



**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**

**TESIS QUE PRESENTA
MARIA DEL PILAR RODRIGUEZ CORREA
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**“EFECTO DE LA PIRIDOXINA EN ALGUNOS MARCADORES DE LA RESPUESTA
INFLAMATORIA, ESTRÉS OXIDATIVO Y LA FUNCIÓN RENAL EN EL PACIENTE
DIABÉTICO TIPO 2 TRATADO CON METFORMINA”**

**TUTOR:
RAFAEL MEDINA NAVARRO
DOCTOR EN CIENCIAS BIOQUÍMICAS
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 NUÑEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO, MARZO DEL 2014



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DRA. OLIVA MEJIA RODRIGUEZ

Coordinadora Auxiliar Médica de Investigación en Salud
Delegación Michoacán

DR. LUIS ESTRADA SALAZAR

Coordinador Auxiliar Delegación de Educación en Salud

DR. RICARDO GARCÍA JIMÉNEZ

Director de la Unidad de Medicina Familiar 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 FARÍAS RODRÍGUEZ

Jefe de la División de Estudios de Posgrado
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. María del Pilar Rodríguez Correa

Médico Residente de la Especialidad de Medicina Familiar
Adscrito a la Unidad de Medicina Familiar No. 80
Instituto Mexicano del Seguro Social

Tutor:

RAFAEL MEDINA NAVARRO

Doctor en Ciencias Bioquímicas
Investigador Titular “A”

Encargado del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán

Co-Tutor:

OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ

Maestra en Farmacología clínica
Médico Especialista en Medicina Familiar
Coordinadora Auxiliar Médica de Investigación en Salud
Delegación en Michoacán

Co-Tutor:

BENIGNO FIGUEROA NUÑEZ

Maestro en Ciencias Médicas
Médico Especialista en Medicina Familiar

Asesor Estadístico:

Mat. Carlos Gómez Alonso
Coordinador Analista “A”
Centro de Investigación Biomédica H.G.R. No. 1 IMSS

Colaboradores:

Dr. Javier Ruiz García
Médico Especialista en Medicina Familiar

Dra. Martha Patricia Gómez Aragón
Centro de Investigación Biomédica de Michoacán

QFB. Laura León
Jefa del Laboratorio Clínico de la UMF No. 80

AGRADECIMIENTOS:

A IMSS-OPORTUNIDADES por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo y por la beca otorgada para llevar a cabo mis estudios de Posgrado.

A la Unidad de Medicina Familiar No. 80 y el Hospital General Regional No. 1 de Morelia, Michoacán, en especial a todos los médicos de estas unidades que intervinieron con sus conocimientos en mi formación como Médico Especialista.

Al Dr. Rafael Medina Navarro, pilar fundamental en la realización de este trabajo, por su grata enseñanza y dedicación para transmitir su conocimiento y el tiempo que dedicó en mi formación profesional.

A la Dra. Oliva Mejía Rodríguez, por todo su apoyo durante estos tres años de mi formación académica, por su gran entrega y dedicación, por los consejos que algún día me diera para mi superación profesional y en especial por colaborar en este proyecto.

Al Dr. Javier Ruiz García, quién con su gran experiencia ha participado en mi enseñanza y transmitido en mi la importancia de la investigación con el objetivo fundamental de favorecer el bienestar de los pacientes a través del conocimiento científico.

Al matemático Carlos Gómez Alonso, por su gran pasión y entrega a los residentes, por la sencillez con que dedica su tiempo a la enseñanza y por el gran aporte que hizo a este trabajo.

DEDICATORIA

A mis hijos Javier y Marco, quienes son el motor de mi vida, mi alegría; y a pesar de no haber podido compartir todo el tiempo con ellos, siempre estuvieron allí, esperándome, pendientes de mí con ese gran amor incondicional, con su hermosa sonrisa día a día que me daba fuerzas para seguir adelante.

A mi madre, quien ha entregado cuerpo y alma por sus hijos, por su gran apoyo en el cuidado no solo mío sino de mis hijos también, por su confianza para que yo alcanzara esta meta. Mujer invaluable.

A mi padre, a quien a pesar de no estar ya en esta vida; se esforzó siempre porque sus hijos fueran grandes personas. Creo que estaría orgulloso de ver mis logros. Es mi gran ejemplo de vida.

A mi tía Ana y mi hermana Claudia, apoyos incondicionales durante esta etapa de mi vida a quienes admiro y respeto.

A mi hermano Miguel Ángel, quién me ha apoyado en momentos difíciles.

A mis amigos y compañeros, porque crecimos juntos durante estos tres años de residencia, compartiendo momentos de alegría y tristeza, siempre con el deseo de superación. Especialmente a **Marisa Navarrete**, apoyo incondicional durante la residencia, quien siempre tenía una palabra de aliento para nosotros, un consejo sabio, una mano amiga.

ÍNDICE.

CONTENIDO	Página
Resumen.....	2
Abstract.....	4
Abreviaturas.....	5
Glosario.....	7
Relación de Cuadros y Figuras.....	10
Introducción.....	11
Antecedentes.....	13
Planteamiento del problema.....	30
Justificación.....	32
Hipótesis.....	34
Objetivos.....	34
Material y métodos.....	35
Resultados.....	49
Discusión.....	59
Conclusiones.....	60
Sugerencias.....	61
Limitaciones.....	61
Referencias bibliográficas.....	62
Anexos	
Anexo 1. Carta de consentimiento informado.....	67
Anexo 2. Forma de reporte de caso.....	71
Anexo 3. Historia clínica.....	72

Total de páginas: 75

“EFECTO DE LA PIRIDOXINA EN ALGUNOS MARCADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA, ESTRÉS OXIDATIVO Y LA FUNCIÓN RENAL EN EL PACIENTE DIABETICO TIPO 2 TRATADO CON METFORMINA”

RESUMEN

ANTECEDENTES

La diabetes tipo 2 (DM2) es un problema de salud mundial, primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres. El estrés oxidativo junto con el proceso inflamatorio pasivo juega un papel importante en el desarrollo de las complicaciones tardías de la DM, debido a la formación de productos finales de glicosilación avanzada (AGEs) que favorecen la respuesta inflamatoria sistémica. La nefropatía diabética (ND) es la principal complicación microvascular. El uso de piridoxina (B6) presenta una importante acción antiinflamatoria y estudios previos demuestran su posible beneficio en la ND incipiente; de ahí el interés en el uso de la misma como una terapia de intervención.

OBJETIVO: Determinar el efecto de la piridoxina asociada a metformina en la función renal, estrés oxidativo y respuesta inflamatoria en el paciente con diabetes tipo 2.

MATERIAL Y METODOS: Es un ensayo clínico que incluyó 58 pacientes de 30 a 70 años de edad, ambos sexos con diagnóstico de diabetes tipo 2 con menos de 10 años de evolución en tratamiento con metformina, a los que se determinaron marcadores de control glucémico y metabólico, función renal, respuesta inflamatoria y estrés oxidativo. El estudio se llevó a cabo en un periodo de 6 meses, con un grupo de intervención al que se administró 100mg de piridoxina vía oral cada 24 hrs y un grupo control; realizando determinación bioquímica basal, 3 y 6 meses. El análisis estadístico se presentó como media \pm desviación estándar y porcentaje para variables cuantitativas y en frecuencias para las cualitativas. ANOVA para medidas repetidas y T de student para variables con dos determinaciones. La significancia estadística se aceptó una $p < 0.05$.

RESULTADOS: La piridoxina disminuyó significativamente la HbA1c $p=0.012$, insulina $p=0.004$ e índice HOMA $p=0.002$. Así como la proteinuria con una $p=0.002$, la IL-6 con una $p=0.0001$, el TNF- $\alpha = 0.000$.

CONCLUSIONES: La piridoxina disminuyó los marcadores de control glucémico como HbA1c, insulina e índice de HOMA. Disminuyó marcadores tempranos de respuesta inflamatoria como IL-6 y TNF- α . Y disminuyó la proteinuria en el paciente con diabetes tipo 2 tratado con metformina.

Palabras clave: piridoxina, estrés oxidativo, respuesta inflamatoria, diabetes tipo 2, nefropatía.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Type 2 diabetes (DM 2) is a global health problem, leading cause of death in women and the second for men. Oxidative stress along with the inflammatory process passive play an important role in the development of late complications of DM, due to the formation of advanced glycation endproducts (AGEs) which promote systemic inflammatory response. Diabetic nephropathy (DN) is the leading microvascular complication. Use of pyridoxine (B6) has a significant anti-inflammatory action and previous studies demonstrate its potential benefit in incipient ND hence the interest in the use thereof as a therapeutic intervention

OBJECTIVE: Determine the effect of metformin associated pyridoxine renal function, oxidative stress and inflammatory response in patients with type 2 diabetes.

MATERIAL AND METHODS: It is a clinical trial involving 58 patients of 30-70 years old, both sexes diagnosed with type 2 diabetes within 10 years of evolution in treatment with metformin, which were determined glycemic control and markers of metabolic, renal function, inflammatory response and oxidative stress. The study was conducted over a period of 6 months with an intervention group administered with pyridoxine 100mg orally every 24 hours and a control group; performing biochemical determination baseline, 3 and 6 months. In the statistical analysis the data were presented as means \pm standard deviation for quantitative variables and percentages and frequencies for qualitative variables. We applied repeated measures ANOVA and T tests for variables with two determinations. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$.

RESULTS: HbA1c significantly reduced pyridoxine $p = 0.012$, $p = 0.004$ insulin and HOMA index $p = 0.002$. Just as proteinuria with $p = 0.002$, IL-6 with $p = 0.0001$, TNF- $\alpha = 0.000$.

CONCLUSIONS: Pyridoxine reduced some markers of glycemic control, early markers of the inflammatory response and renal function in patients with type 2 diabetes treated with metformin.

Keywords: pyridoxine, oxidative stress, inflammatory response, type 2 diabetes, nephropathy.

ABREVIATURAS

- ADA: American Diabetes Association
- AGEs: Advanced glycation end products
- ATG: Alteración en la tolerancia a la glucosa
- CEL: Carboxi-etil-lisina
- CML: Carboxi-metil-lisina
- DAG: Diacilglicerol
- DM: Diabetes Mellitus
- ECV: Enfermedad cardiovascular
- ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
- ERAD: Enfermedad renal crónica asociada a diabetes
- ERO/ROS: Especies reactivas de oxígeno
- FC: Frecuencia cardíaca
- FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
- GBA: Glucosa basal alterada
- GLP-1: Glucagon-like-peptide-1
- HbA1c: Hemoglobina glucosilada
- HDL: High density lipoprotein
- HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance
- HTA: Hipertensión arterial sistémica
- IAM: Infarto agudo al miocardio
- IL-6: Interleucina 6
- IMC: Índice de masa corporal
- ITG: Intolerancia total a la glucosa
- MDA: Malondialdehído
- NADP⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (en su forma oxidada)
- NADPH⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida)
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PAD: Presión arterial diastólica
- PAO: Potencial antioxidante
- PAS: Presión arterial sistólica

- 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

Ayuno. No ingesta calórica por lo menos 8 horas

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 hormona glucopeptídica 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.

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.

Piridoxina: Es una vitamina hidrosoluble, cuya función es la síntesis de carbohidratos, proteínas, grasas y en la formación de glóbulos rojos, células sanguíneas y hormonas. Al intervenir en la síntesis de proteínas, lo hace en la de aminoácidos, y así participa de la producción de anticuerpos.

Potencial antioxidante (PAO). Es la capacidad antioxidante de las moléculas biológicas ligada a sus propiedades de oxido-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 impediansometría.

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.

RELACIÓN DE CUADROS Y FIGURAS

Tabla I. Características generales de la población ambos grupos.....	49
Tabla II. Características de la población en condiciones basales ambos grupos.....	50
Tabla III. Variables demográficas.....	52
Tabla IV. Variables clínicas grupo experimental y grupo control.....	53
Tabla V. Variables de control glucémico ambos grupos.....	54
Tabla VI. Variables de control glucémico grupo experimental.....	54
Tabla VII. Variables de control metabólico grupo experimental y grupo control.....	55
Tabla VIII. Variables de función renal grupo experimental y grupo control.....	55
Tabla IX. Variables de función renal grupo experimental.....	56
Tabla X. Variables de respuesta inflamatoria y estrés oxidativo grupo experimental.....	56
Tabla XI. Dosis de fármacos en grupo experimental y grupo control.....	57

INTRODUCCIÓN

En menos de medio siglo la diabetes se ha convertido en uno de los principales problemas de salud en México y el mundo, por lo que ha tenido un alto impacto en la Salud Pública. La diabetes (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 diabetes tipo 2 (DM2) corresponde al 90-95% de todos los casos de DM diagnosticados¹.

Existen dos grandes estudios multicéntricos que fueron precursores en la comprensión de la relación que existe entre la hiperglucemia y sus complicaciones. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) y el DCTT (The Diabetes Control and Complications Trial)^{2, 3}.

La IDF (siglas en inglés de la Federación Internacional de Diabetes) estima que en México existían 4.4 millones de casos en el 2003; el número aumentará a 9 millones para el 2025. En el mundo hay más de 346 millones de personas con diabetes.

La epidemia inició con los cambios socioeconómicos ocurridos en la segunda mitad del siglo XX. La población mexicana se concentró en los centros urbanos. Sus costumbres alimenticias se modificaron: aumentó el consumo de calorías, grasas y azúcares simples (encontrados en alimentos de bajo costo como los refrescos). Por el contrario, el consumo de carbohidratos complejos (cereales), disminuyó. La actividad física de un alto porcentaje de la población se redujo al mínimo. En consecuencia, se dieron transformaciones profundas en la dinámica familiar y en los mecanismos de adaptación empleados para alcanzar el equilibrio psicológico y fisiológico⁴.

En el 2008 se estimó un costo promedio de su tratamiento y de sus complicaciones por paciente de 4,058 dólares al año.

La hiperglucemia y el incremento de la glucosa intracelular resultan en la activación de vías metabólicas alternativas, como la vía de los polioles, con la participación determinante de elementos enzimáticos como la aldosa reductasa. Así mismo se identifican mensajeros intracelulares, como la proteína

kinasa C, cuyo papel resulta crítico en el desarrollo de la nefropatía diabética. Se conoce la ruta para la formación de los productos de glicosilación avanzada (AGEs) y cómo éstos interactúan con otros factores para producir el daño tisular.

El estrés oxidativo juega un papel importante en la patogenia del daño renal. Así mismo la participación del fenómeno inflamatorio favorece aún más el daño renal, estado continuado en el paciente diabético.

Este conocimiento va más allá de su importancia fisiopatológica dada su gran relevancia en cuanto a señalar nuevas dianas terapéuticas que, en muchos casos, han permitido diseñar estrategias terapéuticas con una clara traslación y aplicabilidad clínica. Es por eso que el presente estudio pretende evaluar el papel de la piridoxina en el control glucémico, control metabólico, función renal, respuesta inflamatoria y potencial antioxidante del paciente diabético tipo 2 tratado con metformina.

ANTECEDENTES

En el año 2008 de cada 100 personas que son portadoras de diabetes, 47 fueron atendidas por el Instituto Mexicano del Seguro Social y 36 por la Secretaría de Salud.

A nivel nacional, la tasa de mortalidad observada en el 2011 fue de 77.6 por cada cien mil habitantes. Por lo que 7 de cada 10 personas que padecen diabetes muere antes de cumplir la edad promedio de la población mexicana⁵.

La diabetes tipo 2 se caracteriza por tres alteraciones fisiopatológicas: trastorno de la secreción de insulina, resistencia periférica a ésta y producción hepática excesiva de glucosa. La obesidad, en especial la visceral o central (como es evidente en el índice cintura-cadera) es muy frecuente en esta forma de diabetes⁶.

La **Asociación Americana de Diabetes (ADA)** en su consenso del año 2013 comenta los criterios diagnósticos para DM2⁷:

- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) \geq 6.5%
- Glucemia en ayunas (mínimo de 8 hrs) \geq a 126mg/dl
- Glucemia \geq a 200mg/dl a las 2 horas tras sobrecarga oral con 75 grs de glucosa (SOG)
- Presencia de glucemia al azar \geq a 200mg/dl en presencia de síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicable)
- En ausencia de hiperglucemia inequívoca el resultado debe ser confirmado por repetición de la prueba

Cuando los niveles de glucemia de un paciente se encuentran elevados pero no alcanzan las cifras diagnósticas de diabetes, se clasifica como:

- Glucemia basal alterada (GBA): paciente con niveles de glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dl, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2009); y entre 110-125 mg/dl para la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Alberti KG, 1998).
- Intolerancia a la glucosa (ITG): pacientes con niveles a las 2 horas de la SOG entre 140-199 mg/dl (ADA, 2011; Alberti KG, 1998).

- Riesgo elevado de desarrollar diabetes: pacientes con HbA1c entre 5.7-6.4% (ADA, 2011).

La diabetes es una patología que puede dar origen a múltiples complicaciones orgánicas si no es bien controlada, estas se clasifican en microvasculares y macrovasculares. Las complicaciones microvasculares incluyen patologías oculares, neuropatías y nefropatías. Las complicaciones macrovasculares incluyen la arteriopatía coronaria, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad vascular, gastrointestinal, genitourinaria, dermatológica e infecciosa. Muchas de estas alteraciones se deben a efectos de glicación enzimática de proteínas ⁸.

El descontrol de la glicemia conduce al incremento de la velocidad de los procesos de glicosilación y oxidación de lípidos y proteínas de membrana, lo que provoca cambios conformacionales de estas macromoléculas y por lo tanto el deterioro de sus funciones. Los productos que se forman se conocen como AGE (advanced glycosylation endproducts-productos finales de la glicosilación avanzada-) ^{9,10}.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE COMPLICACIONES A PARTIR DE LA HIPERGLICEMIA.

En general, 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 enzima aldosa-reductasa: La aldosa-reductasa, es una enzima que cataliza la reducción de hexosas, como la glucosa, a sorbitol. Está presente en el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), riñón (podocitos, células mesangiales, epitelio tubular), y nervio periférico (axones y células de Schwann).

Cada vez que hay hiperglicemia, la aldosa reductasa transforma a la glucosa en sorbitol, y este último es metabolizado a fructosa a través del sorbitol-deshidrogenasa. En este proceso ocurren cuatro fenómenos: (1) producción de sorbitol, (2) producción de fructosa, (3) disminución del NADPH, y (4) aumento

del NADH. El sorbitol mismo aumenta la presión osmótica intracelular, y daña a los tejidos por edema celular.

El consumo de NADPH favorece por un lado el estrés oxidativo, al disminuir el cociente glutatión reducido / oxidado. Más adelante, en la sección de glicosilación proteica, aparece que el estrés oxidativo acelera la glicosilación. El aumento de la actividad de la ciclooxigenasa, también favorece la producción de PGE2 sumándose a uno de los efectos de la activación de la b2 – proteincinasa C. La baja del NADPH también aumenta la actividad de la vía de las pentosas, activando a su vez a la b2 - proteincinasa C.

Finalmente, el aumento del NADH favorece la síntesis de diacilglicerol (DAG), lo que ocurre en la retinopatía y en la nefropatía, pero no en la neuropatía. El aumento del DAG también activa a la b2 -proteincinasa C.

En resumen, la activación de la Aldosa Reductasa no sólo produce daño celular por sí misma, sino que aumenta el daño producido por los otros dos mecanismos: la activación de la b2 -proteincinasa C y la glicosilación proteica

11.

2) Aumento del diacilglicerol (DAG) y de la actividad de la proteincinasa C:

Este mecanismo ocurre en la retinopatía y la nefropatía, pero no es válido para lo que sucede en la neuropatía, ya que en este último caso el DAG está disminuido. La proteincinasa C es miembro de una familia de enzimas que tienen en común el ser capaces de fosforilar las proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares. La isoforma b2 -proteincinasa C aumenta su actividad en las células endoteliales de retina y riñón, cuando éstas son expuestas a la hiperglicemia. Esta activación de la b2 -proteincinasa C ocurre porque la hiperglicemia produce un aumento en la síntesis de novo de diacilglicerol (DAG), que es un potente estimulador de esta enzima. Este aumento en la síntesis de diacilglicerol a partir de hiperglicemia ocurre gracias a una activación en la vía de las pentosas, y a una mayor oferta de dihidroxiacetonfosfato (DHAP).

La b2 -proteincinasa C, a su vez, activa a la fosfolipasa A2, aumentando así la producción de prostaglandina PGE2 y de tromboxano A2. Estos últimos

mediadores modifican drásticamente la permeabilidad endotelial y la respuesta a la angiotensina II en el músculo liso vascular ¹².

Precisamente, los cambios en la permeabilidad endotelial y en la respuesta vasoconstrictora a la angiotensina II son importantísimos en la génesis de la retinopatía y la nefropatía diabética.

3) Glicosilación no enzimática de proteínas.

El descubrimiento de agentes químicos que pueden inhibir o evitar las reacciones de glicación o glicosilación, constituye una estrategia que puede ser de gran beneficio para la diabetes. La glicación o glicosilación no enzimática de las proteínas en su interacción con la molécula de glucosa, es una compleja cascada de condensaciones, rearrreglos, fragmentaciones y de oxidaciones que conducen hacia la formación de una familia de compuestos colectivamente denominados “productos finales de glicosilación avanzada o AGEs” (por sus siglas en inglés). La lenta reacción que forma AGEs ocurre la mayor parte del tiempo en todos los individuos. Sin embargo durante la diabetes esta reacción se acelera, al tiempo en que también se asocia a los procesos de envejecimiento. Los niveles de AGEs se encuentran elevados de dos a tres veces en individuos con diabetes. La acumulación de AGEs representa una medida integrada de la exposición a la glucosa a través del tiempo. Una correlación muy estrecha existe entre los niveles de glucosa en sangre y las complicaciones de la diabetes ¹³.

Dentro de la cascada de reacciones de glicación, a un lado de la vía clásica de Hodge en la reacción de Maillard, otras dos vías pueden identificarse con claridad: la vía oxidativa de Namiki para la formación de compuestos alfadicarbonílicos a partir de las bases de Schiff y la vía de Wolff por la cual se forman estos mismos precursores de AGEs a partir de las reacciones de auto-oxidación de glucosa. También hay evidencia de la formación de dicarbonilos a partir de conjugados moleculares de intermediarios de Amadori ¹⁴.

Está claro que todas estas rutas se encuentran influidas por procesos de oxidación, con la intervención de especies reactivas de oxígeno. Una vez

formados AGEs, puede llevarse a cabo la formación de entrecruzamientos (cross-linking) entre estos y la formación de agregados de proteínas con propiedades fluorescentes ^{115,16}. Finalmente, carboxi-metil-lisina (CML) y pentosidina constituyen los productos avanzados de glicación. De acuerdo a este esquema, algunos puntos estratégicos de intervención pueden ser identificados:

- Competir con los residuos de aminoácidos de las proteínas
- Evitar o inhibir la vía de hodge y la formación de productos de Amadori
- Intervención directa con compuestos dicarbonilos (glioal, metil-glioal, e-dosoxisonas)
- Evitar la formación de AGEs a partir de productos de Amadori
- Evitar o inhibir la formación de entrecruzamientos entre proteínas y entre AGEs
- Evitar o inhibir las reacciones de oxidación y la formación de especies reactivas de oxígeno que catalizan la formación de AGEs.

En el caso de las complicaciones vasculares, se conoce que su fisiopatología está caracterizada por una anormal unión de proteínas de la circulación y una progresiva constricción del área luminal en grandes y pequeños vasos. Entre las alteraciones funcionales de las proteínas se destaca el cambio en la permeabilidad de las membranas basales, fenómeno muy importante en la génesis de la retinopatía y la nefropatía diabética.

En resumen, la hiperglicemia hace que la glucosa se combine con las proteínas en un proceso que puede producir cambios irreversibles en la estructura y función de estas moléculas. También la auto-oxidación de la glucosa, que no sólo genera radicales libres oxidantes, es capaz de acelerar aún más el proceso de glicosilación avanzada, al transformar a la glucosa en un cetoaldehído ¹⁷.

En la diabetes y en la enfermedad renal se acumulan los AGEs. Estos inducen varios efectos biológicos como la producción de citokinas, apoptosis de polimorfonucleares, estimulación del estrés oxidativo e inhibición de NOS. Los

AGEs se han relacionado con disfunción endotelial y aterogénesis acelerada, habiendo sido localizados en la pared arterial de nefropatas^{18,19}.

La acumulación de AGEs en la enfermedad renal es el resultado de una alteración del balance en el equilibrio entre factores pro-oxidantes y anti-oxidantes a favor de los primeros. Los AOPP activan los monocitos, aumentan la síntesis de TNF- α e interleucinas que son mediadores de la inflamación. Los AOPP se relacionan con la aterosclerosis acelerada de la insuficiencia renal.

La leptina es un péptido regulado por el gen ob, producida por los adipocitos y actúa disminuyendo el apetito, aumentando la termogénesis, disminuyendo el peso y la grasa corporal. En muchos pacientes con IRC, aunque no todos, existe hiperleptinemia.

NEFROPATIA DIABETICA, PRINCIPAL COMPLICACION DE LA DM.

El riñón tiene tres tipos de funciones: depuradora, de regulación hidroelectrolítica y del equilibrio ácido base, y también hormonales y metabólicas. El riñón juega un papel preeminente en la regulación del medio interno.

La enfermedad renal es un síndrome con manifestaciones clínicas muy variadas que afecta a la mayor parte de órganos y sistemas, lo cual es un reflejo de la complejidad de las funciones que el riñón desempeña en condiciones fisiológicas, así como de las severas consecuencias que comporta la disfunción renal.

La insuficiencia renal es un proceso que expresa la pérdida de capacidad funcional de las nefronas, con tendencia a empeorar y ser irreversible.

EPIDEMIOLOGÍA.

La enfermedad renal es la primera causa de muerte en la diabetes tipo 2. En el Instituto Mexicano del Seguro Social la nefropatía está dentro de las cinco primeras causas de atención médica en hospitales generales de zona y en los de alta especialidad. En los diabéticos tipo 2 la prevalencia de nefropatía diabética varía de un 39 a 50%.

La nefropatía diabética es la primera causa de insuficiencia renal en etapa terminal, tanto en México como en Estados Unidos. El costo directo de los cuidados de aquellos pacientes en los Estados Unidos, es aproximadamente de 5 billones de dólares al año y el costo se incrementa rápidamente²⁰

Valoración de la función renal: Tasa de Filtración Glomerular y flujo sanguíneo renal.

Una de las maneras de valorar la función renal es la medida de lo que denominamos tasa de filtración glomerular (TFG) o velocidad de filtración glomerular.

El coeficiente de ultrafiltración (Kf) representa el producto de la permeabilidad de la pared de filtración por su área superficial. En la práctica, realizar este cálculo resulta complicado, pero el conocer la TFG es de gran importancia clínica. Por ello se utilizan métodos indirectos basados en el concepto de aclaramiento.

El aclaramiento o depuración renal se define como la velocidad a la cual el plasma es liberado de una sustancia. La ecuación matemática que lo expresa se basa en la ley del equilibrio de masas, que en este caso se aplica diciendo que la cantidad de una sustancia que entra al riñón por la arteria renal tiene que ser igual a la cantidad de dicha sustancia que sale por la vena renal más la que sale por los uréteres. El volumen de plasma filtrado, o aclarado de una sustancia X por unidad de tiempo (Cx), multiplicado por la concentración de X en el plasma (Px) debe ser igual a la concentración de dicha sustancia en orina (Ox) multiplicada por el volumen de orina producido en ese tiempo. Despejando de esta ecuación Cx obtendremos la fórmula del aclaramiento renal de una sustancia, que coincide con su tasa o velocidad de filtración glomerular (TFG)²¹.

Hiperfiltración Glomerular.

La hiperfiltración glomerular y los factores que intervienen en su desarrollo constituyen uno de los fenómenos más importantes de la aparición y progresión

de la ND. Este proceso incluye la vasodilatación preglomerular, el aumento del flujo plasmático por nefrona y de la presión intracapilar glomerular, que explican la evolución hacia la glomeruloesclerosis y la insuficiencia renal²².

Hoy en día no se han identificado los mecanismos definitivos que inducen la hiperfiltración en la DM. Sin embargo, se destacan algunos aspectos como: la situación de hiperfiltración crónica que da lugar a los PFGA, junto a un aumento del sorbitol intracelular generado por la acción de la enzima aldosa reductasa sobre la glucosa y su papel en la hiperfiltración reduciendo la tasa de filtrado glomerular (TFG) ^{23,24}.

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.

Se ha planteado que la microalbuminuria definida como las elevaciones persistentes de albúmina entre 30 y 300mg en orina de 24 hrs debería considerarse como un signo temprano de la enfermedad renal diabética. Estos valores son menores a aquellos detectados con las tiras reactivas para la detección de proteína en orina, lo cual no resulta positivo hasta que la excreción de proteína excede los 300 a 500mg/día ²⁵.

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. Por lo tanto, este hallazgo por si solo no es diagnóstico; de forma similar, la ausencia de este hallazgo no descarta la posibilidad de enfermedad renal diabética en un conjunto de pacientes.

Se recomienda el uso de la correlación albúmina/creatinina como estrategia de escrutinio de primera opción para todos los pacientes diabéticos ²⁶.

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 neuropatía (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 complicaciones²⁷.

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. De allí la importancia del buen control de la hiperglicemia desde el momento del diagnóstico de la Diabetes²⁸.

Microalbuminuria en diabeticos.

La proteinuria clínica generalmente se define como una excreción de proteínas totales en orina, superior a 500 mg/24h. Su aparición sugiere nefropatía, con el consiguiente deterioro rápido de la función renal, el desarrollo de insuficiencia renal y muerte. El tratamiento en esta fase puede retardar el progreso de la enfermedad pero no detenerlo o revertirlo, de manera que el pronóstico de la nefropatía diabética depende en gran medida del diagnóstico temprano de la proteinuria.

En la fase incipiente de la nefropatía diabética se presenta una elevada tasa de excreción urinaria de albúmina, no detectable por los métodos de rutina. De manera que es posible el diagnóstico temprano de la enfermedad renal mediante el hallazgo de una pequeña elevación de la excreción de albúmina en esta fase.

Aunque la albúmina es la proteína plasmática más común, normalmente sólo se excretan en orina cantidades inferiores a 30 mg/24 horas.

La glicosilación de proteínas estructurales y circulantes puede también ser importante en este contexto. La membrana basal glomerular actúa como un filtro cargado negativamente, el cual aumenta o favorece la filtración de

policaciones y retarda el pasaje de polianiones circulantes, tales como la albúmina. Los pacientes diabéticos tienen aumentadas las concentraciones de proteínas glicosiladas. La pérdida de albúmina puede ser el resultado de la glicosilación y de la disminuida sulfatación de los proteoglicanos de la membrana glomerular, la cual consecuentemente pierde su carga negativa.

Por las razones anteriores se considera que la albuminuria es un indicador temprano de enfermedad renal diabética tratable.

La tasa de excreción de albúmina en adultos sanos fluctúa entre 2,5 y 26 mg/24h ($< 20 \mu\text{g}/\text{min}$, relación albúmina/creatinina < 0.01). Estos niveles de excreción se definen como normoalbuminuria.

Los pacientes diabéticos con orina positiva con las cintas reactivas, generalmente tienen tasas de excreción superiores a 250 mg/24h ($>200 \mu\text{g}/\text{min}$, relación albúmina/creatinina > 0.2). Estos niveles se definen como una albuminuria clínica persistente o macroalbuminuria. Por lo tanto, en pacientes diabéticos con resultados negativos con cintas reactivas puede presentarse un amplio intervalo de hipersecreción subclínica de albúmina. Estas tasas de excreción, usualmente entre 20 y 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30 y 250 mg/24h, concentración de albúmina mayor a 20 mg/L), exceden el intervalo normal pero no llegan al nivel de detección de las pruebas comunes para proteinuria. Las tasas de excreción de este grado se definen como microalbuminuria. Algunos investigadores utilizan un valor ligeramente superior, una excreción de albúmina de 30 -200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (45 a 250 mg/24 h) (12) y otros investigadores, cuando analizan la excreción nocturna, usan 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ como el límite inferior.

La microalbuminuria puede ser un marcador no específico de enfermedad aguda y puede tener un valor pronóstico indicando la severidad de la enfermedad aguda o la respuesta al tratamiento²⁹.

Por esta razón la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda que se realice al menos una determinación anual de albúmina en orina para todos los diabéticos tipo 2 y para aquellos diabéticos tipo 1 que tengan más de 5 años de inicio de la enfermedad. En nuestro país es necesario establecer este análisis en todos los laboratorios, para poder darle un adecuado seguimiento y tratamiento a los pacientes diabéticos y así disminuir la incidencia de nefropatía diabética en nuestra población.

Un aspecto importante a señalar es que la creatinina sérica (Crs) no es un buen indicador del grado de insuficiencia renal. Cuando la Crs empieza a ascender, ya existe una disminución de la función renal de aproximadamente un 50%. Por otra parte, un mismo nivel de Crs en individuos distintos no siempre se corresponde con un FG similar. El nivel de Crs depende de otros factores además de la tasa de filtrado, como la edad, sexo, raza o tamaño corporal. Por ello, se aconseja medir el FG, bien con la fórmula del aclaramiento o el estimado según las fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD o KDIGO-EPI.

Historia natural de la nefropatía en la diabetes tipo 2.

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.

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 ³⁰.

CLASIFICACIÓN DE MOGENSEN PARA LA NEFROPATÍA DIABÉTICA³¹.

Estadio 1. Hipertrofia renal-hiperfunción

La insuficiencia renal progresiva sería la consecuencia de las anomalías producidas en la matriz extracelular (MEC) glomerular y tubulointersticial a través de tres procesos interconectados.

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 glucación 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

Las lesiones son menos graves que en la diabetes tipo 1 en la que tenemos cinco patrones de lesión diferentes:

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

Los estudios histomorfométricos mediante análisis de imagen permiten detectar modificaciones en principio poco aparentes

Estadio 3. Nefropatía incipiente

El incremento en la EUA 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/KDIGO³¹.

Esta clasificación se utiliza para estudiar 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.

Estrés oxidativo.

La alta actividad metabólica del riñón determina la generación de una importante cantidad de moléculas oxidantes, entre las que destacan las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido. Todas las estructuras renales son susceptibles de sufrir daño oxidativo.

En la nefropatía diabética ha sido demostrada la relación directa entre la severidad de la lesión renal y el grado de estrés oxidativo. Así, pacientes diabéticos con nefropatía establecida exhiben un mayor grado de daño oxidativo del ADN que pacientes con microalbuminuria, mientras que pacientes con un aumento en la excreción urinaria de albumina muestran mayores niveles de peroxidación lipídica que sujetos con normoalbuminuria. Documentos histológicos demuestran la presencia de productos de glicoxidación y lipo-oxidación en la matriz mesangial y en las lesiones nodulares glomerulares de pacientes diabéticos.

Un blanco frecuente del ataque de los radicales libres en el riñón son los lípidos de las membranas de las células renales, lo cual provoca la peroxidación de éstos, y altera la integridad y la función de estas membranas³².

El estrés oxidativo puede afectar la función glomerular debido a su acción deletérea sobre las células mesangiales y endoteliales glomerulares; de hecho, se considera que el glomérulo es considerablemente más sensible al daño oxidativo que otros segmentos del nefrón, tales como el túbulo proximal.

Por otro lado, la acumulación de LDL oxidadas en el mesangio induce la proliferación y apoptosis de las células mesangiales. En el caso de las células tubulointersticiales, su exposición a las LDL oxidadas puede dañarlas. Se ha reportado también que los radicales libres inducen la expresión de genes de mediadores inflamatorios en las células del epitelio tubular renal, los que promueven el reclutamiento de leucocitos y macrófagos a este nivel, células que contribuyen a aumentar la lesión preestablecida³³.

Inflamación y nefropatía diabética.

La relación entre inflamación y las complicaciones de la DM es un tema de gran interés, existiendo hoy en día evidencia sobre la estrecha interrelación entre inflamación y nefropatía diabética. En los últimos años, diversos trabajos han señalado la importancia de las citoquinas inflamatorias como elementos determinantes del daño microvascular en la diabetes mellitus, y específicamente de la nefropatía diabética³⁴.

Interleucina 6.

Esta citoquina proinflamatoria se asocia con significativos efectos a nivel renal: aumento de la permeabilidad endotelial, estimulación de la proliferación de las células mesangiales y aumento de la expresión de fibronectina por estas células. Suzuki y cols, han demostrado que la IL-6 se expresa en células glomerulares e intersticiales de pacientes con nefropatía diabética, y que dicha expresión puede estar relacionada con la proliferación mesangial y el daño renal en éstos pacientes³⁵.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

El TNF α es una molécula con actividades biológicas potencialmente implicadas en el daño renal del paciente diabético: efecto citotóxico directo sobre las células renales, inducción de apoptosis, alteración en la hemodinámica intrarenal, incremento en la permeabilidad endotelial o inducción de estrés oxidativo.

Los niveles de expresión del ARN mensajero del TNF α y de la proteína se encuentran aumentados en el riñón de animales diabéticos³⁶, relacionándose con las alteraciones iniciales en el desarrollo de la nefropatía diabética, como la hipertrofia renal y la hiperfiltración³⁷. Finalmente, estudios clínicos han constatado que pacientes con nefropatía diabética muestran mayores concentraciones de esta citoquina que pacientes diabéticos sin datos de nefropatía, con una relación directa e independiente con marcadores de daño glomerular y túbulointersticial³⁸.

INTERVENCIONES PARA RETARDAR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1) Proteinuria: la proteinuria en etapa de microalbuminuria (de 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ o 30-300 $\text{mg}/\text{día}$) 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 ($>200 \mu\text{g}/\text{min}$ o $>300 \text{mg}/\text{día}$) y se eleva la presión arterial, se produce el compromiso progresivo de la función renal. 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.

De acuerdo al KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), una VFG inferior a 60 mL corresponde a una ERC, sin requerir evidencia adicional de daño renal estructural. Los pacientes con VFG entre 60 y 89, sin daño estructural, no están definidos como portadores de ERC.

2) Estrés oxidativo. La intervención dirigida a reducir el estrés oxidativo ha sido postulada como una estrategia terapéutica de utilidad en la nefropatía diabética. Desde el punto de vista no farmacológico, la reducción de peso y la restricción de la ingesta de sodio han sido sugeridas como estrategias útiles³⁹. El uso de antioxidantes se ha recomendado en las personas con diabetes. Así como se ha propuesto el uso de estos para la prevención de las complicaciones microvasculares⁴⁰.

3) Competencia con los residuos de aminoácidos de las proteínas. La metformina posee actividad antiglicación por competencia con los sitios comunes de proteínas y capacidad de reaccionar con aldehídos. Se puede inhibir la vía de Hodge y formación de productos de Amadori.

4) Evitar formación de AGEs a partir de productos de amadori. Una estrategia original implica el uso de “amadorinas” o compuestos que bloquean la formación de AGEs a partir de productos de Amadori, entre estos destacan

los derivados de la vitamina B6, piridoxina y piridoxamina. La piridoxamina inhibe la formación de los estadios tardíos de glicación que conduce a la formación de AGEs (CML -carboxyethyl- y CEL -carboxyethyl lysine-) e inhibe la nefropatía⁴¹.

SUPLEMENTACION TERAPEUTICA

La suplementación terapéutica se refiere a la complementación de un tratamiento farmacológico con un suplemento que coadyuve, potencialice o modifique positivamente su efecto final.

Metformina. Protege a las proteínas a nivel de los grupos aldehído de los azúcares reducidos. Su efecto es hipoglucemiante y antiglicación^{42,43}.

Piridoxina. Vitamina hidrosoluble presente en 6 formas (piridoxal, piridoxina, piridoxamina, ésteres fosfóricos, 5-fosfato de piridoxal, de piridoxina y de piridoxamina). Esta evita la formación de productos avanzados de glicación por la vía de Hodge, también puede evitar entrecruzamientos (cross-linking) entre productos de glicación y agregación de proteínas. Los niveles bajos de piridoxina se relacionan con componentes inflamatorios como la diabetes y la enfermedad renal. Así mismo se relaciona su deficiencia con niveles de estrés oxidativo en animales de experimentación:

La deficiencia de fosfato de piridoxal circulante pueden estar asociados con una elevación de marcadores de respuesta inflamatoria como PCR (proteína C reactiva) hecho independiente de la homocisteína. Por lo que ha sido posible establecer una relación entre vitamina B6 y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, a través de la posible participación de la respuesta inflamatoria en el paciente diabético.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefropatía diabética es una complicación grave de la diabetes, es una causa importante de morbilidad y 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. Además de ser la principal causa de defunción en el diabético hasta en un 43.2%.

Para el 2003 los diabéticos ocuparon el primer lugar en pacientes con terapia de reemplazo renal 34.2%, siendo el grupo de mayor edad, y mayores complicaciones como enfermedad cardiovascular, retinopatía y gastroparesia. La diabetes es la principal causa de insuficiencia renal y también de ceguera.

Se ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen defectos importantes de la protección antioxidante, lo que puede aumentar su susceptibilidad al estrés oxidativo. El estrés oxidativo juega 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. Estos procesos podrían contribuir en las anomalías morfológicas y funcionales vistas en el riñón de los pacientes con diabetes.

En la enfermedad renal es frecuente encontrar deficiencia o alteraciones en el metabolismo de vitaminas del grupo B debido al efecto de las toxinas. El piridoxal-5-fosfato (PLP) y la piridoxamina-5-fosfato son las formas activas de la coenzima. La vitamina B₆ (piridoxina) es esencial en la gluconeogénesis, facilitando la transaminación y la fosforilación de glucógeno, además de tener un papel importante en los procesos oxidativos. Su deficiencia contribuye a un repunte del estrés oxidativo y respuesta inflamatoria en el paciente diabético.

En varios modelos con animales se establece que niveles bajos de piridoxina pueden estar relacionados con una baja concentración de vitaminas antioxidantes como la C y E y un estado agravado de estrés oxidativo. También hay evidencia de la alteración en el metabolismo del glutatión como

consecuencia de la intervención de la piridoxina como cofactor de las enzimas de la vía del glutatión.

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

¿Cuál es el efecto de la piridoxina en algunos marcadores de la respuesta inflamatoria, estrés oxidativo y la función renal en el paciente diabético tipo 2 tratado con metformina?

JUSTIFICACIÓN

La diabetes se ha convertido en uno de los principales problemas de salud en México y el mundo, por lo que ha tenido un alto impacto en la Salud Pública. En México la diabetes le costó al país 778 millones 427,475 dólares tan sólo en el 2010; con un costo promedio por paciente de 708 dólares. El sistema de Salud destina el 15% del total de su presupuesto para combatir la enfermedad; es el segundo país que más porcentaje destina en el mundo, se esperó un aumento del 17% para el 2012. Los pacientes invierten más del 30% de sus ingresos para su atención⁴⁴. La proporción del gasto que se utiliza en el pago de las incapacidades prematuras resultantes y para el manejo de sus complicaciones crónicas sobrepasa varias veces a lo empleado en su prevención y tratamiento correspondiendo al 35%, ENSA 2000⁴⁵.

La nefropatía relacionada con la diabetes tipo 2, es la causa más común de enfermedad renal crónica terminal. Además de que 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 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 misma.

Por estas razones, existe un interés en el uso ciertos micronutrientes como una intervención para atenuar la nefropatía diabética. Los estudios clínicos sugieren que el uso de algunas vitaminas indirectamente ayuda en la mejoría de la nefropatía diabética.

La administración de piridoxina puede mejorar la relajación vascular dependiente del endotelio, actúa como un cofactor en varias reacciones enzimáticas y también participa en la depuración de especies reactivas de oxígeno. De esta forma podría disminuir el progreso de la insuficiencia renal, reducir la hiperfiltración glomerular y la albuminuria. Esta vitamina puede ejercer sus efectos benéficos por medio de la disminución de citocinas proinflamatorias y su participación indirecta en la reducción del estrés oxidativo.

Por lo que en este estudio se pretende evaluar los efectos de la piridoxina y la metformina en el control glucémico, control metabólico, potencial antioxidante, la respuesta inflamatoria sistémica y su efecto en la función renal del paciente con diabetes tipo 2.

Una vez obtenidos los resultados esperados se dará a conocer entre la población de médicos familiares para que se valore el uso de la piridoxina en los pacientes diabéticos con un enfoque preventivo en el desarrollo de las complicaciones tardías del paciente diabético tipo 2, especialmente la enfermedad renal.

HIPOTESIS

La piridoxina asociada a metformina disminuye la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y preserva la función renal en el paciente con diabetes tipo 2.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la piridoxina asociada a metformina en los marcadores de la respuesta inflamatoria, estrés oxidativo y la función renal en el paciente diabético tipo 2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar el efecto de la piridoxina asociada a metformina en el control glucémico del paciente diabético tipo 2
2. Identificar el efecto de la piridoxina asociada a metformina en el control metabólico del paciente diabético tipo 2
3. Determinar el efecto de la piridoxina asociada a metformina en los marcadores de la función renal del paciente con diabetes tipo 2
4. Determinar el efecto de la piridoxina asociada a metformina en los marcadores de la respuesta inflamatoria en el paciente con diabetes tipo 2
5. Determinar el efecto de la piridoxina asociada a metformina en los marcadores del estrés oxidativo del paciente diabético tipo 2

MATERIAL Y MÉTODOS.

Descripción del estudio

- **Tipo de investigación:**
Experimental
- **Tipo de diseño:**
Ensayo clínico abierto
- **Método de observación:**
Longitudinal
- **Tipo de análisis:**
Analítico
- **Temporalidad:**
Prospectivo

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, pertenecientes a la Unidad de Medicina Familiar 80 en la ciudad de Morelia, Michoacán; que cumplan con los criterios indicados en el presente protocolo y de acuerdo a la selección que se realice por el equipo médico con base en una historia clínica y entrevistas pormenorizadas.

Se contará con dos grupos de estudio:

- Grupo de intervención o experimental: conformado por pacientes tratados con metformina de acuerdo a requerimiento (850 a 2550mg/día) vía oral y piridoxina (100mg/día) vía oral.
- Grupo control: conformado por pacientes tratados con metformina de acuerdo a requerimiento (850 a 2550mg/día) vía oral.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se empleó una fórmula para población finita (pag. 49)

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2} \quad (*)$$

donde :

n es el tamaño de la muestra a obtener

N población finita ó número de casos

e error de estimación que está en condiciones de aceptar

Para este caso el total de Derechohabientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 según censo de Población Adscrita atendidas a mayo del 2012 en la UMF No. 80 es de $N = 21,099$ pacientes.

El error que estamos dispuestos a tolerar es de un 15 % (0.15) en error de muestreo entre entrevistar a los 21,099 derechohabientes y el tamaño que arroje la fórmula de cálculo.

Sustituyendo en la fórmula * queda:

$$n = \frac{21,099}{1 + 21,099 (0.15)^2}$$

$$n = \frac{21,099}{1 + 21,099 (0.0325)}$$

$$n = \frac{21,099}{1 + 685.71}$$

$$n = 30.72$$

$$n = 31$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

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

Criterios de No inclusión:

- a) 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 recolección de muestra.

e) Pacientes que decidan iniciar un plan de dieta no indicada por el equipo médico o ejercicio de alto impacto dentro del periodo de estudio

f) Pacientes que durante el estudio y antes de la segunda medición requieran hospitalización o intervención quirúrgica.

g) Pacientes que ameriten agregar otro medicamento hipoglucemiante o insulina a su tratamiento habitual, antes de la segunda medición.

h) Pacientes con tasa de filtración glomerular menor a 60ml/min

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

A. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Tratamiento con metformina + piridoxina (100mg VO cada 24 horas)

B. VARIABLE DEPENDIENTE:

- Control glucémico (glucosa, HbA1c, insulina, péptido C, HOMA)
- Control metabólico (colesterol, triglicéridos, ácido úrico)
- Función renal (albúmina y creatinina en orina, relación A/C, creatinina sérica, TFG)
- Respuesta inflamatoria (TNF- α , IL-6)
- Estrés oxidativo (potencial antioxidante)

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES BIOQUIMICAS.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	PUNTO DE CORTE
1.Control glucémico				
Glucosa en ayuno	Monosacárido C ₆ H ₁₂ O ₆ , principal fuente de energía que se encuentra en el plasma sanguíneo, resultante de 8 hrs de ayuno	cuantitativa	mg/dl	70-110
HbA1c	Heteroproteína de la sangre resultante de la unión de la Hb con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas y funciones ácidas en el carbono 3 y 4	cuantitativa	%	< 6.5
Insulina	Hormona polipeptídica reguladora de la glucosa plasmática, secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas	cuantitativa	μU/ml	Normal 0.7-9.0 DM 0.7-25
Péptido C	Cadena de aminoácidos que forma parte de la proinsulina	cuantitativa	ng/dl	0.7-1.9
HOMA	Índice que se utiliza para determinar la resistencia a la insulina. Se calcula $\text{insulina} \times \text{glucosa} / 22.5$	cuantitativa	(μU/ml)(mg/dl)	Normal 2.1-2.7 Intolerante a la glucosa 4.3-5.2 DM 8.3-9.5
2.Control metabólico				
colesterol	Es un esteroide (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados. Se encuentra en altas concentraciones en hígado, médula espinal, páncreas y tejido cerebral	cuantitativa	mg/dl	50-200
triglicéridos	Sustancias lipídicas distribuidas en diversos tejidos del organismo formados por la combinación de 3 moléculas esterificadas de ácidos grasos como glicerol, principal forma de almacenamiento en el organismo.	cuantitativa	mg/dl	50-200
Urea	Compuesto químico cristalino e inodoro, de fórmula CO(NH ₂) ₂ , se encuentra en los riñones y materia fecal. Principal producto terminal del metabolismo de proteínas en el hombre, eliminando de 25 a 39 g diariamente.	cuantitativa	mg/dl	18-50
3.Función renal				
Creatinina sérica	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina; es un producto de deshecho del metabolismo normal de los músculos, filtrada por los riñones y excretada por la orina.	cuantitativa	mg/dl	Hombres: 0.7-1.3 Mujeres: 0.5-1.2
Microalbuminuria	Esta busca pequeñas cantidades de albúmina en orina. La detección debe hacerse en todos los diabéticos tipo 1 y 2, que valora no sólo el riesgo de ND y la progresión de la misma, sino también riesgo cardiovascular.	cuantitativa	mg	30-300

Relación albúmina / creatinina en orina	Es un método que mide la cantidad de albúmina en orina y se compara con la cantidad de creatinina en orina. Se utiliza para medir la función renal.	cuantitativa	mg / g	0-20
TFG (fórmula K-DIGO)	Procedimiento empleada para el cálculo del índice de filtración glomerular correspondiente al volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares hacia el interior de la cápsula de Bowman. Incluye edad, peso, creatinina sérica, sexo y raza	cuantitativa	<p>Hombre</p> $eGFR=141 \times \min\left(\frac{Cr}{K}, 1\right)^{\alpha} \times \max\left(\frac{Cr}{K}, 1\right)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.59(\text{if black})$ <p>Mujer</p> $eGFR=141 \times \min\left(\frac{Cr}{K}, 1\right)^{\alpha} \times \max\left(\frac{Cr}{K}, 1\right)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.0 \times 1.59(\text{if black})$	<p>Hombre: 120±14ml/min/m²</p> <p>Mujer: 120±10ml/min/m²</p>
4.Respuesta inflamatoria				
TNF-α	Citocina que estimula la fase aguda de la respuesta inflamatoria. Es una hormona glicopeptídica formada por 185 aminoácidos que procede de un pro péptido formado por 212 aminoácidos.	cuantitativa	pg / ml	1-16
IL-6	Es una glucoproteína segregada por los macrófago, células T, células endoteliales y fibroblastos. Citocina pleiotrópica que se conocía anteriormente como interferón beta-2, factor de crecimiento de plasmacitoma o factor estimulante de hepatocitos. Su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF-α. Tiene actividad antiinflamatoria y proinflamatoria. Sus concentraciones permiten evaluar la severidad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.	cuantitativa	pg / ml	79-108
5.Estrés oxidativo				
PAO (potencial antioxidante)	Determina la capacidad antioxidante de un fluido biológico, medido a través de su potencial reductor. En el caso del método a utilizar, el poder antioxidante del suero sanguíneo se acopla a la reducción univalente del ion cobre (Cu), que reacciona con un compuesto colorido (betacouproina) con un pico de absorción en el rango de los 450 nm	cuantitativa	μmol de ácido úrico	Valor relativo

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Previa autorización del protocolo por el Comité Local de Ética e Investigación, en la UMF 80 del IMSS, el presente ensayo clínico se planeó para llevarse a cabo en 6 meses, divididos por trimestres: basal, 3 meses y 6 meses; basados en un grupo experimental o intervención tratado con metformina a dosis preestablecida más el adyuvante (piridoxina 100mg VO cada 24 hrs) y un grupo control únicamente tratado con metformina a dosis preestablecida. Se evaluaron características somatométricas, clínicas y de laboratorio entre ambos grupos.

Una vez seleccionados los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, se les citó en el consultorio de investigación para dando a conocer dicho estudio y previa firma del consentimiento informado se les realizaron las siguientes acciones por parte del investigador principal:

1. **Historia Clínica** investigando antecedentes de diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, actividad física.
2. **Exploración física** mensual que incluyó la toma de las siguientes mediciones: Toma de presión arterial, peso y talla bajo las condiciones establecidas en las guías de práctica clínica.

a) Peso:

Definición conceptual: volumen del cuerpo expresado en kilogramos.

Evaluándose con impedanciometría.

Definición operacional: kilogramos

Clasificación de variable. Cuantitativa

Indicador: kilogramos con décimas

Escala de medición: continua. Se basa en la edad, sexo y talla

b) Talla:

Definición conceptual: 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 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.

Definición operacional: longitud

Clasificación de variable: cuantitativa

Indicador: centímetros

Escala de medición: continua

c) Presión arterial sistólica:

Definición conceptual: 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.

Clasificación de variable: cuantitativa

Indicador: mmHg

Escala de medición: entre 100 y 140 mmHg

d) Presión arterial diastólica:

Definición conceptual: 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 sangre sobre la pared del vaso.

Clasificación de variable: cuantitativa

Indicador: mmHg

Escala de medición: entre 60 y 90 mmHg

3. **Estudio de composición corporal** (impedanciometria): previa calibración en forma individual, en ayuno, que vistiendo solo bata clínica y pies descalzos se cuantificó peso, talla, IMC, masa grasa %, masa grasa kg, masa magra kg y agua corporal total (mismos que emite automáticamente el aparato).

a) Índice de masa corporal o índice de Quetelet:

Definición conceptual: medida que se obtiene dividiendo el peso del cuerpo entre la talla al cuadrado.

Definición operacional: kilogramos sobre metro cuadrado.

Clasificación de variable: cuantitativa

Indicador: kg/m^2

Escala de medición: continua

b) Masa grasa %:

Definición conceptual: porcentaje del peso corporal constituido por el tejido adiposo.

Clasificación de variable: cuantitativa

Escala de medición: continua

Rangos: 23-24%

c) Masa grasa kg:

Definición conceptual: peso corporal constituido por el tejido adiposo.

Clasificación de variable: cuantitativa

Indicador: kilogramos

Escala de medición: continua

Rangos: 13-22 kg

d) Masa magra kg:

Definición conceptual: referente al tejido muscular

Indicador: kilogramos

Escala de medición. Continua

e) Agua total:

Definición conceptual: 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).

Clasificación de variable: cuantitativa

Indicador: porcentaje

Escala de medición: continua

4. **Recolección de muestras sanguíneas**, 20 ml con previo ayuno de 12 hrs, para la realización de: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico y recolección de orina que fueron analizados en el laboratorio de la UMF 80. Y hemoglobina glucosilada, albumina en orina, TNF- α , IL-6, peroxidación de lípidos y proteínas, capacidad antioxidante en el laboratorio especializado del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán.

Se realizó la recolección sanguínea y de orina de la siguiente manera: una muestra basal, otra a los tres meses y una última a los 6 meses; de acuerdo a los siguientes procedimientos:

- La glucosa, urea, creatinina, colesterol y triglicéridos se realizaron a partir de una muestra de 4 ml en un tubo BD Vacutainer K2 con anticoagulante EDTA 7.2mg, realizándose por 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 1.5ml de orina para la medición de albúmina.
- Albúmina glucosilada, hemoglobina glicada, depositándose la muestra en dos tubos de ensayo, 5ml en el BD Vacutainer SST con activador coagulante y gel para la separación de suero, con recubierta en su interior por silicona, 10 ml en el segundo BD Vacutainer Sodium Heparin con 143 unidades de heparina sódica. Se centrifugaron y se corrieron las pruebas el mismo día de la toma.
- El nivel de oxidación de las proteínas del plasma humano conteniendo hidroxitolueno butilado (BHT) y desferroxamina como antioxidantes se determinó utilizando el método de Levine, derivatizando las proteínas con dinitrofenilhidrazina (2,4-DNPH). Muestras de plasma de 50 microlitros se incubaron a 37°C con el reactivo DNPH en HCl 2M. Las muestras fueron precipitadas con ácido tricloroacético (TCA) al 20% y se centrifugaron a 3000 rpm durante 3 minutos. Las proteínas precipitadas se lavaron 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 fueron suspendidas en guanidina 6M e incubadas durante 12 horas a 37°C. la concentración nanomolar de carbonilos se determinó midiendo la absorbencia a 375nm y utilizando un coeficiente de extinción molar de 22,000 M⁻¹ cm⁻¹. Muestras pareadas sin la adición de DTNB se usaron para calcular la concentración de proteínas en guanidina. Se utilizaron curvas de calibración de albúmina sérica bovina (BSA) preparadas en guanidina 6M. los resultados se reportaron en nmol 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 comparó con la de un estándar de ácido úrico hasta un límite de sensibilidad de 0.1 µM. Las muestras obtenidas no rebasaran los 15 días de almacenamiento a -70°C y estuvieron siempre libres de partículas insolubles. Una vez puestas a temperatura ambiente muestras y estándares fueron diluidas hasta un rango aproximado entre 1.5 y 100 µM de equivalentes de estándar. El resultado se reportó en equivalentes de ácido úrico.
- IL-6: Para la determinación de la Interleucina 6 (IL-6) se usó 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.

- TNF- α : La determinación del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) 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 fué determinada por la intensidad del color y en relación a una curva realizada con el estándar de compuesto puro utilizado durante la prueba.

5. Una vez recolectadas las muestras basales se inició la terapia adyuvante con 100 mg de piridoxina cada 24 horas. La metformina se

indicó de acuerdo a los requerimientos preestablecidos de cada paciente con rangos de 850mg a 2550mg, fraccionados de 1 a 3 tomas por día.

SEGUIMIENTO CLINICO.

Se evaluaron los pacientes en forma mensual o por razón necesaria, considerando la sintomatología actual y midiendo en cada visita peso, talla, TA y composición corporal. Si se presentaron signos y/o síntomas de descontrol como polidipsia, polifagia, poliuria, pérdida de peso injustificada, náusea, vómito, trastorno hemodinámico, alteraciones del estado de consciencia; se realizó determinación de glucosa capilar y venosa realizándose ajuste de medicamentos y de ser necesario fue enviado a otra especialidad para valoración integral incluyendo el servicio de urgencias.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se expresan en media \pm desviación estándar para variables cuantitativas y en frecuencias con su porcentaje (%) para las variables cualitativas. Para la comparación de muestras repetidas basal, 3 y 6 meses se utilizó ANOVA. En la comparación basal y 6 meses se utilizó T de Student para muestras relacionadas. La significancia estadística se aceptó una $p < 0.05$. El procesamiento de los datos se realizó 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
- Impedanciometro
- Baumanómetro de mercurio previamente calibrado

CONSIDERACIONES ETICAS.

Este proyecto cumplió con los principios básicos, principios operacionales, pautas o regulaciones adicionales de la **DECLARACION DE HELSINKI**. Este es un importante documento en la historia de la investigación ética, como un significativo esfuerzo de la comunidad médica para autoregularse. Basado en la autonomía, beneficencia, no maleficencia, respeto y confidencialidad.

Así mismo cumplió con la **Ley General de Salud** en materia de investigación en sus apartados título quinto, capítulo único, artículos 96, 97, 98, 99, 100, 101 y 102. Cumple con la aprobación del CLIEIS.

Reúne las disposiciones comunes de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, es una investigación con riesgo mayor que el mínimo, los pacientes firmaron 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 31 pacientes para el grupo experimental o de intervención, de los cuales 2 fueron excluidos, uno por cirugía de cadera y otro por cambio de residencia quedando un total de 29 pacientes. Se incluyeron 29 pacientes para el grupo control. Incluidos un total de 58 pacientes en el análisis de los datos.

El cuadro I muestra las características demográficas de la población estudiada. Con respecto al género se observó que la mayoría corresponde al sexo femenino en un 67.7% del grupo experimental y un 69% para el grupo control; y por ende la ocupación laboral fue mayoritaria en el hogar con un 41.9 % para el grupo experimental y un 44.8% para el grupo control. El nivel de escolaridad fue mayor en el grupo experimental con una $p = .001$; en cuanto al estado civil el 80.6% del grupo experimental y el 100% del grupo control son casados.

Cuadro I. Variables demográficas			
Variable	Grupo experimental N (%)	Grupo control N (%)	p valor
▪ GÉNERO			.773
Masculino	10 (32.3)	9 (31)	
Femenino	21 (67.7)	20 (69)	
▪ NIVEL ACADÉMICO			.001*
Primaria incompleta	3 (9.6)	-	
Primaria completa	9 (29)	7 (24.1)	
Secundaria incompleta	-	10 (34.5)	
Secundaria completa	11 (35.4)	8 (27.6)	
Preparatoria incomplet	-	4 (13.8)	
Preparatoria completa	3 (9.6)	-	
Técnicos	2 (6.4)	-	
Profesional completa	3 (9.6)	-	
▪ ESTADO CIVIL			.153
Soltero	2 (6.4)	-	
Casado	25 (80.6)	29 (100)	
Unión libre	1 (3.2)	-	
Divorciado	2 (6.4)	-	
Viudo	1 (3.2)	-	
▪ OCUPACIÓN			.555
Hogar	13 (41.9)	13 (44.8)	
Empleado	12 (38.7)	12 (41.4)	
Comerciante	4 (12.9)	1 (3.4)	
Pensionado	2 (6.4)	3 (10.3)	

*Cifra estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

El tiempo promedio de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 3.9 años para el grupo control y de 2.6 años para el grupo experimental, con un mínimo de 1 año y un máximo de 9 años en ambos grupos. Siendo un tiempo promedio de 3.8 ± 1.9 años en el grupo control comparado con el grupo experimental de 2.6 ± 1.9 años.

En el cuadro II se describe la distribución percentilar de las variables generales de la población de ambos grupos al inicio del estudio. El promedio de edad de la población fue de 53.2 ± 1.4 años con una edad mínima de 30 años y una máxima de 70 años de edad. El tiempo promedio de evolución de la DM es de 3.2 ± 0.2 años con un mínimo de un año y un máximo de 9 años.

En relación a los resultados de la percentil 25, los pacientes mostraron sobrepeso con un IMC de 25.87 y a partir de la percentil 90 un IMC de 36.15 considerado obesidad. La media de presión arterial sistólica y diastólica se encontró en rangos aceptables 122.43 ± 1.2 y 78.38 ± 1.04 respectivamente. La glucosa basal promedio entre ambos grupos fue de 120.90 ± 4.15 mg/dl y la TFG fue de 98.32 ± 1.50 ml/min/1.73m².

Cuadro II. Características generales de la población ambos grupos

Variable	Media ± EE	Valor mínimo	P10	P25	P50	P90	Valor máximo
• Edad	53.28 ± 1.42	30	37.8	45.75	53.5	68	70
• Tiempo de evolución de DM	3.24 ± 0.27	1	1	1.72	2.65	6.55	9
• Talla	1.56 ± 0.01	1.42	1.47	1.50	1.55	1.67	1.75
• Peso kg	71.51 ± 1.61	45	57.92	63.40	70.25	90.64	100.6
• IMC	29.32 ± 0.62	21.70	23	25.87	29.15	36.15	41.30
• PAS	122.43 ± 1.2	110	110	110	120	136.4	140
• PAD	78.38 ± 1.04	60	70	70	80	90	100
• Glucosa mg/dl	120.90 ± 4.15	81	89	102	116.5	157.2	277
• TFG ml/min/1.73m ²	98.32 ± 1.50	66.84	84.32	90.55	98.20	112.98	125.79

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

El cuadro III muestra las características basales de la población. La edad promedio en el grupo de intervención fue de 52.2 ± 9.8 años, mientras que en el grupo control fue de 54.3 ± 11.8 años.

El tiempo de evolución de la DM 2 es de 2.6 ± 1.9 años en el grupo experimental y de 3.8 ± 1.9 años en el grupo control mostrando significancia estadística con una $p = 0.18$. La PAS, la PAD y la FC fueron similares en ambos grupos no mostrando significancia estadística.

La composición corporal realizada en ambos grupos al inicio del estudio (peso, IMC, masa grasa en kg, masa grasa en %, masa magra y agua) tampoco demostró diferencias significativas.

La glucosa basal fue de 113.48 ± 20.44 mg/dl en el grupo experimental y de 130.24 ± 37.48 mg/dl el grupo control mostrando significancia estadística con una $p=0.039$, este último grupo mostró mayores niveles de glucosa al inicio del estudio.

El colesterol no mostró datos significativos reportados como niveles aceptables en ambos grupos. No así los triglicéridos, que a pesar de no mostrar significancia estadística el grupo control mostró una media de 203.76 ± 117.9 lo que refleja un descontrol mayor comparado con el grupo experimental donde se observó una media de 181.48 ± 78.5 .

En cuanto a la función renal, la creatinina sérica y la urea fueron muy similares en ambos grupos por lo que no se observó significancia estadística; así como la TFG fue de 99.86 ± 13.23 ml/min/m² en el grupo experimental y de 96.78 ± 9.40 ml/min/m² en el grupo control.

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

Variable	Grupo Experimental X±EE	Grupo Control X ± EE	p valor
▪ Edad	52.24 ± 9.8	54.31 ± 11.8	NS
▪ Tiempo de evolución de DM2	2.60 ± 1.9	3.87 ± 1.9	0.018*
▪ Presión arterial sistólica mmHg	121.38 ± 9.7	123.38 ± 9.6	NS
▪ Presión arterial diastólica mmHg	78.14 ± 8.4	78.62 ± 7.5	NS
▪ Frecuencia cardiaca/min	72.69 ± 2.0	73.28 ± 4.2	NS
▪ Peso kg	71.25 ± 11.5	71.77 ± 13.3	NS
▪ Talla en m	1.56 ± 0.07	1.55 ± 1.08	NS
▪ IMC	29.05 ± 4.6	29.59 ± 4.8	NS
▪ Masa grasa en %	34.79 ± 7.9	34.47 ± 7.6	NS
▪ Masa grasa en Kg	27.58 ± 14.1	25.17 ± 8.7	NS
▪ Masa magra	44.89 ± 6.7	45.83 ± 8.3	NS
▪ Agua corporal total	34.31 ± 6.7	34.24 ± 6.3	NS
▪ Glucosa mg/dl	113.48 ± 20.44	130.24 ± 37.48	0.039*
▪ Colesterol mg/dl	189.59 ± 32.5	194.66 ± 44.8	NS
▪ Triglicéridos mg/dl	181.48 ± 78.5	203.76 ± 117.9	NS
▪ Ácido úrico mg/dl	5.0 ± 1.5	5.4 ± 1.2	NS
▪ Creatinina sérica mg/dl	0.71 ± 0.15	0.73 ± 0.09	NS
▪ Urea mg/dl	30.41 ± 7.2	32.28 ± 20.83	NS
▪ TFG ml/min/1.73m ²	99.86 ± 13.23	96.78 ± 9.40	NS

*Cifra estadísticamente significativa (p<0.05). NS= no significativo. IMC: índice de masa corporal, FC: Frecuencia cardiaca, PAS: presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, TFG: Tasa de filtración glomerular calculada con la fórmula CKD-EPI.

En el cuadro IV se presentan los resultados del análisis de las variables clínicas del grupo experimental y grupo control. Clínicamente no se observaron diferencias significativas entre los grupos al realizar el análisis de medidas repetidas a excepción del agua total que mostró una $p=0.020$ debido a un aumento del 0.05 en la media al final del estudio en el grupo experimental.

Sin embargo, al analizar los grupos por separado en el grupo de intervención se observó una disminución estadísticamente significativo en el peso ($p=.0001$) una vez aplicado el modelo de medidas repetidas, encontrando la diferencia entre el momento basal 71.25 ± 11.5 Kg y a los 6 meses 71.02 ± 11.4 Kg. La variable masa grasa en Kg mostró significancia estadística en el grupo experimental en el análisis individual con una $p=.0001$ (basal 27.5 ± 14.1 y 6 meses 25.74 ± 9.4). De igual forma la masa magra del grupo experimental se vio modificada en forma significativa ($p=0.001$) ya que su momento basal fue 44.89 ± 6.7 y a los 6 meses de 45.31 ± 6.7 .

Cuadro IV: Variables clínicas grupo experimental y grupo control

Variable	Basal X \pm EE	3 meses X \pm EE	6 meses X \pm EE	p valor
PAS mmHg				.123
Grupo experimental	121.38 \pm 9.71	118.79 \pm 11.92	122.07 \pm 10.80	
Grupo control	123.48 \pm 9.77	119.83 \pm 6.74	120.34 \pm 7.31	
PAD mmHg				.191
Grupo experimental	78.14 \pm 8.42	76.03 \pm 9.15	77.79 \pm 8.18	
Grupo control	78.62 \pm 7.58	76.90 \pm 5.73	76.38 \pm 5.32	
FC/min				.087
Grupo experimental	72.69 \pm 2.08	70.69 \pm 2.15	70.83 \pm 2.10	
Grupo control	73.28 \pm 4.28	73.03 \pm 3.95	73.24 \pm 3.9	
COMPOSICIÓN CORPORAL				
Peso Kg				.851
Grupo experimental	71.25 \pm 11.51	71.02 \pm 11.32	71.02 \pm 11.46	
Grupo control	71.77 \pm 13.30	71.78 \pm 13.15	71.64 \pm 12.99	
IMC				.953
Grupo experimental	29.05 \pm 4.64	29.04 \pm 4.70	29.05 \pm 4.74	
Grupo control	29.59 \pm 4.87	29.58 \pm 4.75	29.57 \pm 4.59	
Masa grasa en %				.097
Grupo experimental	34.79 \pm 7.93	35.08 \pm 7.84	34.66 \pm 7.64	
Grupo control	34.47 \pm 7.69	35.41 \pm 7.81	34.73 \pm 7.63	
Masa grasa en Kg				.927
Grupo experimental	27.58 \pm 14.18	26.04 \pm 9.57	25.74 \pm 9.43	
Grupo control	25.17 \pm 8.72	26.12 \pm 8.88	26.36 \pm 8.96	
Masa magra				.746
Grupo experimental	44.89 \pm 6.76	44.98 \pm 6.39	45.31 \pm 6.77	
Grupo control	45.83 \pm 8.33	45.18 \pm 7.43	44.79 \pm 8.26	
Agua total				.020*
Grupo experimental	34.31 \pm 6.70	34.15 \pm 6.77	34.36 \pm 6.78	
Grupo control	34.24 \pm 6.31	33.02 \pm 5.38	33.50 \pm 5.51	

*Cifra estadísticamente significativa ($p<0.05$). PAS=presión arterial sistólica. PAD=presión arterial diastólica. FC=frecuencia cardiaca. IMC=índice de masa corporal.

El cuadro V representa las características de control glucémico en ambos grupos al realizar el modelo de medidas repetidas, donde se observa tendencia a la disminución de la glucosa en ayuno a pesar de no encontrar significancia estadística al contrastar ambos grupos. Sin embargo, cabe mencionar que al realizar el análisis independiente del grupo experimental se obtuvieron datos significativos con una $p=.0001$.

Cuadro V: Variables de control glucémico				
Variable	Basal X ± EE	3 meses X ± EE	6 meses X ± EE	p valor
Glucosa en ayuno mg/dl				.295
Grupo experimental	111.55 ± 21.16	148.83 ± 20.68	109.72 ± 21.65	
Grupo control	139.03 ± 57.41	126.48 ± 26.36	126.10 ± 29.43	

Para otras variables de control glucémico que solo fueron medidas en el grupo experimental se utilizó el modelo relacionado de *t*-student en tomas basal y 6 meses; la HbA1c con $t=2.734$ ($p=.012$), insulina con $t=3.186$ ($p=.004$), índice de HOMA con $t=3.488$ ($p=.002$), todas ellas estadísticamente significativas; no así el péptido C, pero con tendencia a la disminución. Estos datos se muestran en la tabla VI.

Cuadro VI. Variables de control glucémico grupo experimental				
Variable	Basal X ± EE	6 meses X ± EE	t	p valor
HbA1c %	8.45 ± 2.16	6.16 ± 0.08	2.734	.012*
Insulina µU/ml	10.69 ± 1.33	7.59 ± 1.06	3.186	.004*
Péptido C ng/dl	2.41 ± 0.17	1.95 ± 0.19	1.723	.100
HOMA µU/ml	2.93 ± 0.36	2.05 ± 0.29	3.488	.002*

*Cifra estadísticamente significativa ($p<0.05$). *, X ± E.E.: Media ± desviación estándar HbA1c = Hemoglobina glucosilada.

En el cuadro VII se muestra el control metabólico de ambos grupos sin haber obtenido datos estadísticamente significativos.

Sin embargo se puede observar tendencia a disminuir el colesterol y los triglicéridos en el grupo experimental. En tanto que el ácido úrico se incrementó en forma significativa a los 6 meses al analizarse en forma independiente ($p=.0001$).

Cuadro VII: Variables de control metabólico				
Variable	Basal X ± EE	3 meses X ± EE	6 meses X ± EE	p valor
Colesterol mg/dl				.099
Grupo experimental	189.59 ± 32.50	189.24 ± 31.02	176.38 ± 24.55	
Grupo control	194.66 ± 44.87	202.24 ± 41.27	201.34 ± 37.31	
Triglicéridos mg/dl				.288
Grupo experimental	181.48 ± 78.53	177.45 ± 64.09	175.93 ± 77.88	
Grupo control	203.76 ± 117.99	211.03 ± 89.75	187.45 ± 84.04	
Ácido úrico mg/dl				.214
Grupo experimental	5.99 ± 1.22	6.70 ± 0.51	6.46 ± 0.80	
Grupo control	5.48 ± 1.22	5.61 ± 1.19	5.70 ± 1.12	

* Cifra estadísticamente significativa $p < 0.05$, X ± E.E.: Media ± desviación estándar

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el modelo de medidas repetidas con respecto a las variables de función renal, cuadro VIII. Sin embargo, se observa una tendencia a la disminución tanto de la creatinina sérica, la urea, como una mejora de la TFG por arriba de 100 ml/min/1.73m² en el grupo experimental.

Cuadro VIII: Variables de función renal grupo experimental y grupo control

Variable	Basal X ± EE	3 meses X ± EE	6 meses X ± EE	p valor
Creatinina sérica mg/dl				
Grupo experimental	.71 ± .15	.72 ± .17	.70 ± .14	.879
Grupo control	.73 ± .09	.71 ± .12	.73 ± .11	
Urea mg/dl				
Grupo experimental	30.41 ± 7.28	31.62 ± 9.21	28.70 ± 8.69	.333
Grupo control	32.28 ± 20.83	28.69 ± 8.31	29.04 ± 8.55	
TFG ml/min/1.73m² (calculada)				
Grupo experimental	99.86 ± 13.23	99.33 ± 13.90	100.80 ± 10.89	.790
Grupo control	96.78 ± 9.40	98.95 ± 12.44	96.98 ± 11.07	

* Cifra estadísticamente significativa p < 0.05, X ± E.E.: Media ± desviación estándar

En las tomas basal y 6 meses de proteinuria, albuminuria, creatinina en orina y relación A/C realizadas solo en el grupo experimental para valorar la función renal; se encontró significancia estadística en la proteinuria de 29.95 ± 2.2 a 22.41 ± 2.2 con una $p = .002$. No así en las demás variables. Cuadro IX.

Cuadro IX. Variables de función renal grupo experimental

Variable	Basal X ± EE	6 meses X ± EE	t	p valor
Proteinuria mg	29.95 ± 2.20	22.41 ± 2.25	3.464	.002*
Albuminuria mg	7.20 ± 1.22	7.81 ± 1.13	0.703	.489
Creatinina en orina mg	101.72 ± 9.60	91.44 ± 7.47	1.296	.205
Relación A/C	9.00 ± 2.27	9.48 ± 1.46	-.374	.712

*Cifra estadísticamente significativa (p<0.05). X ± E.E.: Media ± desviación estándar A/C=relación albúmina/Creatinina en orina.

La respuesta inflamatoria fue valorada solo en el grupo experimental con el modelo relacionado de *t*-student en mediciones basal y 6 meses a través de IL-6, la cual mostró un decremento importante de 136.94±19.7pg/ml a 13.55±2.9pg/ml con una *p*=.0001. Así mismo TNF-α de 645.30pg/ml a 0pg/ml con una *p* = .0000.

En cuanto al estrés oxidativo este fue valorado solo en el grupo experimental a través del PAO, el cual no mostró datos significativos e incluso disminuyó de -1.079±5.8 a -0.997 (cuadro X).

Cuadro X. Variables de respuesta inflamatoria y estrés oxidativo grupo experimental				
Variable	Basal X ± EE	6 meses X ± EE	t	p valor
1. Respuesta Inflamatoria				
IL-6 pg/ml	136.94 ± 19.78	13.55 ± 2.9	6.044	0.0001*
TNF – α pg/ml	645.30	0	0	.0000*
2. Estrés oxidativo				
PAO	-1.079 ± 5.8	-0.997	-.997	0.327

*Cifra estadísticamente significativa (*p*<0.05). X ± E.E.: Media ± desviación estándar

Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento farmacológico antidiabético sólo con metformina con una dosis mínima de 850 mg y máxima de 2550 mg.

En el cuadro XI se incluyen las dosis de los fármacos prescritos a los pacientes durante el estudio y que de acuerdo a los resultados obtenidos ninguno muestra significancia estadística, por lo que sería posible concluir que no existe asociación con los resultados significativos en cuanto al control glucémico, control metabólico, función renal, respuesta inflamatoria y potencial antioxidante que pudieran condicionar sesgos en la información obtenida.

Cuadro XI. Dosis de Fármacos grupo experimental y grupo control

Variable	Grupo experimental N (%)			p valor	Grupo control N (%)			p valor
	Basal	3 meses	6 meses		Basal	3 meses	6 meses	
▪ METFORMINA	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.6	.326	1.36 ± 0.6	1.43 ± 0.7	1.44 ± 0.7	.229
850 mg	17 (58.6)	16 (55.2)	16 (55.2)		20 (65.5)	18 (62.1)	19 (65.5)	
1275 mg	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (6.9)		2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)	
1700 mg	9 (31)	9 (31)	9 (31)		4 (13.8)	4 (13.8)	4 (13.8)	
2550 mg	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)		3 (10.3)	4 (13.8)	4 (13.8)	
▪ ENALAPRIL	0.27 ± 0.7	0.27 ± 0.6	0.34 ± 0.7	.623	0.55 ± 1.2	0.55 ± 1.2	0.55 ± 1.2	-
0	25 (86.2)	24 (82.8)	24 (82.8)		23 (79.3)	23 (79.3)	23 (79.3)	
10 mg	0	2 (6.9)	2 (6.9)		1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	
20 mg	4 (13.8)	3 (10.3)	3 (10.3)		2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)	
30 mg	0	0	0		1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	
40 mg	0	0	0		2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)	
▪ LOSARTAN	0.69 ± 0.2	0.69 ± 0.2	0.69 ± 0.2	-	0.13 ± 0.5	0.13 ± 0.5	0.13 ± 0.5	-
0	27 (93.1)	27 (93.1)	27 (93.1)		27 (93.1)	27 (93.1)	27 (93.1)	
50 mg	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)		0	0	0	
100 mg	0	0	0		2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)	
▪ PRAVASTATINA	0.13 ± 0.3	0.20 ± 0.4	0.20 ± 0.4	.530	0.06 ± 0.2	0.06 ± 0.2	0.06 ± 0.2	-
0	25 (86.2)	23 (79.3)	23 (79.3)		27 (93.1)	27 (93.1)	27 (93.1)	
10 mg	4 (13.8)	6 (20.7)	6 (20.7)		2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)	
• BEZAFIBRATO	0.17 ± 0.3	0.24 ± 0.4	0.20 ± 0.4	.791	0.31 ± 0.7	0.31 ± 0.7	0.31 ± 0.7	-
0	24 (82.8)	22 (75.9)	23 (79.6)		23 (79.3)	23 (79.3)	23 (79.3)	
200 mg	5 (17.2)	7 (24.1)	6 (20.7)		4 (13.8)	4 (13.8)	4 (13.8)	
400 mg	0	0	0		1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	
600 mg	0	0	0		1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	
• ALOPURINOL	0	0	0	-	0.03 ± 0.1	0.03 ± 0.1	0.03 ± 0.1	-
0	0	0	0		28 (96.6)	28 (96.6)	28 (96.6)	
300 mg	0	0	0		1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	

*Cifra estadísticamente significativa (p<0.05).

DISCUSIÓN.

Una de las observaciones primarias en los resultados obtenidos en el presente trabajo, es la que se refiere al peso corporal y el IMC de los pacientes ya que hubo un incremento de la masa magra y del agua corporal total en el grupo experimental condicionando sobrepeso. Existe una evidencia creciente que asocia un incremento en la obesidad y una más avanzada enfermedad renal^{46,47,48}, aun luego de hacer un lado los factores asociados como hipertensión y diabetes; no se cuenta con evidencia documental de que la piridoxina se asocie con el incremento de estas variables.

Los resultados del presente estudio también incluyen cambios positivos en los parámetros metabólicos con la disminución del colesterol y triglicéridos en el grupo experimental sin ser significativos lo que coincide con el estudio de Díaz M. y Marlí M⁴⁹. La suplementación con piridoxina ha demostrado reducir los niveles de glucosa y HbA1C en pacientes diabéticos⁵⁰.

Los resultados obtenidos indican una fuerte correlación inversa entre la administración de piridoxina con los niveles de citocinas inflamatorias IL-6 y TNF-alfa, lo que soporta la noción de que el proceso inflamatorio puede representar uno de los factores más importantes en la progresión de la enfermedad renal, tal como se ha planteado⁵¹. También se ha planteado que la presencia de citocinas en el curso del proceso inflamatorio podría por si mismo incrementar el uso y gasto de PLP.

A pesar de que se ha relacionado a la vitamina B6 con un aumento de la capacidad de respuesta antioxidante de forma indirecta, en el presente trabajo no se observaron cambios significativos en los niveles de capacidad antioxidante del plasma. Es posible que la sensibilidad del procedimiento no fuera capaz de detectar el cambio. En este sentido, estudios previos con pacientes en las mismas condiciones mostraron cambios en parámetros de estrés oxidativo como dienos conjugados y carbonilos⁵².

La piridoxina es un cofactor esencial para varias enzimas involucradas en el metabolismo de aminoácidos, lípidos y carbohidratos. Varios estudios han mostrado una asociación entre el riesgo incrementado de enfermedad

cardiovascular y bajos niveles de PLP. Uno de los mecanismos para explicar este fenómeno está basado en su posible participación en el metabolismo de la homocisteína, dado que se trata de un factor de riesgo independiente. Sin embargo, otros estudios sugieren un posible papel de la vitamina B6 como factor protector, independiente de homocisteína⁵³. Algunos datos han establecido una posible relación de la piridoxina con marcadores de proceso inflamatorio, en enfermedades que cursan con este proceso, como son, la diabetes, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria del intestino⁵⁴.

Los resultados de este trabajo favorecieron la función renal en cuanto a la proteinuria en forma significativa, así como mejora de la TFG en el grupo de intervención. Farvid M y cols muestran una disminución de la microalbuminuria con el uso de vitaminas⁵⁵. El estudio de Booth AA y Khalifha RG, reporta que la piridoxamina produce una reducción de la concentración de Creatinina sérica y albúmina en orina en ratas tratadas⁵⁶.

CONCLUSIONES.

1. La piridoxina asociada a metformina mejoró el control glucémico del paciente diabético tipo 2, disminuyendo significativamente la HbA1c, insulina e índice de HOMA en el grupo experimental.
2. La piridoxina asociada a metformina no modificó el control metabólico del paciente diabético tipo 2 en forma significativa.
3. La piridoxina asociada a metformina preservó la función renal en el paciente diabético tipo 2, con la disminución significativa de la proteinuria en el grupo experimental.
4. La piridoxina asociada a metformina disminuyó significativamente los niveles séricos de la IL-6 y TNF- α en el grupo experimental, marcadores de respuesta inflamatoria, en el paciente diabético tipo 2.
5. La piridoxina asociada a metformina no modificó los marcadores del estrés oxidativo del paciente diabético tipo 2.

SUGERENCIAS.

Se sugiere el empleo de piridoxina como tratamiento coadyuvante en el primer nivel de atención, para mejorar el control glucémico y metabólico, así como la respuesta inflamatoria asociada a la diabetes.

Sería conveniente realizar estudios clínicos aleatorizados doble ciego con una mayor población y por un tiempo de estudio mayor, donde se realice la totalidad de las pruebas bioquímicas en ambos grupos, para valorar el efecto nefroprotector de la piridoxina en una forma más determinante.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los resultados de este trabajo indican que el tamaño de la muestra es pequeño comparado con el número de diabéticos tipo 2 existentes en la UMF de estudio. Se debe considerar para los resultados obtenidos, el desfase de tiempo al analizar la determinación de TNF-alfa. Así mismo no fue posible realizar la totalidad de los parámetros bioquímicos al grupo control por falta de presupuesto. Lo que limitó la comparación entre ambos grupos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Wild S, Roglic 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
2. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*: DIABETES CARE 2008; 26:3160–3167
3. American Diabetes Association. Implications of the united Kingdom Prospective diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25(1):S58-S32
4. McKinlay J, Marceau L. Us Public Health and 21 st Century: diabetes mellitus. *Lancet* 356:757-761,2000.
5. Córdoba JA, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública de México*. 2008;50(5):419-427
6. Albert KG, Zimmet P, Shaw J. International diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*. 2007, 24:451-463
7. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*: *Diabetes Care* 2013; 26:3160-3167
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment and the development and progression of long.term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal Medicine*. 2003; 329(14):977-986.
9. Booth AA, Khalifah RG, Tood P, Hudson B. In vitro kinetic studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGEs). *The Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(9):5430-5437.
10. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1420-1432
11. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care*. 2002;25(1):S58-S32

12. Zhang L, He H, Baschi J. Metformin and phenformin activate AMP-activated protein kinase in the heart by increasing cytosolic AMP concentration. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol.* 2007;293:H457-H466
13. Krapfenbauer K, Birnbacher R, Vierhappenkner H, herkner K, Kampel D, Lubec G. Glycooxidation and protein and DNA oxidation in patients with diabetes mellitus. *Clinical Science.* 1998:331-337
14. Glomb MA, Monnier VM. Mechanism of protein cross-linking by the Maillard reaction. Isolation, characterization, and in vivo detection of a lysine-lysine coss-link derived from methylglyoxal. *J Biol Chem.* 1996;271(32):19338-19345
15. Nagaraj RH Sell DR, Prabhakaram M, Ortwerth BJ, Monnier VM. High correlation between pentosidene protein crosslinks And pigmentation implicates ascorbate oxidation in human lens senescence and cataractogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991;88:10257-10261
16. Nagaraj RH, Shipanova IN, Faust FM. Protein cross-linking by the Maillard reaction. Isolation, characterization, and in vivo detection of a lysine-lysine cros-link derived from methylglyoxal. *J Biol Chem.* 1996;271(32)19338-19345
17. Jeddú Cruz Hernández, Manuel Emiliano Licea Puig, Pilar Hernández García. Estrés Oxidativo y Diabetes Mellitus. *Rev Mex Patol Clín*, Vol. 58, enero-marzo 2011:1: 4-15
18. Méndez JD. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gac. Med. México* 2003;139(1)49-55
19. Kashiwagi A. complications of diabetes mellitus and oxidative stress. *JMAJ.*2001;44(12):521-528
20. Torres Viloría A, Zacarías Castillo R. Nefropatía diabética. *Rev Hosp. Gral Dr. M Gea González* 2002;5(1-2):24-32.
21. 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 Vol. XXI. Suplemento 3
22. Praga M. Nefropatía por Hiperfiltración. *Nefrología.*2000 20:311-335

23. 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
24. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes care*, Vol. 34, Supplement 1, January 2011.
25. George L. Bakris, MD. Microalbuminuria. Rush University Hipertension Center, Rush Medical College Chicago, IL 60612: 1-7.
26. Brank N. Mechanism of diabetic hiperfiltration. *Kidney Int* 40:792-807, 2000.
27. Besser GM, Bodansky HJ, Cudworth AG. *Diabetes. An illustrated.* 1988. Text. pag.255.
28. 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.
29. Jiménez DM. Importancia clínica de la albuminuria en diabetes mellitus. *Revista Cost. De Ciencias Médicas.* Vol17.No.1;marzo 1996.pág.648.
30. Levey A, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. prevention. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica: Propuesta de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). *Kidney International (Edición español)* (2005), 1, 135–146.
31. Herrera BA, et al. Detección de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus en un área de la salud. *Dial Traspl.* 2007;28(3):100
32. Shimoike T et al. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism* 2000;49:1030- 1035.
33. Hernández JC, Licea ME, Hernández P, Abraham EA, Yanes M. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* 2011, Vol. 58;1:4-15
34. Navarro J. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:433-442.
35. Navarro J. Nefropatía diabética: ¿Una cuestión de inflamación? Hipótesis del daño renal inflamatorio en la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* 2003; 23:381- 389.
36. Navarro Jf et al. Tumor necrosis factor alpha gene expression in diabetic nephropathy: Relationship with urinary albumin excretion and effect of

- angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2005; 68(99):98-102.
37. Dipetrillo K, Coutermarsh B, Gesek FA. Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:f113- 121.
38. Navarro Jf, Mora C, Muros m, García J. Urinary tumor necrosis factor- α is independently associated with clinical markers of renal injury in diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3428- 3434.
39. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Molecular Toxicology*. Vol. 17(1)2003;24-38.
40. Roberts CK, Vaziri ND , Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation* 2002; 106: 2530-2532.
41. Agarwal R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin II blockade. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F863-869.
42. Hattori Y, et al. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor B Activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Hypertension*. 2006;47:1183-11-88
43. Gallo A, Ceolotto G, Pinton P, Lori E, et al. Metformina prevents glucose-induced protein kinase CB2 activation in human umbilical vein endothelial cells through an antioxidant mechanism. *Diabetes* 2005; 54:1123-1131
44. Arredondo A. Costos de la diabetes en América Latina. *Value in Health*. Vol 14, junio 2011.
45. Córdoba JA, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública de México*. 2008;50(5):419-427
46. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144(1):21-28.

47. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):550-562.
48. Speckman RA, Mc Clellan WM, Volkova NV, Jurkovitz CT, Satko SG, Schoolwerth AC, Freedman BI. Obesity is associated with family history of ESRD in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(1):50-58.
49. Díaz M. Marlí E. Vitamina B6 o piridoxina. Facultad de ciencias de la salud. 2010:5
50. Ampudia F.J. Hiperglucemia posprandial y variabilidad glucémica: nuevos objetivos de control en la diabetes. *Av Diabetol.* 2010;26(Supl 1):S29-34.
51. Friso S, Jacques PF, Wilson PW, Rosemberg IH, Selhub J. Low circulating vitamin B6 is associated with elevation of inflammation marker C-reactive protein independetly of plasma homocysteine leves. *Circulatuion* 2001; 103:2788-9
52. Pedraza QE. Efecto de la piridoxina como terapia anti-glicación y sobre el control metabólico del paciente con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina. Para obtener el grado de Especialista en Medicina Familiar. 2012.
53. Selhub J. homocysteine metabolism. *Rev. nutr:*1999,19:217-46
54. Chiang EP, et al. Pyridoxine supplementation corrects vitamin B6 deficiency but does not improve inflammation in patients with rheumatoid arethritis. *Arthritis Reseach and Therapy.* 2005. R1404-1411.
55. 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.
56. Booth AA, Khalifah RG, Tood P, Hudson B. In vitro kinect studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGERs). *The Jorunal of Biological Chemistry.* 1997;272(9):5430-5437

ANEXO 1.

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 LA PIRIDOXINA EN ALGUNOS MARCADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA, ESTRÉS OXIDATIVO Y LA FUNCIÓN RENAL EN EL PACIENTE DIABETICO TIPO 2 TRATADO CON METFORMINA”**

He sido informado de los riesgos y beneficios derivados de los procedimientos 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 tipo 2 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 piridoxina disminuyen el daño a nivel renal en el paciente con diabetes tipo 2.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se me ha explicado que el estudio se hará en personas con diabetes tipo 2 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 POSIBLES 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 médico 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 participo o no en el estudio. NO habrá ningún

menoscabo o pérdida 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 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,
preguntas relacionadas con el
estudio: _____

Testigo

Testigo

ANEXO 2.

“EFECTO DE LA PIRIDOXINA EN ALGUNOS MARCADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA, ESTRÉS OXIDATIVO Y LA FUNCIÓN RENAL EN EL PACIENTE DIABETICO TIPO 2 TRATADO CON METFORMINA”

FORMA DE REPORTE DE CASO

IDENTIFICACION

CODIGO DEL PACIENTE: _____

INICIALES DEL PACIENTE: _____

No. SEGURIDAD SOCIAL: _____

UMF No. 80 CONSULTORIO: _____ TURNO: _____

EDAD: _____ GÉNERO: _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE DM 2: _____

TIEMPO DE EVOLUCION DE DM2 : _____

FECHA DE INGRESO: _____

GLUCOSA EN AYUNO: _____

TRATAMIENTO ACTUAL: _____

INVESTIGADOR RESPONSABLE: _____

INVESTIGADOR ASOCIADO: _____

ANEXO 3

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
Asma
Sífilis

3. Antecedentes personales patológicos

Enf. Infecciosas de la infancia
Tb, Enf venéreas, fiebre tifoidea, salmonelosis, neumonías,
Paludismo, parasitosis, enf. Alérgicas, pad. Articulares.
Intervenciones quirúrgicas
Hospitalizaciones
Traumatismos
Intolerancia a medicamentos, alergias
Transfusiones

4. Antecedentes personales no patológicos

Hábitos personales: Baño _____ defecación _____ Lav. Dientes _____

Habitación (cuartos, piso, techo, ventanas, servicios): _____

Tabaquismo (cig/día/años/) _____ Alcoholismo (beb/frec) _____

5. Antecedentes ginecoobstétricos

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

Partos _____ Cesáreas _____ Abortos _____ FUP _____ FUC _____

Parejas _____

1. Exploración física

6. Interrogatorio por aparatos y sistemas

Aparato digestivo: Halitosis, boca seca, odinofagia, disfagia, pirosis, náuseas, 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.

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) _____