



***UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
***FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
***"DR. IGNACIO CHÁVEZ"
***DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

***TESIS QUE PRESENTA

***ERÉNDIRA ARACELI PEDRAZA QUIROZ
***MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO

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

***"EFECTO DE LA PIRIDOXINA COMO TERAPIA ANTI-GLICACIÓN Y SOBRE
EL CONTROL METABÓLICO DEL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2 EN
TRATAMIENTO CON METFORMINA"

TUTOR:

RAFAEL MEDINA NAVARRO
MAESTRO EN CIENCIAS BIOQUÍMICAS
DOCTOR EN CIENCIAS BIOQUÍMICAS
INVESTIGADOR TITULAR

CO-TUTORES:

OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRO EN CIENCIAS EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

MORELIA, MICHOACÁN. MÉXICO, FEBRERO DEL 2012



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ

COORDINADOR DELEGACIONAL DE INVESTIGACIÓN

DR. LUIS ESTRADA SALAZAR

COORDINADOR DELEGACIONAL DE EDUCACIÓN

DR. RICARDO GARCÍA JIMÉNEZ

DIRECTOR DE LA UMF NO. 80

DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ

COORDINADORA CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMF NO.80

DR. JOSÉ RAMÓN SARABIA RAMÍREZ

PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA FAMILIAR



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.

TUTOR:

DR. RAFAEL MEDINA NAVARRO
MAESTRO EN CIENCIAS BIOQUÍMICAS
DOCTOR EN CIENCIAS BIOQUÍMICAS
INVESTIGADOR TITULAR
ENCARGADO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE
MICHOACÁN

CO-TUTORES:

DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRA EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA DE LA
UMF NO.80.

M.C. DR. BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
COORDINADOR DELEGACIONAL DE INVESTIGACIÓN

ASESOR ESTADÍSTICO:

MAT. CARLOS GOMEZ ALONSO
COORDINADOR ANALISTA "A"
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA H.G.R. No.1 IMSS

COLABORADORES:

DRA. MARTHA PATRICIA GÓMEZ ARAGÓN

QFB. LAURA ROCHA BARAJAS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

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

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 1602

FECHA 11/06/2010

Estimado Oliva Mejía Rodríguez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

EFFECTO DE LA METFORMINA Y VITAMINA B6 COMO TERAPIA ANTI-REACCIÓN DE MAILLARD Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2010-1602-7

Atentamente

Dr(a). Mario Alberto Martínez Lemus
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 1602

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

AGRADECIMIENTOS

A IMSS-Oportunidades por la beca otorgada para seguir mis estudios de Posgrado.

A la Unidad de Medicina Familiar No. 80, Morelia Michoacán y Hospital General Regional No. 1 en especial a todos los Médicos que intervinieron con sus conocimientos en mi formación como Médico Especialista en Medicina Familiar, durante tres años, por cada enseñanza y experiencia que compartieron y me escucharon.

Al Doctor Rafael Medina Navarro, siendo pieza fundamental en la realización de ésta tesis, por su deseo de transmitir lo importante para así construir un criterio propio de aquello que está escrito pero no es definitivo.

Al Dr. Benigno Figueroa Núñez, quien con su Saber y experiencia, me transmitió esa pasión por la Investigación, rama en la cual nos da la oportunidad de crecer, con el objetivo de buscar cosas nuevas para el bienestar de los pacientes.

A la Dra. Oliva Mejía Rodríguez, por el apoyo que durante estos tres años me brindó, que aún con caracteres diferentes, siempre estuvo presente para escuchar mis opiniones, por estimular con su saber mi curiosidad y deseo propio de saber.

A Carlos Gómez, con la enorme sencillez con la que ha dedicado su tiempo para aportarme su conocimiento estadístico.

DEDICATORIA

A mi hijo, Roberto Iván que es el motor de mi vida, quien a pesar de no compartir todo el tiempo conmigo, tu amor es incondicional, siempre en espera de estar juntos. Gracias por permitirme ser tu mamá

A mi tío Beto, quien desde niña se convirtió en mi Padre, ese apoyo incondicional y desvelos ante las situaciones difíciles, que ahora también es Padre de Roberto Iván y que es ejemplo en mí de superación.

A mi mamá, por su apoyo y confianza, que se ha convertido en la “abuela-mamá” de Roberto Iván, por su amor y comprensión.

A mis hermanos Roberto Ezequiel y Hugo, por todo el cariño incondicional a pesar de no haber crecido juntos, están presente, además de la complicidad que hemos tenido.

A Adela, porque es más que una hermana para mí, por su apoyo constante, por el amor que le brindaste a mi hijo, por cuidarlo y tratarlo como si fuera tuyo durante el primer año de Residencia, por estar ahí en los momentos difíciles.

A Daniel y Marce que siempre han estado conmigo en las buenas y en las malas, quienes son parte fundamental de mi vida.

A Fernando y Male, por tener siempre una palabra de aliento, por hacerme saber que siempre contaré con ustedes.

A mis compañeros y amigos, porque crecimos juntos durante estos tres años de residencia y compartimos momentos alegres y tristes, siempre teniendo presente la amistad y el deseo de superación que nos ha permitido ser mejores en ésta profesión.

ÍNDICE

	Contenido
	Páginas
Índice.....	1
Resumen.....	2
Abstract.....	3
Abreviaturas.....	4
Glosario.....	6
Relación de Tablas y Figuras.....	8
Introducción.....	10
Antecedentes.....	12
Planteamiento del problema.....	24
Justificación.....	26
Hipótesis y Objetivos.....	27
Material y Métodos.....	28
Resultados.....	47
Discusión.....	58
Conclusiones.....	59
Sugerencias.....	61
Referencias.....	62
Relación de anexos.....	73
	Total de páginas: 81

RESUMEN

“EFECTO DE LA PIRIDOXINA COMO TERAPIA ANTI-GLICACIÓN Y SOBRE EL CONTROL METABÓLICO DEL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON METFORMINA”

Antecedentes. La diabetes es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Su control se basa en diferentes líneas de tratamiento, entre las cuales se encuentra la terapia antioxidante, una de las sustancias de ésta es la piridoxina, que bloquea la glicación no enzimática de proteínas y lípidos.

Objetivo. Determinar el efecto de la piridoxina como terapia anti-glicación en el paciente diabético tratado con metformina.

Material y Métodos. Ensayo clínico, previa firma de consentimiento informado, 26 pacientes, ambos sexos, edades entre 36-79 años con menos de 10 años de evolución de la diabetes y tratamiento con metformina. Se evaluaron las variables: composición corporal, tensión arterial, glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos y marcadores antiglicación (dienes conjugados, grupos carbonilos, potencial antioxidante. El análisis estadístico se realizó mediante la t de Student para muestras relacionadas.

Resultados. La comparación basal contra final mostró una disminución significativa en: cintura 99.92 ± 1.85 vs 97.81 ± 1.85 ($p=0.029$); masa grasa en porcentaje 35.62 ± 1.69 vs 37 ± 1.60 ($p=0.016$); masa grasa en kilogramos 26.80 ± 1.77 vs 28.17 ± 1.90 ($p=0.017$); masa magra 48.05 ± 1.67 vs 46.63 ± 1.32 ($p=0.018$); agua total 35.18 ± 1.22 vs 34.11 ± 0.97 ($p=.015$); HbA1c 6.51 ± 0.12 vs 6.35 ± 0.11 ($p=.023$); en los marcadores de estrés oxidativo: dienes conjugados 0.33 ± 0.03 vs 0.19 ± 0.01 ($p=.001$); grupos carbonilos 1.63 ± 0.17 vs $1.05 \pm .15$ ($p=0.002$).

Conclusiones. La terapia suplementada con piridoxina en paciente con diabetes tipo 2 tratados con metformina modifica algunas variables de control metabólico y disminuye el estrés oxidativo.

Palabras Clave: Diabetes tipo 2, piridoxina, HbA1c, estrés oxidativo

ABSTRACT

“PIRIDOXINE EFFECT AS ANTI-GLYCATION THERAPY AND METABOLIC CONTROL IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS TREATED WITH METFORMIN”

Background. Diabetes is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Control is based on different lines of treatment, including antioxidant therapy. One of the alternative substances in treatment is pyridoxine, blocking the non-enzymatic glycation of proteins and lipids.

Objective. Determine the possible anti-glycation effect of pyridoxine therapy in diabetic patients treated with metformin.

Material and Methods. After signing consent, clinical trial included 26 patients, both sexes, aged 36-79 years with less than 10 years history of diabetes and treatment with metformin. We assessed the variables: body composition, blood pressure, glucose, urea, creatinine, cholesterol, triglycerides and oxidative stress markers (conjugated dienes, carbonyl groups, antioxidant potential). Statistical analysis was performed using t-Test for related samples.

Results. The baseline comparison against final showed a significant decrease in variables: waist 99.92 ± 1.85 vs. 97.81 ± 1.85 ($p=0.029$); fat mass percentage 35.62 ± 1.69 vs. 37 ± 1.60 ($p=0.016$); fat mass in kilograms 26.80 ± 1.77 vs. 28.17 ± 1.90 ($p=0.017$); lean mass 48.05 ± 1.67 vs. 46.63 ± 1.32 ($p=0.018$); total water 35.18 ± 1.22 vs. 34.11 ± 0.97 ($p=0.015$); HbA1c 6.51 ± 0.12 vs. 6.35 ± 0.11 ($p=0.023$); conjugated dienes 0.33 ± 0.03 vs. 0.19 ± 0.01 ($p=0.001$); carbonyl groups 1.63 ± 0.17 vs. 1.05 ± 0.15 ($p=0.002$).

Conclusions. The supplemented therapy with pyridoxine in patient with type 2 diabetes treated with metformin modify positively the metabolic control and decreased oxidative stress.

Keywords. Type 2 diabetes, pyridoxine, HbA1c, oxidative stress.

ABREVIATURAS

OMS. Organización Mundial de la Salud

ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

HDL. High density lipoprotein

ATG. Alteración en la tolerancia a la glucosa

ADA. American Diabetes Association

GBA. Glucosa basal alterada

SOG. Sobrecarga oral de glucosa

HbA1c. Hemoglobina glucosilada

ITG. Intolerancia total a la glucosa

IMC: Índice de masa corporal

HTA. Hipertensión arterial sistémica

FRCV. Factores de riesgo cardiovascular

GLP-1. Glucagon-like-peptide-1

PPAR. Peroxisomas nucleares

CV. Cardio-vascular

DPP-IV. Dipeptilpeptidasa IV

IAM. Infarto agudo al miocardio

RM. Reacción de Maillard

AGEs. Advanced glycation end products

CML. Carboxi-metil-lisina

CEL. Carboxi-etil-lisina

Vgr. Verbigratia

NADP⁺. Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (en su forma oxidada)

NADPH⁺. Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida)

MDA. Malondialdehido

AT. Agua total

MG. Masa grasa

MM. Masa magra

GPA. Glucosa plasmática en ayuno

IG. Intolerancia a la glucosa

P. Piridoxina

PLP. Fosfato de piridoxal

PM. Piridoxamina

GLOSARIO

Ayuno. No ingesta calórica por lo menos 8 horas.

Glicosilación no enzimático 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 Amadori.

Hemoglobina glucosilada. 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.

Dienos conjugados. Son productos tempranos de la lipoperoxidación de ácidos grasos por especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno.

Grupos carbonilos. Grupo químico que se introduce a las proteínas como resultado del ataque de las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. Su utilidad práctica consiste en ser indicadores de estrés oxidativo sobre las proteínas.

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.

Control glucémico. Se refiere a niveles de HbA1c entre 4-5%, glucosa sanguínea en ayuno de 71-99 mg/dl, glucosa sanguínea preprandial 71-99 mg/dl, glucosa postprandial (70 a 90 minutos después de comer) 71-99 mg/dl.

Estrés oxidativo. Es un estado causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del 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 reductor dentro de sus células.

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.

Perfil clínico. Es la valoración realizada a cada paciente desde el punto de vista médico pasando por la toma de tensión arterial, talla, peso, cintura, cadera.

RELACION DE TABLAS Y FIGURAS

No.	CONTENIDO	Págs.
Figura 1	Histograma de frecuencias de la variable por edad de la muestra estudiada.....	47
Figura 2	Estado civil de los pacientes de la muestra poblacional	48
Figura 3	Escolaridad de los pacientes de la muestra poblacional.....	48
Figura 4	Ocupación de los pacientes de la Muestra poblacional.....	49
Figura 5	Histograma de la dosis administrada a la muestra poblacional al inicio del tratamiento.....	50

No.	CONTENIDO	Págs.
Tabla I	Distribución percentilar de las características somatométricas y presión arterial de la población al inicio del estudio.....	51
Tabla II	Distribución percentilar de las variables bioquímicas que representan el control metabólico de los pacientes al inicio del estudio	52
Tabla III	Distribución percentilar de las variables que representan la función renal del grupo intervenido al inicio del estudio.....	53
Tabla IV	Distribución percentilar de los marcadores de estrés oxidativo de la muestra poblacional al inicio del estudio.....	53
Tabla V	Cambio en los indicadores clínicos desde el ingreso hasta los 3 meses de seguimiento.....	54
Tabla VI	Cambio en los indicadores bioquímicos desde el ingreso hasta los 3 meses de seguimiento.....	55
Tabla VII	Cambio en los indicadores bioquímicos que valoran la función renal hasta los 3 meses de seguimiento.....	56
Tabla VIII	Cambio en los marcadores de estrés oxidativo desde el ingreso hasta los 3 meses de seguimiento.....	57

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad que hace referencia a un grupo de alteraciones metabólicas de las cuales la principal es la hiperglucemia. A pesar de los programas de prevención y control su prevalencia ha ido en aumento. Se sabe que la aparición de la diabetes mellitus está en relación con factores de riesgo: modificables (obesidad, inactividad física, factores nutricionales y medio ambiente) y no modificables (factores genéticos, edad, género, antecedentes de diabetes gestacional).⁽¹⁾

Existen 2 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)

Es posible estimar de acuerdo a la información referida que un control de la glucemia es capaz de bajar un solo punto porcentual en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de los pacientes diabéticos, lo que podría reducir el costo del tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. La glucemia por sí misma es capaz de modificar estructuralmente a las proteínas a través de un proceso complejo denominado reacción de Maillard (RM) ó glicación no enzimática de proteínas. El indicador más confiable de la magnitud de la glicación es la HbA1c, pero ésta representa en sí, solo una pequeña fracción total de las proteínas afectadas por la glucosa: es un indicador del estado que han tenido los niveles de glucosa durante los 90 días de vida en que la hemoglobina ha permanecido en el organismo. La RM es muy compleja e involucra a casi todas las proteínas del organismo, de ahí que su control ó inhibición ha resultado hasta ahora difícil y complicado. El uso de agentes químicos que potencialmente pueden inhibir la RM constituye una estrategia que podría ser de gran beneficio en la diabetes. Hasta el momento, el uso de algunos compuestos ha estado limitado por su carácter tóxico. Es necesario implementar nuevas estrategias basadas en toda la evidencia disponible.

La RM, estudiada por Louis-Camille Maillard (1912), ha contribuido a la comprensión de mecanismos implicados en la formación y efectos de los productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs).⁽⁴⁾ Es una compleja cascada de condensaciones, re-arreglos, fragmentaciones y de oxidaciones que conducen hacia la formación de numerosos productos secundarios y una familia de compuestos colectivamente denominados AGEs. La lenta reacción que forma éstos compuestos ocurre la mayor parte del tiempo en todos los individuos. Sin embargo durante la diabetes ésta reacción se acelera. Los niveles de AGEs están elevados dos a tres veces en pacientes con diabetes. La acumulación de AGEs representa una medida de correlación muy estrecha entre los niveles persistentes de glucosa en sangre y las complicaciones de la diabetes.^(5,6)

Dentro de la cascada de reacciones de la RM y a un lado de la vía clásica de Hodge, otras dos rutas se han podido demostrar con bastante exactitud: la vía oxidativa de Namiki, para la formación de compuestos alfa-dicarbonilos a partir de bases de Schiff; y la vía de Wolff por la cual se forman éstos mismos precursores a partir de las reacciones de auto-oxidación de la glucosa.^(7,8) También hay evidencia de la formación de dicarbonilos a partir de la formación de Amadori. Está claro que todas estas rutas se encuentran incluidas por procesos de oxidación, con la intervención de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.⁽⁹⁾ Una vez formados los AGEs, pueden llevarse a cabo la formación de entrecruzamientos (cross-linking) y formación de agregados de proteínas con propiedades fluorescentes. Finalmente carboxi-metil-lisina (CML) y pentosidina, algunos de los principales productos avanzados de glicación se forman al final de un proceso que pueden llevarse a cabo a lo largo de la vida útil de una proteína expuesta a niveles altos de glucosa.^(10,11)

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más comunes en casi todos los países y continúa en aumento. *The International Diabetes Federation* (IDF) estimó una prevalencia de diabetes en adultos de 246 millones de personas en el mundo., lo que representa un 6 % de la población mundial, con lo que se realiza una proyección para el 2030 de 439 millones con diabetes, lo que representa el 7.7% de la población mundial. México se encuentra entre los 10 primeros países con mayor prevalencia de diabetes en pacientes de 20-79 años. ⁽¹²⁾

En los pacientes con diabetes estudiados en la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) refiere la poca efectividad del tratamiento y se explica por factores atribuibles al sistema de salud, al médico y al paciente. Como resultado requiere múltiples fármacos y los costos del tratamiento son altos y su eficacia para prevenir las complicaciones crónicas es insuficiente. ⁽¹³⁾

The American Diabetes Association (ADA) en el 2011 refiere los criterios diagnósticos para Dm2:

- 1) Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$
- 2) Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl
- 3) Glucosa plasmática 2 horas ≥ 200 mg/dl
- 4) Pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia ó crisis de hiperglicemia
- 5) una glucosa al azar ≥ 200 mg/dl.

Prediabetes:

- 1) Glucosa alterada en ayunas: 100-125 mg/dl
- 2) Intolerancia a la glucosa con un glucosa plasmática 2 horas 140-199 mg/dl. La OMS define el límite para IG de 110 mg/dl.

El manejo del paciente diabético debe ser multidisciplinario. Entre las estrategias y técnicas de tratamiento debe incluir: la educación, cambios de estilo de vida, abordar los problemas psicosociales, ejercicio, no tabaco, el automonitoreo para control glucémico y determinación de HbA1c cada 6 meses en caso de que el paciente presente glucemias estables.

Las metas para un buen control glucémico son: Hb1Ac \leq 7%, glucosa capilar 70-130 mg/dl, glucosa capilar post-prandial \leq 180 mg/dl, LDL (mg/dl) <100, HDL (mg/dl) <150, presión arterial (mmHg) <130/80, peso (IMC=kg/m²) <25, cintura (cm <94 H; <80 M). Se ha demostrado que mediante el estricto control glucémico se reducen las complicaciones macro y microvasculares. ⁽¹⁴⁾

Sin embargo por la progresión de la enfermedad se debe emplear el tratamiento farmacológico así como establecer e insistir en las modificaciones de estilo de vida. Los recursos farmacológicos disponibles hasta el momento se discuten a continuación:

Sulfonilureas

[SU] [glibenclamida, glipizida, glimepirida]

Estimulan la secreción de insulina bloqueando los canales de de potasio sensibles a ATP. Estimulan la exocitosis de la célula beta del páncreas que interactúan directamente con los mecanismos de secreción por un mecanismo dependiente de la proteína cinasa c, que no puede involucrar a la membrana plasmática de los canales de potasio sensibles a ATP. Con actividad protectora en el plano vascular. ⁽¹⁵⁾

Biguanidas

[metformina], [N, N-dimetil biguanida]

La metformina además reducir la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis, se ha demostrado activa el AMPK (AMP-actived protein kinase) tanto en el hepatocito como en el músculo. ⁽¹⁶⁾ Inhibe el estrés oxidativo a distintos niveles: En ausencia de insulina, las biguanidas restauran la captación de glucosa a

través de la activación de la AMPK y la proteína cinasa B, aumentando el tiempo de residencia de GLUT4 (transportadores de glucosa en el músculo) en el plasma debido a una reducción dependiente de la AMPK en la membrana celular, ⁽¹⁷⁾ inhibe el factor nuclear-kB (NF-kB) en las células vasculares endoteliales, inhibe el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial, previene el estrés oxidativo y la muerte celular ⁽¹⁸⁾ inhibe la hiperglicemia inducida por la translocación de la PKC-B2 de la proteína cinasa c. ^(19,20)

Tiazolidinadionas

Glitazonas [pioglitazona y rosiglitazona]

Su acción se produce aumentando la captación y el uso de glucosa en músculo y tejido graso, mejora la sensibilidad a la insulina, mediando la actividad de fosforilación y kinasa del receptor de insulina así como del metabolismo hepático de la glucosa (gluconeogénesis). ⁽²¹⁾ Favorecen el aumento en la expresión GLUT 1 y GLUT-4, incrementan la oxidación de la glucosa, apoptosis celular resistentes a la insulina, proliferación de adipocitos sensibles a la insulina. ⁽²²⁾ Activan los receptores nucleares PPAR (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) ⁽²³⁾

Inhibidores de alfa glucosidasas

[acarbose / miglitol]

Acarbose. Representante de estos inhibidores. Al inhibir las alfa glucosidasas, se produce retardo en la digestión (a nivel de las microvellosidades intestinales) de los carbohidratos prolongando su absorción, disminuyendo la hiperglucemia post-prandial ⁽²⁴⁾ y la hiperinsulinemia, lo cual conduce a un descenso moderado de los niveles de Hemoglobina glicosilada. ⁽²⁵⁾ Su uso es limitado por sus efectos secundarios.

Glinidas

[repaglinida y nateglinida]

Su mecanismo de acción es similar a las sulfonilureas, tiene interacción con los canales de potasio sensibles a ATP en las células beta, ⁽²⁶⁾ pero a través de una zona de unión específica y distinta a la de las SU. La secreción de insulina inducida por las glinidas es sensible a la glucosa, de forma que disminuye a medida que baja la glucemia y por ello la posibilidad de provocar una hipoglucemia es menor que con las SU. ⁽²⁷⁾

Incretinas

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 1 [sitagliptina/ vildagliptina]

Actúan inhibiendo a la enzima DPP-IV, en respuesta al alimento se libera GLP-1 (Glucagón li-like peptide-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), estimulando a la insulina y suprimiendo la liberación de glucagón, retrasando el vaciamiento gástrico e incrementando la saciedad. ⁽²⁸⁾ Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependiente de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambas incretinas, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con elevaciones de glucosa por encima de lo normal. El GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. ⁽²⁹⁾

Insulinas

El tratamiento con estas, está en relación a la fisiología de la secreción de la insulina, las características principales fisiológicas es un patrón de secreción de insulina por las células que son estimuladas por una ingesta de comida y que se desintegra lentamente y un nivel basal sostenido que se mantiene durante todo el día, ⁽³⁰⁾ por lo anterior se clasifican en 3 grupos: De Acción rápida, intermedia y prolongada. ⁽³¹⁾

La diabetes mellitus tipo 2, caracterizada por la hiperglucemia, se asocia a complicaciones macrovasculares (aterosclerosis) y microvasculares que incluyen

retinopatía, neuropatía, nefropatía, y enfermedad cerebrovascular. Existen varios mecanismos que están implicados en éstas: el estrés oxidativo; la vía de los polioles, la activación de la proteína cinasa c y la glicación no enzimática de las proteínas y lípidos. ⁽³²⁾

PUNTOS EN LOS QUE SE PUEDE ACTUAR. ESQUEMA TEÓRICO DE INTERVENCIÓN.

Se puede establecer una competencia con los residuos de aminoácidos de las proteínas

Una molécula puede ser glicada, actuando como blanco de competencia para los grupos reactivos disponibles. Algunos aminoácidos como lisina, arginina y glicina han sido utilizados con este fin. La carnosina (analil-L-histidina) posee actividad anti-glicación por competencia con los sitios comunes de proteínas y también por su capacidad para reaccionar con aldehídos ^(33,34) y con hipoclorito. En este sentido también aminoguanidina y metformina podrían actuar a este nivel. ⁽³⁵⁾

Se puede evitar o inhibir la vía de Hodge y la formación de productos de Amadori.

La 2-aminoguanidina o guanilhidrazina o hidroxycarbiximidamida o pimagedina es una hidracina simple y versátil que pueden actuar al menos en tres niveles. Puede reaccionar con los grupos aldehído de los azúcares reducidos y de esta forma interferir directamente con la glicación de proteínas. ⁽³⁶⁾ Por otro lado, puede formar hidrazonas con los grupos carbonilo de los intermediarios de Amadori en una fase más avanzada del proceso de glicación. Finalmente, como se detalla más adelante

podría directamente reaccionar con compuestos dicarbonilos. La aminoguanidina constituye un posible tratamiento en modelos animales de complicaciones de diabetes y se está evaluando su uso en seres humanos⁽³⁷⁾ para su posible utilización definitiva. Su uso para disminuir varias complicaciones de la diabetes como la hipertrofia vascular, la nefropatía y varias anormalidades oculares se ha probado en varios modelos en animales.^(38,39) Sin embargo su toxicidad ha obligado a buscar alternativas en otros compuestos características químicas similares como la metformina.

Es factible una intervención directa con compuestos dicarbonilos (glioal, metil-glioal, 3-dosoxisonas)

Existe evidencia abundante de que esta clase de compuestos derivados tanto de la vía de Hodge como de las vías alternas con intervención de radicales libres producen importantes modificaciones post-traduccionales en las proteínas.⁽⁴⁰⁾ Se ha comprobado que 3-desoxiglucosona es un dicarbonilo que puede modificar residuos de arginina en las proteínas. Metilglioal y glioal pueden modificar proteínas a través de la reacción de Maillard. La formación de entrecruzamientos por glioal ocurre *in vitro*.^(41,42) Varios tejidos y el plasma de pacientes diabéticos muestran niveles elevados de metilglioal.^(43,44) Entre las acciones que ésta molécula puede llevar a cabo destaca la modificación de aminoácidos, ácidos nucleicos y proteínas, incluyendo varias proteínas extra e intramembranales, cambios en la unión con receptores sobre la superficie de macrófagos y de células monocíticas (TPH-1) (donde puede inducir citocinas como interleucinas-1B y factor estimulante de colonias)⁽⁴⁴⁾ y en particular, entrecruzamientos lisina-lisina que han podido ser identificadas *in vivo*.⁽⁴⁵⁾ La estrategia de intervención para la detoxificación de compuestos dicarbonilos involucra entonces la identificación de moléculas de bajo peso molecular que contengan centros nucleofílicos (Vgr. grupo de aminas primarias) que muestran gran reactividad hacia carbonilos endógenos, como lo es nuevamente aminoguanidina, además de la carnosina, piridoxamina, hidralazina y methoxiamina,

entre otros. También metformina puede actuar en la detoxificación del metilglioxal y la formación de tiazapinona.⁽⁴⁶⁾

Es posible evitar o inhibir la formación de entrecruzamientos entre proteínas y entre AGEs.

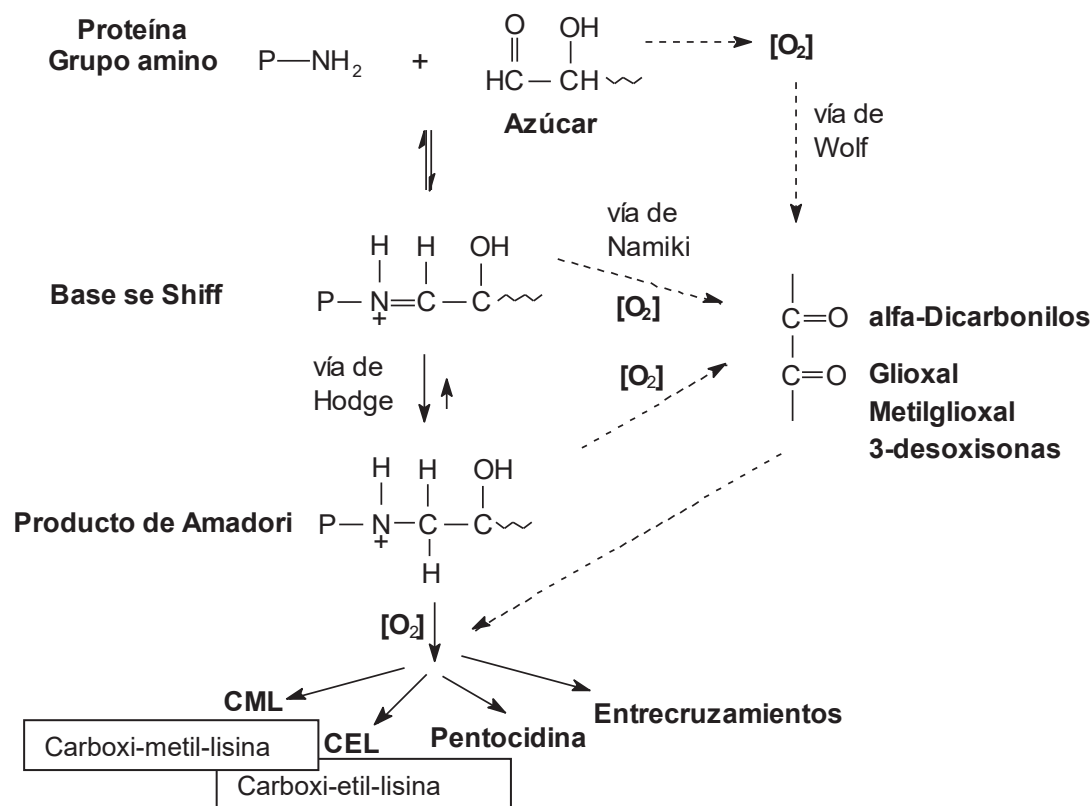
En las proteínas de larga vida, la formación de entrecruzamientos (cross-linking) podría ser el más significativo componente de la modificación por AGEs, responsables del decremento de la flexibilidad de la colágena y de la formación de altos niveles de proteína insoluble durante en la formación e cataratas.⁽⁴⁷⁾ La edad y el estrés oxidativo pueden incrementar la susceptibilidad de las proteínas a la agregación. Varios agentes han demostrado la capacidad de inhibir entrecruzamientos entre proteínas, entre ellos antioxidantes como glutatión y cisteína. Aminoguanidina también es un agente que puede inhibir el entrecruzamiento de proteínas asociado al fenómeno de glicación. Varios compuestos más han sido investigados en este sentido, aunque su valor terapéutico no está totalmente comprobado.⁽⁴⁸⁾

Es posible evitar la 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. Destacamos aquí la acción de los derivados de la vitamina B6, **piridoxina y piridoxamina**. Khalifha y col., en estudios con piridoxamina reportan una disminución en la severidad de la patología renal diabética inducida por inyecciones repetidas de productos de Amadori y albúmina rica en AGEs⁽⁴⁹⁾. También este mismo autor demostró que piridoxamina produce una reducción de la concentración de dos marcadores de nefropatía diabética (creatinina y albúmina en orina) en ratas tratadas con estreptozotocina. Piridoxamina también puede ser un atrapador de carbonilos derivados de peroxidación, es la forma natural de la vitamina B6, inhibe los AGEs a 3 diferentes

niveles: 1) previene la degradación de proteínas intermedias-Amadori a productos finales de glicación. 2) reduce la hiperlipidemia y previene la formación de AGEs y 3) neutraliza los productos carbonilos de la degradación de glucosa y lípidos. ⁽⁵⁰⁾ La Piridoxamina inhibe la formación de los estadios tardíos de las reacciones de glicación que conduce a la formación de los AGEs (CML(N-carboxyethyl)lisine y CEL(N-carboxyethyl)lisine) e inhibe la nefropatía en ratas ⁽⁵¹⁾ Otros compuestos muy relacionados como la misma piridoxina y el piridoxal presentan características similares y el mismo efecto dado que son precursores hepáticos de piridoxal-fosfato.

La reacción de Maillard y las vías de formación de los productos avanzados de glicación se muestran en el siguiente esquema:



Es posible una reducción del estrés oxidativo en la diabetes.

La valoración de indicaciones de peroxidación de lípidos y proteínas, indican que los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 se encuentran en un estado mayor de estrés oxidativo. ^(52,53) Aunque existe evidencia que indica que el estrés oxidativo en la diabetes puede determinar el inicio y la progresión de las complicaciones de la enfermedad, ⁽⁵⁴⁾ existe aun controversia sobre si se trata de un factor asociado más que de un factor causal de la diabetes. Se tiene cada vez mas evidencia de mecanismos correlacionados para explicar el aumento de estrés oxidativo en esta enfermedad destacando dos aspectos básicos. Primero un aumento en la producción de radicales libres ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾ y segundo, una notable deficiencia de los sistemas antioxidantes. ⁽⁵⁷⁾ Aunque la glicosilación involucra vías que producen estrés oxidativo en la diabetes como se mencionó con anterioridad, otra importante de destacar es la acumulación de sorbitol. El aumento del estrés oxidativo en este caso ocurre por un mecanismo de abatimiento de NADH y la glutathion (GSH); así como de los radios de NADPH / NADP+ Y GTGSH/GSSG. Al bloquear la vía de los polioles con inhibidores específicos se restaura el estado reductor ⁽⁵⁸⁾. Otro aspecto a destacar dentro de los elementos que contribuyen al estrés oxidativo en la diabetes es la activación de enzimas antioxidantes. Una actividad disminuida de CuZn-SOD y particularmente de Mn-SOD se ha podido destacar en neutrófilos de pacientes con diabetes como consecuencia, los niveles de anión superóxido en estas células se han encontrado anormalmente elevados ⁽⁵⁹⁾. Una de las causas de la reducción en la actividad de la enzima en cuestión se ha detectado en eritrocitos de pacientes diabéticos. ⁽⁶⁰⁾ Se ha reportado también actividad enzimática de SOD y la catalasa se encuentra disminuida en pacientes con mala tolerancia a la glucosa, hiperglucemia y en diabetes tipo 2. Sin embargo es importante destacar que también hay estudios donde han encontrado diferencias para SOD y catalasa en individuos normales y en pacientes con mal control glucémico. ⁽⁶¹⁾

TERAPIA SULEMENTADA

La **terapia suplementada** se refiere a la complementación de un tratamiento farmacológico probado con un suplemento que coadyuve y potencialice ó bien modifique positivamente su efecto final.

BLANCOS ESPECIFICOS DE LA TERAPIA SUPLEMENTADA

Etapas tempranas de la reacción de Maillard

Metformina. En las etapas tempranas de la reacción de Maillard.

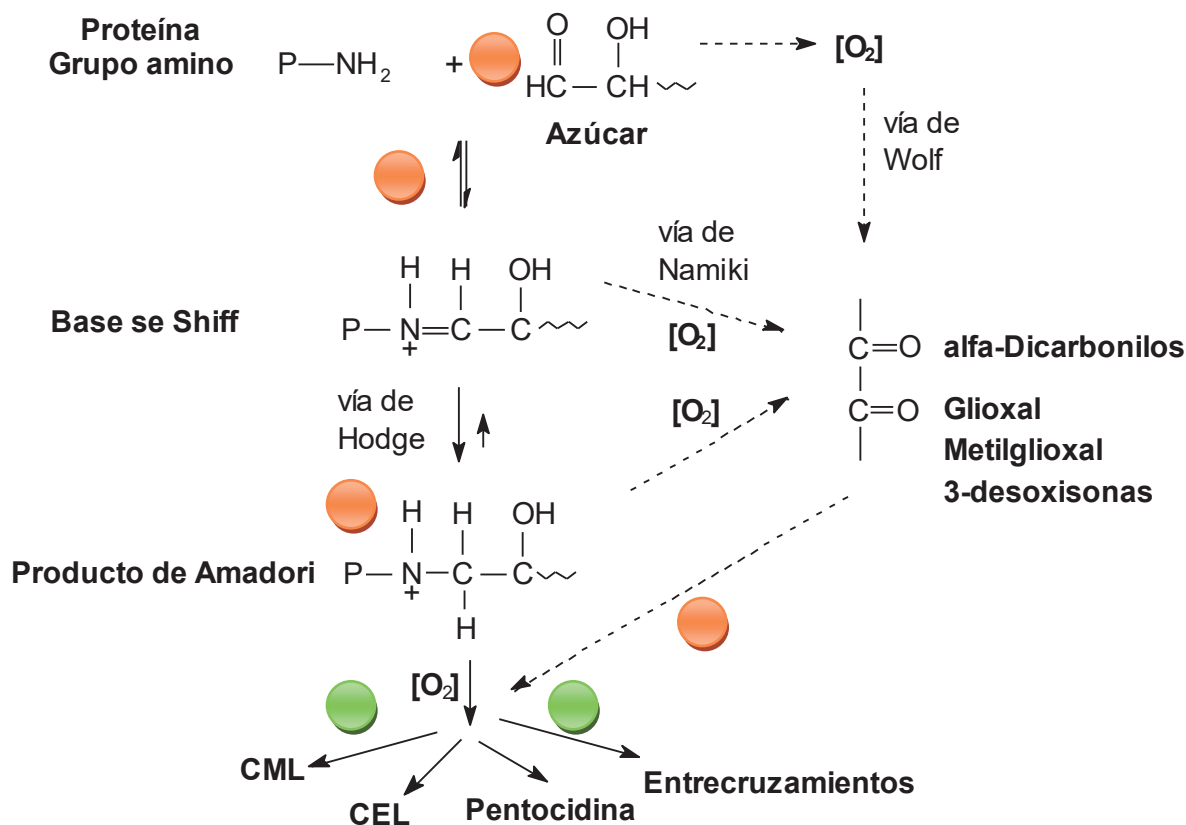
Propósito: proteger a las proteínas actuando a nivel de los grupos aldehído de los azúcares reducidos. La acción de la metformina por sus características químicas e independientes de su efecto hipoglucemiante, se sabe que la metformina tiene su efecto anti glicación, pero existe escasa evidencia sobre su potencial en éste sentido.

Etapas tardías en la reacción de Maillard.

Piridoxina. La vitamina B6 ó piridoxina es una vitamina hidrosoluble que se presenta en seis formas diferentes: piridoxal, piridoxina, piridoxamina y sus correspondientes ésteres fosfóricos, 5'fosfato de piridoxal (PLP), 5'fosfato de piridoxina (PNP) y 5'fosfato de piridoxamina.

Propósito: evitar la formación de productos avanzados de glicación a partir de productos de Amadori (vía de Hodge), también puede evitar entrecruzamientos (cross-linking) entre productos de glicación y agregación de proteínas.

Los puntos de intervención de la combinación terapéutica propuesta desde la incorporación de aldohexosas y hasta la formación de productos avanzados en la reacción de Maillard y las vías de formación de los productos avanzados de glicación.



Relación de la piridoxina con el estado inflamatorio, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina en el paciente diabético.

Estudios bioquímicos han mostrado una estrecha correlación de niveles bajos de vitamina B6 con enfermedades que cursan con uno o varios componentes inflamatorios, como son: la diabetes ⁽⁶²⁾, la artritis reumatoide ⁽⁶³⁾ y la enfermedad inflamatoria del intestino ⁽⁶⁴⁾. Así mismo la deficiencia de vitamina B6 está asociada al riesgo inflamatorio y a varios factores de riesgo cardiovascular *ligados al*

metabolismo de homocisteína ^(65,66). Previene la lipoperoxidación de hemoglobina y aumenta la actividad $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ en la presencia de hiperglucemia. ⁽⁶⁷⁾

Las deficiencias de vitamina B6 también han sido relacionadas a cambios en los niveles de estrés oxidativo en animales de experimentación, como deficiencias de vitaminas C y E y peroxidación de lípidos. ^(68,69,70) En otros modelos con suplementación de vitamina B6 se ha identificado una reducción en los niveles de 8-Hidroxi-desoxiguanosina (8-OHdG), un marcador de daño oxidativo al ADN y niveles más bajos de malondialdehído, un producto secundario de lipoperoxidación. ^(71,72) La vitamina B6 y también sus derivados pueden prevenir la oxidación de monocitos inducido por peróxido de hidrógeno, ⁽⁷³⁾ independientemente de la normalización de los niveles de homocisteína, lo que demostró que el aumento de estrés oxidativo no fue dependiente de homocisteína. Finalmente, los niveles de glutatión pudieran verse comprometidos como consecuencia de deficiencias en vitamina B6; el fosfato de piridoxal (PLP), la forma activa de la vitamina B6 es el cofactor para dos de las enzimas implicadas en la síntesis de cisteína, el precursor de glutatión, la cistationina β -sintetasa y la cistationina gama-liasa ⁽⁷⁴⁾. Una deficiencia de glutatión podría representar un mecanismo a través del cual la deficiencia de vitamina B6 podría comprometer las defensas antioxidantes ^(75,76).

Estudios han mostrado una baja concentración de PLP como característica de pacientes en estado inflamatorio exacerbado. ^(77, 78,79) Se ha podido identificar una correlación inversa entre concentraciones de vitamina B6 y marcadores inflamatorios en modelos animales ⁽⁸⁰⁾, grupos de pacientes ^(81,82) y la población general. ^(83,84,85)

En resumen, niveles bajos de PLP circulante pueden estar asociados con una elevación de marcadores de respuesta inflamatoria como PCR (Proteína C-Reactiva) hecho que ha podido ser comprobado y descrito como independiente de la participación de homocisteína. Con base en estos hallazgos, 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, tanto en el fenómeno de resistencia a la insulina (RI) como en la secreción de insulina dependiente de glucosa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A partir del año 2000, la diabetes mellitus es considerada la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda en hombres, ejerciendo gran impacto a la salud pública de nuestra población. Por lo que es motivo de consideración ejercer una adecuada terapéutica que logre mantener el control metabólico en este tipo de pacientes, así como evitar las complicaciones que se puedan presentar.

Las propiedades de la metformina y de cualquier agente anti-glicación están limitadas por la complejidad de la reacción de Maillard, que hace difícil el establecimiento de una monoterapia para contrarrestar la suma de sus efectos. Una combinación terapéutica (terapia suplementada) podría atacar puntos clave de las vías alternas de la reacción de Maillard, con lo cual se podría lograr una reducción efectiva de los procesos de glicación de proteínas y los procesos oxidativos permisivos que agravan el padecimiento.

La vitamina B6 ó piridoxina es una coenzima esencial para varias vías, que involucran metabolismo de aminoácidos y proteínas, lípidos y carbohidratos. Existe evidencia sustentada que establece una relación entre los niveles de la vitamina B6 y los procesos inflamatorios, la presencia de marcadores de inflamación y otros factores que a su vez correlacionan con padecimientos que cursan con alteraciones del metabolismo de la glucosa como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

Se conoce una gran variedad de elementos terapéuticos a utilizar en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El presente estudio se basa en el uso de terapia suplementada con la vitamina B6 ó piridoxina, ya que ésta puede inhibir la formación de productos finales de la glicación no enzimática de proteínas.

En varios modelos con animales se establece que niveles bajos de piridoxina pudieran estar relacionados con una baja concentración de vitaminas antioxidantes como las vitaminas 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.

Existe evidencia que sugiere que bajas concentraciones plasmáticas de piridoxal 5-fosfato, la forma activa de la vitamina B6 ó piridoxina se asocien con niveles séricos de glucosa en ayunas y un porcentaje más alto de hemoglobina glucosilada.

El presente estudio plantea resolver la siguiente interrogante:

¿EL EFECTO DE LA PIRIDOXINA PUEDE REDUCIR LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y MODIFICAR POSITIVAMENTE EL ESTADO METABÓLICO GENERAL DEL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON METFORMINA?

JUSTIFICACIÓN

Debido a que la diabetes es la primera causa de mortalidad general, secundario a sus complicaciones, es necesario contar con herramientas, que nos ayuden a retardar la presencia de éstas.

Lo niveles de los productos finales de glicación no enzimática de proteínas (AGEs), se encuentran elevados de dos a tres veces en pacientes con diabetes. El descubrimiento de agentes químicos que pueden inhibir la reacción de Maillard constituye una estrategia que puede ser de gran beneficio para reducir las complicaciones de la diabetes.

La acumulación de los AGEs representa una medida integrada de la exposición de la glucosa a través del tiempo y existe una correlación muy estrecha entre los niveles persistentes de glucosa en sangre, AGEs y las complicaciones ligadas a la diabetes.

Existen puntos en la reacción de Maillard donde es posible incidir desde el punto farmacológico, por medio de medicamentos específicos como son las biguanidas, en especial la metformina por sus mínimos efectos colaterales en relación a las demás biguanidas, agregando una terapia suplementada en éste caso la piridoxina que nos ayuda a sinergizar el efecto.

Como la diabetes se detecta cada vez más tempranamente, se puede actuar oportunamente administrando metformina y piridoxina disminuyendo el efecto ó inhibiendo la formación de productos finales avanzados de la glicación no enzimática.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, se cuenta con pacientes derechohabientes diabéticos en tratamiento, solo con metformina y que podrían tener un mejor control metabólico agregando piridoxina al tratamiento y proporcionar las bases necesarias para justificar el uso de ésta estrategia en éstos pacientes.

HIPÓTESIS

El tratamiento con piridoxina actúa como terapia antiglicación en pacientes con Diabetes tipo 2 tratados con metformina mejorando su control metabólico.

Objetivo general

- Determinar el efecto de la piridoxina en la reacción de Maillard y el control metabólico en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina.

Objetivos específicos

- ✚ Determinar el efecto de la piridoxina en el perfil clínico de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
- ✚ Determinar el efecto de la piridoxina en el control glucémico de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
- ✚ Determinar el efecto de la piridoxina en el control metabólico de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.
- ✚ Determinar el efecto de la piridoxina en la función renal de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del estudio

Tipo de Diseño

Ensayo clínico abierto.

Tipo de Investigación

Experimental

Método de observación

Longitudinal

Tipo de análisis

Analítico

Temporalidad

Prospectivo

Población de estudio

Se incluyeron 26 pacientes de 36-79 años de edad con diagnóstico de diabetes tipo 2, pertenecientes a las Unidad de Medicina Familiar 80 en la ciudad de Morelia Michoacán.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula siguiente:

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

como se desconoce la desviación estándar utilizamos:

δ : $P(1 - P)$, dónde:

$P = .5$

Z_{α} : nivel de confianza 95% = 1.96

S: error máximo = 10% ó $S = .10$

$N = 24$

Criterios de selección

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2.
- Edad mayor o igual a 30 años.
- Ambos sexos.
- Tiempo de evolución de la diabetes menor a diez años.
- Pacientes que estuvieron recibiendo tratamiento farmacológico con monoterapia (solo con metformina).

Criterios de No Inclusión:

- Pacientes con enfermedades adicionales que pudieran reducir sobrevida o confundir la presencia de eventos (SIDA, cirrosis hepática, neoplasias, etc.)

- Pacientes que no fueran capaces de proveer información confiable durante la entrevista (demencia, dependencia al alcohol o a las drogas)
- Pacientes que no cuenten con domicilio permanente o que pudieran localizarse por vía telefónica en su propia casa o con familiar.
- Pacientes que tomen esteroides u otros medicamentos que afecten al metabolismo de lípidos o los carbohidratos.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que decidan abandonar el estudio o suspender el tratamiento por cualquier causa.
- Pacientes con descompensación aguda de la diabetes, hipoglucemia, cetoacidosis, estado hiperosmolar.
- Pacientes que presenten alguna reacción alérgica a los fármacos utilizados.
- Pacientes que abandonen el tratamiento farmacológico o no asistan a consulta con el médico tratante o al laboratorio para colecta de muestra.
- Pacientes que decidan iniciar un plan de dieta, ejercicio o cualquier otro no previsto dentro del periodo de estudio
- Pacientes que sufran cirugía mayor o enfermedad grave.
- Pacientes que ameriten agregar otro medicamento anti-diabético o hipoglucemiante o insulina a su tratamiento habitual.

Criterios de Eliminación:

- Pacientes que durante el estudio y antes de la segunda medición requieran hospitalización o intervención quirúrgica.
- Pacientes que requieran adicionar otro fármaco a su manejo antes de la segunda medición.

Definición y operacionalización de variables

A.- VARIABLE INDEPENDIENTE.

- Tratamiento con **piridoxina** (100 mg) + metformina (850-2250 mg).

B.- VARIABLES DEPENDIENTES.

Variables clínicas

Peso:

Definición conceptual: volumen del cuerpo expresado en kilogramos

Definición operacional: kilogramos.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: kilogramos con décimas.

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

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.

Definición operacional: longitud.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: centímetros.

Escala de medición: continua.

Cintura:

Definición conceptual: parte del abdomen situada entre el tórax y la cadera.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: centímetros.

Escala de medición: continua.

Cadera:

Definición conceptual: La mayor medición tomada desde hipogastrio a la prominencia glútea.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: centímetros.

Escala de medición: continua.

Índice cintura-cadera:

Definición conceptual: indicador que evalúa la distribución del tejido adiposo abdominal. Se obtiene al dividir en centímetros la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera.

Clasificación de variable: cuantitativa

Indicador: centímetros.

Rango: hombres: < 0.90 cm mujeres: < 0.80 cm

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

Masa grasa %:

Definición conceptual: porcentaje del peso corporal constituido por el tejido adiposo. Evaluándose en este caso con impedanciometría.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: porcentaje.

Escala de medición: continua.

Rangos: 23-24%.

Masa grasa kg:

Definición conceptual: Peso corporal constituido por el tejido adiposo. Evaluándose en este caso con impedanciometría.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: kilogramos.

Escala de medición: continua.

Rangos: 13-22 kg.

Masa magra kg:

Definición conceptual: referente al tejido muscular.

Clasificación de variable: cuantitativa, evaluándose con impedanciometría.

Indicador: kilogramos.

Escala de medición: continua.

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). Se evalúa bajo impedanciometría.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: en porcentaje

Escala de medición: continua.

Presión arterial sistólica:

Definición conceptual: corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae). 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 mm de Hg (lo ideal sería tener una presión sistólica que no superara los 120 mm Hg, o, a los más, los 130 mm Hg).

Presión arterial diastólica:

Definición conceptual: corresponde al 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 mm de Hg (lo ideal sería tener una presión diastólica por debajo de los 90 mm Hg)

VARIABLES BIOQUÍMICAS

Hemoglobina glucosilada:

Definición conceptual: 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.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: porcentaje.

Escala de medición: riesgo bajo de Dm2 <5.7%, riesgo aumentado 5.7-6.4%, Dm2 >6.5%.

Colesterol:

Definición conceptual: el colesterol es un esteroide (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados. Se presenta en altas concentraciones en el hígado, médula espinal, páncreas y tejido cerebral.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/dl

Escala de medición: ordinal

Valores normales: 50-200 mg/dl.

Triglicéridos:

Definición conceptual: sustancias lipídicas distribuidas en diversos tejidos del organismo formadas por la combinación de 3 moléculas esterificadas de ácidos grasos como glicerol, siendo la principal forma de almacenamiento de energía en el organismo.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/dl.

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: 50-200 mg/dl.

Creatinina:

Definición conceptual: es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y normalmente filtrada por los riñones y excretada en la orina.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/dl.

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: 0.70-1.50 mg/dl.

Urea:

Definición conceptual: compuesto químico cristalino e incoloro, de fórmula $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$. Se encuentra abundantemente en los riñones y en la materia fecal. Es el principal producto terminal del metabolismo de proteínas en el hombre y en los demás mamíferos. La orina humana contiene unos 20g por litro, y un adulto elimina de 25 a 39g diariamente.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/dl.

Escala de medición: ordinal.

Valores normales: 18-50 mg/dl.

Glucosa en ayuno:

Definición conceptual: monosacárido ($C_6H_{12}O_6$) que representa la principal fuente de energía que se encuentra en el plasma sanguíneo y resulta de al menos 8 hrs de ayuno.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: mg/dl.

Escala de medición: ordinal.

Valores Normales: 70-110 mg/dl.

Dienos conjugados:

Definición conceptual: son derivados de ácidos grasos donde los enlaces dobles alternan con enlaces simples. Se trata de productos de la peroxidación de ácidos grasos insaturados y son a su vez indicadores del efecto temprano del estrés oxidativo sobre lípidos y lipoproteínas.

Clasificación de variable: cuantitativa.

Indicador: μ moles/L

Grupos carbonilos:

Definición conceptual: la introducción de grupos carbonilo sobre residuos de proteínas es un indicador de modificación oxidativa. La reacción de éstos grupos con hidrazinas proporciona un método bioquímico para detectar y cuantificar la oxidación de proteínas.

Indicador: nmol/mg de proteína

Valores: 0.4-1.00

Potencial Antioxidante:

Definición conceptual: los métodos de determinación de la actividad antioxidante total se basan en comprobar cómo un agente oxidante induce daño oxidativo a un sustrato oxidable, daño que es inhibido o reducido en presencia de un antioxidante. Esta inhibición es proporcional a la actividad antioxidante de un estándar ó de una muestra biológica.

Indicador: equivalentes de ácido úrico (eq.a.u.)

Valores: 0.1-1.0

Insulina:

Definición conceptual: hormona producida por las células beta del páncreas.

La resistencia a la insulina se evaluó mediante el método HOMA, El método HOMA relaciona las interacciones entre la glucosa y la insulina, tomando en consideración que la concentración plasmática de glucosa y de insulina en ayunas, tanto en individuos sanos como en diabéticos tipo II se ubican en un nivel característico

La fórmula HOMA insulinoresistencia (HOMA IR), es la siguiente:

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Insulina plasmática ayunas [U/mL]} \times \text{glucosa plasmática ayunas [mmol/L]}{22.5}$$

Indicador: $\mu\text{U/ml}$

Valores: normal: 0.7- 9.0 diabéticos: 0.7- 2.5

Índice o tasa de filtrado glomerular:

Definición conceptual: es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (ml/min).

Estimación usando la fórmula Cockcroft-Gault:

La fórmula Cockcroft-Gault puede emplearse para estimar el aclaramiento de creatinina, que a su vez estima el IFG:

$$\text{Aclaramiento Creatinina} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (en kilogramos)}}{72 \times \text{Creatinina en plasma (en mg/dl)}} \times 0.85 \text{ si es mujer}$$

Los rangos normales de IFG, ajustados a la superficie del cuerpo, son:

Varones: $120 \pm 14 \text{ mL/min/m}^2$

Mujeres: $120 \pm 10 \text{ mL/min/m}^2$

Microalbuminuria:

Definición conceptual: en un intento para encontrar un indicador temprano de nefropatía diabética, se desarrolló un radioinmunoensayo sensible para detectar albúmina en orina en pacientes diabéticos sin franca proteinuria, que predijera la evolución de la nefropatía y su progresión a la insuficiencia renal terminal.

La detección de microalbuminuria (15 a 300 $\mu\text{g} / \text{min}$, o 30-300 $\text{mg} / \text{día}$) es en la actualidad uno de los mejores marcadores de nefropatía incipiente.

Proteinuria:

Definición conceptual: La presencia de proteinuria es un indicador de la gravedad de la lesión renal.

Clasificación de la variable: cuantitativa.

Indicador: mg/ dl

Valores: 0-8 mg/ dl en una prueba de 24 horas menor a 150 mg/ 24 h

Descripción operativa del estudio

Previa autorización del protocolo por el Comité Local de Ética e Investigación se identificaron 26 pacientes que reunieron los criterios de inclusión en los consultorios de atención de los Médicos Familiares de la Unidad de Medicina Familiar No.80 del IMSS en Morelia, Michoacán, turnos matutino y vespertino, además de los pacientes identificados en el módulo de PREVENIMSS.

Se citó a los pacientes para darles a conocer el protocolo de estudio, se les solicitó la firma del consentimiento informado, una vez hecho esto se realizaron las siguientes evaluaciones:

1.- **Historia Clínica completa.** Anexo 1.

2.- La **exploración física** incluyó:

- Toma de presión arterial con baumanómetro de mercurio previamente calibrado. Se sentó al paciente relajado, tranquilo y en un ambiente adecuado, por lo menos cinco minutos, sin haber ingerido bebidas conteniendo cafeína, no haber fumado en los treinta minutos previos al estudio. Con su brazo extendido y apoyado, en línea en medio del esternón, se enrolló correctamente hasta la marca del rango de circunferencia permitida el brazalete y se colocó en manómetro, posteriormente se palpó el pulso humeral en la fosa antecubital del brazo izquierdo, se infló rápidamente el brazalete a 20 mmHg, por arriba del punto en donde el pulso humeral desaparece y se desinfló el brazalete y se anotó la presión a la cual el pulso re aparece: aproximándose a la presión sistólica. Se reinfló el brazalete a 20 mmHg, por arriba de donde desapareció el pulso humeral, usando una mano, el estetoscopio se colocó sobre la piel en el lugar de la arterial humeral evitando colocarlo entre la piel y el brazalete, enseguida se desinfló despacio el brazalete a 2-3 mmHg por segundo, escuchando los sonidos de Korotkoff. Cuando los sonidos desaparecieron rápidamente, desinflatamos completamente el brazalete y repetimos la medición de la presión.

- Evaluación de la composición corporal. Se evaluó mediante impedanciometría, la cual se realizó a las 7:00 h, previo ayuno de 8 hrs, utilizando un impedanciómetro marca TANITA (TBF-215). Se calibró el aparato para cada paciente, se introdujeron los datos de la edad, sexo y modos de atleta, se le dijo al paciente que se quitará toda su ropa dejándolo con bata clínica, pies descalzos y subiéndolo a la plataforma con postura erguida de frente a la varilla de la altura, con los brazos a los lados, los datos se imprimieron inmediatamente de forma automática obteniéndose talla, índice de masa corporal, masa grasa en kilogramos, masa grasa en porcentaje, masa magra en kilogramos y agua total en kilogramos y los límites convenientes de forma automática.

3.- Para la toma de muestras sanguíneas se citaron a los pacientes a las 7:00 h con previo ayuno de 12 h, se tomaron muestras de sangre venosa con la técnica recomendada, se obtuvieron 26 ml de sangre para la realización de las siguientes pruebas:

Biometría hemática

- ✚ Se recabaron 7.0 ml de sangre en un tubo *BD Vacutainer® Serum* para la *biometría hemática* mediante método automatizado.

Química sanguínea

- ✚ Glucosa, urea, creatinina, colesterol y triglicéridos se realizó a partir de una muestra de 4.0 ml en un tubo *BD Vacutainer® K2 EDTA 7.2mg*, con anticoagulante EDTA 7.2 mg. Realizándose por método automatizado.⁽⁸⁶⁾

Examen general de orina

- ✚ Se realizó mediante análisis físico, químico y microscópico con una muestra de 10 ml. Enviándose a laboratorio especializado un tubo para PCR de Eppendorf con 1.5 ml de orina.

Para medir la hemoglobina glucosilada, insulina y los marcadores de estrés oxidativo se depositó la muestra en dos tubos de ensaye, 5.0 ml en el *BD Vacutainer® SST™* con activador coagulante y gel para la separación del suero, con recubierta en su interior por silicona, 10.0 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.

Estudios especiales para determinar el control metabólico

Hemoglobina glucosilada (HbA1c)

- ✚ La determinación de hemoglobina glucosilada estuvo basada en el uso del método de aglutinación de látex y anticuerpos monoclonales de acuerdo a los lineamientos de la DDCT (Diabetes Control and Complications Trial) y el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), donde se establece que el control de la glucemia (medida usando A1c) y el desarrollo de complicaciones de largo plazo se encuentran relacionadas tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como diabetes tipo 2. ^(87,88,89)

Insulina

- ✚ Se realizó mediante el método inmunoenzimático, ELISA.
- ✚ Para el cálculo del índice de HOMA para estimar la resistencia a la insulina. La determinación cuantitativa en suero bajo el principio de inmunoensayo. Los límites de detección son iguales ó menores de 0.5 μ U/ml (3 μ mol/L)
- ✚ **HOMA-IR:** (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance). ^(90,91,92,93)

Marcadores de estrés oxidativo

Dienos conjugados

- ✚ La determinación de dienos conjugados se llevo al cabo sobre los productos de la precipitación de lipoproteínas de baja densidad (LDL). De una muestra conteniendo 1 mililitro de suero se adicionaron 7 ml de solución de heparina (50,000 UI/l) en amortiguador de citrato-acetato 0.064 M pH 5.0. Luego de agitación intensa con vortex, las muestras se sedimentaron por centrifugación a 4500 rpm por espacio de 15 minutos. El precipitado se resuspendió en PBS. La fracción lipídica de una alícuota de 100 microlitros de LDL se extrajo utilizando la técnica de Folch. La fase orgánica se desecó en atmósfera de nitrógeno y el residuo seco se resuspendió en ciclohexano. Las muestras se leyeron a 234 nm y los cálculos se realizaron utilizando un coeficiente de extinción molar de $2.95 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Los resultados se expresan en micromoles por litro. ^(94.95.96)

Grupos carbonilos

- ✚ 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 de 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 375 nm y utilizando un coeficiente de extinción molar de $22,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Muestras

pareadas sin la adición de DTNB se 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 reportan en nmol de carbonilos por mg de proteína. ^(97,98,99)

Potencial Antioxidante (PAO)

✚ 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. La muestra de suero con una capacidad reductora específica puede reducir al cobre de su estado Cu^{++} al Cu^{+} , y formar un complejo colorido con betacouproina, con un rango de absorción máximo entre 480 y 490 nm. 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 rebasaron los 15 días de almacenamiento a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y estuvieron siempre libres de partículas insolubles. Una vez puestas a temperatura ambiente muestras y estándares fueron diluidas hasta un rango aproximado de entre 1.5 y 100 μM de equivalentes de estándar. El resultado se reporta entonces en equivalentes de ácido úrico. ^(100,101)

Estas evaluaciones se realizaron en la muestra basal, tres meses y nueve meses.

Una vez tomadas las muestras basales y evaluados los resultados se inicio la terapia adyuvante con 100 mg de piridoxina cada 24 h después del desayuno, dosis única.

La metformina se indicó de acuerdo a los requerimientos de cada paciente que iban de 425 mg a 1,700 mg fraccionado en dos a tres tomas.

SEGUIMIENTO CLÍNICO

Se citaron a los pacientes de forma mensual ó a solicitud del paciente, la evaluación consistió en la sintomatología actual, toma de presión arterial, peso, cintura, cadera, análisis de composición corporal, índice de masa corporal, masa grasa en kilogramos, masa grasa en %, masa magra en kilogramos , agua total. Ante síntomas sugestivos de descontrol metabólico, se solicitó glucosa central y se ajustó el tratamiento médico de acuerdo a niveles séricos de glucosa.

En caso de que el paciente haya requerido agregar nuevo fármaco para el control de sus niveles de glucosa se excluyó del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresan en promedio \pm desviación estándar. Se realizó un análisis con t de Student de muestra relacionadas para la comparación entre el grupo.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS).

Se consideró significancia con una $P < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto está diseñado de acuerdo a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos estipulados en la Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial así como en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México. 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 deberán firmar 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 un total de 31 pacientes. Se eliminaron 5, todos por retiro voluntario. Los 26 restantes se incluyeron en el análisis, 18 mujeres y 8 hombres, con tiempo de evolución de 1.85 ± 1.4 , mínimo de un año, máximo 7 años de realizado el diagnóstico.

En la figura 1 se presenta el histograma de frecuencias por edades. Se han calculado la media, N (número de datos) y desviación típica. Según los test de normalidad, la variable se ajusta a la distribución normal.

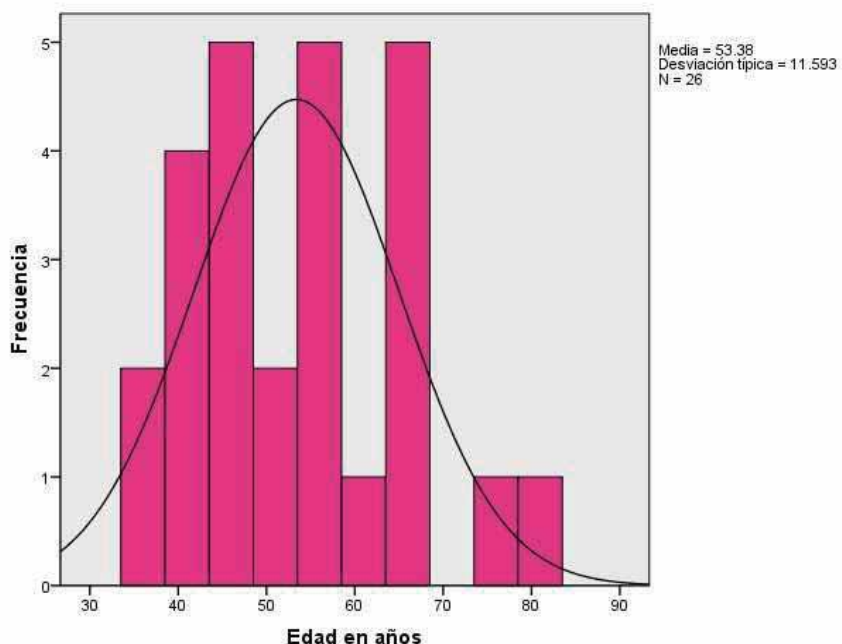


Figura 1. Histograma de frecuencias de la variable por edad de la muestra estudiada.

El estado civil de los pacientes fué mayor en los casados con un 76%, el 15.4% de los pacientes eran solteros y sólo el 7.7% eran viudos, como lo observamos en la Figura 2.

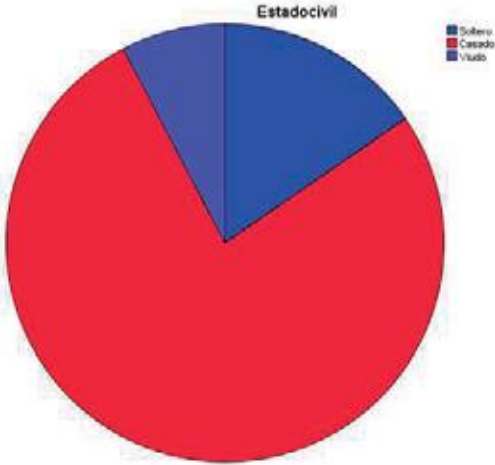


Figura 2. Estado civil de los pacientes de la muestra poblacional.

En cuanto a la escolaridad de los pacientes, observamos en la figura 3 que predominó el 46.2% los que tenían primaria, 11.5% profesional, 34.6% secundaria y un 7.7% contaron con preparatoria.



Figura 3. Escolaridad de los pacientes de la muestra poblacional.

Por ocupación, el 65.4% cuenta con un trabajo remunerado y un 34.6% se dedica al hogar, como se muestra en la figura 4.

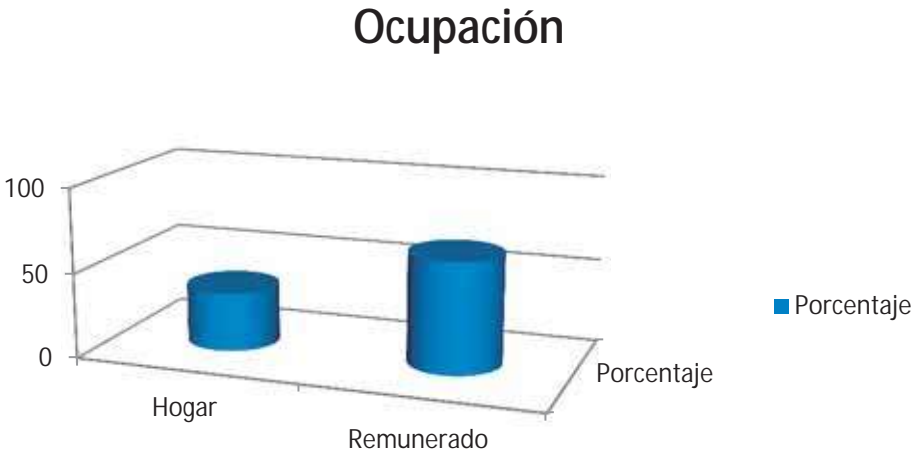


Figura 4. Ocupación de los pacientes de la muestra poblacional.

Todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico antidiabético solo con metformina con una dosis promedio de 1013.46 ± 91.53 mg con un mínimo de 425 mg y máximo de 1700 mg.

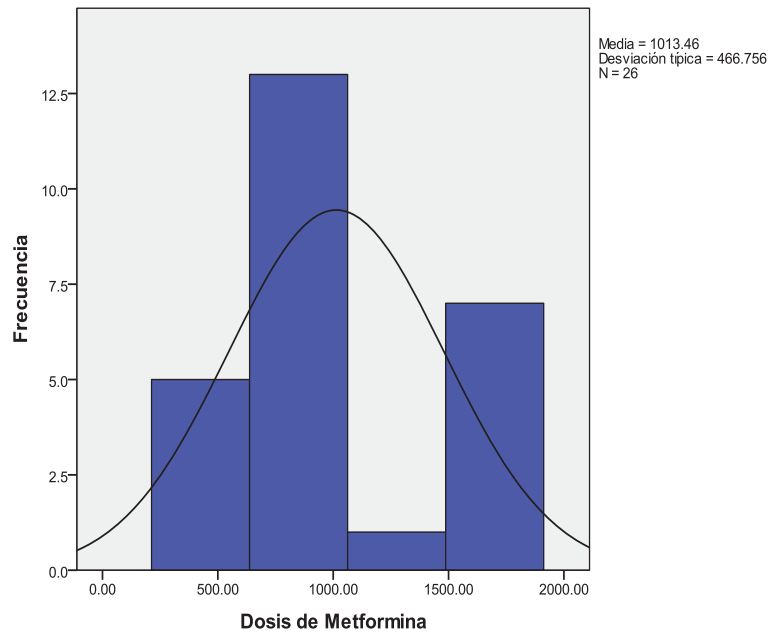


Figura 5. Histograma de la dosis administrada a la muestra poblacional al inicio del estudio.

En la tabla I se describe la distribución percentilar de las variables somatométricas de la población con diabetes tipo 2 tratados con piridoxina y metformina.

Se destaca que derivado de los resultados en la percentil 10, los pacientes mostraron un IMC de 25.14, se observó que el 90% de la población tienen sobrepeso y a partir de la percentil 50 con un IMC de 29.15 se observó que el 50% tiene obesidad.

La presión arterial sistólica se encontró límite superior normal, el 50% de los pacientes en la percentil 50 con una media de 127.50 y en la percentil 75, el 25% de los pacientes presentó descontrol de las cifra tensional. La caracterización clínica de los pacientes al inicio del estudio se muestra en la Tabla I.

Tabla I. Distribución percentilar de las características somatométricas y presión arterial de la población al inicio del estudio.

Variables Clínicas	Mín.	Máx.	Media \pm E.E	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90
Talla (cm)	1.46	1.76	1.56 \pm 2.43	1.46	1.48	1.56	1.64	1.67
Peso (kg)	59.1	102.6	75.24 \pm 2.43	59.83	63.20	74.95	84.62	94.80
Cintura(cm)	85	121	99.92 \pm 1.85	88.70	93.00	98.00	107.25	114.60
Cadera(cm)	85	129	103.77 \pm 0.23	89.80	96.50	101.00	109.25	123.80
IMC	23.7	43.8	30.68 \pm 1.00	25.14	26.97	29.15	33.85	37.99
Mg%	14.1	49.9	35.62 \pm 1.69	24.29	28.40	36.05	43.00	46.36
MG kg	12.2	43.5	26.80 \pm 1.77	15.92	20.47	23.20	33.70	41.50
MM kg	37.9	74.3	48.05 \pm 1.67	39.38	41.97	45.90	52.05	62.14
Agua T.	27.7	54.4	35.18 \pm 1.22	28.80	30.70	33.60	38.12	45.48
PAS	100	170	128.08 \pm 3.31	110.00	117.50	127.50	140.00	153.00
PAD	70	105	84.04 \pm 1.66	70.00	80.00	80.00	90.00	91.50

En la Tabla II se muestra las características bioquímicas y de control metabólico de la población al inicio del estudio, en el cual se observó que sólo el 10% de la población tuvo niveles óptimos en la percentil 10 con 101.70, en lo que se refiere al colesterol sólo el 75% de la población tuvo cifras dentro de parámetros óptimos, al igual que los triglicéridos en la percentil 25. La HbA1c sólo el 10% de la población presentó niveles dentro de lo normal en la percentil 10.

Tabla II. Distribución percentilar de las variables bioquímicas que representan el control metabólico de los pacientes al inicio del estudio.

Variab Bioquím.	Mín.	Máx.	Media ±	E.E	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90
Glucosa(mg/dl)	100	321	129.73 ±	8.53	101.70	107.00	117.50	134.50	166.60
CT (mg/dl)	143	251	200.54 ±	5.96	156.50	168.75	207.50	226.25	235.70
TGC(mg/dl)	69	517	186.19 ±	19.93	87.70	97.75	169.50	242.25	310.60
Hb1Ac %	5.5	8.3	6.51 ±	0.12	5.57	6.15	6.45	6.90	7.46

En la Tabla III se muestra las variables bioquímicas que valoraron la función renal al inicio del estudio, en donde los parámetros se encontraron dentro parámetros normales.

Tabla III. Distribución percentilar de las variables que representan la función renal del grupo intervenido al inicio del estudio.

Variables Bioquím.	Mín.	Máx.	Media ± E.E	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90
Urea(mg/dl)	16	42	27.20 ± 1.76	17.20	22.00	27.00	32.00	37.20
Cr.Orina mg/dl	15	143	65.37 ± 6.98	24.42	34.30	63.10	84.95	121.40
Cr.sérica (mg/dl)	.6	1.1	0.77 ± 0.03	0.60	0.60	0.80	0.90	1.00
Dep.Creat(ml/min)	.16	1.04	0.33 ± 0.03	0.17	0.20	0.26	0.43	0.57
MicroAlb(mg/gr)	4	52	12.73 ± 2.14	4.70	6.75	8.50	17.00	27.90
Proteínas(gr/dl)	5.41	10.53	7.19 ± 0.23	5.73	6.31	6.96	7.95	8.75

En la tabla IV. Se observó las variables que representan la capacidad antioxidante en la población al inicio del estudio, observamos que las cifras se encuentran dentro de parámetros normales en todas las percentiles (grupo carbonilo 0.4-1.00 µm/L, Potencial antioxidante 0.1-1.0 eq.a.u).

Tabla IV. Distribución percentilar de los marcadores de estrés oxidativo de la muestra poblacional al inicio del estudio.

Variables Bioquím.	Mín.	Máx.	$\bar{X} \pm E.E$	Pc 10	Pc 25	Pc 50	Pc 75	Pc 90
Dienos conjugados(µm/L)	0.16	1.04	0.33 ± 0.03	0.17	0.20	0.26	0.43	0.57
PAO(eq.a.u)	0.27	0.90	0.60 ± 0.03	0.42	0.44	0.60	0.76	0.82
Carbonilos (µmol/mg)	0.17	0.20	0.33 ± 0.03	0.17	0.20	0.26	0.43	0.57

Cambios somatométricos, bioquímicos y marcadores de estrés oxidativo de la población al inicio y al final del estudio, en un período de 3 meses.

En la Tabla V al analizar los principales indicadores de impacto de las variables somatométricas, se observó un decremento en la medición de la cintura a los 3 meses, ya que el valor promedio de cintura fué de 99.92 ± 1.85 al inicio y a los 3 meses de 97.81 ± 1.85 , como se pudo observar hay una diferencia de cintura de 2.11 ± 0.00 cm, esta diferencia de promedios se traduce en una magnitud de efecto de 0.4 con categoría pequeña a mediana ($t = 2.31$, $gl:25$ sig: 0.029).

La masa grasa en % con una diferencia de 1.38 ± 0.06 y con una magnitud de efecto de 0.5 categoría mediana ($t=-2.58$, $gl=25$ sig:0.016). En la masa grasa en kilogramos también se mostró una diferencia de 1.37 ± 0.13 con una magnitud de efecto de 0.5 categoría mediana ($t=-2.5$, $gl=25$ sig:0.017). La masa magra en kilogramos se pudo observar que hay una diferencia de 1.87 ± 0.35 que corresponde a una magnitud de efecto de 0.4 categoría pequeña a mediana ($t =2.52,gl= 25$ sig:0.018). En Agua total se observó una diferencia de 1.07 ± 0.25 con una magnitud de efecto 0.5 categoría mediana ($t=2.62,gl=25$ sig:0.015)

Tabla V. Cambio en los indicadores clínicos desde el ingreso hasta los 3 meses de seguimiento.

Variables	Basal	3 meses	95% IC		t	P Valor
			Inf.	Sup.		
Clinicas	$X \pm E.E$	$X \pm E.E$	Inf.	Sup.		
Peso kg	75.24 ± 2.43	74.73 ± 2.37	-0.20	1.23	1.46	0.157
Cintura cm	99.92 ± 1.85	97.81 ± 1.85	0.23	4.00	2.31	<u>0.029</u>*
Cadera cm	103.77 ± 2.23	104.50 ± 2.15	-2.47	1.01	-0.86	0.396
IMC	30.68 ± 1.00	30.71 ± 1.04	-0.35	0.29	-0.19	0.846
MG%	35.62 ± 1.69	37.00 ± 1.60	-2.47	-0.28	-2.58	<u>0.016</u>*
MG kg	26.80 ± 1.77	28.17 ± 1.90	-2.48	-0.26	-2.52	<u>0.017</u>*
MMkg	48.05 ± 1.67	46.63 ± 1.32	0.26	2.59	2.62	<u>0.018</u>*
AT	35.18 ± 1.22	34.11 ± 0.97	0.22	1.89	0.89	<u>0.015</u>*
PAS	128.08 ± 3.31	125.50 ± 2.13	-3.35	8.50	1.61	0.379
PAD	83.04 ± 1.66	80.50 ± 1.47	-0.69	5.77	1.78	0.118

La tabla VI muestra el impacto en los parámetros bioquímicos. La única variable que presentó cambio es la HbA1c, se puede observar un descenso en los valores de la media de la segunda medición, de 0.16%. Al aplicar la prueba de comparación de medias t de Student, se encontró diferencia significativa entre ambas mediciones (p=0.023).

Con una magnitud de efecto de: 0.4 categoría de pequeña a mediana (t=2.43, gl 25, sig:0.023).

En las demás variables aunque hubo una disminución en los parámetros la diferencia de las medias fue mínima que la puede explicar la variabilidad natural y con magnitud de efecto mínimo, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla VI. Cambio en los indicadores bioquímicos desde el ingreso hasta los 3 meses de seguimiento.

Variables Bioquim.	Basal $X \pm E.E$	3 meses $X \pm E.E$	95% IC		t	Valor P
			Inf.	Sup		
Glucosa(mg/dl)	129.73± 8.53	114.58 ± 3.56	-3	33.93	1.662	0.109
HbA1c %	6.51 ± 0.12	6.35 ± 0.11	0.02	0.28	2.430	<u>0.023</u> *
Insulina(μU/mL)	6.60 ± 1.39	5.82 ± 1.24	-1.38	2.93	0.740	0.467
HOMA(μU/mL)x(mg/dl)	2.14 ± 0.46	1.59 ± 0.34	-0.22	1.32	1.456	0.158
Colesterol (mg/dl)	200.54± 5.96	196.42 ± 5.44	-5.0	13.51	0.902	0.376
Triglicéridos(mg/dl)	186.19±19.93	186.35 ±17.69	-32.06	31.76	-1.010	0.992

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

En la Tabla VII, vemos el efecto del tratamiento sobre la función renal, al inicio y 3 meses de tratamiento.

Se observó el efecto del tratamiento en el paciente diabético sobre la función renal. Hubo una disminución en los parámetros, la diferencia de las medias fue mínima que la puede explicar la variabilidad natural y con magnitud de efecto mínimo. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla VII. Cambio en los indicadores bioquímicos que valoran la función renal desde el ingreso hasta los 3 meses de seguimiento.

Variables Bioquímicas	Basal	3 meses	95% I.C.		t	Valor P
			Inf.	Sup.		
Urea (mg/dl)	26.94 ± 1.54	27.78 ± 1.74	-3.37	1.71	-0.691	0.499
Cr sérica(mg/dl)	0.77 ± 0.03	0.75 ± 0.03	-0.03	0.07	0.723	0.477
Cr orina(mg/dl)	86.14 ± 11.78	67.86 ± 7.15	-4.93	41.50	1.622	0.117
Dep. creat ml/min	109.49 ± 7.02	112.3 ± 7.13	-10.71	4.91	-0.764	0.452
Proteínas(gr/dl)	7.19 ± 0.23	6.19 ± 0.53	-0.14	2.14	1.806	0.083
Albumina(mg/gr)	9.62 ± 2.00	6.41 ± 0.52	-0.82	7.25	1.638	0.114

En la Tabla VIII, observamos los cambios en los parámetros para valorar el Potencial antioxidante que tiene la piridoxina en el paciente con diabetes tipo 2, en donde observamos que:

En dienos conjugados hay una modificación de 0.33 ± 0.04 $\mu\text{moles/L}$ y final de 0.19 ± 0.01 con una diferencia de medias de 0.14 ± 0.03 $\mu\text{moles/L}$ con una magnitud de efecto de: 0.7 categoría mediana a grande. ($t= 3.93$, $gl= 25$, $sig: .001$)

Los carbonilos con un valor promedio inicial de 1.63 ± 0.17 nmol/mg de proteína y final de 1.05 ± 0.15 nmol/mg de proteína, con una diferencia de 0.13 ± 0.2 nmol/mg de proteína, con una magnitud de efecto de 10.8 categoría grande ($t= 4.32$, $gl= 9$ $sig: 0.002$).

Tabla VIII. Cambio en los marcadores de estrés oxidativo desde el ingreso hasta los 3 meses de seguimiento.

Variables Bioquim.	Basal	3 meses	95% IC		t	Sig.
	$X \pm E.E$	$X \pm E.E$	Inf.	Sup.		
Dienos conjugados($\mu\text{mol/L}$)	0.33 ± 0.03	0.19 ± 0.01	0.06	0.20	3.931	<u>0.001</u>*
Carbonilos(nmol/mg)	1.63 ± 0.17	1.05 ± 0.15	0.27	0.88	4.320	<u>0.002</u>*
PAO(eq.a.u)	0.60 ± 0.03	0.69 ± 0.02	-0.18	0.01	-1.839	0.078

* Cifra estadísticamente significativa ($P < 0.05$)

DISCUSIÓN

La elevada prevalencia de obesidad en nuestro país, especialmente en las poblaciones de bajo nivel socioeconómico y educacional, representa un serio problema de salud pública, debido a su asociación con la Diabetes, que a su vez generan un alto impacto en morbilidad y costos en salud.

La intervención oportuna en el progreso de la diabetes es importante para evitar las complicaciones ya que es benéfico tanto para los pacientes como para la disminución de costo del tratamiento que ésta implica.

Existen varias investigaciones con terapias farmacológicas para el retardo de éstas complicaciones.

El presente estudio demostró el efecto de la piridoxina en el paciente diabético tratado con metformina. Se observaron cambios en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) la cual se redujo teniendo una magnitud de efecto categorizado como mediano. Debido a la disminución de niveles de HbA1c, los resultados indican que la piridoxina podría actuar sobre la reacción de Maillard evitando la formación de Bases de Schiff.

Este descenso podría originar una disminución de las complicaciones de la enfermedad, responsables del aumento de la morbilidad en estos pacientes, y reducir los costos de atención en esta población.

La disminución de los dienos conjugados y grupos carbonilos nos indica que el tratamiento utilizado demostró un efecto sobre peroxidación de lípidos, y que el paciente mejoró su estado metabólico, mejorando las variables clínicas. Al mismo tiempo se pudo observar una disminución de la cintura y de la masa magra. Aunque se observó un incremento en el porcentaje de la masa grasa,, esto pudiera ser resultado de la movilización de tejido adiposo , es decir una redistribución de adipocitos, con disminución del agua total, debe tenerse en cuenta el efecto que pueda tener la impedancia.

El efecto en el factor metabólico demostró, sin elevar dosis de metformina. Lo anterior se interpreta como parte de los efectos que podría derivar del bloqueo de formación de AGEs en general y de los componentes de Amadori en particular. En nuestro estudio los grupos carbonilos y dienos conjugados que son biomarcadores de daño oxidativo, disminuyeron significativamente lo que se traduce en una disminución del estrés oxidativo en el que se encuentra el paciente diabético.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con diabetes tipo 2 con terapia suplementada con piridoxina, presentaron disminución en la cintura, masa magra, una redistribución de la masa grasa, mejorando el perfil clínico de los pacientes.
2. La terapia suplementada con piridoxina en el paciente diabético con metformina disminuyó la hemoglobina glucosilada, los dienos conjugados, los grupos carbonilos.
3. Éstos resultados apoyan el uso de de terapia adyuvante con piridoxina en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 tratados sólo con metformina para mejorar el estado metabólico del paciente.
4. En acuerdo con la hipótesis del presente trabajo, el tratamiento con piridoxina reduce los niveles de hemoglobina glucosilada, lo que posiblemente represente un bloqueo de alguna de las rutas alternas de la reacción de Maillard. Del mismo modo la terapia utilizada modificó positivamente los marcadores de estrés oxidativo. El resultado final: una mejora en el control metabólico de los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina.

SUGERENCIAS

- I. Indicar el uso de piridoxina en pacientes con diabetes tipo 2 a los tomadores de decisiones del primer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social.

- II. Sugerimos la prescripción de piridoxina en el paciente con diabetes tipo 2 como terapia suplementada a la metformina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*.2007;24:451-463
2. 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*.1993; 329(14):977-986
3. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective diabetes Study. *Diabetes Care*.2002;25(1):S28- S32
4. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of diabetes control and complications Trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications (DDCT/EDIC) study. *Diabetes*.2006;55:3556-3565
5. Booth AA, Khalifah RG, Tood P, Hudson B. In vitro kinetic studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGERs). *The Journal of Biological Chemistry*.1997;272(9):5430-5437
6. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006; 29(6):1420-1432
7. González FL, Castello PR, Gagliardino JJ, Rossi JP. La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. *Ciencia al Día Internacional*.2000;3(2):1-17
8. Nagaraj RH, Shipanova IN, Faust FM. Protein cross-linking by the Maillard reaction. Isolation, characterization, and in vivo detection of a lysine-lysine cross-link derived from methylglyoxal. *J Biol Chem*.1996;271(32):19338-19345
9. Glomb MA, Monnier VM. Mechanism of Protein Modification by glyoxal and glycolaldehyde, reactive intermediates of the Maillard Reaction. *The Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(17):10017-10026

10. Makita Z, Vlassara H, Cerami A, Bucala R. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. *J Biochem Mol Biol.*1992; 267(8):5133-5138
11. Krapfenbauer K, Birnbacher R, Vierhapperkner H, Herkner K, Kampel D, Lubec G. Glycooxidation, and protein and DNA oxidation in patients with diabetes mellitus. *Clinical Science.*1998:331-337
12. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and clinical practice.*2010; 87:4-14
13. Córdoba JA, Barriguete JA, Lara A, Barquera S, Peralta MR, Hernández M et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública de México.*2008; 50(5):419-427
14. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 24:s33-s43 2001
15. Hernández SC, Wood TL, Leroith D. Development and Tissue-Specific Sulfonylurea Receptor Gene Expression. *Endocrinology.* 1997;138(2):705-711
16. Guigas B, Detaille D, Chauvin C, Batandier C, Oliveira F, Fontaine E, Leverve X. Metformin inhibits mitochondrial permeability transition and cell death: a pharmacological in vitro study. *Bioche J.*2004;382:877-884
17. Zhang L, He H, Balschi 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
18. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor κ B Activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Hypertension.*2006;47:1183-1188
19. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Melody JF et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal Clinical Investigation.*2001;108(8):1167-1174

20. Gallo A, Ceolotto G, Pinton P, Lori E, Murphy E, Rutter GA et al. Metformina prevents glucose-induced protein kinase C- β 2 activation in human umbilical vein endothelial cells through an antioxidant mechanism. *Diabetes*. 2005; 54:1123-1131
21. Cárdenas E, Muñoz MJ, Honorato J. Rosiglitazona. *Rev. Med. Univ. Navarra*. 2002; 46:45-52
22. Jiménez SH, Salinas CA, Gómez FJ. Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2002; 10(2):69-76
23. González EO, Perez MC, Gumpert SA. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes Mellitus tipo 2. *Inf. Ter. Sis. Nac. Salud*. 2008; 32:1-16
24. Calle AL, Charro AL. Acarbosa y diabetes Mellitus. Implicaciones prácticas. *An Med. Interna*. 2001; 18:231-233
25. González ES, Ergueta PM, Fernández IM, Hinojosa MC, Zurro IM, Zurro JH. Modificación de los parámetros metabólicos y microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con Acarbosa. *An. Med. Interna*. 2001; 18(5):234-236
26. Inzuchi SE. Oral Antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *American Medical Association*. 2002; 287(3):360-372
27. Menéndez E, Lafita FJ, Artola SM, Millán JN, Alonso AG, Puig MD et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Aten. Prim*. 2011. doi 10.1016/j.aprim.2010.07.012
28. Aschner P, Kipnes MS, Lucenford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams HDE, et al. Effect of the dipeptyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(12):2632-2637
29. Comisión de evaluación de medicamentos. Sitagliptina. Diabetes Mellitus tipo 2. Modelo de informe de evaluación. 2008
30. Bethel MA, Feinglos MN. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. *JABFP*. 2005; 18(3):199-204

31. Simó R, Hernández C. Tratamiento de la diabetes Mellitus: objetivos generales y manejo en la práctica clínica. *Rev. Esp Cardiol.*2002;55(8):845-860
32. Shetz M. Molecular Understanding of hypoglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA.*2002;288(20):2579-2588
33. Halliwell B. Oxygen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. *Annals of the Rheumatic Diseases.*1995;54:505-510
34. Hipkiss AR, Browson C. A possible new role for the anti-ageing peptide carnosina. *CMLS.*2000;57:747-753
35. Acosta GA, Frías MG, Reyes MM, Vargas VH, Suárez JA. Radicales libres y mecanismos de daño tisular en la diabetes Mellitus. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.*2011;54(3):46-53
36. Hipkinss AR, Brownson C, Bertani MF, Ruiz E, Ferro A. Reaction of carnosina with aged proteins. *Ann. N:Y: Acad. Sci.*2002;959:285-294
37. Soulis T, Cooper ME, Vranes D, Bucala R, Jerums G. Effects of aminoguanidine in preventing experimental diabetic nephropathy are related to the duration of treatment. *Kidney International.*1996;50:627-634
38. Cruz JH, Licea ME. Non-enzymatic glycosilation and chronic complications of diabetes mellitus. *Revista Cubana de Endocrinología.*2010;21(2):223-255
39. Forbes JM, Soulis T, Thallas V, Panagiotopoulos S, Long DM, Vasan S et al. Renoprotective effects of a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetología.* 2001;44:108-114
40. Kamiya NM, Kamiya H, Methylglyoxal , an endogenous aldehyde, crosslinks DNA polymerase and the substrate DNA. *Nucleic. Acids Research.*2001; 29(16):3433-3438
41. Thornalley PJ. The glyoxalase system :new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. *Cioche. J.*1990;269:1-11
42. Brach MA, de Vos S, Gruss HJ, Herrmann F. Prolongation of survival of human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is caused by inhibition of programmed cell death. *Blood.* 1992;80(11):2920-2924

43. Nagaraj RH, Shipanova IN, Faust FM. Protein cross-linking by the Maillard reaction. Isolation, characterization, and in vivo detection of a lysine-lysine cross-link derived from methylglyoxal. *J Biol Chem.*1996;271(32):19338-19345
44. Onorato JM, Jenkins AJ, Thorpe SR, Baynes JW. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation reactions, also inhibits advanced lipoxidation reactions. *The Journal of Biological Chemistry.*2000; 275(28):21177-21184
45. Nagaraj RH, Sell DR, Prabhakaram M, Ortwerth BJ, Monnier VM. High correlation between pentosidine protein crosslinks and pigmentation implicates ascorbate oxidation in human lens senescence and cataractogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*1991;88:10257-10261
46. Ho E, Chen G, Bray TM. Supplementation of N-acetylcysteine inhibits NF κ B activation and protects against alloxan-induced diabetes in CD-1 mice. *The FASEB Journal.*1999;13:1845-1854
47. Méndez JD. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes Mellitus. *Gac. Méd. Méx.*2003;139(1):49-55
48. Goldin A, Beckman J, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006;114:597-605
49. Stitt A, Gardiner TA, Anderson NL, Canning P, Frizzell N, Duffy N et al. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes.*2002;51:2826-2832
50. Kashiwagi A. Complications of diabetes mellitus and oxidative stress. *JMAJ.* 2001;44(12):521-528
51. Ceriello A, Mercuri F, Quaglicaro L, Assaloni R, Tonutti L, Taboga C. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetología.*2001;44:834-838
52. Baynes J, Thorpe S. Role of oxidative stress in diabetic complications. *Diabetes.*1999;48:1-9
53. Hunt J, Dean R, Wolff S. Hydroxyl radical production and autoxidative Glycosylation. *Biochem. J.*1998;256:205-212

54. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M, Chiba M, Hirai A, Toyota T. Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications. *Daibetología*.1999;42:995-998
55. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Crescentini A, Lizzio S, Russo A et al. Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*.1998; 21(9):1529-1533
56. Ting WH, Yu LT, Kai SL, Kuei JH, Hsiun BC. Effects of diabetes duration and glycemic control on free radicals in children with type 1 Diabetes Mellitus. *Annals of Clinical Laboratory Science*.2006;36(2):174-178.
57. Obrosova I, Van CH, Fatthallah L, Cao X, Greene D, Stevens MJ. An aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function,metabolism, and antioxidative defense. *The FASEB Journal*. 2002;16:123-125
58. Vucic M, Gavella M, Bozikov V,Aschcroft SJ, Rocic B. Superoxide dismutase activity in lymphocytes and polymorphonuclear celss of diabetic patients. *Eur J Clin Chem Biochem*.1997;35(7):517-521
59. Vijayalingam S, Parthiban A, Shanmugasundaram KR, Mohan V. Abnormal Antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*.2006;13:715-719
60. Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram K et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clinical Science*.1996; 90:255-260
61. Chausmer A. Zinc. Insulin and diabetes.*Journal of the American College Nutrition*.1998;17(2):109-115
62. Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M et al. Mechanisms Underlying endotelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation Research*. 2001;88:e14-e22
63. Okada M, Shibuya M, Yamamoto E, Murakami Y. Effect of diabetes on vitamin B6 requirement in experimental animals. *Diabetes Obes. Metab*.1999;1:221-225

64. Chiang EP, Selhub J, Bagley PJ, Dallai G, Roubenoff R. Pyridoxine supplementation corrects vitamin B6 deficiency but does not improve inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7(6):R1404-R1409
65. Shen J, Lai CQ, Mattei J, Orrdovas JM, Tucker KL. Association of Vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:337-342
66. Selhub J. Homocysteine Metabolism. *Annu. Rev. Nutr*. 1999;19:217-246
67. Aasheim ET, Hofso D, Hjelmessaeth J, Birkeland KI, Bohmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87:362-369
68. Suchil K, Lim J, Lim G. Pyridoxine and pyridoxamine inhibits superoxide radicals and prevents lipid peroxidation, protein Glycosylation, and (Na⁺ + K⁺)⁻ ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes. *Free Radical Biology & Medicine*. 2001;30(3):232-237
69. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress and antioxidants: A review. *J Biochem. Molecular Toxicology*. 2003;17(1):24-38
70. Choi EY, Cho YO. Effect of vitamin B6 deficiency on antioxidative status in rats with exercise-induced oxidative stress. *Nutrition Research and Practice*. 2009; 3(3):208-211
71. Mooney S, Leuendorf J, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B6: A long known of surprising complexity. *Molecules*. 2009;14:329-351
72. Lai CQ, Tucker KL, Parnell LD, Adiconis X, García B, Griffith J et al. PPARGC1A Variation Associated with DNA damage, diabetes, and cardiovascular diseases. The Boston Puerto Rican Health Study. *Diabetes*. 2006;57:809-816
73. Soo CS, Sool BM, Soo KP, Yeon SK, Jin SP, Hee MC, Kyu HL. Serum 8-Hydroxy-guanine levels are increased in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24(4):733-737

74. Spinneker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzik K, González M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences-an overview. *Nutr. Hosp.* 2007; 22(1):7-24
75. Finkelstein JD, Chalmers FT. Pyridoxine effects on cystathionine synthase in rat liver. *J Nutr.* 1970;100:467-9
76. Takeuchi F, Izuta S, Tsubouchi R, Shibata Y. Glutathione levels and related enzyme activities in vitamin B-6 deficient rats fed a high methionine and low cysteine diet. *Am J Clin Nutr.* 1991:1366-1373
77. Davis SR, Quinlivan EP, Stacpoole P, Gregory III JF. Plasma Glutathione and cystathionine concentrations are elevated but cysteine flux is unchanged by dietary vitamin B-6 restriction in young men and women. *Am J Clin Nutr.* 2005;373-378
78. Chiang EP, Selhub J, Bagley PJ, Dallal G, Roubenoff R. Pyridoxine supplementation corrects vitamin B6 deficiency but does not improve inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1404-11.
79. Friso S, Girelli D, Martinelli N, Olivieri O, Lotto V, Bozzini C et al. Low plasma vitamin B-6 concentrations and modulation of coronary artery disease risk. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:992-8
80. Chiang EP, Smith DE, Selhub J, Dallal G, Cheng YW, Roubenoff R. Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6. *Arthritis Research & Therapy.* 2005;7(6):R1254-R1262
81. Nagaraj RH, Sarkar P, Mally A et. Al. Effect of pyridoxamine on chemical modification of proteins by carbonyls in diabetic rats: characterization of a major product from the reaction of pyridoxamine and methylglyoxal. *Archives of biochemistry and biophysics.* 2002:110-119
82. Nakamura S, Li H, Adijiang A, Pischetsrieder M, Niwa T. Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:2165-74

83. Chiang EP, Bagley PJ, Roubenoff R, Nadeau M, Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate concentration is correlated with functional vitamin B-6 indices in patients with rheumatoid arthritis and marginal vitamin B-6 status. *J Nutr.* 2003;133:1056–9
84. Friso S, Jacques PF, Wilson PW, Rosenberg IH, Selhub J. Low circulating vitamin B (6) is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation.* 2001;103:2788–91
85. Gori AM, Sofi F, Corsi AM, Gazzini A, Sestini I, Lauretani F, Bandinelli S, Gensini GF, Ferrucci L. Predictors of vitamin B6 and folate concentrations in older persons: the InCHIANTI study. *Clin Chem.* 2006;52:1318–24
86. Kelly PJ, Kistler JP, Shih VE, Mandel R, Atassi N, Barron M et al. Inflammation, homocysteine, and vit B6 Status after ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35:12-15
87. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and Recommendations for laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Draft version 1107
88. Davalos, A.; Gomez-Cordoves, C.; Bartolome, B. Extending applicability of the oxygen radical absorbance capacity (ORAC-fluorescein) assay. *J. Agric. Food Chem.* 2004(52):48
89. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA1c. *Diabetes Care.* 2002(2):275-277
90. American Diabetes Association. Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care.* 2004(27):S91-S-93
91. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J. clin. Path.* 1969(22):158-161
92. Morgan CR, Lazarow R. Immunoassay of insulin: two antibody system, plasma insulin level of normal, subdiabetic and diabetic rats. *Diabetes.* 1963;12(52):115-12

93. Hanley AJG, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Relation to the Incidence of Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1177-1184
94. Gavella M, Lipovac V, Car A, Vucic M. Baseline diene conjugation in LDL lipids from newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2002;28:391-396
95. Folch J, Less M, Solane GH. A simple Method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *Biol. Chem*. 1956:497-509
96. Knight JA, Smith SE, Kinder VE, Anstall HB. Reference Intervals for plasma lipoperoxides: Age-, Sex-, and Specimen-Related Variations. *Clin Chem*. 1987; 33(12):2289-2291
97. Cederberg J, Basu S, Eriksson UJ. Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2004; 44:766-77
98. Rajesh M, Sulochana KN, Coral K, Punitham R et al. Determination of Carbonyl Group Content in Plasma Proteins as a Useful Marker to Assess Impairment in Antioxidant Defense in Patients with Eales' Disease. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2004;52(2):139-144
99. Buss H, Chan TP, Sluis KB, Domigan NM et al. Protein Carbonyl Measurement by a Sensitive ELISA Method. *Free Radical Biology & Medicine*. 1997(3):361-366
100. Apak R, Güclü K, Demirata B, Özyürek M, et al. Comparative Evaluation of Various Total Antioxidant Capacity Assay Applied to Phenolic Compounds with the CUPRAC Assay. *Molecules*. 2007(12):1496-1547
101. Miyata T, Asahi K, Yamada Y, et al. Generation of protein carbonyls by glycooxidation and lipoxidation reactions with autoxidation products of ascorbic acid and polyunsaturated fatty acids. *FEBS Letters*. 1998;437:24-28
102. Hales CN, Randle PJ. Immunoassay of Insulin with Insulin-Antibody Precipitate. *Biochem. J*. 1963(88):137-146

103. Takatori A , Ishii Y, Itagaki S, Kyuwa S , Yoshikawa Y. Amelioration of the β -cell dysfunction in diabetic APA hamsters by antioxidants and AGE inhibitor treatments. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*.2004;20(3): 211-218
104. Taysi S. Oxidant/antioxidant status in liver tissue of vitamin B₆ deficient rats . *Clinical Nutrition*.2005;24(3):385-389

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO

MORELIA, MICH. . A _____ de _____ del _____.

Por _____ medio _____ de _____ la _____ presente
yo _____

Acepto participar en el proyecto de investigación titulado

“ EFECTO DE LA PIRIDOXINA COMO TERAPIA ANTI-GLICACIÓN Y SOBRE EL CONTROL METABÓLICO DEL PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON METFORMINA ”

El objetivo de este estudio es determinar si la metformina, medicamento con el que se me está tratando la diabetes modifica la evolución de mi enfermedad y retarda las complicaciones al agregar una vitamina del complejo B y suplementos de Vitamina C y E.

Los medicamentos son de uso clínico establecido y de los cuales se ha demostrado su seguridad en pacientes. Los beneficios de participar serán intentar retardar las complicaciones tardías de la diabetes, y se me ha explicado que consiste en una serie de los fenómenos que ocurren en el organismo y producen envejecimiento prematuro de mis arterias y lesiona mis órganos vitales.

Se me ha explicado que mi participación en el estudio consistirá en agregar a mi tratamiento habitual que es la metformina 1 tableta de piridoxina. El tratamiento que se me asignará será seleccionado al azar y he acepto tomar el que se me asigne.

Así mismo permitiré que se me realicen tomas de sangre venosa para realizar los exámenes de laboratorio al inicio y cada tres meses hasta completar 9 meses de estudio.

Se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos como son la formación de hematomas por la extracción de sangre, el inconveniente de acudir a las 7 de la mañana en ayuno para mis análisis y las ligeras incomodidades que esto me ocasione. Se me ha hecho saber los posibles efectos secundarios de la ingesta de Metformina y la adición de los suplementos y de los beneficios de participar en el estudio. He tenido la oportunidad de leer a mi entera satisfacción el protocolo de estudio y se me resolvieron todas las dudas al respecto.

He sido informado que puedo retirarme del estudio, si así lo decido, sin que ello afecte los servicios que recibo del IMSS y se me ha asegurado que la información que yo aporte es confidencial.

Nombre y firma del paciente.

Investigador

Responsable: _____

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

Testigo

Testigo

Historia Clínica.

Fecha de elaboración:

1. Ficha de Identificación

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____
Nacionalidad _____ Edo. Civil _____ Ocupación _____ Lugar
de Origen _____ Lugar de residencia _____ Domicilio

Número de seguro social _____
Religión _____ Consultorio _____ Turno _____ fecha _____

2. Antecedentes

a) Heredo Familiares

Tuberculosis Diabetes Mellitus Hipertensión Carcinomas Cardiopatías Hepatopatías Nefropatías Enf. endocrinas Enf. Mentales Epilepsia
Asma, Enf. Hematológicas, Sífilis

Investigar etiología y edades de Morbimortalidad en abuelos, padres, hijos, conyuges, hermanos.

b) Personales Patológicos

Enf. Infecciosas de la infancia _____ Tb , Enf. Venéreas, Fiebre Tifoidea, Salmonelosis, Neumonías, Paludismo,

Intervenciones Quirúrgicas _____ Hosp _____ Traumatismos (acc) _____ Pérdida

c) Personales No patológicos

Hábitos personales. baño _____ defecación _____ lav. dientes _____

habitación (ctos, piso, techo, ven, hab, servicios) _____ Tabaquismo

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

Toxicomanías (esp/día/años) _____ Alimentación (f/ tipo) _____ res _____ pollo _____ fruta _____

Hipersensibilidad

/

alergias

_____ Trabajo/Desc _____

Pasatiempos _____

d) Gineco – obstétricos

Menarca _____ Desarrollo Sexual _____ Ritmo Menstrual (f/d/c) _____

_____ FUM _____ FPR _____ Vida sexual

_____ FPP _____ FUP _____ Mat _____

_____ Menp _____ Clim _____ Partos _____

Abortos _____ Cesáreas _____ Método Anticonceptivo _____

_____ CV _____

3. Padecimiento Actual (1 principio, 2 evolución, 3 estado actual)

4. Síntomas Generales

1. Astenia

2. Adinamia

3. anorexia

4. fiebre

5. pérdida de peso

5. Interrogatorio por aparatos y sistemas

<p>Aparato digestivo. halitosis, boca seca, masticación, disfagia(odino),</p> <p>pirosis, náusea, vómito, (hematemesis),</p> <p>dolor abd. meteorismo y flatulencias, constipación, diarrea, rectorragia, melenas, pujo y tenesmo, Ictericia coluria</p> <p>y acolia, prurito cutáneo, hemorragias.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>Aparato cardiovascular. Disnea, tos</p> <p>(seca. prod.), hemoptisis, dolor precordial, palpitaciones, cianosis edema y manifestaciones periféricas (acúfenos, fosfenos, síncope, lipotimia,</p> <p>cefalea, etc)</p>	<p>_____</p>
<p>Aparato respiratorio. Tos, disnea,</p> <p>dolor torácico, hemoptisis, cianosis, vomica, alteraciones de la voz.</p>	<p>_____</p>
<p>Aparato Urinario. Alteraciones de la micción (poliuria, anuria,</p> <p>polakiuria,oliguria, nicturia, opsiuria, disuria, tenesmo vesical, urgencia, chorro, enuresis, incontinencia) caracteres de la orina (volumen, olor, color, aspecto) dolor lumbar, edema</p> <p>renal, hipertensión arterial, datos clínicos de anemia.</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>Aparato genital. Criptorquidia,</p> <p>fimosis, función sexual. Sangrado genital, flujo o leucorrea, dolor ginecológico, prurito vulvar.</p>	<p>_____</p>
<p>Aparato hematológico. Datos clínicos de anemia (palidez, astenia, adinamia y otros), hemorragias, adenopatías, esplenomegalia.</p>	<p>_____</p>

<p>Sistema endocrino. Bocio, letargia</p> <p>bradipsiquia (lalia), intolerancia calor/frío,</p> <p>nerviosismo,</p> <p>hiperquinesis, caracteres sexuales, galactorrea, amenorrea, ginecomastia, obesidad, ruborización.</p>	
<p>Sistema osteomuscular. ganglios,</p> <p>xeroftalmia, xerostomía, fotosensibilidad</p> <p>artralgias/mialgias, Raynaud.</p>	<p>_____</p>
<p>Sistema nervioso. cefalea, síncope, convulsiones, déficit transitorio, vértigo,</p> <p>confusión y obnubilación, vigilia/sueño,</p> <p>parálisis y Marcha, marcha y equilibrio, sensibilidad.</p>	<p>_____</p>
<p>Sistema sensorial. visión, agudeza, borrosa, diplopía, fosfógenos, dolor ocular,</p> <p>fotofobia, xeroftalmia, amaurosis, otalgia,</p> <p>otorrea y otorragia, hipoacusia, tinnitus, olfacción, epistaxis, secreción, Geusis,</p> <p>Garganta (dolor) Fonación.</p>	<p>_____</p>
<p>Psicosomático. Personalidad, ansiedad, depresión, afectividad,</p> <p>emotividad, amnesia, voluntad,</p> <p>pensamiento, atención, ideación suicida, delirios.</p>	<p>_____</p>

6. Diagnósticos anteriores

7. Terapéutica empleada anteriormente

1. Signos Vitales

1. FC:

2. TA:

3. FR:

4. Temperatura

5. Peso actual:

6. Peso anterior:

7. Peso ideal:

2. Exploración general

3. Exploración regional (inspección, palpación, percusión, auscultación, comb.)

1. cabeza	
2. cuello	
3. tórax	

4. abdomen	
5. miembros	
6. genitales	

7. otros	

4. Exámenes de laboratorio (anexados al final)

5. Estudios de gabinete (anexados al final)

Comentario	_____
Diagnostico (especificar)	_____
Pronostico	_____
Tratamiento	_____