencia están aumentando en proporciones epidémicas en todo el país.¹³

A menos que la prevención, la identificación temprana y el tratamiento efectivo de la DM2 redunden en cambios en el curso de la enfermedad, los médicos pueden observar un incremento constante y continuado en el número de casos de diabetes y un aumento correspondiente en los casos de complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes. Entre las complicaciones microvasculares, la enfermedad renal diabética es considerada probablemente la más grave por su asociación con la enfermedad renal amenazante para la vida (junto con la necesidad de diálisis o trasplante renal) y el riesgo significativo asociado a las enfermedades cardiovasculares.¹⁴

Desde el punto de vista del propio riñón, la enfermedad renal diabética es una condición crónica progresiva que daña al órgano blanco y de insuficiencia eventual. Sin embargo, la proteinuria relacionada con la enfermedad renal diabética también constituye un factor de riesgo independiente para ECV y la función renal en deterioro es en sí misma un factor de riesgo independiente para ECV. La Fundación Nacional del Riñón (National Kidney Foundation – NFK) reporta que entre el 40 y el 50% de los pacientes con enfermedad renal crónica muere por ECV y en la mayoría de los casos mucho antes de haber llegado a la insuficiencia renal.¹⁵

La presentación de la enfermedad renal diabética ha sido poco apreciada porque, históricamente se ha presentado atención primordialmente a los incrementos de los niveles séricos de creatinina y/o las disminuciones en la tasa estimada de filtración glomerular (TFG). Sin embargo una vez que los niveles séricos de creatinina aumentan y/o la TFG estimada disminuye, la enfermedad renal diabética ya está muy avanzada.¹⁶

Se ha planteado que la microalbuminuria definida como menos de 300mg de proteína en 24 hr debería considerarse como un signo temprano de la enfermedad renal diabética. Aunque cualquier microalbuminuria constituye un hallazgo anormal, y podría ser de hecho un signo de enfermedad microvascular no necesariamente indica la presencia de enfermedad renal. Esto es particularmente cierto si los niveles de creatinina sérica y de la TFG están dentro del rango normal. Por lo tanto, este hallazgo por sí solo no es

diagnostico; de forma similar, la ausencia de este hallazgo no descarta la posibilidad de enfermedad renal diabética en un conjunto de pacientes.¹⁷

El estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) mostró que, en gran parte, la fisiopatología de las tres complicaciones crónicas de la diabetes tiene un punto en común para el origen de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía: la hiperglicemia. Es la sumatoria de las elevaciones de la glicemia la que, a través de los años, va desencadenando procesos bioquímicos y físico-químicos en los tejidos, los que finalmente se manifiestan como los síntomas y signos clásicos de las complicaciones. El estudio DCCT también demostró los enormes beneficios del buen control de la glicemia: reducción en la aparición de neuropatía (en 76%), nefropatía (en 56%) y retinopatía (en 60%). Se demostró también que, mientras más cercana a lo normal se mantiene la glicemia y la hemoglobina glicosilada, mayor es el beneficio en la reducción de complicaciones.¹⁸

Mecanismos fisiopatológicos de complicaciones a partir de la hiperglicemia:

Hay tres vías metabólicas a través de las cuales la hiperglicemia lleva, a través de los años, a las complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes:

- 1) Aumento de la actividad de la aldosa reductasa.
- 2) Aumento del diacilglicerol (DAG) y de la actividad de la b2 - proteín kinasa-C.
- 3) Aceleración de la glicosilación no enzimática de proteínas.¹⁹

NEFROPATIA DIABETICA

Esta causa el 44% de todas las insuficiencias renales terminales en el mundo occidental.²⁰ La hiperglicemia crónica es también la responsable de esta complicación. En los primeros años de la diabetes, la hiperglicemia produce cambios funcionales, como son la vasodilatación de las arteriolas aferente y eferente (aldosa reductasa y b2 -proteín kinasa C activadas), con aumento del flujo plasmático renal. Sin embargo, la activación de la b2 -proteín kinasa C hace que la vasodilatación sea mayor en la arteriola aferente que en la eferente, aumentando la presión de filtración y la filtración glomerular. Ya después de 5 años de diabetes, la hiperglicemia se ha traducido en cambios moleculares y estructurales. El engrosamiento de la pared de las arteriolas aferente y eferente

(glicosilación) normaliza eventualmente el flujo plasmático renal, y la membrana basal glomerular se engruesa y aumenta su permeabilidad, apareciendo microalbuminuria primero (30-200 mg/24 horas), y macroalbuminuria después (>200 mg/24 horas). Simultáneamente las células mesangiales se multiplican (activación de b2 - proteín kinasa C) y aumenta la cantidad de matriz mesangial. En esta etapa el paciente tiene macroalbuminuria en el rango de síndrome nefrótico, con hipertensión arterial en casi todos los casos.²¹

Finalmente, la suma de matriz mesangial aumentada, más el engrosamiento de la membrana basal glomerular, van estrangulando a las asas capilares, reduciendo progresivamente el lumen de éstos. En esta situación sobreviene una progresiva disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular, que llevan al paciente a la insuficiencia renal terminal. La lección más importante que da el conocimiento de la fisiopatología de la nefropatía diabética, es que la hiperglicemia ya está produciendo drásticos cambios en la fisiología renal años antes de la aparición de macroalbuminuria, hipertensión y caída de la función renal.²¹ De allí la importancia del buen control de la hiperglicemia desde el momento del diagnóstico de la Diabetes.

Las guías de la KDIGO (**Kidney Disease: Improving Global Outcomes**) apoyan el uso de la expresión "enfermedad renal crónica" (ERC) para referirse a todo el espectro de la enfermedad que ocurre luego del inicio del daño renal.²²

La ERC se define como la presencia de un daño renal estructural con VFG normal o levemente reducida (VFG 60-90 ml), independientemente de la etiología subyacente. La evidencia del daño estructural potencialmente progresivo puede derivar de un estudio histológico o imagenológico, o de las alteraciones persistentes del examen de orina por un plazo superior a tres meses, particularmente la presencia de albuminuria.²³

Estadio 1. Hipertrofia renal-hiperfunción

En el inicio de la diabetes en el paciente tipo 2, los cambios hemodinámicos de vasodilatación e hiperfiltración glomerular no siempre están presentes. El primero consiste en el incremento de la MEC por activación de los principales ARNm de colágeno, fibronectina y otras sustancias, incremento de inhibidores de las metaloproteinasas y descenso de enzimas reguladoras de la degradación de la matriz, unido al aumento de expresión del TGF- β . Se produce el incremento de la MEC en un ambiente favorecido por

la hiperglucemia y los productos finales de la glicación avanzada. En el segundo proceso existen interacciones físico-químicas anómalas entre las moléculas de la MEC, que dificultan la degradación y acúmulo de la misma. En el tercer proceso se expresan moléculas de MEC no habitualmente presentes en estas regiones, con lo que se acumularán proteínas anormales en el glomérulo.

Estadio 2. Lesión renal sin signos clínicos

- a. Ausencia de cambios o mínimos cambios objetivables con microscopia fotónica, achacable a disfunción endotelial.
- b. Lesiones de glomeruloesclerosis incipiente con incremento de volumen glomerular, ligera esclerosis mesangial y arteriopatía hialina.
- c. Lesiones típicas de glomerulopatía diabética, presentes en un tercio de los pacientes.
- d. Lesiones inespecíficas asociadas a la edad.
- e. Lesiones predominantemente vasculares con cambios tubulointersticiales mínimos.

Estadio 3. Nefropatía incipiente

El incremento en la EUA (excreción urinaria de albumina) puede estar presente desde el inicio o desde el diagnóstico de la enfermedad.

Los pacientes microalbuminúricos desarrollan más cambios morfológicos que los normoalbuminúricos. La cantidad de proteína excretada por la orina no refleja necesariamente el grado de lesión renal. Por ello, la correlación con la microalbuminuria no es el mejor factor predictivo de la evolución de la nefropatía en este caso.

Estadio 4. Nefropatía manifiesta

Funcionalmente, disminuye la fracción de filtración e histológicamente coincide con la esclerosis nodular o difusa. La proteinuria es igual o superior a 300 mg/día, existiendo correlación entre la fibrosis o el depósito de colágeno tipo IV y el tiempo de evolución de la diabetes.

Estadio 5. Insuficiencia renal

La esclerosis glomerular, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular se acompañan de un descenso considerable del filtrado glomerular. Se llega a este estadio tras un período variable de 15 a 20 años desde el inicio de la proteinuria.

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA K/DOQUI/ KDIGO

Esta se utiliza para clasificar al paciente con diabetes mellitus y realizar el diagnóstico de la enfermedad:

- Ausencia de enfermedad (etapa 0): no hay datos de daño renal.
- Etapa 1. Daño renal con filtrado glomerular normal o aumentado: filtrado glomerular igual o mayor a 90 ml/min/1,73 m² de superficie corporal.
- Etapa 2. Con disminución ligera del filtrado glomerular: filtrado glomerular de 89 a 60 ml/min/ 1,73 m² de superficie corporal.
- Etapa 3. Con disminución moderada del filtrado glomerular: filtrado glomerular de 59 a 30 ml/min/ 1,73 m² de superficie corporal.
- Etapa 4. Con disminución severa del filtrado glomerular: filtrado glomerular de 29 a 15 ml/min/ 1,73 m² de superficie corporal.
- Etapa 5. Fallo renal: filtrado glomerular menor de 15 ml/min/1,73 m² de superficie corporal.²⁴

CAMBIOS CLÍNICOS COMO CONSECUENCIA DE LA PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

- **Control metabólico. Implicaciones dietéticas**

El estricto control de la hemoglobina glucosilada es fundamental para detener la evolución de la nefropatía y la retinopatía en las fases iniciales, además de mejorar el estado nutricional, la resistencia a las infecciones y el riesgo de hipoglucemia brusca.²⁵

Los hipoglucemiantes orales deben ser contraindicados en el diabético con función renal disminuida, especialmente, las biguanidas y los derivados sulfonados.

La dieta es importante de control en estas fases de la ND. Se ha demostrado que una dieta rica en proteínas incrementa el deterioro de la función renal, aumentando el flujo plasmático renal y acelerando la esclerosis glomerular. Por ello, debe ajustarse la ingesta proteica a 0,6-0,8 g/kg/día, con un 60 a 65% de carbohidratos, reducción de grasas saturadas a un tercio de las calorías totales y reducción de peso, especialmente, en el diabético tipo 2.²⁶

- **Progresión de la microalbuminuria**

Detección y tratamiento de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus.

La determinación seriada de microalbuminuria debería practicarse sistemáticamente desde el diagnóstico de la diabetes, dado que el grado de microalbuminuria se correlaciona con el desarrollo de nefropatía y con la afectación cardiovascular. Debido a las dificultades y al costo que ello puede implicar, se recomienda su determinación sistemática desde el momento en que la HTA o la retinopatía hacen su aparición.

Sin olvidar que el proceso de envejecimiento causa alteraciones por si sola en las siguientes funciones:

- La función de filtración renal desciende un 40% desde los 20 hasta los 90 años.
- Flujo de la sangre hacia el riñón disminuye en un 53% variando de 600 ml/min a 300ml/min.
- Reabsorción de glucosa desciende en un 43% (pudiendo aparecer glucosuria).
- Menor capacidad para reabsorber el sodio y por consiguiente se pierde mayor cantidadde agua con una predisposición a la deshidratación
- Menor capacidad de excreción de urea con la tendencia a acumular esta sustancia tóxica.
- Disminución moderada en la capacidad de concentración de la orina.
- Respuesta a las sobrecargas ácidas o básicas retrasadas y prolongadas.²⁶

VITAMINA C

La vitamina C o enantiómero L del ácido ascórbico, es un nutriente esencial para los mamíferos. La presencia de esta vitamina es requerida para un cierto número de reacciones metabólicas en todos los animales y plantas y es creada internamente por casi todos los organismos, siendo los humanos una notable excepción. Su deficiencia causa escorbuto en humanos, de ahí el nombre de *ascórbico* que se le da al ácido. Es también ampliamente usado como aditivo alimentario. Se encuentra principalmente en los cítricos como la naranja, mandarinas o en los limones. Es de gran importancia la relación que tiene con los alimentos que tienen hierro no hem, pues ayuda a mejorar la absorción de éste. También trabaja junto con el ácido fólico y la vitamina B12 para ayudar al cuerpo a descomponer, utilizar y crear nuevas proteínas.²⁷

El farmacóforo de la vitamina C es el ion ascorbato. En organismos vivos, el ascorbato es un antioxidante, pues protege el cuerpo contra la oxidación, y es un cofactor en varias reacciones enzimáticas vitales. La función antioxidante se debe a que reacciona con el anión superóxido y con el oxígeno (radicales libres) oxidándose ella misma, siendo el antioxidante más potente del plasma, porque es hidrosoluble. Así como la vitamina E es antioxidante en la fracción lipídica. Actúa en conjunto con la Vitamina E y la protege del daño oxidativo al igual que a la Vitamina A, ácidos Grasos y glutatión. También protege a las LDL del plasma de la oxidación.²⁸ Por sus funciones se puede prevenir de enfermedades como la aterosclerosis y cáncer.²⁹

El ser humano parece ser extremadamente eficiente en la reutilización de la vitamina C, por lo que sus requerimientos son 50 veces menores que en el resto de los primates. Al ser una vitamina hidrosoluble su eliminación por el riñón por diuresis es extremadamente eficaz, por lo que los excesos se pueden eliminar en menos de cuatro horas. Todo ello hace que haya muy poco consenso en cuál es la cantidad mínima y la cantidad máxima.³⁰

En humanos, la vitamina C es un potente antioxidante, actuando para disminuir el estrés oxidativo; un substrato para la ascorbato-peroxidasa, así como un cofactor enzimático para la biosíntesis de importantes bioquímicos.³¹

La vitamina C puede absorberse como ácido ascórbico y como ácido dehidroascórbico a nivel de mucosa bucal, estómago y yeyuno (intestino delgado), luego es transportada vía

vena porta hacia el hígado para luego ser conducida a los tejidos que la requieran. Se excreta por vía renal (en la orina), bajo la forma de ácido oxálico principalmente, por heces se elimina solo la vitamina no absorbida.³² La Organización Mundial de la Salud recomienda 45 miligramos por día.³³

VITAMINA E

El α -tocoferol o vitamina E es una vitaminaliposoluble que actúa como antioxidante a nivel de la síntesis del pigmento hemo, que es una parte esencial de la hemoglobina de los glóbulos rojos.³⁴

La vitamina E se encuentra en muchos alimentos, principalmente de origen vegetal, sobre todo en los de hoja verde (el brócoli, las espinacas), semillas, entre ellos la soja, el germen de trigo y la levadura de cerveza; también puede encontrarse en alimentos de origen animal como la yema de huevo.³⁵ Normalmente se suele considerar un aporte de vitamina a los aceites vegetales. La composición bioquímica de la vitamina E en estado natural tiene ocho diferentes formas de isómeros, cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. Todos los isómeros tienen anillos aromáticos, llamado cromano, con un grupo hidroxilo y una cadena polipronoide saturada. Existen formas alfa α , beta β , gamma γ y delta δ para ambos isómeros, y se determina por el número de grupos metílicos en el anillo aromático. Cada una de las formas tiene su propia actividad biológica.³⁶

Todas las acciones de los tocoferoles parecen estar determinadas por su carácter de agente antioxidante, y que en particular previene las reacciones de peroxidación de lípidos (enranciamiento).

El enranciamiento de lípidos insaturados consiste en una serie compleja de reacciones. Al final los radicales oxigenados dan lugar a su vez a una serie de compuestos (aldehídos, ácidos y cetonas). Además, inducen en otras estructuras (proteínas de membrana, por ejemplo) alteraciones que comprometen gravemente su función. Los tocoferoles actúan rompiendo la cadena de reacciones, actuando de forma que ofrecen un hidrógeno fácilmente sustraíble a los radicales oxigenados, impidiendo así que sea sustraído de los lípidos. La principal función que tiene es ser un antioxidante que reacciona con radicales

libres solubles en lípidos de la membrana celular. De esta forma mantiene la integridad de la misma dando protección a las células ante compuestos tóxicos, drogas y radiaciones.³⁷

La vitamina E protege principalmente a los ácidos grasos poliinsaturados, como el Omega 3 por ejemplo del cual sabemos que es un ácido graso muy importante para nuestro organismo, que están en las membranas otorgándole fluidez. Por ello la vitamina E previene la aparición de enfermedades que tienen que ver con la alteración de la membrana, como la hipertensión. Los radicales rompen las cadenas de los ácidos grasos poliinsaturados y la membrana se vuelve rígida, por lo que la Vitamina E toma los radicales y ella se oxida, una vez que ella esta oxidada pasa a ser un radical libre. Cuando está en forma reducida es liposolubles pero cuando se oxida se transforma en hidrosoluble entonces en este momento llega la Vitamina C a ayudar a la vitamina E y vuelve a convertir a la vitamina E en liposoluble, y posteriormente la vitamina C al ser hidrosoluble es eliminada después de esta acción.³⁸Tiene ventajas en el sistema circulatorio así como propiedades antioxidantes, propiedades oculares, prevención del Parkinson, crecimiento sano del pelo, y en disminuir los niveles de colesterol.³⁹La ingestión diaria recomendada es para un adulto de 15 mg o 25 UI. Para los niños es de aproximadamente 10 UI.⁴⁰

Intervenciones para retardar la progresión de la enfermedad renal crónica

En la diabetes, la proteinuria en etapa de microalbuminuria (de 20-200 µg/min o 30-300 mg/día) constituye el signo más precoz de aparición de la nefropatía diabética y de ahí la importancia de su pesquisa de tal forma de intervenir precozmente sobre el daño renal en curso. Cuando aparece la macroalbuminuria (>200 µg/min o >300 mg/día) y se eleva la presión arterial, se produce el compromiso progresivo de la función renal.⁴¹ Por otra parte, la microalbuminuria y la albuminuria no sólo representan el daño renal incipiente o establecido y son de utilidad en predecir la evolución sino que además en múltiples estudios se han asociado a un incremento significativo del riesgo cardiovascular, lo que también ha sido demostrado para nefropatías no diabéticas.⁴² De acuerdo al KDIGO, una VFG inferior a 60 ml corresponde a una ERC, sin requerir evidencia adicional de daño renal estructural. Este punto de corte fue seleccionado debido a que representa el 50% o más de reducción de la función renal normal de un adulto joven, además de la evidencia que demuestra que la morbilidad aumenta a medida

que la VFG disminuye bajo 60 ml. Los pacientes con VFG entre 60 y 89, sin daño estructural, no están definidos como portadores de ERC.⁴³

La determinación de VFG no precisa de medición de velocidad de depuración de creatinina de 24 h, y se recomienda el uso de la VFG estimada de acuerdo a la fórmula de Cockcroft-Gault o la fórmula del MDRD (Estudio de Modificación de la Dieta en Enfermedades Renales). Para optimizar dicha VFG estimada existen iniciativas para la estandarización de la medición de creatinina sérica a nivel global.⁴⁴

La nefropatía diabética es una complicación grave de la diabetes y una importante causa de mortalidad y morbilidad en estos pacientes. Resultados de estudios en animales y humanos han demostrado que la diabetes se asocia con el estrés oxidativo y la reducción de los niveles de antioxidantes.⁴⁵

La diabetes es una condición asociada con el estrés oxidativo como consecuencia de la hiperglucemia.⁴⁶ Por lo tanto el uso de antioxidantes se ha recomendado en las personas con diabetes. En modelos animales disminuye la hiperglucemia por la protein – kinasa y la activación del diacilglicerol los cuales se han asociado con anormalidades en los tejidos de la retina, renal y vascular.⁴⁷

Tal es el caso del empleo de la vitamina E basado en su capacidad para frenar la peroxidación lipídica y la apoptosis asociada al estrés oxidativo.⁴⁸ El ácido ascórbico es un agente reductor por lo que puede reducir y de tal modo neutralizar especies reactivas del oxígeno tal como el peróxido de hidrógeno.⁴⁹ Diversos estudios han mostrado que el suplemento en la dieta con vitamina C y E disminuyo significativamente la excreción urinaria de albumina, el cual es un marcador de la función renal.⁵⁰

Las vitaminas E y C han demostrado que pueden reducir la glicosilación no enzimática de las proteínas al bloquear la unión de los grupos amino libres con el carbonilo de la glucosa y de esa manera interfieren en las fases tempranas reversibles bloqueando la unión de los grupos amino libres con la glucosa y en una reacción más tardía en la autoxidación de monosacáridos además reduce la formación de enlaces covalentes entre la glucosa y la albúmina sérica y reduce de esta manera la glicosilación protéica total. Igualmente, por sus propiedades antioxidantes, en las fases de auto oxidación de la glucosa, disminuyendo la producción de radicales libres de oxígeno aumentado en el diabético.⁵¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefropatía diabética es una complicación grave de la diabetes y una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes. Se ha demostrado que la diabetes se asocia con el estrés oxidativo y la reducción de los niveles de antioxidantes. La glucotoxicidad genera el estrés oxidativo que daña diversos tejidos. Los investigadores observaron que las personas con diabetes tienen defectos importantes de la protección antioxidante, lo que puede aumentar su susceptibilidad con el estrés oxidativo. El estrés oxidativo un papel importante en el desarrollo de complicaciones tardías de la diabetes.

La hiperglucemia crónica aumenta el estrés oxidativo y modifica considerablemente la estructura y función de proteínas y lípidos, debido a glicooxidación y a la peroxidación de las proteínas. Estos productos podrían contribuir en las anormalidades morfológicas y funcionales vistas en el riñón de los pacientes con diabetes. Por estas razones, hay interés en el uso de antioxidantes como una intervención para frenar el daño a nivel renal. Los estudios clínicos sugieren que el uso de antioxidantes indirectamente ayuda en la prevención o mejoría de la nefropatía diabética.

El empleo de la vitamina E basado en su capacidad para frenar la peroxidación lipídica y la apoptosis asociada al estrés oxidativo. La vitamina C también actúa como un inhibidor de aldosa reductasa, en la conversión del sorbitol y disminuyendo el daño celular en el riñón. Estas vitaminas pueden ejercer sus efectos benéficos por medio de su acción antioxidante.

Por lo que el presente estudio plantea resolver la siguiente interrogante:

¿Cuál es el efecto de la vitamina C y E en asociación con metformina en los marcadores del estrés oxidativo y respuesta inflamatoria en la función renal del paciente con Diabetes tipo 2?

JUSTIFICACIÓN

La nefropatía relacionada con la diabetes (también llamada ahora enfermedad renal diabética), es la causa más común de enfermedad renal crónica terminal. Además la incidencia y prevalencia están aumentando en proporciones epidémicas en todo el país.

A menos que la prevención, la identificación temprana y el tratamiento efectivo de la DM2 modifiquen el curso de la enfermedad, evitando las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes.

La insuficiencia renal es un problema de salud y para su control requiere esfuerzos en prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad en etapas tempranas.

Por lo que el presente estudio pretende evaluar si es posible evitar el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus en este caso la enfermedad renal mediante el uso de tratamiento adyuvante con vitaminas C y E.

Con el tratamiento propuesto se podrían reducir las complicaciones tardías y el impacto de las mismas sobre la población, mejorando el control glucémico y metabólico conservando la función renal evitando la respuesta inflamatoria y disminuyendo estrés oxidativo.

Con el tratamiento propuesto se podrían reducir las complicaciones tardías (nefropatía diabética) y con eso al paciente ofrecer una mejor calidad de vida.

Una vez obtenidos los resultados poder dar a conocer entre la población de médicos familiares para que se valore el uso de vitamina C y E en sus pacientes diabéticos con el enfoque preventivo en el desarrollo de las complicaciones tardías del paciente diabético tipo 2.

HIPOTESIS

La administración de vitamina C y E asociada a metformina disminuye la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y preserva la función renal en el paciente diabético tipo 2.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la vitamina C y vitamina E asociada a metformina en los marcadores para evaluar el estrés oxidativo, y la respuesta inflamatoria en la función renal, del paciente diabético tipo 2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Identificar el efecto de la vitamina C y E asociado a metformina en el control glucémico del paciente diabético tipo 2.
- 2) Determinar el efecto de la vitamina C y E asociado a metformina en el control metabólico del paciente diabético tipo 2.
- 3) Conocer el efecto de la vitamina C y E asociado a metformina en los marcadores para la función renal del paciente diabético tipo 2.
- 4) Evaluar el efecto de la vitamina C y E asociado a metformina en los marcadores para la reacción inflamatoria del paciente diabético tipo 2.
- 5) Identificar el efecto de la vitamina C y E asociado a metformina en los marcadores del estrés oxidativo del paciente diabético tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- **Tipo de Diseño:**

Ensayo clínico abierto.

- **Tipo de Investigación:**

Experimental

- **Método de observación:**

Longitudinal

- **Tipo de análisis:**

Analítico

- **Temporalidad:**

Prospectivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron pacientes de 30 a 70 años con diagnóstico de diabetes tipo 2, pertenecientes a las Unidad de Medicina Familiar No. 80 en la ciudad de Morelia Michoacán que cumplan con los criterios de selección.

Se dividieron en dos grupos:

- **Grupo experimental:** conformado por pacientes en tratamiento con metformina de acuerdo a requerimiento (850 a 2550mg/día) vía oral y el fármaco adyuvante Vitamina C (100 mg/día) y Vitamina E (400 mg/día) vía oral.
- **Grupo control:** conformado por pacientes en tratamiento con metformina de acuerdo a requerimiento (850 a 2550mg/día) vía oral.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó con la siguiente fórmula para estimar una proporción:

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} * \sigma}{\delta} \right]^2$$

σ : $P (1 - P)$, dónde:

$$P = 0.5$$

Z_{α} : nivel de confianza 95% = 1.96

S: error máximo = 9 % ó $S = 0.09$

Al sustituir la formula obtuvimos lo siguiente:

$$\begin{aligned} n &= Z_{\alpha}^2 \sigma^2 / \delta^2 \\ \delta^2 &= Z_{\alpha}^2 \sigma^2 / n \\ &= 1.96^2 (.25)^2 / 27 \\ \delta^2 &= (3.841)(0.0625) / 27 \\ \delta^2 &= 0.2400 / 27 = 0.0081 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} n &= (3.841) (0.0625) / 0.09^2 \\ n &= (3.841) (0.0625) / 0.0081 \\ n &= 0.2400 / 0.0081 \end{aligned}$$

$$\mathbf{n = 29.63}$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2.
- b) Pacientes diabéticos con edad de 30 -70 años.
- c) Ambos sexos.
- d) Tiempo de evolución de la diabetes menor a diez años.
- e) Pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento farmacológico únicamente con metformina.
- f) Pacientes que tengan una tasa de filtración glomerular mayor a 60 ml/min.

Criterios de no inclusión:

- a) Con enfermedades adicionales que pudieran reducir sobrevida o confundir la presencia de eventos (SIDA, cirrosis hepática, neoplasias, etc.)
- b) Pacientes que no fueran capaces de proveer información confiable durante la entrevista (demencia, dependencia al alcohol o a las drogas)
- c) Pacientes que no cuenten con domicilio permanente o que pudieran localizarse por vía telefónica en su propia casa o con familiar.
- d) Pacientes que tomen esteroides u otros medicamentos que afecten al metabolismo de lípidos o los carbohidratos.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes que decidan abandonar el estudio o suspender el tratamiento por cualquier causa.
- b) Pacientes con descompensación aguda de la diabetes, hipoglucemia, cetoacidosis, estado hiperosmolar.
- c) Pacientes que presenten alguna reacción alérgica a los fármacos utilizados.
- d) Pacientes que abandonen el tratamiento farmacológico o no asistan a consulta con el médico tratante o al laboratorio para colecta de muestra.
- e) Pacientes que decidan iniciar un plan de dieta o ejercicio no que salga de las recomendaciones que no se proponen en las guías o cualquier otro no previsto dentro del periodo de estudio
- f) Pacientes que sufran cirugía mayor o enfermedad grave.
- g) Pacientes que tengan una tasa de filtración calculada menor a 60 ml/min.
- g) Pacientes que ameriten agregar otro medicamento anti-diabético o hipoglucemiante o insulina a su tratamiento habitual.

DESCRIPCION DE VARIABLES

A. **Variable Independiente.** Tratamiento con vitamina C (100 mg) + vitamina E (400 mg) + metformina.(850 - 2250mg)

B. **Variables Dependientes.**

- Control Glucémico: glucosa, HbA1c, Insulina, Péptido C, Índice de HOMA.
- Control metabólico: Colesterol, triglicéridos, urea, creatinina sérica, creatinina en orina.
- Función renal: albumina y creatinina en orina, relación albumina creatinina, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular.
- Respuesta inflamatoria: IL6, PCR, TNF α .
- Estrés oxidativo: potencial antioxidante.

❖ **OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES BIOQUIMICAS**

• **VARIABLES PARA EL CONTROL GLUCÉMICO**

| VARIABLE | DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | INDICADOR | PARAMETROS |
|------------------|---|------------------|-----------|------------|
| Glucosa en ayuno | Monosacárido (C ₆ H ₁₂ O ₆) que representa la principal fuente de energía que se encuentra en el plasma sanguíneo y resulta de al menos 8 hrs de ayuno. | cuantitativa | mg/dl | 60-100 |
| HbA1c | Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la Hb con carbohidratos libres unidos a | cuantitativa | % | 2.5-14 |

| | | | | |
|----------------|--|--------------|--------------------|---|
| | cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4. | | | |
| Insulina | Se mide la cantidad de insulina, una hormona secretada por las células beta del páncreas que regula la glucemia. | cuantitativa | µu/ml | 0.7-9.0 normal 0.7-25 DM |
| Péptido C | Cadena de aminoácidos que forma parte de la proinsulina. | cuantitativa | ng/dl | 0.7-1.9 |
| Índice de HOMA | Se utiliza para determinar la resistencia a la insulina mediante el siguiente calculo (insulina x glucosa)/22.5 | cuantitativa | (µu/ml) (mg/dl) | 2.1-2.7 normal 4.3-5.2 Intolerante a la glucosa 8.3-9.5 DM |

- **VARIABLES PARA EL CONTROL METABÓLICO**

| VARIABLE | DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | INDICADOR | PARAMETROS |
|------------|--|------------------|-----------|------------|
| Colesterol | Es un esteroide (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados. Se presenta en altas concentraciones en el hígado, médula espinal, | cuantitativa | mg/dl | 50-200 |

| | | | | |
|---------------|--|--------------|-------|--------|
| | páncreas y tejido cerebral. | | | |
| Triglicéridos | Sustancias lipídicas distribuidas en diversos tejidos del organismo formadas por la combinación de 3 moléculas esterificadas de ácidos grasos como glicerol, siendo la principal forma de almacenamiento de energía en el organismo. | cuantitativa | mg/dl | 50-200 |
| Urea | Compuesto químico cristalino e incoloro, de fórmula $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$. Se encuentra abundantemente en los riñones y en la materia fecal. Es el principal producto terminal del metabolismo de proteínas en el hombre y en los demás mamíferos. | cuantitativa | mg/dl | 18-50 |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| | La orina humana contiene unos 20g por litro, y un adulto elimina de 25 a 39g diariamente. | | | |
|--|---|--|--|--|

- **VARIABLES PARA LA EVALUACION DE LA FUNCIÓN RENAL**

| VARIABLE | DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | INDICADOR | PARAMETROS |
|-------------------|--|------------------|-----------|------------|
| Creatinina sérica | Es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y normalmente filtrada por los riñones y excretada en la orina. | cuantitativa | mg/dl | 0.7-1.5 |

| | | | | |
|---|--|--------------|--------|---|
| Microalbuminuria | Busca pequeñas cantidades de proteína llamada albúmina en una muestra de orina. La detección debe hacerse en diabéticos tipo 1 y 2, que valora no solo el riesgo de ND y la progresión de la misma, sino también riesgo cardiovascular. | cuantitativa | mg | 30-300 |
| Tasa de filtración glomerular | Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares <u>glomerularesrenales</u> hacia el interior de la <u>cápsula de Bowman</u> . Normalmente se mide en mililitros por minuto (ml/min). (140-edad) x(peso (kg)/72 x creatinina sérica (mg/dl). | cuantitativa | ml/min | Hombre: 120 ± 14 ml/min/m ² , Mujeres: 120 ± 10 ml/min/m ² |
| Relación Albúmina / Creatinina en orina | Es un método que mide la relación de albumina en orina y se compara con la | cuantitativa | mg/gr | 0-20 |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | relación de creatinina en orina se utiliza medir la función renal. | | | |
|--|--|--|--|--|

- **VARIABLES PARA EVALUAR RESPUESTA INFLAMATORIA**

| VARIABLE | DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | INDICADOR | PARAMETROS |
|--------------|--|------------------|-----------|------------|
| IL 6 | (Interleucina-6) es una citocina de fase aguda que se produce como reacción al proceso inflamatorio, con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria. | cuantitativa | pg/ml | 79-108 |
| TNF α | Citocina estimulante de la fase aguda de la reacción inflamatoria. Es una hormona glicopeptida formada por 185 aminoácidos que procede de un propeptido formado por 212 aminoácidos. | cuantitativa | pg/ml | 1-16 |

- **VARIABLES PARA EVALUAR ESTRÉS OXIDATIVO**

| VARIABLE | DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | INDICADOR | PARAMETROS |
|-------------------------------------|---|------------------|--------------------------|----------------|
| Potencial antioxidante (PAO) | Es la capacidad antioxidante de las moléculas biológicas ligadas a su capacidad de óxido- | cuantitativa | μ mol de ácido úrico | valor relativo |

| | | | | |
|--|------------|--|--|--|
| | reducción. | | | |
|--|------------|--|--|--|

- **COMPOSICIÓN CORPORAL**

| VARIABLE | DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | INDICADOR | ESCALA DE MEDICIÓN |
|-----------------|---|-------------------------|------------------|--|
| Peso | Volumen del cuerpo expresado en kilogramos. Evaluándose con impedanciometría. Definición operacional: kilogramos | cuantitativa | kg | continua Se basa en la edad, sexo y talla |
| Talla | Es la estatura, longitud o altura de una persona desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza y se mide en centímetros. En | cuantitativa | cm | continua |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|--------------|------|----------------------|
| | <p>posición erecta con talones juntos y los pies separados en un ángulo de 60° con la cabeza en un plano horizontal de Francfort. Evaluándose con impedanciometría.</p> | | | |
| Presión arterial sistólica (TAS) | <p>Valor máximo de la tensión arterial en sístole. Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos.</p> | cuantitativa | mmHg | entre 100 y 140 mmHg |
| Presión Arterial diastólica (TAD) | <p>Valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en diástole o entre latidos cardíacos. Depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica. Se refiere al efecto de distensibilidad de la pared de las arterias, es decir el efecto de presión que ejerce la</p> | cuantitativa | mmHg | entre 60 y 90 mmHg |

| | | | | |
|--|--|--------------|-------------------|---------------------------------|
| | sangre sobre la pared del vaso. | | | |
| Índice de masa corporal o índice de Quetelet | Medida que se obtiene dividiendo el peso del cuerpo entre la talla al cuadrado. Definición operacional: kilogramos sobre metro cuadrado. | cuantitativa | kg/m ² | continua |
| Masa grasa % | Porcentaje del peso corporal constituido por el tejido adiposo. | cuantitativa | % | continua rangos: 23-24% |
| Masa grasa Kg | Peso corporal constituido por el tejido adiposo. | cuantitativa | kg | continua rangos: 13-22 kg |
| Masa magra kg | Referente al tejido muscular | cuantitativa | kg | continua |
| Agua total | Elemento que representa un 50-70% del peso corporal de los humanos y se divide en agua intracelular (2/3) y agua extracelular (1/3). | cuantitativa | % | continua |

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Previa autorización del protocolo por el Comité Local de Ética e Investigación. Se identificaron pacientes que reunieran los criterios de inclusión en los consultorios de atención de los Médicos Familiares de la Unidad de Medicina Familiar No.80 del IMSS en Morelia, Michoacán, turnos matutino y vespertino, además de los pacientes identificados en el módulo de PREVENIMSS.

Este ensayo se planeó para llevarse a cabo en un periodo de 6 meses, divididos en trimestres: basal, 3 meses y 6 meses; basados en un grupo de intervención o experimental tratado con metformina a dosis preestablecida más el tratamiento adyuvante (vitamina C 100 mg VO cada 24 hr así como vitamina E 400 mg cada 24 hr) y un grupo control únicamente tratado con metformina a dosis preestablecidas. Se evaluaron características somatométricas, clínicas y de laboratorio entre ambos grupos.

Una vez seleccionados los pacientes se les citó en el consultorio de investigación para darles a conocer el protocolo de estudio, se les solicitó la firma del consentimiento informado, posteriormente se procedió a realizar las siguientes acciones:

1. **Historia Clínica.** Enfocándonos en antecedentes de diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, actividad física.

2. **La exploración física** donde se realizó la toma de las siguientes mediciones:

Toma de presión arterial, sentando al paciente relajado, tranquilo y en un ambiente adecuado, con su brazo extendido y apoyado, en línea en medio del esternón, se enrolló correctamente el brazalete y se colocó el manómetro, se palpó el pulso humeral en la fosa antecubital del brazo, inflando rápidamente el brazalete a 20 mmHg, por arriba del punto en donde el pulso desapareció, desinflando el brazalete y anotando la presión a la cual el pulso re aparece, aproximándose la presión sistólica, re inflamos el brazalete a 20 mmHg por arriba de donde desapareció el pulso humeral, usando una mano, el estetoscopio se colocó sobre la piel en el lugar de la arteria humeral, evitamos colocarlo entre la piel y el brazalete. Se desinfló el brazalete a 2-3 mmHg por segundo escuchando los sonidos de Korotkoff, siendo la primer fase un pulso leve que marca la presión sistólica, la segunda fase un breve período de auscultación gap, un tercer período donde el retorno de los sonidos nítidos empiezan a ser claros, fase cuatro que inicia un suave soplo y la fase cinco donde los sonidos desaparecen totalmente, marcando la presión diastólica.

3. Estudio de composición corporal mediante impedanciometría, calibrándose para cada paciente antes de su evaluación, previo ayuno de 8 hr, vistiendo bata clínica, sin objetos metálicos y con los pies descalzos, obteniendo datos automáticos del aparato. Los datos obtenidos fueron talla, peso, IMC, agua corporal total kg.

4.- Para la toma de muestras sanguíneas se citó a los pacientes con previo ayuno de 12 hr, para tomar las muestras de sangre venosa con la técnica recomendada, para obtener aproximadamente 20 ml de sangre para la realización de *glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos y examen de orina, además de hemoglobina glucosilada*, insulina para cálculo del índice de HOMA, capacidad antioxidante del suero, TNF α , IL6, las cuales se enviaron al Centro de Investigación biomédica de Michoacán.

Estas evaluaciones se realizaron en una muestra basal, a los tres y 6 meses. De acuerdo a los siguientes procedimientos la glucosa, urea, creatinina, colesterol y triglicéridos se realizó a partir de una muestra de 4ml en un tubo BD vacutainer con anticoagulante K2 EDTA 7.2mg . Realizándose con método automatizado.

El examen de orina se realizó mediante análisis físico, químico y microscópico con muestra de 10 ml. Enviándose a laboratorio especializado un tubo de captura con 1.5 ml de orina para la medición de albumina así como creatinina en orina.

Para la hemoglobina glicada, TNF α , IL-6 se depositó la muestra en 2 tubos dividiéndose la muestra en 2 tubos de ensaye, 5 ml BD vacutainer SST con activador coagulante y gel para separación del suero, con recubierta en su interior por silicona, 10 ml en el segundo BD Vacutainer Sodium Heparin con 143 unidades de heparina sódica. Se centrifugaran y se correrá las pruebas el mismo día de la toma.

El nivel de la oxidación de las proteínas del plasma humano conteniendo hidroxitolueno butilado (BHT) y desferroxamina como antioxidantes se determinara utilizando el método de Levine, derivatizando las proteínas con dinitrofenihidrazina (2,4-DNPH). Muestras de plasma de 50 microlitros se incubaran a 37°C con el reactivo DNPH en HCL 2M. Las muestras serán precipitadas con acido tricloroacetico (TCA) al 20% y se centrifugaran a 3000 rpm durante 3 min. Las proteínas precipitadas se lavaran 3 veces con una mezcla conteniendo etanol/ acetato de etilo (1:1,v/v) liberando los restos libres de 2,4-DNPH. Finalmente las muestras serán suspendidas en guanidina 6M e incubadas durante 12hrs a 37°C. La concentración nanomolar de carbonilos se determinara midiendo la

absorbencia a 375 nm y utilizando un coeficiente de extinción molar de $22,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Muestras pareadas sin la adición de DTNB se usaran para calcular la concentración de proteínas en guanidina. Se utilizaran curvas de calibración de albumina sérica bovina (BSA) preparadas en guanidina 6M. Los resultados se reportan en nanomoles de carbonilos por mg de proteína.

Para la determinación de la capacidad antioxidante del suero de los sujetos de estudio se implementó un sistema basado en la reducción cuantitativa de cobre.

El valor de absorbencia que determina la capacidad reductora de la muestra se comparara con la de un estándar de ácido úrico, hasta un límite de sensibilidad de $0.1 \mu\text{M}$. Las muestras obtenidas no rebasaran los 15 días de almacenamiento a $< 70^\circ\text{C}$ y estarán siempre libres de partículas insolubles. Una vez puestas a temperatura ambiente muestras y estándares se diluyeron hasta un rango aproximado entre 1.5 y $100 \mu\text{M}$, de equivalentes de estándar. El resultado se reporta en equivalentes de ácido úrico.

Para la determinación de la Interleucina 6 (IL-6) se utilizó un anticuerpo monoclonal contra IL-6 inmovilizado sobre una placa de ELISA. La muestra y el estándar se adicionan a una placa a la cual se encuentra adherido un anticuerpo contra IL-6. La placa se incuba a 37°C por espacio de una hora. La placa se lava extensamente quedando entonces el anticuerpo y la interleucina unidos a la placa. Una solución conteniendo un segundo anticuerpo contra IL-6 se adiciona; este se une a la interleucina adherida a la placa. Un segundo periodo de incubación se inicia de inmediato. Un segundo ciclo de lavado se lleva a cabo para remover el anticuerpo no adherido a la placa. Un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa se adiciona, el cual se une al primer anticuerpo contra IL-6 y un tercer periodo de incubación se inicia. Un tercer ciclo de lavado remueve el exceso del anticuerpo secundario. Una solución conteniendo Tetrametilbencidina (TMB) se adiciona y una reacción catalizada por peroxidasa genera un color azul en la solución. Una solución de paro conteniendo ácido clorhídrico detiene la reacción tres minutos luego de su inicio. Un color amarillo resultante puede ser leído a 450 nm en un espectrofotómetro. La intensidad de la señal determina el nivel de IL-6 en cada muestra cuando se correlaciona con una curva realizada con el estándar incluido en el ensayo.

La determinación del Factor de Necrosis Tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) se llevó a cabo utilizando una prueba de ELISA con un anticuerpo monoclonal inmovilizado. Luego de un periodo de incubación de 2 horas a 37°C se espera que muestras y estándares queden adheridos al fondo de cada pozo en la placa de ELISA. Un Primer ciclo de lavado se inicia para remover perfectamente la muestra y el estándar adicionados previamente y no adheridos.

Todo residuo húmedo deberá ser retirado con el uso de una toalla de papel secante. Un segundo anticuerpo biotinilado se adiciona, el cual se conjuga con la muestra y el estándar conjugados previamente y un segundo periodo de incubación se inicia. Un segundo ciclo de lavado se inicia para retirar el exceso de anticuerpo para luego adicionar una solución conteniendo una peroxidasa conjugada con estreptavidina. Un tercer periodo de incubación se inicia, esta vez de 30 minutos. Se lleva a cabo un tercer ciclo de lavado para retirar el exceso de peroxidasa. Todo residuo húmedo deberá ser retirado con el uso de una toalla de papel secante. Una solución conteniendo Tetrametilbencidina (TMB) se adiciona y una reacción catalizada por peroxidasa genera un color azul en la solución. Una solución de paro conteniendo ácido clorhídrico detiene la reacción tres minutos luego de su inicio. Un color amarillo resultante puede ser leído a 450 nm en un espectrofotómetro. La concentración de TNF- α será determinada por la intensidad del color y en relación a una curva realizada con el estándar de compuesto puro utilizado durante la prueba.

Una vez tomadas las muestras basales se inició la terapia adyuvante con 100 mg de vitamina C cada 24 hr y 400 mg de vitamina E cada 24 hr.

Las dosis de metformina utilizada fue a requerimiento del paciente (850-2250mg).

SEGUIMIENTO CLÍNICO

Se citó a los pacientes de manera mensual o por razón necesaria, considerando la sintomatología actual y midiendo en cada visita la toma de peso, talla, presión arterial así como estudio de impedanciometría. En caso de que manifestaran síntomas de descontrol (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, astenia, adinamia injustificada) se realizó determinación de glucosa capilar y glucosa central para ajuste de medicamento en caso de ser necesario, así como de hacerle el envío a otra especialidad incluyendo el servicio de urgencias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresan en promedio \pm desviación estándar y porcentaje según corresponda a la variable en la comparación basal, a los 3 y 6 meses se aplicó ANOVA para mediciones repetidas. La significancia estadística será una P valor $<$ a 0.05.

Se utilizó T de Student para muestras relacionadas final vs basal y para las variables clínicas y para-clínicas se utilizó prueba de T para muestras independientes. Se consideró significancia estadística una P $<$ 0.05.

El proceso de los datos se hizo con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS Versión 18.0)

INFRAESTRUCTURA Y EQUIPO DISPONIBLE

- Recursos humanos
- Recursos físicos
 - Refrigeradores y ultra-congeladores (-4 a -20 y -80°)
 - Centrifugas refrigeradas (varios tamaños de tubo, columpio y ángulo fijo)
 - Aparato para cromografía líquida (HPLC con detector amperométrico)
 - Espectrofotómetro UV/visible
 - Escáner de UV, fluorescencia y quimioluminiscencia
 - Lectores de ELISA
 - Instrumentos para laboratorio de análisis clínico de la UMF 80
 - Impedanciómetro
 - Baumanómetro de mercurio previamente calibrado

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto está diseñado de acuerdo a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos estipulados en la **Declaración de Helsinki** de la asociación médica mundial basados en la autonomía, beneficencia, no maleficencia, respeto y confidencialidad además de cumplir con el reglamento de la **Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México**, en sus apartados título quinto, capítulo único, artículos 96, 97, 98, 99, 100, 101 y 102.

Reúne las disposiciones comunes de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos según el título segundo, capítulo I, artículo 17 apartado II es **una investigación con riesgo mínimo**, donde se menciona lo siguiente: II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento,.

Los pacientes firmaron la carta de **consentimiento informado** la cual está basada en la carta formato de la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS. Las medidas de vigilancia y control son las adecuadas para detectar y resolver cualquier eventualidad.

RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes para el grupo de intervención o experimental con diagnóstico de diabetes tipo 2, de los cuales se eliminaron 3 por retiro voluntario, restando un total de 27 pacientes en este grupo y un número de 29 pacientes en el grupo control, dando un total de 56 pacientes que se incluyeron en el análisis estadístico.

En el **cuadro I** se describen las características generales de la población participante con distribución percentilar al inicio del estudio donde nos muestra que el promedio edad fue de 54.2 años con un mínimo de 30 y un máximo de 70 años, el tiempo promedio con diagnóstico de diabetes mellitus fue de 3.39 años con un mínimo de 1 año y un máximo de 9 años en la población participante. El promedio para el IMC nos muestra que los participantes se encuentran en obesidad ya que tuvo una media de 30.05 con un mínimo de 21.7 y un máximo de 41.3, un 75 % de la población se encontraron con sobrepeso teniendo un IMC promedio de 26.2 y un 10% aproximadamente se encontraron con obesidad. La media para la presión arterial sistólica fue de 122.98 mmHg y de 79.02 mmHg para la presión diastólica lo que nos indica control. La glucosa basal promedio fue de 125.90 mg/dl con una TFG calculada de 101.15 ml/min en los participantes.

Cuadro I. Características generales de la población participante.

| <i>VARIABLE</i> | <i>MEDIA X ± dE</i> | <i>Min.</i> | <i>P 10</i> | <i>P25</i> | <i>P50</i> | <i>P90</i> | <i>Max.</i> |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| Edad (años) | 54.29 ± 1.46 | 30 | 36.3 | 46.75 | 56 | 68.7 | 70 |
| Tiempo de evolución DM2 (años) | 3.39 ± 0.39 | 1 | 1 | 2 | 3 | 7.6 | 9 |
| Peso (kg) | 73.27 ± 1.52 | 45 | 58.58 | 65.1 | 71.2 | 91.9 | 100.4 |
| Talla (m) | 1.57 ± 0.01 | 1.40 | 1.48 | 1.52 | 1.56 | 1.70 | 1.76 |
| IMC (kg/m²) | 30.05 ± 0.57 | 21.7 | 24.4 | 26.2 | 29.5 | 36.4 | 41.3 |
| TAS (mmHg) | 122.98 ± 1.29 | 110 | 110 | 117 | 120 | 130 | 162 |
| TAD (mmHg) | 79.02 ± 1.00 | 60 | 70 | 70 | 80 | 90 | 110 |
| Glucosa (mg/dl) | 125.90 ± 5.99 | 82 | 93.2 | 102 | 116 | 164 | 366 |
| TFG (ml/min) | 101.15 ± 5.35 | 60 | 64.11 | 77.16 | 93.74 | 162.71 | 185 |

*IMC= índice de masa corporal. X ± dE.: Media ± desviación estándar. TAS = presión arterial sistólica mmHg; TAD = presión arterial diastólica mmHg; TFG = tasa de filtración glomerular.

Cuadro II. Muestra las características demográficas de la población donde observamos que hubo un predominio del sexo femenino para ambos grupos siendo del 81 % para el grupo experimental y de 69 % para el grupo control. El nivel académico el grupo experimental predominó la primaria completa con un promedio de 22.2 % y en el grupo control hubo predominio de secundaria incompleta con el 34.5 %. El estado civil predominaron los casados en promedio de 78 % para el grupo experimental y el 100 % en el grupo control. Dedicándose en al hogar en su mayoría en el grupo experimental en un 44.4 % y en el grupo control con 44.3%.

Cuadro II. Características demográficas

| VARIABLE | Frecuencia grupo experimental | % | Frecuencia Grupo control | % |
|---------------------------|--------------------------------------|----------|---------------------------------|----------|
| GÉNERO | | | | |
| - Masculino | 5 | 19 | 9 | 31 |
| - Femenino | 22 | 81 | 20 | 69 |
| NIVEL ACADEMICO | | | | |
| - Analfabeta | 1 | 3.7 | - | |
| - Primaria incompleta | 1 | 3.7 | - | |
| - Primaria completa | 6 | 22.2 | 7 | 24.1 |
| - Secundaria incompleta | 1 | 3.7 | 10 | 34.5 |
| - Secundaria completa | | | 8 | 27.6 |
| - Preparatoria incompleta | 5 | 18.5 | 4 | 13.8 |
| - Preparatoria completa | 1 | 3.7 | - | - |
| - Técnico | | | | |
| - Licenciatura | 4 | 14.8 | - | - |
| | 5 | 18.5 | - | - |
| | 3 | 11.1 | - | - |
| ESTADO CIVIL | | | | |
| - Soltero | 3 | 11 | - | - |
| - Casado | 21 | 78 | 29 | 100 |
| - Unión libre | 1 | 4 | - | - |
| - Divorciado | 2 | 7 | - | - |
| OCUPACIÓN | | | | |
| - Hogar | 12 | 44.4 | 13 | 44.8 |
| - Empleado | 8 | 29.6 | 12 | 42.4 |
| - Comerciante | 1 | 3.7 | 1 | 3.4 |
| - Pensionado | 6 | 22.2 | 3 | 10.3 |

Cuadro III. Nos muestra las características en condiciones basales de la población comparando los grupos donde nos podemos dar cuenta de que el promedio de edad fue de 54 años en ambos grupos, con un tiempo de evolución de diabéticos tipo 2 de 3.44 ± 2.04 años para el grupo experimental y de 3.87 ± 1.9 años para el grupo control sin significancia estadística. La glucosa con una media de 112.59 ± 18.26 mg/dl para el grupo experimental contra 130.24 ± 57.4 mg/dl del grupo control mostrándonos significancia con un $p = 0.20$, ya que al inicio estaban descontrolados al inicio del estudio. La creatinina sérica en el grupo experimental fue de 0.76 ± 0.24 mg/dl y en el grupo control de 0.73 ± 0.09 siendo significativa con un $p = 0.02$. Tanto TAD, TAS, FC, peso, talla, IMC, Mg%, Mg kg, MM, AT, colesterol, triglicéridos, ácido úrico y TFG, sin mostrar cifras estadísticamente significativas.

Cuadro III. Características de la población en condiciones basales del grupo experimental y grupo control.

| VARIABLE | Grupo Experimental X± dE | Grupo Control X± dE | p valor |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------|
| Edad | 54.07 ± 10.21 | 54.31 ± 11.8 | 0.326 |
| Tiempo de evolución DM2 (años) | 3.44 ± 2.04 | 3.87 ± 1.9 | 0.330 |
| TAS (mmHg) | 124.33 ± 11.20 | 121.66 ± 8.07 | 0.398 |
| TAD mmHg | 81.44± 8.49 | 76.90 ± 5.7 | 0.567 |
| Frecuencia cardiaca | 71.70 ± 5.04 | 73.28 ± 4.2 | 0.903 |
| Peso (Kg) | 74.63 ± 10.7 | 71.77 ± 13.3 | 0.106 |
| Talla (m) | 1.58 ± 0.07 | 1.55 ± 0.08 | 0.595 |
| IMC | 30.55 ± 3.6 | 29.59 ± 4.8 | 0.164 |
| Masa grasa (%) | 38.77 ± 6.09 | 34.47 ± 7.6 | 0.287 |
| Masa grasa (Kg) | 29.73 ± 6.66 | 25.17 ± 8.7 | 0.617 |
| Masa magra | 46.21 ± 5.82 | 45.83 ± 8.3 | 0.103 |
| Agua Corporal total | 33.96 ± 4.33 | 34.24 ± 6.3 | 0.070 |
| Glucosa (mg/dl) | 112.59 ± 18.26 | 130.24 ± 57.4 | 0.020* |
| Colesterol (mg/dl) | 203.37 ± 36.89 | 194.66 ± 44.8 | 0.315 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 201.44 ± 81.61 | 203.76 ± 117.9 | 0.570 |
| Ácido Úrico(mg/dl) | 5.95 ± 1.23 | 5.48 ± 1.2 | 0.913 |
| Creatinina sérica (mg/dl) | 0.76 ± 0.24 | 0.73 ± 0.09 | 0.019* |
| TFG (ml/min) | 114.44 ± 44.57 | 103.58 ± 35.44 | 0.814 |

*Cifra estadísticamente significativa ($p < 0.05$). NS= no significativo. IMC= índice de masa corporal. TFG= tasa de filtración glomerular.

Cuadro IV. Nos muestra el promedio las características clínicas de los pacientes para ambos grupos sin significancia estadística. A pesar de que no se encontró significancia en algunos valores podemos observar que en el grupo de intervención la presión arterial se mantuvo controlada durante el periodo de estudio con un aumento en el peso, disminuyendo la cantidad de masa grasa tanto en porcentaje como en kilogramos y aumentando la masa magra, con una disminución del IMC en la población al final del estudio. Tanto que en el grupo control se mantuvo controlada la presión arterial, aumentando la masa grasa tanto en porcentaje como en kilogramos y disminuyendo la masa magra.

Cuadro IV. Variables clínicas y composición corporal en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento.

| VARIABLE | BASAL X ± dE | 3 MESES X ± dE | 6 MESES X ± EE | p valor |
|------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------|
| TAS mmHg | | | | |
| Grupo experimental | 124.88 ± 11.04 | 122.69 ± 13.7 | 126.15 ± 9.51 | 0.918 |
| Grupo control | 121.66 ± 8.07 | 120.00 ± 6.9 | 120.34 ± 7.31 | |
| TAD mmHg | | | | |
| Grupo experimental | 81.88 ± 8.3 | 78.55 ± 10.8 | 77.69 ± 8.51 | 0.816 |
| Grupo control | 76.9 ± 5.73 | 76.9 ± 5.73 | 76.38 ± 5.32 | |
| FC x´ | | | | |
| Grupo experimental | 71.69 ± 5.14 | 70.92 ± 6.12 | 71.69 ± 3.03 | 0.978 |
| Grupo control | 73.28 ± 4.28 | 73.03 ± 3.97 | 73.24 ± 3.97 | |
| Peso Kg | | | | |
| Grupo experimental | 75.26 ± 8.92 | 76.58 ± 9.73 | 76.54 ± 9.43 | 0.949 |
| Grupo control | 71.77 ± 13.3 | 71.78 ± 13.1 | 71.64 ± 12.99 | |
| IMC | | | | |
| Grupo experimental | 30.34 ± 3.74 | 30.34 ± 4.05 | 29.95 ± 4.05 | 0.900 |
| Grupo control | 29.59 ± 4.8 | 29.58 ± 4.75 | 29.57 ± 4.59 | |
| Masa grasa (%) | | | | |
| Grupo experimental | 38.60 ± 6.3 | 38.00 ± 6.45 | 37.83 ± 7.19 | 0.946 |
| Grupo control | 34.47 ± 7.63 | 35.41 ± 7.81 | 34.73 ± 7.63 | |
| Masa grasa (Kg) | | | | |
| Grupo experimental | 29.68 ± 6.92 | 28.75 ± 6.57 | 28.86 ± 7.25 | 0.877 |
| Grupo control | 25.17 ± 8.72 | 26.12 ± 8.88 | 26.36 ± 8.96 | |
| Masa magra | | | | |
| Grupo experimental | 46.40 ± 6.00 | 47.04 ± 6.51 | 46.98 ± 6.91 | 0.942 |
| Grupo control | 45.83 ± 8.33 | 45.18 ± 7.43 | 44.79 ± 8.26 | |
| Agua total | | | | |
| Grupo experimental | 34.11 ± 4.46 | 34.56 ± 4.77 | 34.48 ± 5.22 | 0.949 |
| Grupo control | 34.24 ± 6.31 | 33.02 ± 5.38 | 33.50 ± 5.51 | |

Sin significancia. TAS=presión arterial sistólica. TAD=presión arterial diastólica. FC=frecuencia cardiaca. IMC=índice de masa corporal.

Cuadro V. Se muestran las características de control glucémico y metabólico en ambos grupos analizados mediante el modelo de medidas repetidas dando significancia estadística en el colesterol con un valor de $p= 0.009$, disminuyendo a los 6 meses de la terapia adyuvante, los triglicéridos aumentaron ligeramente en el grupo experimental y disminuyeron en el grupo control, en tanto el ácido úrico se mantuvo durante el periodo de estudio. En cuanto a la glucosa se observó un aumento en el grupo de intervención con respecto al inicio del estudio, observando lo contrario en el grupo control.

Cuadro V. Características de control glucémico y metabólico en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento.

| VARIABLE | BASAL X ± EE | 3 MESES X ± EE | 6 MESES X ± EE | p valor |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Glucosa (mg/dl) Grupo experimental Grupo control | 113.12 ± 18.42 139.03 ± 57.41 | 121.58 ± 38.01 126.48 ± 26.36 | 117.73 ± 20.25 126.10 ± 29.43 | 0.142 |
| Colesterol (mg/dl) Grupo experimental Grupo control | 201.0 ± 36.1 194.66 ± 44.8 | 205.77 ± 34.29 202.24 ± 41.2 | 190.15 ± 30.4 201.34 ± 37.3 | 0.009* |
| Triglicéridos (mg/dl) Grupo experimental Grupo control | 200.46 ± 85.8 203.76 ± 117.9 | 198.73 ± 77.3 211.03 ± 89.7 | 218.15 ± 81.2 187.45 ± 84.0 | 0.101 |
| Ácido Úrico (mg/dl) Grupo experimental Grupo control | 6.00 ± 1.2 5.48 ± 1.2 | 6.12 ± 1.1 5.61 ± 1.1 | 6.00 ± 1.3 5.70 ± 1.1 | 0.207 |

*Cifra estadísticamente significativa ($p<0.05$).

Cuadro VI. Para HbA1c, Insulina, Péptido C e índice de HOMA se utilizó el modelo relacionado de t-student para la comparación de la medición al inicio del estudio y a los 6 meses, sin mostrar significancia estadística.

Cuadro VI. Variables de control glucémico del grupo experimental en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento.

| VARIABLE | BASAL X ± dE | 6 MESES X ± dE | t | p valor |
|--------------------------|-----------------|-------------------|-------|---------|
| HbA1c (%) | 6.55 ± .86 | 6.36 ± .83 | 1.859 | 0.074 |
| Insulina (µU/ml) | 12.27 ± 6.5 | 10.61 ± 5.7 | 1.203 | 0.244 |
| Péptido C (ng/dl) | 2.51 ± 1.3 | 2.69 ± 1.05 | -.281 | 0.782 |
| HOMA (µU/ml) | 3.65 ± .58 | 3.11 ± .44 | 0.946 | 0.356 |

Sin significancia.

En el **cuadro VII** se muestran los resultados de las variables de la función renal para ambos grupos sin dar significancia en ninguna variable, aunque se puede apreciar un aumento en la tasa de filtración glomerular en el grupo experimental y disminución de la creatinina al final de la intervención a los 6 meses con respecto al grupo control.

Cuadro VII. Variables de función renal grupo experimental en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento.

| VARIABLE | BASAL X ± EE | 3 MESES X ± EE | 6 MESES X ± EE | p valor |
|----------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------|
| Creatinina sérica (mg/dl) | | | | |
| Grupo experimental | 0.76 ± 0.24 | 0.75 ± 0.23 | 0.76 ± 0.38 | 0.364 |
| Grupo control | 0.73 ± 0.09 | 0.71 ± 0.12 | 0.73 ± 0.11 | |
| TFG (ml/ min) | | | | |
| Grupo experimental | 114.44 ± 44.5 | 116.62 ± 41.6 | 119.11 ± 39.7 | 0.326 |
| Grupo control | 103.58 ± 35.4 | 104.62 ± 34.2 | 104.62 ± 34.2 | |

Sin significancia.

El cuadro VIII nos reporta los resultados de la función renal donde se aplicó t-student para el análisis de la proteinuria, albuminuria, creatinina en orina y la relación entre estas sin encontrar significancia en estas solo se aprecia disminución de proteinuria con aumento de albuminuria.

Cuadro VIII. Variables de función renal del grupo experimental en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento.

| VARIABLE | BASAL X ± EE | 6 MESES X ± EE | t | p valor |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|-------|---------|
| Proteinuria (mg) | 32.08 ± 14.85 | 29.18 ± 14.09 | 0.414 | 0.683 |
| Albuminuria (mg) | 30.88 ± 13.74 | 32.08 ± 13.05 | 0.574 | 0.571 |
| Creatinina en orina (mg) | 87.00 ± 8.4 | 105.96 ± 14.6 | -1.2 | 0.214 |
| Relación A/C | 39.08 ± 19.46 | 38.16 ± 21.07 | 0.07 | 0.945 |

Sin significancia

Cuadro IX. Para valorar la respuesta inflamatoria y estrés oxidativo se analizó únicamente en el grupo de intervención donde se utilizó t-student mostrando significancia en ambas variables con un $p < 0.000$ para IL-6, una $p = 0.001$ para TNF α , y PAO con $p = 0.007$.

Cuadro IX. Variables de respuesta inflamatoria del grupo experimental en condiciones basales y luego de tres y seis meses de tratamiento.

| VARIABLE | BASAL X ± EE | 6 MESES X ± EE | T | p valor |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|------|----------|
| RESPUESTA INFLAMATORIA | | | | |
| - IL-6 (pg/ml) | 83.66 ± 15.5 | 15.47 ± 1.94 | 4.3 | < 0.000* |
| - TNF – α (pg / ml) | 209.42 ± 56.1 | 0.00 ± 0.00 | 3.7 | 0.001* |
| ESTRÉS OXIDATIVO | | | | |
| - PAO | 0.35 ± 0.02 | 0.41 ± 0.01 | -2.9 | 0.007* |

* Cifra estadísticamente significativa $p < 0.05$

DISCUSIÓN

Durante la evolución de la diabetes mellitus se incrementa de manera natural el estrés oxidativo, es decir, el desbalance entre la producción de especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno y los mecanismos de protección antioxidante. En las enfermedades metabólicas que cursan con un descontrol y descompensación de las variables clínicas y bioquímicas, prevalecen las complicaciones macro y microvasculares asociadas al estrés oxidativo y un estado inflamatorio secundario crónico.

Este trabajo evaluó el efecto de la vitamina C y E en el control glucémico, metabólico, la función renal, la respuesta inflamatoria y estrés oxidativo del paciente diabético tipo 2 en tratamiento con metformina. Se valoraron características somatométricas, clínicas y de laboratorio en condiciones basales, a los 3 y seis meses en un grupo de intervención o experimental tratado con metformina a dosis preestablecidas y el tratamiento adyuvante que consistió en vitamina C 100 mg VO cada 24 hr así como vitamina E 400 mg cada 24 hr. Se incluyó también un grupo control únicamente tratado con metformina a dosis preestablecidas.

Los pacientes que participaron en este estudio no fueron del todo homogéneos en relación a variables como la glucosa basal, en donde se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con una media en el grupo experimental de 112.59mg/dl versus una media en el grupo control de 130.24 mg/dl, así como también en la creatinina sérica con una media en el grupo experimental de 0.76 mg/dl versus una media de 0.73 mg/dl en el grupo control. Sin embargo, estas diferencias no tuvieron una influencia significativa en el resultado final de la intervención.

En los pacientes que recibieron vitaminas C y E de manera exógena, se pudo observar a los 6 meses de tratamiento una franca disminución en las concentraciones de IL-6 y TNF- α , lo que podría implicar una disminución de la

respuesta inflamatoria y unapósible reducción el daño creado por los radicales libres. La forma como una disminución en el estrés oxidativo puede influir en la respuesta inflamatoria no está clara. Sin embargo se sabe que el desbalance entre oxidantes y antioxidantes que se presenta durante la diabetes no solamente tiene un efecto directo sobre las células y tejidos, sino que puede por sí mismo promover un estado inflamatorio crónico.⁴⁹

Se pudo observar claramente un aumento del potencial antioxidante al final de la terapia adyuvante, con cifras estadísticamente significativas, lo que demuestra la eficacia farmacológica de la terapia de intervención. Una disminución del estrés oxidativo, al prevenir y bloquear la oxidación de proteínas y la peroxidación lipídica,⁵⁰ puede influir en el manteniendo el balance entre la formación y neutralización de las especies reactivas del oxígeno (EROs)^{51,52}. Una disminución de la generación de EROs ha sido demostrada en ratas diabéticas cuando éstas han sido tratadas con alfa tocoferol,⁵³ al igual que la restauración de la respuesta relajante endotelial a la metacolina en diabéticos tipo 1 y 2 con el uso de ácido ascórbico.^{54, 55}

Al evaluar el efecto que tenía la terapia suplementada con antioxidantes sobre la composición corporal, se observó una tendencia a la disminución en la cantidad de grasa corporal y el aumento de la cantidad de masa magra y agua corporal total aunque estadísticamente no fueran significativos, probablemente lo que influyó fue el tiempo de seguimiento. Algunos estudios han sugerido que el uso de la vitamina E ayuda a frenar el deterioro muscular e incrementa potencialmente los depósitos de carbohidratos y glucógeno muscular, mientras que la vitamina C aumenta la capacidad del cuerpo para quemar grasa así como reducir la fatiga, al contrarrestar el proceso de peroxidación lipídica.⁵⁶ Sin embargo se trata de información dispersa y es escasa.

Otro aspecto a evaluar fue el control glucémico con el uso de antioxidantes donde a pesar de no encontrar cifras estadísticamente significativas se obtuvo una

disminución de los niveles de HbA1c, del índice de HOMA y aumento de péptido C. Los niveles de glucosa se incrementaron ligeramente al final de la terapia adyuvante sin llegar a cifras con significancia estadística. Algunos estudios como los de Castellanos de la cruz y Cols.⁵⁷ mostraron como el uso de vitamina C y E disminuyó las concentraciones de HbA1c.

El colesterol disminuyó al final del estudio de manera significativa, tal como se ha demostrado en otros estudios en que los antioxidantes previenen la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, interrumpiendo la cadena de autooxidación.⁵⁸ Por otro lado no hubo cambios significativos en los triglicéridos y ácido úrico.

CONCLUSIONES

1. La vitamina C y E asociada a metformina aumentó el PAO lo que nos traduce una disminución del estrés oxidativo en el paciente diabético tipo 2.
2. La vitamina C y E asociada a metformina disminuye la respuesta inflamatoria en el paciente diabético tipo 2.

SUGERENCIAS

Se sugiere incluir al cuadro básico del primer nivel de atención la vitamina E para promover el uso de la vitamina C y E como terapia adyuvante en el paciente con diabetes tipo 2.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

Una limitante de presente estudio lo constituye el tiempo transcurrido desde la obtención de la muestra hasta el procesamiento y la determinación de algunas variables como IL-6 y TNF- α (6 meses). Así mismo, la falta de presupuesto para realizar el análisis de algunos marcadores de respuesta inflamatoria y de estrés oxidativo para el grupo control constituye otra limitante de considerar en el presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jiménez CA, Aguilar SC, Rojas MR, Hernández ÁM. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. Salud Pública México, 2013.
2. Wild S, Rogli G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27:1047-1053.
3. Hernández AM, Gutiérrez JP. Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. Instituto Nacional de Salud Pública. <http://ensanut.insp.mx>
4. Olaiz FG, Rivera DJ, Shamah LT, Rojas R, Villalpando HS, Hernández AM, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
5. Diabetes Control and complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. Diabetes Care, 1987.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Diabetes care 2013; 26:3160–3167
7. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001; 414:782-778.
8. Leading Causes of Death, 2004 And 2030 Compared, World Health Statistics, World Health Organization 2008.
9. Escobedo PJ, Buitrón GL, Ramírez MC, Chavira MR, et al. Diabetes en México. Estudio Carmela. Cir Cir 2011;79:424-431, 2011.
10. Obrador G, Garcia G, Villa A, Rubilar X, Olvera N, Ferreira E. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US. Kidney International, 2010.
11. Complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2. Revista de endocrinología y nutrición, 2004 pp s31, s44.
12. Mora C, Macía M, Martínez A, Górriz, Alvaro J, Navarro J. Fisiopatología de la nefropatía diabética. nefro Plus 2008; 1(1)28-38.
13. Carretero D, PérezR, Rodríguez P, Villaverde M, Gómez F, Valderrábano F. La diabetes mellitus como causa de insuficiencia renal terminal. ¿Una epidemia del siglo XXI?. Nefrología, 2001.

14. Paneni F, Beckman J, Creager M, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/eh149.
16. Vupputuri S, Dale P, Sandler DP. Lifestyle risk factors and chronic kidney disease. *Annals of Epidemiology*. Pp 712-720, 2003.
17. Soriano CS. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 2004.
18. Tabaei B, Kassab A, Ilag L, Zawacki C, Herman W. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy?. *Diabetes Care* 24:1560–1566, 2001.
19. Levey A, Coresh J, Balk E, Kausz E, Levin A, Steffes M. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-147.
20. Fox C, Larson M, Leip E, Meigs J, Wilson P, Levy D. Glycemic Status and Development of Kidney Disease. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 28:2436–2440, 2005.
21. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes*, Vol. 54, 2005.
22. Gross J, De Azevedo M, Silverio S, Canani L, Caramori M, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 28:176–188, 2005.
23. Levey A, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica: Propuesta de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). *Kidney International* (2005), 1, 135–146
24. Barceló A, García G, Correa R, Barragán D, Vitarella G, Valdivia J. Diagnóstico y tratamiento temprano de la Nefropatía Diabética Recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) Avalado por la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH).
25. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal Of the international Society Of nephrology 2013.
26. R. Balamurugan, N. Selvaraj, Z. Bobby, V. Sathiyapriya. Increased glycosylated hemoglobin level in non-diabetic nephrotic children is associated with oxidative stress. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007; 51 (2) : 153–159.
27. Ruderman N, Williamson J, Brownlee M. Glucose and diabetic vascular disease. *The FASEB journal*, 1992.
28. F. Valdés. Vitamina C. Unidad de Dermatología. Hospital da Costa. Burela. Lugo. España. *Actas Dermosifiliogr*. 2006; 97(9):557-68.

29. Duran R, Borja P. Actividad antioxidante de las vitaminas C y E y de la provitamina A.1993.
30. Barbany j, Javierre C. *Vitamin c supplementation and sport performance (II)*, 2006.
31. Saldaña A, García B, Casanova A, García J. El estrés oxidativo en la insuficiencia renal crónica. *Rev Cubana Invest Biomed* 2004;23(2):118-20
32. *Benítez ZD*. Vitaminas y oxido rreductasas antioxidantes: defensa ante el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed* 2006;25(2).
33. Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, Selenium and Carotenoids. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National academy press, 2000.
34. Datos sobre la vitamina C. Oficina de suplementos dietéticos de NIH.<http://ods.od.nih.gov>, 2011.
35. Hillan J. Vitamina E. *Rev Cubana Estomatol* 2002;40(1):28-32.
36. Bravo M, Puratic O, Slephan R. Vitamina E. *Clin. Nutr.* 20:8,795, 1967.
37. Mayer E, Costacou T, King I, Zacaro D, Bell R. Plasma and Dietary Vitamin E in Relation to Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25:2172–2177, 2002
38. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B, Pogue J, Yi Q, Zinman B. Effects of Vitamin E on Cardiovascular and Microvascular Outcomes in High- Risk Patients With Diabetes.*Diabetes Care* 25:1919–1927, 2002
39. Llorens C, Báez MC, Taran M, Campana A, Fonseca I, Palma J, etal. Papel antioxidante de la vitamina E en la aterogénesis inducida por hiperfibrinogenemia. *Revista argentina de cardiología*, 2010.
40. West RJ, Lloyd JK. The effect of cholestyramine on intestinal absorption. *Gut* . 1975;16:93-98.
41. Murphy SP, Subar AF, Block G. Vitamin E intakes and sources in the United States. *Am J Clin Nutr* 1990;52:361 - 367.
42. Fernandez FG, A.L.M de Francisco, E Rodrigo, C. Piñera, I Herraez, J.C Ruiz y Arias M. Insuficiencia renal<<oculta>> por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología*, 2002.
43. The pathogenesis of diabetic retinopathy and cataracts. En: Pickup J et. al, editors. *Textbook of Diabetes*, 1991 by Blackwell Scientific Publications. Oxford, U.K. Pp 564.
44. 40. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes* 2011. *Diabetes care*, 2011.
45. Capelini RF, Durazo QF, Pantoja PI, Razo MM.Determinación del filtrado glomerular mediante la ecuación MDRD y estudio comparativo contra la depuración de creatinina en orina de 24 horas. *Rev MeX Patol Clin*, Pp 113-116.

46. Castillo R, Huerta P, Carrasco R, Rodrigo R. Estrés oxidativo y daño renal. Ciencia e investigación latinoamericana, 2008.
47. Koya D, King L. Protein Kinase C Activation and the Development of Diabetic Complications. Diabetes, 1998.
48. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 107(9), 2010.
49. Millones FC. Radicales libres de Oxígeno y el uso de Antioxidantes. Siris.Rev. Chile. 134:649-656
50. García GA, Cobos C, Rey CA, Ramón MO. Biología, Patobiología y bioclínica de la actividad de oxidorreducción de la vitamina C en la especie humana. Universitas Médica 2006.
51. Nuttall, SL, Kendall M.J. y Martin U Antioxidant. Therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Quarterly Journal of Medicine*.92, 239-244, 1999.
52. Mohseni SM, Vahidi, H, Abdolghaffari, AH, Nikfar S, et al. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: A systematic review, World Journal of Gastroenterology. 15(36), 4481-90, 2009.
53. Díaz D. Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. Rev Cub Invest Biomed 2006; 25 (3): 1-9.
54. Timimi FK, Ting HH, Haley EA, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patient with insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 552-557.
55. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1996;97: 22-28.
56. Farvid M, Jalali M, Siassi F, Hosseini M, Comparison of the Effects of Vitamins and/or Mineral Supplementation on Glomerular and Tubular Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28:2458–2464, 2005.
57. House A, Eliasziw M, Cattran DC, Churchill DN, Oliver MJ, Fine D, et al. Effect of E-Vitamin Therapy on Progression of Diabetic Nephropathy. *JAMA*. 2010;303(16):1603-1609.
58. Febles FC, Soto FC, Saldaña BS, García TB. Funciones de la vitamina E. Actualización: retos y oportunidades. Rev Cubana Estomatol. 2002
59. López TD, Pérez AJ, Falcón AM, González PA. Evaluación del estado nutricional en personas expuestas a una actividad psicofísica intensa. Med Sci Sports Exerc. 2002 Nov; 34(11):1814-22.

60. Meertens L, RuidO, Díaz R, Nadda f G, etal. Relación entre lípidos séricos y estado de las vitaminas C y E como antioxidantes en adultos mayores venezolano, 2008.
61. Mayor O.Oxidative Stress and Antioxidant Defense System . Mayor-Oxilia, R. Rev. Inst. Med. Trop. 2010;5(2):23-29.
62. Olivares CI,Medina NR, Torres RY, Montes CD. Daño a proteínas por estrés oxidante: Lipoproteína de baja densidad e insulina.Revista de Endocrinología y Nutrición 2006;14(4):237-240.
63. Haneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y. Beneficial Effects of Antioxidants in Diabetes Possible Protection of Pancreatic b-Cells Against Glucose toxicity. Diabetes,1999.
64. Medina NR, Lifshitz A, Wachter N, Hicks JJ.Changes in human serum antioxidant capacity and peroxidation after four months of exposure to air pollutants. Arch Med Res. 1997;28(2):205-8.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

MORELIA, MICH. A _____ de _____ del _____.

Por _____ medio _____ de _____ la _____ presente yo _____ acepto participar en el proyecto de investigación titulado **EFECTO DE VITAMINA C Y E EN LOS MARCADORES PARA EVALUAR EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA FUNCIÓN RENAL DEL PACIENTE DIABETICO TIPO 2 TRATADO CON METFORMINA.**

He sido informado de los riesgos y beneficios derivados de los procedimientos de obtención, de obtención y muestras de sangre, que conforman un estudio de investigación clínica, el cual solo puede realizarse con el consentimiento voluntario de los participantes en el mismo.

INFORMACIÓN GENERAL

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se presenta muy frecuentemente en personas obesas y con antecedentes de algún familiar con ese padecimiento. Se caracteriza por azúcar alta en la sangre y si no se controla adecuadamente, después de algunos años aparecen complicaciones como ceguera y daño a los riñones, entre otros problemas. Hasta la fecha no se tiene un tratamiento para curar esta enfermedad y solo se trata de controlar el azúcar en la sangre para disminuir el riesgo de las complicaciones mencionadas. En el manejo del paciente diabético esta el hacer estudios de sangre y orina para medir sustancias especiales y ver el grado de daño que se está produciendo en el cuerpo.

PROPOSITO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACION

El objetivo de este estudio es determinar si los medicamentos adyuvantes como la vitamina C y E frena o disminuye el daño a nivel renal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se me ha explicado que el estudio se hará en personas con diabetes mellitus y que mi participación consistirá en proporcionar datos sobre mi enfermedad y en una exploración física general para hacer una Historia clínica. Permitiré que se me realicen estudios de laboratorio a través de una toma de 20 ml de sangre venosa y una muestra de orina al inicio del estudio a los 3 y a los 6 meses, con los resultados se verá el estado general de salud que tengo en ese momento.

BENEFICIOS POSIBLE DE ESTA INVESTIGACION

Los beneficios que puedo obtener al participar en esta investigación serán que a través de estudios especiales de laboratorio se podrá conocer la función de mis riñones al momento del inicio del estudio y si se frena este daño con el adyuvante que me están proporcionando.

RIESGOS POTENCIALES

Se me informo que este proyecto se considera de riesgo menor mínimo, que los riesgos son principalmente por la extracción de sangre como dolor en el sitio de punción venosa y/o hematomas moretones, Se me ha hecho saber los posibles efectos secundarios de la ingesta de metformina, además del inconveniente de acudir a las 7:00 de la mañana en ayuno para mis análisis con ligeras incomodidades que esto me ocasione.

CONFIDENCIALIDAD

Mi nombre y datos personales de la investigación serán confidenciales. Los resultados de laboratorio se me comunicaran una vez obtenidos y podrán ser compartidos con mi medico tratante si así lo autorizo.

La información científica derivada de los resultados obtenidos de este estudio puede ser publicada, con la obligación de mantener mi identificación en secreto.

PARTICIPACION VOLUNTARIA Y RETIRO VOLUNTARIO

“La decisión para participar en este estudio es absolutamente voluntaria, es decir, soy libre de elegir si paticipo o no en el estudio. NO habrá ningún menoscabo o perdida de mis beneficios asistenciales en el IMSS si no decido participar”

“Antes de tomar mi decisión, la persona a cargo de la investigación me dará la oportunidad de realizar cualquier pregunta que tenga respecto al estudio. NO firmare este

consentimiento a menos que reciba respuestas satisfactorias a a mis inquietudes respecto al proyecto”

“El confirmar mi participación voluntaria en este estudio, no me obliga a mantenerme en él y en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y retirarme del mismo, pero informare los motivos de mi decisión al investigador titular del proyecto, quien me dará indicaciones, así como las medidas a seguir para mi seguridad y la recolección de la información pertinente”

CONSENTIMIENTO

Al firmar este consentimiento estoy de acuerdo que:

1. Leí o me leyeron en su totalidad y me explicaron en mi idioma natal esta forma de consentimiento informado en que se describe el proyecto se investigación a realizar.
2. Tuve la oportunidad de preguntar al investigador y sus ayudantes todas las dudas relacionadas con el estudio y que he recibido respuestas que considero satisfactorias a mis dudas y cuestionamientos.
3. Tengo en mi poder una copia firmada de este consentimiento.
4. No estoy participando en este momento en ningún otro proyecto de investigación.
5. Entiendo perfectamente los objetivos del estudio, los procedimientos y maniobras a que seré sometido así como los riesgos y beneficios, por tal motivo doy libremente mi consentimiento para participar en el proyecto que se contiene en esta forma bajo las condiciones que se indican.
6. Entiendo que puedo rehusarme a continuar en el estudio o retirarme de la investigación en cualquier momento, sin detrimento de mi seguridad clínica.

Nombre y firma del paciente.

Investigador

Responsable: _____

Números telefónicos al cual puede comunicarse en caso de emergencia, dudas ó preguntas relacionadas con el estudio: _____

Testigo

Testigo

**EFFECTO DE VITAMINA C Y E EN LOS MARCADORES PARA EVALUAR EL ESTRÉS
OXIDATIVO Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA FUNCIÓN RENAL DEL
PACIENTE DIABETICO TIPO 2 TRATADO CON METFORMINA**

FORMATO DE REPORTE DE CASO
IDENTIFICACION

CODIGO DEL PACIENTE: _____

INICIALES DEL PACIENTE: _____

NO. DE SEGURIDAD SOCIAL: _____

UMF NO. 80 CONSULTORIO: _____ TURNO: _____

EDAD: _____ GENERO: _____

FECHA DE DIAGNOSTICO DE DIABETES TIPO 2: _____

TIEMPO DE EVOLUCION DE DIABETES TIPO 2: _____

FECHA DE INGRESO AL ESTUDIO: _____

GLUCOSA BASAL EN AYUNO: _____

TRATAMIENTO AXtual: _____

INVESTIGADOR RESPONSABLE: _____

INVESTIGADOR ASOCIADO: _____

HISTORIA CLINICA

| | | | | | |
|----------------------------|-------|---------------------|-------|-------|-----------|
| 1. Ficha de Identificación | | | | | |
| Nombre | _____ | Edad | _____ | Sexo | _____ |
| Nacionalidad | _____ | Edo. | Civil | _____ | Ocupación |
| Lugar de origen | _____ | Lugar de residencia | _____ | | |
| Domicilio | _____ | | | | |
| Religión | _____ | | | | |
| Escolaridad | _____ | | | | |
| No. De seguro social | _____ | Consultorio | _____ | Turno | _____ |

| | |
|---|--|
| 2. Antecedentes Heredofamiliares | |
| Diabetes Mellitus Tuberculosis Cáncer Cardiopatías Hepatopatías Nefropatías Enf. Endocrinas Enf. Mentales Enf. Hematológicas | |
| Epilepsia | |
| 4. Antecedentes personales no patológicos | |
| Asma | |
| Sífilis | |
| Hábitos personales: Baño _____ defecación _____ Lav. Dientes _____ | |
| NOTA: Indicar en qué edad se adquirieron estas enfermedades. | |
| 3. Antecedentes personales patológicos | |
| Habitación (cuarto, piso, techo, ventanas, servicios): _____ Enf. Infecciosas de la infancia _____ Tabaquismo (cig/día/años/) _____ Alcoholismo _____ Tb, Enf venéreas, fiebre tifoidea, salmonelosis, neumonías, _____ (beb/frec) _____ Paludismo, parasitosis, enf. Alérgicas, pad. Articulares. _____ | |
| Intervenciones quirúrgicas | |
| Hospitalizaciones | |
| Traumatismos | |
| Intolerancia a medicamentos, alergias | |
| Transfusiones | |

5. Antecedentes ginecoobstétricos

Menarca _____ Desarrollo sexual _____ Ritmo menstrual (f/d/c)

Partos _____ Cesáreas _____ Abortos _____ FUP _____ FUC _____

Parejas _____

6. Interrogatorio por aparatos y sistemas

| | |
|---|--|
| Aparato digestivo: Halitosis, boca seca, odinofagia, disfagia, pirosis, nauseas, vómito, hematemesis, dolor abdominal, meteorismo, flatulencias, constipación, diarrea, rectorragia, melena, pujo, tenesmo, ictericia, coluria, acolia, prurito cutáneo. | |
| Aparato cardiovascular: Disnea, tos, hemoptisis, dolor precordial, palpitaciones, cianosis, edema, acufenos fosfenos, síncope, lipotimia, cefalea. | |
| Aparato respiratorio: Tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis, cianosis, vómica, alteraciones de la voz. | |
| Aparato urinario: Alteraciones de la micción (poliuria, anuria, polaquiuria, oliguria, nicturia, disuria, tenesmo vesical, urgencia, chorro, enuresis, incontinencia, dolor lumbar, edema, hipertensión arterial, anemia). | |
| Aparato genital: Criptorquidia, fimosis, función sexual, sangrado genital, flujo o leucorrea, dolor ginecológico, prurito vulvar. | |
| Aparato hematológico: Anemia, palidez, astenia, adinamia, hemorragias, adenopatías, esplenomegalia, petequias, hematomas. | |
| Sistema endocrino: Bocio, letargo, bradipsiquia, bradilalia, intolerancia al calor o al frío, nerviosismo, hiperquinesis, caracteres sexuales, galactorrea, amenorrea, ginecomastia, obesidad, ruborización. | |
| Sistema osteomuscular: Ganglios, xeroftalmia, xerostomía, fotosensibilidad, artralgias, mialgias, Raynaud. | |
| Sistema nervioso: Cefalea, síncope, convulsiones, déficit transitorio, vértigo, confusión, obnubilación, vigilia/sueño, parálisis, marcha, equilibrio, sensibilidad. | |
| Sistema sensorial: Visión, agudeza, diplopía, fosfenos, dolor ocular, fotofobia, xeroftalmia, amaurosis, otalgia, otorrea, hipoacusia, tinitus, olfacción, epistaxis, secreción, fonación. | |
| Psicomático: Personalidad, ansiedad, depresión, afectividad, emotividad, amnesia, voluntad, pensamiento, atención, ideación sucida, delirios. | |

1. Exploración física

2. Somatometría y signos vitales:

Peso: _____

FC: _____

Talla: _____

PAS: _____

IMC: _____

PAD: _____

Masa grasa %: _____

FR: _____

Masa grasa kg: _____

Temp: _____

Agua total: _____

1. Exploración general:

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |

2. Exploración regional (inspección, palpación, percusión, auscultación):

| | |
|--------|--|
| Cabeza | |
| Cuello | |
| Tórax | |

| | |
|--------------|--|
| Abdomen | |
| Extremidades | |
| Genitales | |

| | |
|-------|--|
| | |
| Otros | |

3. Exámenes de laboratorio (anexados al final)

4. Estudios de gabinete (anexados al final)

| | |
|-------------|--|
| Comentario | |
| Diagnóstico | |
| Pronóstico | |
| Tratamiento | |

Elaboró (nombre y firma) _____

