

Ana Edith Alvarez
Castañeda

Relación del tratamiento farmacológico con parámetros
antropométricos, bioquímicos y de inflamación en pacientes con

2014



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Relación del tratamiento farmacológico con parámetros
antropométricos, bioquímicos y de inflamación en
pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestra en Nutrición Humana

Presenta:

L.N. Ana Edith Álvarez Castañeda

Dirigida por:

Dra. en C. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Querétaro, Qro.

Noviembre 2014



Universidad Autónoma de Querétaro
 Facultad de Ciencias Naturales
 Maestría en Nutrición Humana

**RELACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON PARÁMETROS
 ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS Y DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON
 DIABETES MELLITUS TIPO 2
 PROTOCOLO DE TESIS**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
 Maestro en Nutrición Humana

Presenta:

L.N. Ana Edith Álvarez Castañeda

Dirigida por:

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

SINODALES

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez
 Presidente

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
 Secretario

M. en I. Lilia Susana Gallardo Vidal
 Vocal

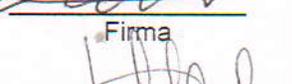
Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio
 Suplente

Dra. Beatriz Rangel Peniche
 Suplente


 Firma

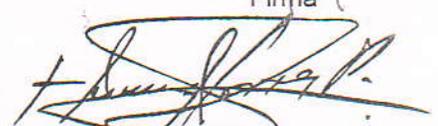

 Firma


 Firma


 Firma


 Firma


 Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
 Directora de la Facultad
 de Ciencias Naturales


 Dr. Irineo Torres Pacheco
 Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
 Querétaro, Qro.
 Octubre 2014
 México

RESUMEN

En el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes mellitus. En México la prevalencia nacional es de 14.3% en la población de 20 a 69 años, alrededor de 9 millones de personas con diabetes. Existe evidencia de que en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) hay una función patológica de la inflamación asociada con una producción aumentada de adipocitocinas (TNF- α , IL-2, IL-12, IL-4, IL-10), las cuales estimulan el ambiente proinflamatorio. Asimismo, existe evidencia del papel favorecedor de agentes y citocinas inflamatorias que contribuyen a la resistencia a la insulina (RI) en la DM2.

Actualmente los tratamientos farmacológicos más utilizados son la metformina y la combinación de metformina-glibenclamida que tienen diferentes mecanismos de acción. Diversos estudios han analizado los efectos de estos fármacos y no se tienen resultados concluyentes de los efectos sobre la situación proinflamatoria del individuo con DM2.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación que existe entre el tratamiento farmacológico y los marcadores de inflamación en pacientes con DM2.

La muestra estudiada fue heterogénea y se confirmó que la mayor parte de la población estudiada, presentaba estados de sobrepeso y obesidad, lo cual representa un aumento en el riesgo de complicaciones propias de la diabetes. En cuanto a las concentraciones de citocinas inflamatorias, no se encontró una relación con la disminución en su concentración y el tratamiento farmacológico.

Palabras clave: (diabetes mellitus tipo 2, adipocitocinas, tratamiento farmacológico)

SUMMARY

In the world there are over 347 million people with diabetes mellitus. In Mexico, the national prevalence is 14.3% in the population aged 20 to 69 years, about 9 million people with diabetes. There is evidence that in diabetes mellitus type 2 (DM2) exists a pathological role of inflammation associated with an increased adipocytokine production (TNF- α , IL-2, IL-12, IL-4, IL-10), which stimulates proinflammatory environment. There is also evidence of the role in providing agents and inflammatory cytokines that contribute to insulin resistance (RI) in DM2.

Currently the most commonly used pharmacological treatments are metformin and metformin-glibenclamide which, have different mechanisms of action. Studies have examined the effects of these drugs with no conclusive results on the effects on the proinflammatory status of the individual with DM2.

The objective of this work was to evaluate the relationship between pharmacological treatment and markers of inflammation in patients with DM2.

The results show the heterogeneity of the sample and confirming that the most of population studied had states of overweight and obesity which represents an increased risk of complications of diabetes. In terms of inflammatory cytokine levels no relationship was found between the low concentrations of inflammatory cytokines and pharmacological treatments.

Keywords: (diabetes mellitus type 2, adipocytokines, pharmacological treatment)

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por ser la inspiración para seguir mis sueños, por su amor y apoyo incondicional.

Quiero expresar mi agradecimiento al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por haberme brindado el apoyo para realizar esta tesis y el apoyo durante la realización de la investigación realizada. No. CVU 3668906.

También agradecer el apoyo de **FOMIX-QRO Clave: QRO-2011-C02-175384**. Registro UAQ: **REGISTRO APROBADO FME201202**.

Agradezco a la **Universidad Autónoma de Querétaro** y en especial a la **Maestría en Nutrición humana** por el apoyo en la realización de esta investigación

Agradezco a mi directora de tesis **Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez** por su inmenso apoyo y paciencia para el desarrollo de este trabajo.

A mi sínodo que siempre mostro interés, paciencia y disponibilidad para compartir sus conocimientos, y brindar aportaciones siempre importantes.

.

Índice

I. INTRODUCCIÓN	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
III. MARCO TEORICO.....	6
3. DIABETES MELLITUS (DM)	6
3.1 Definición.....	6
3.2 Clasificación	6
3.3 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	7
3.4 Resistencia a la insulina (RI)	8
3.5 Mecanismos asociados a la disfunción de la célula beta	10
3.6 Glucotoxicidad versus lipotoxicidad en la DM2	11
3.7 Complicaciones de la DM2.....	12
3.8 Datos epidemiológicos de la DM2	13
3.9 Tratamiento farmacológico de la DM2.....	14
3.10. Adipocito y citocinas (TNF- α , IL-6)	18
3.11 Adipocitocinas	20
3.12 Interleucina-6 (IL-6)	22
3.13 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).....	24
3.14 Diabetes mellitus tipo 2 y adipocitocinas	27
IV. JUSTIFICACIÓN	28
V. HIPÓTESIS.....	29
VI. OBJETIVOS.....	29
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	29
6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	30
VII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
7.1 Materiales.....	31
7.2 Métodos.....	32
7.2.1 Tamaño de la muestra.....	32
7.2.2 Criterios de inclusión y exclusión	32
7.2.3 Diseño del estudio	33
7.2.4 Recolección de datos	33
7.2.5 Obtención de la muestra de sangre	35

7.2.6 Análisis bioquímicos	36
7.2.7 Cuantificación de TNF- α y IL-6 mediante el ensayo de ELISA.....	36
7.2.8 Análisis estadístico	37
VIII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	38
X. CONCLUSIONES	50
XI. BIBLIOGRAFÍA	52

Índice de tablas

Tabla	Página
Tabla 3-1. Dosis recomendadas para metformina y glibenclamida*	15
Tabla 3-2. Algoritmo de tratamiento de la DM2*	17
Tabla 3-3. Adipocitocinas y sus funciones*	19
Tabla 3-4. Citocinas, fuentes y funciones.....	22
Tabla 8-1. Descripción de los participantes con DM2, bajo tratamiento farmacológico y sin tratamiento.....	38
Tabla 8-2. Características antropométricas y de composición corporal de los participantes con DM2.....	41
Tabla 8-3. Características bioquímicas de los participantes con DM2.	44

Índice de figuras

Figura	Página
Figura 3-1. Efecto de los ácidos grasos en la señalización de la insulina	10
Figura 3-2. Efecto de la interleucina 6 (IL-6)	23
Figura 8-1. Frecuencia de las concentraciones de glucosa y porcentaje de HbA1c de los participantes. Glucosa controlada: menor a 130mg/dl, HbA1c controlada: menor a 7%.....	43
Figura 8-2. Concentraciones de citocinas inflamatorias TNF- α e IL-6 (pg/(ml) de participantes con DM2.....	46
Figura 8-3. Correlación entre la concentración de IL-6 y porcentaje de grasa corporal en el grupo stx, met y met/gli.....	47
Figura 8-4. Correlación entre la concentración de IL-6 y porcentaje de masa muscular en el grupo stx, met y met/gli	48
Figura 8-5. Correlación entre la concentración de IL-6 y el porcentaje de hemoglobina glucosilada en el grupo stx, met y meyt/gli.	49

I. INTRODUCCIÓN

La epidemia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una amenaza mundial. En 2005 se registraron 1.1 millones de muertes debidas a la diabetes.

En México la DM2 ocupa el primer lugar en número de defunciones por año. Tanto en hombres como en mujeres las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente en ambos sexos, con más de 70 mil muertes y 400,000 casos nuevos anuales, esto se debe a diversos factores, entre los cuales es probable que figure una mayor susceptibilidad a desarrollar insulinoresistencia, aunque otros aspectos inmediatos como un pobre control de la enfermedad y falta de información deben contribuir de forma relevante para agravar el problema (Barquera *et al.*, 2005, Perez , 2009).

Existe una alta prevalencia de obesidad entre los pacientes con DM2, actualmente, se sabe que el tejido adiposo produce aproximadamente cerca de 25% de interleucina-6 (IL-6) sistémica; cuando ésta, forma parte de la respuesta inflamatoria, incluye también la estimulación de proteínas de fase aguda producidas en el hígado; por lo tanto, el tejido adiposo puede inducir en menor grado la inflamación sistémica en personas con exceso de grasa corporal. En diferentes estudios se ha sugerido que un exceso de tejido adiposo, particularmente en depósitos intra-abdominales, puede tener una relación causal en la fisiopatología de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (Barquera *et al.*, 2005, Gonzalez *et al.*,2011,)

Estudios epidemiológicos y clínicos han mostrado una correlación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal, con los niveles de CRP, TNF- α y IL-6. Esto se debe a que el tejido adiposo es una fuente importante en la producción de estos factores proinflamatorios (Barquera, 2005, Suarez, 2010, Saavedra, 2011,).

Los efectos metabólicos de la IL-1 y el TNF- α , son fuertes inhibidores de la lipoproteín-lipasa, por lo cual pueden conducir a niveles aumentados de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) e hipertrigliceridemia (Hotamisligil, 2006, Gonzalez, 2006)

Asimismo, estas citocinas ejercen importantes efectos sobre el metabolismo de la glucosa y la energía. Se ha observado experimentalmente que la estimulación con dosis altas de TNF- α conduce a caquexia, y se ha argumentado la posibilidad de que niveles más bajos de TNF- α , que los usados en estos experimentos, puedan producir cambios similares a los observados en el síndrome metabólico, tales como hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y redistribución de la grasa corporal (Spranger *et al.*, 2003, Barquera *et al.*, 2005).

El apego a un tratamiento adecuado es menor al 70% en la población nacional con DM2, recientes declaraciones de la Secretaría de Salud (SSA) revelaron que más del 90% de la población queretana con DM2 no siguen su tratamiento (SSA 2012), por lo que estas personas presentan un alto riesgo de complicaciones mismas de la DM2.

La DM2 y sus complicaciones generan un alto costo al sector salud en su tratamiento, ya que alcanzan hasta los 7784 millones de dólares de acuerdo a un estudio realizado por investigadores de salud pública. Derivado de la trascendencia y el impacto de esta enfermedad crónica, se requiere brindar una intervención terapéutica. (SSA 2012)

La participación del tratamiento en el control del metabolismo de glucosa puede tener un efecto indirecto sobre la inflamación y existen pocos estudios que den información al respecto.

Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la relación que existe entre dos tratamientos farmacológicos y los marcadores de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM2 es una de las causas más frecuentes de asistencia al servicio de salud, la cual provoca incapacidades y mortalidad en la población adulta principalmente en países en vías de desarrollo.

La tasa de mortalidad en México de DM2 ha aumentado de 43.3 a 53.2 muertes por 100 000 habitantes desde 1998 a 2002, representando 30% de la mortalidad total en adultos según la Federación Mexicana de Diabetes, A.C. (Fmd) y en 2011, 70 de cada 100 mil personas, murieron por esta enfermedad con base en la información del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI 2013).

La relación que existe entre la obesidad y la presencia de DM2, aumenta el riesgo de patologías. El riesgo de muerte súbita de los obesos (OB) es tres veces mayor que el de los no obesos, y es el doble para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica. Es así que la posibilidad de desarrollar DM es 93 veces mayor cuando el índice de masa corporal (IMC) pasa de 35 (Calle *et al.*, 2000).

Por otra parte, la obesidad tiene una relación estrecha con la resistencia a la insulina y con factores genéticos y ambientales probablemente comunes. La resistencia a la insulina tiene efectos fisiopatogénicos importantes en el desarrollo de DM, síndrome metabólico, e hipertensión arterial (HTA) (Rubio, 2003). La OPS/OMS estima que alrededor de 62,8 millones de personas en América padecen DM (OMS, 2011).

El gasto de los servicios de salud para ofrecer una mejor calidad de vida para personas con estas enfermedades ha incrementado drásticamente, donde actualmente el costo de servicios médicos para personas con DM asciende a 4 mil 352 millones de dólares para el tratamiento de esta enfermedad por parte de la familia. Mientras que el sector público, integrado por IMSS, ISSSTE y Secretaría

de Salud, desembolsa 3 mil 432 millones de dólares, lo que significa un crecimiento económico de 29% con respecto a 2010 (Valdez, 2012).

La OB es una enfermedad multifactorial y la presencia de la misma significa un factor para la presencia de DM2, esta relación se ha estudiado para conocer con mayor detalle esta relación y encontrar medidas de prevención o de un buen tratamiento.

Se ha investigado que el tejido adiposo en los obesos es insulinoresistente, lo que eleva los ácidos grasos libres (AGL) en el plasma. Éstos tienen un efecto directo en los órganos diana de la insulina, como hígado y músculo, mediante acciones específicas que bloquean la señalización intracelular del receptor de insulina (González *et al.*, 2011).

Existen estudios previos donde se analiza la prevalencia de DM con base en características como las etnias, demostrando que las etnias que tienen una mayor prevalencia de la enfermedad son los hispanos e hispanos americanos (Ravussin *et al.*, 1994; Baiser y Hanson, 2004; Shai I *et al.*, 2006).

Las investigaciones relacionadas con estos temas muestran un panorama general de la patología que relaciona a la OB y la DM2, pero nos limita en la información en cuanto a las características de la población mexicana (Cusi, 2011).

El buen manejo de los pacientes con DM2 es prioritario para evitar complicaciones y disminuir el costo de los servicios de salud. El tratamiento que actualmente se utiliza en el control de estos pacientes son metformina y glibenclamida. La metformina es un medicamento que produce hipoglucemia, facilitando la secreción de insulina, pero también reduciendo ligeramente la liberación de glucagón. La glibenclamida ejerce su principal acción como hipoglucemiante.

Existen investigaciones que cuestionan el efecto de los hipoglucemiantes sobre factores inflamatorios. Se encontró que con el tratamiento con metformina no hay efecto sobre la resistencia a la insulina mediante la regulación de TNF- α .

circulante (Carlsen *et al.*, 1998). Con respecto al tratamiento, la evidencia es contradictoria, existen estudios donde el tratamiento con este mismo fármaco provoca una reducción de la inflamación sistémica, reduciendo los niveles de citocinas como TNF- α , IL-6, IL-1 e IL-8 (Lavrenko *et al.*, 2011). En el caso del tratamiento de disfunción endotelial en pacientes con DM2, el tratamiento con metformina resulta efectivo en la disminución de la concentración de los marcadores inflamatorios (Fidan *et al.*, 2011).

En este proyecto se evaluó la relación que puede tener el tratamiento farmacológico con las concentraciones de citocinas proinflamatorias en población mexicana con DM2.

III. MARCO TEORICO

3. DIABETES MELLITUS (DM)

3.1 Definición

La DM es un trastorno endocrino metabólico complejo, en el que predomina una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono por disminución de la secreción pancreática de insulina, disminución de la sensibilidad de los receptores periféricos a la hormona, o ambos factores. Cursa, además con alteraciones del metabolismo lipídico, proteínico y con el desarrollo de complicaciones vasculares específicas a largo plazo.

La DM es considerada un padecimiento crónico-degenerativo caracterizado por una alteración en el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos. Se caracteriza por concentraciones elevadas de glucosa en sangre, debido a la deficiente producción o acción de la insulina. En el mundo, la DM2 es la principal causa de ceguera, amputación no traumática de miembros pélvicos y de falla renal, primera causa de pensión por invalidez y segunda causa de muerte por complicaciones cardiovasculares (Castillo, 2000).

3.2 Clasificación

Diabetes de tipo 1

La diabetes de tipo 1 (también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia), se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Se desconoce aún la causa de la diabetes de tipo 1, y no se puede prevenir con el conocimiento actual.

Sus síntomas consisten, entre otros, en excreción excesiva de orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre constante (polifagia), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio. Estos síntomas pueden aparecer de forma súbita (Tébar y Ferrer, 2012).

Diabetes de tipo 2

La DM2 (llamada anteriormente como no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta), se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física.

Los síntomas pueden ser similares a los de la diabetes de tipo 1, pero a menudo menos intensos. En consecuencia, la enfermedad puede diagnosticarse sólo cuando ya tiene varios años de evolución y han aparecido complicaciones. Hasta hace poco, este tipo de diabetes sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños (Tébar y Ferrer, 2012).

Diabetes gestacional

La diabetes gestacional es un estado hiperglucémico que aparece o se detecta por vez primera durante el embarazo. Sus síntomas son similares a los de la diabetes de tipo 2, pero suele diagnosticarse mediante las pruebas prenatales, más que porque el paciente refiera síntomas (OMS, 2012).

3.3 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La DM2 es compleja e implica la interacción de factores ambientales (consumo energético excesivo que conduce a obesidad y la vida sedentaria) y genéticos, aunque existen 3 alteraciones constantes:

Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos: músculo, grasa y especialmente el hígado.

Secreción alterada de la insulina en respuesta al estímulo con glucosa.

Producción aumentada de glucosa por el hígado.

Exceptuando las formas monogénicas específicas de enfermedad que pueden ser el resultado de defectos que están confinados a las vías de regulación de la acción de la insulina en el músculo, el hígado o la grasa o de los defectos de la secreción de la insulina en las células β del páncreas, no se conoce la forma de interacción de los factores genéticos, medioambientales y fisiopatológicos para desencadenar el inicio de la DM2.

Las formas más frecuentes de DM2 son de naturaleza poligénica y se deben a la combinación de una secreción anormal de la insulina y a la resistencia a la insulina. Desde el punto de vista fisiopatológico, es la incapacidad de las células β del páncreas para adaptarse a la reducción de la sensibilidad a la insulina que se produce a lo largo de la vida en momentos como la pubertad, embarazo, estilo de vida sedentario o exceso de alimentación, lo que conducirá a obesidad y precipita el inicio de la DM2. Una predisposición genética de base parece ser un factor crítico en determinar la frecuencia de su aparición (Pérez, 2009).

3.4 Resistencia a la insulina (RI)

La resistencia a la insulina (RI) es un fenómeno fisiopatológico en el cual, para una concentración dada de insulina, no logra una reducción adecuada de los niveles de glucemia. Debido a su relación con la obesidad, por definición todo obeso debería tener RI, salvo que sea “metabólicamente sano”, como puede suceder en aquellos pacientes que realizan ejercicio con frecuencia.

El índice HOMA-IR (*Homeostatic model assesment*, por sus iniciales en inglés) permite calcular de una manera simplificada la RI:

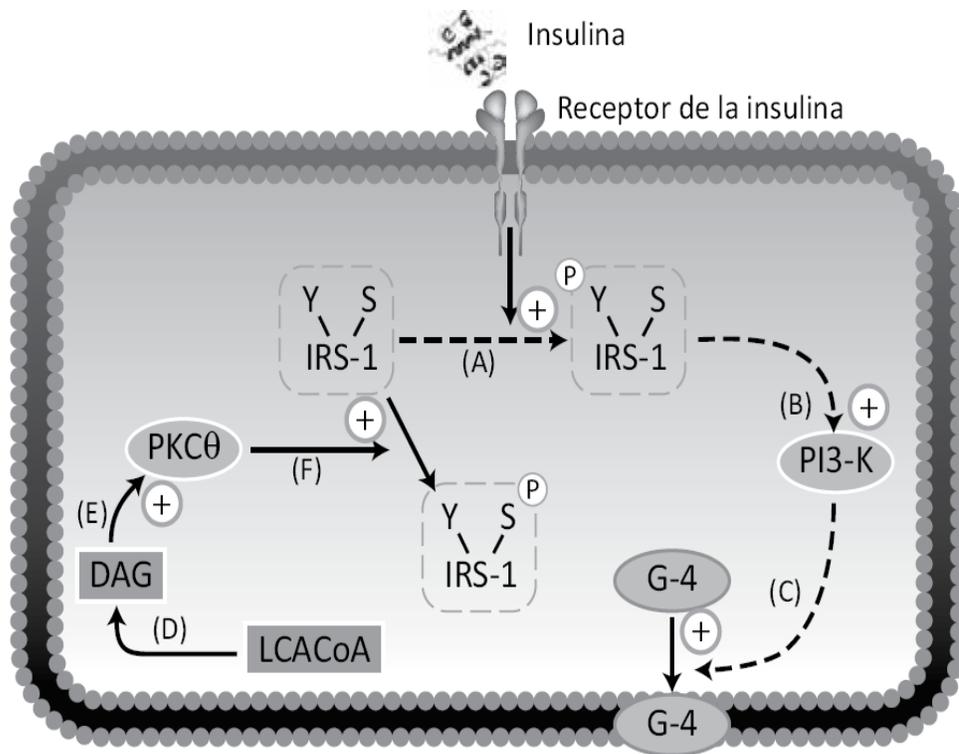
$$\text{HOMA-IR} = [\text{Insulina } \mu\text{UI/mL} * \text{Glucemia mg/dL}] / 405$$

Aun cuando no existe un valor normal para el HOMA-IR, en un estudio chileno se estableció como punto de corte 3.5, por encima del cual identificaban los pacientes con factores de riesgo asociados a RI, básicamente aquellos con síndrome metabólico (Garmendia, *et al.* 2009).

El adipocito parece orquestar todo el proceso; ésta es una célula que básicamente acumula ácidos grasos (AG) en forma de triglicéridos (TG) pero que además, a través de múltiples señales, conocidas como adipocinas, puede influenciar otros órganos. Su capacidad de almacenamiento se ve limitada por su tamaño; al alcanzar ocho veces el mismo, no puede seguir almacenando AG, generando migración de éstos a órganos que en condiciones normales no lo hacen, como son el músculo esquelético (ME) y el hígado. (Pittas, *et al.* 2004, Zulet, *et al.* 2007)

El ME es el principal órgano blanco de la insulina, ya que allí se deposita por efecto de la insulina el 80% de la glucosa circulante; la llegada de los AG bloquea las señales de la insulina, lo que lleva a RI en el tejido muscular esquelético (Pittas, *et al.* 2004, Zulet, *et al.* 2007).

Como se observa en la **Figura 3-1**, la unión de la insulina a su receptor fosforila el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS 1) en el aminoácido tirosina, activando la vía de la fosfoinositol 3 cinasa (PI3-K), la cual a su vez activa la translocación de los transportadores de la glucosa, Glut-4, desde el citoplasma hasta la membrana celular, generando poros que permiten la entrada de la glucosa a la célula. Con la llegada de los AG libres (AGL) se activa el diacilglicerol (DAG) y posteriormente la proteína cinasa C; ésta a su vez fosforila el IRS pero ya no en el aminoácido tirosina sino en el aminoácido serina como consecuencia de ésto el IRS ya no queda disponible para la insulina, ocasionando la RI (Castillo, 2000).



(Tomado de Castillo, 2000).

Figura 3-1. Efecto de los ácidos grasos en la señalización de la insulina

3.5 Mecanismos asociados a la disfunción de la célula beta

La disminución en el número de células β pancreáticas funcionales es uno de los principales factores contribuyentes en la fisiopatología de la DM2 (Evans *et al.*, 2003). Al respecto, hay opiniones divididas en relación a la contribución relativa de una disminución en la masa de células β contra un defecto intrínseco en la maquinaria secretoria. Entre los factores causales, claramente existe una multiplicidad de eventos y mecanismos que regulan procesos muchas veces inseparables tales como la proliferación celular y la apoptosis de la célula β . Durante muchos años, la contribución de la reducción en la masa de células β en el desarrollo de la DM2 fue muy controversial. Recientemente, varias publicaciones han confirmado de forma convincente esta hipótesis como factor etiológico y resaltando que este sería un mecanismo frecuente en la declinación y

fracaso de la célula β para producir suficiente insulina. Sin embargo, a pesar de que esta destrucción de la célula β es un factor etiológico importante en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, no es menos cierto que también hay evidencia concreta que indica que existe un defecto secretorio intrínseco (Bonora, 2008).

3.6 Glucotoxicidad versus lipotoxicidad en la DM2

El efecto glucotóxico el cual considera a la hiperglicemia como el factor primario generado por una causal común de RI asociada a la obesidad y la pérdida progresiva de la funcionalidad de la célula beta pancreática. Desde esta perspectiva, la DM2 correspondería a una enfermedad del metabolismo de la glucosa que es controlada desde el ángulo de la hiperglicemia.

La lipotoxicidad considera a la hiperglicemia, a la RI y a la disfunción β pancreática como secundaria frente al efecto agresor que tendrán los lípidos, la lipotoxicidad y el depósito ectópico de grasa. Uno de los principales apoyos que encuentra esta hipótesis deriva de los estudios asociados a las nuevas cirugías como el banda gástrica, donde la corrección del peso y la sobrecarga lipídica ha llegado a generar una remisión de hasta el 70% de la diabetes en pacientes sometidos a este tratamiento (Mittra *et al.*, 2008). Estudios recientes han demostrado que la acumulación ectópica de lípidos en los islotes del páncreas puede provocar destrucción por lipotoxicidad de las células β y precipitar la hiperglicemia, lo que daría la prueba final de la consistencia de la teoría lipocéntrica.

A pesar de que ambas hipótesis son plausibles, hay evidencia que sigue apoyando la presencia de ambos mecanismos, la mayor dificultad de ambas visiones ha sido aislar el efecto, dado que en la gran mayoría de los pacientes con DM2 suele presentarse el efecto gluco y lipotóxico casi en forma simultánea. La evidencia más actual sigue indicando que ambos procesos son muy relevantes,

que la lipotoxicidad tendría un papel más preponderante en la RI y que la glucotoxicidad sería un factor absolutamente importante en la disfunción de la célula beta (Pérez, 2009).

3.7 Complicaciones de la DM2

Con el tiempo, la diabetes puede dañar el corazón, los vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios. La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral (AVC). Un 50% de los pacientes con diabetes mueren de enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía y AVC).

La neuropatía diabética se debe a lesión de los nervios a consecuencia de la diabetes, y puede llegar a afectar a un 50% de los pacientes. Aunque puede ocasionar problemas muy diversos, los síntomas más frecuentes consisten en hormigueo, dolor, entumecimiento o debilidad en los pies y las manos. La neuropatía de los pies combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementa el riesgo de úlceras de los pies y, en última instancia, amputación (Cabezas-Cerrato y Cabezas, 2012).

La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera, y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente un 2% de los pacientes se quedan ciegos, y un 10% sufren un deterioro grave de la visión. La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal; un 10 a 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa. En los pacientes con diabetes, el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin diabetes (Miralles de Imperial y Sellés, 2012).

3.8 Datos epidemiológicos de la DM2

Mundiales DM2

En el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes y se calcula que en 2004 fallecieron 3.4 millones de personas como consecuencias de hiperglucemia. Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios, casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años, y un 55% a mujeres (Fmndiabetes, 2012).

La OMS prevé que las muertes por diabetes se multipliquen por dos entre 2005 y 2030 (OMS, 2012).

Datos nacionales

De conformidad con la información de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (Gutierrez et al., 2012) la prevalencia aumentó a 14.5%, lo que representa un total de 8 millones de personas con diabetes; en la población urbana, la prevalencia fue significativamente mayor. Se observó un incremento en la proporción de adultos que refirieron haber sido diagnosticados con DM2 en el grupo de 50-59 años, mujeres (19.4%) y hombres (19.1%), (Gutierrez *et al.*, 2012).

En México, la DM ocupa el primer lugar en número de defunciones por año. Tanto en hombres como en mujeres, las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente en ambos sexos con más de 70 mil muertes y 400,000 casos nuevos anuales. Cabe señalar que según la Dirección General de Información en Salud, en el 2007 hubo un número mayor de defunciones en el grupo de las mujeres (37,202 muertes) comparado con el de los hombres (33,310), con una tasa 69.2 por 100,000 habitantes en mujeres y de 64 en

hombres, diferencias importantes a considerar en las acciones preventivas, de detección, diagnóstico y tratamiento de este padecimiento (fmdiabetes, 2012).

Datos estatales

La DM en el estado de Querétaro registró durante el 2010, 55 mil 582 casos, de los cuales el 53% recibió atención en las Unidades de Medicina Familiar, incluidos 108 casos de amputación (IMSS, 2010). La prevalencia de diabetes, por diagnóstico médico previo en adultos de 20 años o más, para Querétaro fue de 5.3%, siendo menor en mujeres (5.2%) que en hombres (5.4%). Para el grupo de 60 años o más esta prevalencia fue de 12.6% (ENSANUT 2006).

3.9 Tratamiento farmacológico de la DM2

El componente endocrino del páncreas en el adulto humano, incluye en promedio un millón de islotes de Langerhans, intercalados en toda la glándula. Sus productos hormonales comprenden la insulina, que es la hormona anabólica y de almacenamiento del cuerpo; el polipéptido amiloide insular, el glucagón, la somatostatina, la gastrina y el péptido pancreático (Campillo, 2012).

La DM2 se caracteriza por la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina, en combinación con una deficiencia relativa de la secreción de tal hormona. La menor acción insulínica también afecta el metabolismo de grasas, con lo cual aumenta el flujo de ácidos grasos libres y los niveles de triglicéridos, y en forma recíproca disminuyen las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Cabeza de Vaca *et al.*, 2004).

El tratamiento farmacológico de pacientes con DM2 habitualmente se realiza de acuerdo a las etapas evolutivas de la enfermedad. En general, la dieta y

el ejercicio son efectivos al inicio y durante los primeros cinco años; posteriormente es necesario agregar hipoglucemiantes orales en forma de monoterapia, seleccionada sobre la base del mecanismo de acción (Escalante *et al.*, 2005). Se debe iniciar tratamiento farmacológico (3-6 meses) con antidiabéticos en toda persona con DM2 que no hayan alcanzado las metas de un buen control glucémico con los cambios terapéuticos en el estilo de vida (modificaciones en el régimen alimentario, reducción de 5-7% del peso corporal e incremento de la actividad física programada) (Nolte, 2010).

Los fármacos más empleados son las sulfonilureas, las biguadinas, los inhibidores de las α -glucosidasas, las tiazolidindionas y la repaglinida. Todos y cada uno de ellos pueden utilizarse solos o combinados entre sí o con insulina (Cabeza de Vaca *et al.*, 2004).

Las características del medicamento que deben de ser consideradas antes de ser recetadas son: mecanismo de acción, efectividad, potencia, efectos secundarios, contraindicaciones, costo, condiciones clínicas del paciente como nivel de glucemia, el grado de sobrepeso u obesidad, descompensaciones de la diabetes, presencia de comorbilidades y presencia de factores que puedan contraindicar algún fármaco en particular.

Tabla 3-1. Dosis recomendadas para metformina y glibenclamida*

Medicamentos	Duración de efecto biológico (horas)	Dosis usual (mg)	Dosificación por día
Biguadinas			
Metformina	1.5-3	1500 a 2550	Dos o tres veces al día
Glibenclamida	20 a 24	2.5 a 10	Una vez o dividida

*Tomado de Vázquez, *et al* 2005

Biguaninas

Las biguaninas se emplean en la terapia médica, desde hace más de 45 años. Actualmente se encuentra bien establecido que las biguanidas son fármacos que si se usan de forma adecuada, resultan seguros y eficaces.

La metformina, por tener dos grupos metilo (CH₃) unidos a un nitrógeno del núcleo de biguanida, no se liga a las proteínas, no requiere metabolizarse por el hígado, tiene una vida media corta y se elimina por vía renal. Es la que mejor se tolera, por lo cual hoy es un fármaco de primera elección preventiva y antihiperoglúcemica en el tratamiento de DM2, con sobrepeso u obesidad, y en el síndrome metabólico (Velázquez *et al.*, 2002).

El efecto primario de la metformina es disminuir la producción de glucosa por el hígado, por medio de la activación de la proteína cinasa activada AMP (AMPK). Entre sus mecanismos menores de acción se encuentran la disminución de la gluconeogénesis por el riñon, retarda la absorción de glucosa en el tubo digestivo, mayor conversión de glucosa en ácido láctico por acción del enterocito; estimulación directa de la glucolisis en tejidos, mayor extracción de glucosa desde la sangre y disminución de las concentraciones de glucagón en plasma. La acción hipoglucemiante de las biguanidas no depende de las células beta funcionales del páncreas.

La metformina tiene una vida media de 1.5 a 3 h, no se fija a las proteínas plasmáticas y no es metabolizada y se excreta por los riñones en la forma del compuesto activo. En personas con insuficiencia renal se acumulan las biguaninas, y con ello agravan el peligro de acidosis láctica que al parecer es una complicación que depende de la dosis. La metformina es un agente ahorrador de insulina, no incrementa el peso ni desencadena hipoglucemia.

Su dosis varía de 500 mg a un máximo de 2.55 g al día y se recomienda usar la dosis mínima (Cabeza de Vaca *et al.*, 2004; Nolte, 2010).

Sulfonilureas

Las más empleadas son la glibenclamida, glicazida, glipzida y glimepirida. Se utilizan en la clínica desde los años 50's. Estimulan la secreción de insulina por las células beta a través de un receptor de la membrana celular que cierra los canales de potasio dependientes de ATP; permite el ingreso celular del calcio con la consiguiente expulsión de la insulina acumulada en los gránulos secretores.

Se han señalado efectos periféricos en especial sobre el transporte celular de la glucosa y sobre la sensibilidad a la insulina; seguramente son secundarios al mejor control de la glucemia. Disminuye en promedio la glucosa de ayuno entre 40 y 80 mg/dl. Están indicados en los casos de DM2 que no han logrado control con el tratamiento nutricional y el ejercicio después de algún tiempo (3 meses), así como en pacientes con peso normal o sobrepeso y niveles de glucosa en ayuno cercanos a 200mg/dl (Ríos, 2012).

Pueden prevenir las complicaciones micro y macrovasculares. El porcentaje de no respuesta es bajo, pero pierde efecto al paso de pocos años y de no mantenerse las metas de buen control, deberán de utilizarse otros medicamentos con diferente mecanismo de acción (Ríos, 2012).

Existen algoritmos de tratamiento sugeridos y validados por la American Dietetic Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) publicados en 2007 y actualizados en 2012. Se toman en cuenta diferentes características para los diferentes hipoglucemiantes orales, y de no tener resultados en tres meses se podrá apoyar el tratamiento con insulina, secretagogos de insulina o con fármacos de acción incretina, como se muestra en la **Tabla 3-2**.

Tabla 3-1. Algoritmo de tratamiento de la DM2*.

Nivel 1 Tratamiento mejor validado*

Estilo de vida con medidas de nutrición y ejercicio +

Paso 1

metformina

Disminuyen la HbA1c en 1 a 2%

Paso 2

Se proponen dos posibilidades de combinación:

a) Agregar insulina basal. El descenso de la HbA1c no tiene más límite que la hipoglucemia

b) Añadir una sulfonilurea. Los cambios en la HbA1c se esperan < de 1 a 2%

Paso 3

Estilo de vida + metformina + insulina intensiva, basal y prandial

* American Diabetes Association y European Association for the Study of Diabetes.

** Tomado de González, et al 2006.*

Existen investigaciones que cuestionan el efecto de los hipoglucemiantes sobre factores inflamatorios. Se encontró que con el tratamiento con metformina no hay efecto sobre la resistencia a la insulina mediante la regulación de TNF- α circulante (Carlsen *et al.*, 1998). Con respecto al tratamiento, la evidencia es contradictoria, existen estudios donde el tratamiento con este mismo fármaco provoca una reducción de la inflamación sistémica, reduciendo los niveles de citocinas como TNF- α , IL-6, IL-1 e IL-8 (Lavrenko *et al.*, 2011). En el caso del tratamiento de disfunción endotelial en pacientes con DM2, el tratamiento con metformina resulta efectivo en la disminución de la concentración de los marcadores inflamatorios (Fidan *et al.*, 2011).

3.10. Adipocito y citocinas (TNF- α , IL-6)

Definición

Tradicionalmente, el tejido adiposo fue visto como el sitio de almacenamiento de energía en forma de triacilglicéridos (TAG) durante la alimentación y liberador de ácidos grasos durante el ayuno para proporcionar combustible a otros tejidos. Sin embargo, hoy es evidente que tiene funciones fisiológicas importantes, secretando numerosas proteínas, las cuales participan en la regulación autócrina y parácrina dentro del propio tejido y además tienen efectos en la función de órganos distantes, tales como el músculo, páncreas, hígado y cerebro. Estas proteínas secretadas, las cuales fueron denominadas bajo el término común de adipocitocinas o adipocinas se hallan implicadas en distintos procesos, tales como las que se enuncian en la **Tabla 3**.

Tabla 2-3. Adipocitocinas y sus funciones*.

Adipocitocinas	Función
Leptina, CRP30/adipoQ	Regulación del peso corporal
TNF-α, IL-1, IL-6	Función del sistema inmune
Angiotensina e inhibidor del plasminógeno tipo 1	Función vascular
Estrógenos	Función reproductiva
Resistina	Desarrollo de la resistencia a la insulina
Leptina	Aumenta la actividad del fosfatidil inositol 3 quinasa (PI-3K)

*Tomado de Suárez, et al 2010, González . 2011

En la patología de la DM2 se encuentra muy relacionada con la presencia de la obesidad. El adipocito es el determinante de la obesidad por ser el almacén por excelencia de la grasa y por su condición de órgano secretor de sustancias

con efectos bioquímicos importantes. La cercanía de los adipocitos del abdomen al sistema portal, hacia donde derivan las sustancias producidas por este y de ahí al hígado y a la circulación general, hacen especialmente peligroso su crecimiento (Fruhbeck *et al.*, 2001).

El tejido adiposo en los obesos es insulinoresistente, lo que eleva los AGL en el plasma. Estos tienen un efecto directo en los órganos diana de la insulina, como hígado y músculo, mediante acciones específicas que bloquean la señalización intracelular del receptor de insulina (Rubio, 2003). Este fenómeno, conocido como lipotoxicidad, sería responsable de la RI en estos órganos y la falta de regulación pancreática a la glicemia elevada (Fruhbeck *et al.*, 2001). Además, los AGL serían capaces de aumentar el estrés oxidativo, el ambiente proinflamatorio sistémico y aumentar la reactividad vascular. Los AGL, a través de la inhibición de la acción insulínica, determinan una supresión insuficiente de la lipasa hormonosensible del adipocito, mayor incremento de AGL y auto perpetuación del ciclo (Pittas *et al.*, 2004).

3.11 Adipocitocinas

El tejido adiposo, especialmente el visceral funciona como un órgano endócrino mayor. Estos nuevos conocimientos tienen implicancias importantes para entender la relación fisiopatológica entre el exceso de grasa del cuerpo y los estados patológicos, tales como la RI y DM, solo por nombrar algunas. El tejido adiposo está formado por células adiposas (adipocitos) y un componente estromático/vascular en el que residen los preadipocitos. Los adipocitos, con un tamaño de 10 a 200 micras, son células redondeadas que contienen una vacuola lipídica que representa el 95% del peso celular y que desplaza al resto de los organelos hacia la periferia (Pittas *et al.*, 2004; Saavedra *et al.*, 2011).

Los primeros estudios en relación de los adipocitos, han sido realizados en roedores, en donde han asociado a las adipocitocinas con la resistencia a la

insulina, intolerancia a la glucosa, y la reducción de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y producción de citoquinas por los macrófagos. En humanos se ha podido demostrar su relación con la alta expresión genética en enfermedades coronarias en donde la adiponectina se ha encontrado en concentraciones bajas, mientras que el TNF- α y la leptina se encontraron con una expresión genética elevada (Liby and Okamoto , 2010; González *et al.*, 2011).

Interleucinas

Las interleucinas (IL) forman parte de la familia de las citoquinas. Son péptidos señalizadores, mediadores químicos, que se producen como respuesta a la agresión de un tejido y causan respuesta inflamatoria.

Se caracterizan por ser moléculas de bajo peso molecular, la mayoría se encuentran glucosiladas, poseen una vida media muy corta y actúan a muy bajas concentraciones mediante su unión de alta afinidad a sus receptores celulares (Saavedra *et al.*, 2011).

Las interleucinas son las citocinas que tienen mayor efecto en el sistema inmune. Este término se aplicó a aquellas moléculas que servían como señales de comunicación entre distintos tipos de leucocitos. En la **tabla 3-4** se muestran los diferentes tipos de interleucinas su origen y sus funciones.

Tabla 3-3. Citocinas, fuentes y funciones

Citocina	Fuentes	Funciones
IL-1a IL-1b	Monocitos y macrófagos	Proinflamatoria (liberación de histamina), pirógeno (induce fiebre), induce proteínas fase aguda
IL-2	Linfocitos T	Estimula proliferación y diferenciación de T y NK
IL-3	Linfocitos T	Diferenciación precursores hematopoyéticos
IL-4	Linfocitos Th2	Promueve Th2 e inhibe Th1
IL-5	Linfocitos T	Diferenciación eosinófilos (infecciones parasitarias)
IL-6	Monocitos	Induce proteínas fase aguda y activa células B
IL-7	Cél. estromales	Crecimiento de precursores B
IL-8	Monocitos	Factor quimiotáctico
IL-9	Linfocitos T	Diferenciación precursores eritroides y también T
IL-10	Linfocitos Th2	Induce inmunosupresión inhibiendo TNF- α , IL-2 y 12

**Tomado de Suárez et al 2010.*

3.12 Interleucina-6 (IL-6)

La IL-6 es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizada en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF- α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria, se ha observado que promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, producción de inmunoglobulinas y facilita la maduración de precursores hematopoyéticos dependientes de la IL-3 (Spranger *et al.*, 2003).

La IL-6 tiene una estrecha relación con el IMC. Un tercio de ellas se producen en el tejido adiposo, y la grasa visceral sintetiza 3 veces más la IL-6 que se produce por el tejido subcutáneo. La IL-6 es producida no sólo por el adipocito sino también por células inmunes, el estroma vascular, el endotelio y los monocitos. El hecho de provenir en mayor medida, de la grasa visceral es

importante en sus efectos, disminuye la producción de lipoproteína-lipasa (LPL), enzima encargada de la hidrólisis de los triglicéridos (TG) y de quilomicrones (QM) en las membranas celulares para permitir la entrada a la célula de sus productos glicerol y ácidos grasos libres (AGL) y aumenta la secreción hepática de triglicéridos. Estas acciones contribuyen a la hipertrigliceridemia de los obesos y a las complicaciones de la enfermedad. Es además un mediador inflamatorio, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es capaz de aumentar su producción hasta 60 veces (Mathiew *et al.*, 2006).

El adipocito como célula inflamatoria: el estado proinflamatorio asociado a la obesidad se explica por la presencia de células inflamatorias entre las células adipocitarias y por la actividad inflamatoria propia de los adipocitos. Se ha observado un aumento de moléculas como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), interleucina 6 y leptina y disminución de la adiponectina (Mitra *et al.*, 2008), las cuales tienen la capacidad de modular reacciones inflamatorias, trombóticas y vasoactivas.



Figura 3-1. Efecto de la interleucina 6 (IL-6) (Tomado de Suárez. *et al* 2010).

3.13 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es miembro de un grupo de otras citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria. Es una hormona glucopeptídica formada por 185 aminoácidos que procede de un propéptido formado por 212 aminoácidos. Algunas células sintetizan isoformas más cortas de la molécula. El gen de TNF está ubicado en el cromosoma 6, región 6p21 (Gökhan *et al.*, 1994).

Los TNF fueron descritos inicialmente por su capacidad de causar necrosis en algunos tumores, pero con posterioridad, sin embargo, ganaron protagonismo por las numerosas funciones que ejercen sobre la respuesta inmune. Se han descrito dos moléculas estrechamente relacionadas, el TNF- α y el TNF- β , con elevada homología en su secuencia aminoacídica. En concreto el TNF- α es producido por monocitos y macrófagos en respuesta a antígenos bacterianos. Junto con la IL-1 y la IL-6, el TNF- α interviene elevando la temperatura corporal y produciendo cansancio y sueño al actuar sobre el sistema nervioso central (Spranger *et al.*, 2003; Zulet *et al.*, 2007).

El TNF- α es producido por los macrófagos, el tejido adiposo expresa su ARNm y esta expresión es mayor en el subcutáneo que en el visceral. La cantidad total producida está muy bien relacionada con la adiposidad corporal y la hiperinsulinemia (González *et al.*, 2006). Los TG y los AGL son inductores de la expresión de su ARNm. Tiene 2 tipos de receptores de superficie celular: el p-60, relacionado con las señales de insulina y el transporte de glucosa, y el p-80, vinculado con la insulinoresistencia y la cantidad plasmática de TG (Laycock and Wise, 1996). Muchos son los indicios que apuntan a su relación con la RI, principalmente en animales, porque los estudios en humanos no son aún concluyentes.

Lo cierto es que TNF- α se encuentran incrementada en el obeso, y especialmente en los estados de RI. Es capaz, además, de suprimir la LPL a nivel de ARNm y proteico. Es también un inhibidor de la diferenciación celular de los preadipocitos, que al estar aumentado en el adipocito hipertrófico, se cree que tiene una función importante en la transformación de células del estroma vascular en adipocitos (Hotamisligil, 2006).

El efecto de las citocinas inflamatorias sobre la sensibilidad insulínica es conocido. El TNF- α produce una fosforilación anormal del sustrato del receptor de la insulina (IRS), que a su vez produce una nueva fosforilación en un sitio incorrecto del receptor de insulina (serina en lugar de tirosina) y con esto una alteración en su transducción de señales. El mecanismo por el cual las citocinas inflamatorias alteran la fosforilación normal del receptor de insulina es mediante la activación de "Suppressor of cytokine signalling 3" (SOCS-3), una proteína capaz de interferir con dicha fosforilación y también degradar al IRS30.

Los alimentos también se han involucrado con el estado proinflamatorio asociado a la obesidad, se demostró que la ingesta de un menú de comida rápida era capaz de producir un estado proinflamatorio a través de la activación del factor nuclear kappa B (FN-kB). Esto mismo se ha repetido al realizar una infusión intravenosa de triglicéridos en sujetos sanos. Desde este punto de vista, parece razonable plantear que una disminución en la ingesta calórica podría disminuir el estado proinflamatorio y de estrés oxidativo (González *et al.*, 2011).

El tejido adiposo sano no muestra signos inflamatorios en su seno. Se compone de adipocitos pequeños que son insulino sensibles, producen sustancias benéficas y conservan suficiente capacidad de seguir captando ácidos grasos. Cuando la vacuola adiposa alcanza un tamaño que le impide a la célula seguir captando lípidos y no logra reclutar preadipocitos que la auxilien, va dejando de emitir adiponectina y libera la proteína quimioattractiva de monocitos (MCP), que convertidos en macrófagos tratan de continuar limpiando la grasa, es así que la circulación y el tejido adiposo comienza a producir en forma predominante adipocitocinas deletéreas, entre ellas el TNF- α y la IL-6. Esos adipocitos ya no

responden a la insulina, los lípidos que no pueden ser tomados por el tejido adiposo se depositan fuera de él (esteatosis) lo que agrava la insulinoresistencia (teoría de la inundación) (Brandan et al., 2008)

Existe evidencia a lo largo de las dos últimas décadas en la que se demuestra que las inflamaciones crónicas y subclínica son causa y consecuencia de diversas enfermedades con entorno metabólico. Ejemplo de ello es, por antonomasia, el síndrome metabólico, en el que incluso se ha propuesto, como parte de su definición, a los valores séricos de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la IL-6 y al TNF- α , entre otros (Swaroop et al., 2012a).

La primera evidencia experimental de lo anterior se obtuvo al demostrar que una dosis de glucosa administrada a sujetos sanos incrementa la generación de especies reactivas del oxígeno (reactive oxygen species: ROS) tanto por los polimorfonucleares como por los monocitos, (Swaroop *et al.*, 2012a) evento que se logró detener al administrar un inhibidor de NADPH oxidasa. Esta situación se repite al administrar dosis de carga de grasas y también, aunque en menor cuantía, con dosis de proteínas. La presencia de estas ROS tiene implicaciones patogénicas al activar vías proinflamatorias en las que intervienen factores de transcripción redox sensibles, entre ellos el NF κ B, el activador de la proteína-1 (AP-1), el factor de crecimiento de respuesta temprana (EGR-1) y, con una progresiva importancia, la proteína de unión de la tiorredoxina. Una vez activados estos factores proinflamatorios, inducen a su vez la presencia de citocinas como el TNF- α , las metaloproteasas de matriz (MMP) 2 y 9, y el factor tisular. Todo esto inicia un ciclo proinflamatorio, protrombótico y proapoptótico en respuesta al estrés oxidativo el cual, por su parte, genera radicales libres por la respuesta de macrófagos y linfocitos, lo que da pie al establecimiento de un círculo que se autopropaga (Suárez *et al.*, 2010).

3.14 Diabetes mellitus tipo 2 y adipocitocinas

También se ha demostrado la relación de estas con la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la DM2 y con los marcadores para SM en varios países, tales como Japón, China, Canadá, Londres, Filipinas, Chile, España, Estados Unidos entre otros. La mayoría de estos estudios coinciden en que las concentraciones séricas de adiponectina están relacionadas directamente con la edad y con el C-HDL, e inversamente proporcional con la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, los niveles séricos de glucosa, HbA1c, los niveles de colesterol, el IMC y las cifras de presión arterial. Así mismo, se ha considerado como un factor protector para factores proinflamatorios, para enfermedad cardiovascular y para desarrollar DM2, mientras que el TNF- α , la IL-6 presentaron una relación inversa con los mismos parámetros, así mismo se demostró que estas adipocinas fueron factor de riesgo para el proceso de inflamación endotelial y para desarrollar DM2. Así mismo se han relacionado las bajas concentraciones de adiponectina sérica en las mujeres postparto con factor predictor para desarrollar o no resistencia a la insulina y DM2, en donde se encontró un riesgo de 0.41 ($p < 0.0001$) en las concentraciones elevadas de adiponectina (Laycock y Wise, 1996). También se han visto relacionadas en mujeres con enfermedades autoinmunes, en donde se encontró una menor concentración de adiponectina en estas pacientes.

IV. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es una enfermedad que de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), en el país son 52.2 millones de personas las que padecen sobrepeso y obesidad y existe una relación entre la prevalencia de obesidad y la incidencia de DM2.

La DM se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes en México y el mundo, debido a los elevados costos que se generan por sus complicaciones y su tratamiento, la OMS calcula que para el 2030 las personas con DM2 en el mundo ascenderán a 366 millones. A partir del año 2000 en México, la diabetes ha sido la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres (después de la cardiopatía isquémica, enfermedad resultante muchas veces de la diabetes). Esta enfermedad se ha asociado al síndrome metabólico, en donde la obesidad abdominal en mujeres tiene un riesgo de 2.2, la HTA de 1.66, la hipercolesterolemia de 2.2 que en su presentación incrementa el riesgo de presentar lesión.

Los cambios en los estilos de vida con el paso del tiempo y las modificaciones genéticas favorecen el incremento de personas con DM2, modificando así su metabolismo, la liberación de citocinas, los procesos inflamatorios, y el proceso de fibrinólisis. Los gastos que se generan por estos padecimientos son elevados, dado el incremento en su incidencia y su elevado índice de complicaciones.

La obesidad y la DM2 se asocian a un estado proinflamatorio que se caracteriza por la elevación de TNF- α , IL-6, resistina y la disminución de adiponectina en suero. El proceso inflamatorio es la causa principal de complicaciones micro y macrovasculares de este tipo de enfermedades. Estos parámetros se han estudiado poco en México y si se considera la importancia de su papel en las complicaciones de la DM2 es de gran relevancia valorar su correlación.

Estas enfermedades generan un alto costo en su tratamiento al sector salud ya que alcanza hasta los 7784 millones de dólares. De acuerdo a un estudio realizado por investigadores de salud pública, por lo que es importante conocer los elementos que se relacionan en la presencia de esta enfermedad y generar herramientas para su detección oportuna y buen tratamiento.

V. HIPÓTESIS

Ha: El tratamiento farmacológico (metformina y metformina/glibenclamida) pueden disminuir los parámetros antropométricos, bioquímicos y de inflamación en la diabetes mellitus tipo 2.

Ho: El tratamiento farmacológico (metformina y metformina/glibenclamida) no disminuye los parámetros antropométricos, bioquímicos y de inflamación en la diabetes mellitus tipo 2.

VI. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la relación que existe entre el tratamiento farmacológico, los parámetros antropométricos, bioquímicos y de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características de la población de estudio: edad, sexo, tiempo de diagnóstico, tratamiento farmacológico, tensión arterial diastólica (TAD) y tensión arterial sistólica (TAS).

Caracterizar mediante antropometría [peso, estatura, índice de masa corporal, índice cintura-estatura, índice cintura-cadera y composición corporal (porcentaje de tejido adiposo y masa libre de grasa) el estado general del paciente con DM2.

Caracterizar mediante su perfil bioquímico (hemoglobina glucosilada, glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL) el estado general del paciente con DM2.

Determinar la relación de la composición corporal y la bioquímica sanguínea con el tratamiento farmacológico.

Evaluar las concentraciones séricas de los parámetros inflamatorios (TNF- α e IL-6) en estos pacientes y determinar su relación con el tratamiento farmacológico y los parámetros antropométricos, bioquímicos y porcentaje de tejido adiposo.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Materiales

Documentos impresos: Convocatoria Anexo 1, Cuestionarios (Criterios de inclusión- Anexo 2, Historia clínica- Anexo 4).

Análisis sanguíneo: Aguja Vacutainer, tubos de plástico (plus) BD Vacutainer K2 EDTA 7.2 ml, y tubos de plástico t BD Vacutainer SST 5.0 ml (suero).

Centrifuga: Harmonic Series.

Química sanguínea: kits BioSystems (glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL, LDL), el análisis se realizará en el equipo A15 Biosystems.

Biometría hemática: kit Sysmex y cell pack, el análisis se realizará en el equipo Sysmex Kx-21N.

Hemoglobina glucosilada: Kit NycoCard HbA1c, análisis se realizará en el equipo NycoCard Reader II.

Almacenamiento de muestras: tubos eppendorf de 1.5 ml, ultracongelador a -80°C (Harris).

Análisis antropométrico: Báscula (SECA), estadímetro (Holtain Limited Crymyan, dyfed), cinta métrica de fibra de vidrio (SECA).

Composición corporal: Equipo Body Analyzer Composition Scan Plus II.

Análisis de marcadores inflamatorios: Kits de ELISA (técnica inmunoenzimática) (R&D Systems, Quantikine, ELISA Human IL-6 y Quantikine ELISA Human TNF- α). *Lavador de placas:* Bio Rad Immunowash 1575 Microplate Washer. *Lector de placas:* Thermo, Multiskan Ascent.

Procesamiento de datos: Paquetes Office Excel, PrismaGraph versión 5.01, SPSS versión 18 .

7.2 Métodos

7.2.1 Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó de acuerdo a la fórmula para estudios de correlación con una $R=0.3$ y un nivel de confianza 95% con un poder de la prueba 80% considerando un 20% de pérdidas y una cola: total 72 participantes.

El tamaño de la muestra total es de 72 participantes: individuos con diabetes mellitus que tengan tratamiento farmacológico (DM2T) y pacientes con diabetes mellitus sin tratamiento farmacológico (DM2S).

7.2.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Fueron incluidos aquellos participantes que tenían entre 20 a 65 años de edad, hombres y mujeres con DM2 que tuvieran tratamiento farmacológico con metformina (DM2T) y pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico (DM2S), con un tiempo de diagnóstico de 1 a 5 años. Participaron en el proyecto aquellos individuos que cumplieron con los criterios de inclusión (Anexo 2) y que brindaron su consentimiento firmando la Carta de Consentimiento Informado (Anexo 3).

Criterios de exclusión

Pacientes con trasplante, infecciones crónicas, tratamiento farmacológico por infecciones agudas (antihistamínicos, antiinflamatorios), que tuvieran algún tipo de infección, embarazo o enfermedades autoinmunes.

Criterios de eliminación

Fueron eliminados todos aquellos pacientes que faltaron a alguna determinación o aquellos que decidieron retirarse del estudio, quienes presentaron infecciones y/o tratamiento con antibióticos al momento de la valoración.

7.2.3 Diseño del estudio

Es transversal, descriptivo, observacional.

7.2.4 Recolección de datos

Se realizó la convocatoria de participación del proyecto (residentes del estado de Querétaro), esta tuvo una difusión por medios escritos (Anexo 1: folletos) y orales (pláticas informativas en FM-UAQ y UMF No. 13 DiabetIMSS).

Los individuos fueron captados por medio de la convocatoria abierta al público en general. Después, los individuos interesados en participar completaron un formato de criterios de inclusión (Anexo 2), se asignó una cita en la Clínica de Nutrición de la Facultad de Ciencias Naturales y se les informó como presentarse, para realizar la valoración del estado nutricional y la obtención de las muestras de sangre. Al llegar a su cita se les dio el consentimiento informado (Anexo 3) y si los pacientes estaban de acuerdo firmaron y se les entregó una copia.

Historia clínica

La historia clínica fue realizada en la Clínica de Nutrición en la Facultad de Ciencias Naturales por médicos especialistas (Dra. Ana María y Priscila) (ver Anexo 4).

Valoración antropométrica y composición corporal

Se realizó con el equipo Body Analyzer Composition Scan Plus II el cual utiliza una técnica de bioimpedancia (resistencia al paso de la corriente) se efectúa colocando los electrodos en manos y en pies del sujeto. El equipo transmite una corriente eléctrica de tipo alternada, de 800 μ A y de una frecuencia de 50 MHz y se mide la caída de voltaje en el electrodo proximal. Se acepta que el cuerpo conduce la electricidad a través del tejido magro y que la grasa no es conductora. Matemáticamente puede calcularse la proporción y la cantidad de masa magra y masa grasa a partir del peso, la altura y la impedancia corporal. La variación del estado de hidratación modifica los resultados al afectar la conductividad, siendo un factor de error. A los pacientes se les pidió que se presentaran en ayunas y sin haber tomado líquidos previos a la valoración, portando ropa deportiva y evitando usar objetos de metal. Se realizó en cálculo del porcentaje de músculo tomando en cuenta el peso del individuo y calculando el porcentaje del tejido magro correspondiente a cada uno.

Peso

Se obtuvo del análisis del Scan Plus II y de la medición que se realizó en la báscula (SECA) del consultorio. Esta, medición se realizó por duplicado o triplicado si existió una diferencia entre ellas mayor a 0.5cm, y se obtuvo un promedio de las mediciones realizadas. Para la medición se solicitó que el individuo portará ropa ligera (deportiva) y se colocará en forma erguida sobre la báscula, con los brazos a los costados, talones juntos y puntas ligeramente separadas.

Estatura

Se utilizó un estadímetro (Holtain Limited Crymyan, dyfed). Se colocó al individuo en posición de espalda al estadímetro de pie con los brazos a los costados y piernas juntas

Circunferencias

Cintura: Se midió entre la parte distal de la última costilla y la parte distal de la cresta iliaca, en el punto medio de estos sitios anatómicos. Se pidió al individuo que inhalara y en la exhalación se realizó la medición utilizando una cinta de fibra de vidrio (Seca) en el contorno de la cintura.

Cadera: Se midió en la parte más prominente de la misma, revisando que la cinta de fibra de vidrio (seca) se encontrara bien colocada en toda la circunferencia. Se colocó al individuo de pie con los brazos a los costados y piernas juntas.

7.2.5 Obtención de la muestra de sangre

Los pacientes se presentaron en ayunas, se les realizó la toma de muestra sanguínea, en la cual se colectaron 7 ml de sangre (Vacutainer, con EDTA como anticoagulante). Esta muestra se utilizó para la determinación de hemoglobina glucosilada (Nycocard Reader II) y otro tubo sin anticoagulante se centrifugó (Harmonic Series) a 5000RPM y el suero se utilizó para la determinación de química sanguínea (A15 Biosystems).

El suero restante fue almacenado en tubos Eppendorf de 1.5 ml y se mantuvieron en congelación a -80°C para la cuantificación de los marcadores inflamatorios.

Se obtuvieron muestras de sangre de los participantes con DM2 que tenían tratamiento farmacológico (DM2T) y pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico (DM2S).

7.2.6 Análisis bioquímicos

Con el suero se realizaron las determinaciones de glucosa, triglicéridos, colesterol, LDL, HDL (A15 Biosystems) y hemoglobina glucosilada (Nyocard, reader II/ Nyocard HbA1c), mismas que fueron procesadas en los siguientes equipos Sysmex Kx-21N, A15 Biosystems.

7.2.7 Cuantificación de TNF- α y IL-6 mediante el ensayo de ELISA

De cada suero se cuantificó TNF- α y IL-6 mediante el ensayo inmunoenzimático, ELISA directo, con el kit comercial (R&D Systems, Quantikine, ELISA Human IL-6 y Quantikine ELISA Human TNF- α).

Las muestras que se analizaron, se descongelaron justo antes de realizar el ensayo. Se prepararon todos los reactivos y la microplaca como indica el proveedor. Brevemente, se agregaron 50 μ l del diluyente del kit (RD1-54) a cada pozo, posteriormente se añadieron 50 μ l de estándar para curva correspondiente, las muestras y el control. Se mezcló suavemente y se cubrió la placa, se dejó incubar por 2 hrs a temperatura ambiente. Después de la incubación se colocó en el lavador de placas (Bio Rad Immunowash 1575 Microplate Washer) y se programaron 4 lavados con 400 μ l por pozo del amortiguador de lavado. Posteriormente se agregaron 100 μ l de anticuerpo conjugado contra el marcador inflamatorio a evaluar a cada pozo, se cubrió la placa y se dejó incubar por 2 hrs a temperatura ambiente, al final de la incubación se repitieron los lavados. Posteriormente se agregaron 100 μ l de solución substrato a cada pozo y se dejaron incubar por 30 min a temperatura ambiente y protegido de la luz. Al final se detuvo la reacción con 100 μ l de solución “stop” para cada pozo y se mezcló suavemente, para detener la reacción. La placa fue leída en un lector (Thermo, multiskan scent) de placas de ELISA a una longitud de onda de 450 nm.

Las absorbencias de la curva estándar se graficaron y se obtuvo la concentración de las muestras problema mediante regresión lineal simple. Las concentraciones se reportaron en pg/ml.

7.2.8 Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión, medias y desviación estándar, con pruebas post hoc de t de student y tukey para variables con una distribución normal, y U de Mann Whitney para variables con distribución no normal. Para el análisis bivariado se utilizó la correlación de Spearman para variables cuantitativas (glucosa, HbA1c, perfil de lípidos, % grasa) con un nivel de significancia de $p < 0.05$. La población se caracterizó describiendo a los grupos sin tratamiento farmacológico, con metformina, metformina y glibencamida. Se utilizó office Excel, el paquete estadístico PrismaGraph versión 5.01 y SPSS versión 18.

VIII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis descriptivo

La población estudiada fue de n=72 individuos (24 hombres y 48 mujeres). En la **Tabla 8-1** se muestran las características generales de la población: 11 participantes sin tratamiento (stx: 15%), 31 con tratamiento de metformina (met: 43%) y 30 con tratamiento de metformina y glibenclamida (met/gli: 42%).

Tabla 8-1. Descripción de los participantes con DM2, bajo tratamiento farmacológico y sin tratamiento.

	stx (n=11)	met (n=31)	met/gli (n=30)
Edad (años)	49.0±12.21	52.71±8.75	54.2±8.83
Género	Hombre:4 (36.6%) Mujer:7 (63.6%)	Hombre:10 (32.25%) Mujer:21 (67.74%)	Hombre:10 (33.33%) Mujer:20 (66.66%)
Tiempo de diagnóstico (años)	2.31±5.54	5.00±6.98	6.74±5.62
TAS ≤130	117.8±30.23	126.0±17.18	123.05±20.01
TAD ≤80	76.0±11.19	78.6±12.43	75.81±11.33

Prueba de t de student y U de Mann-Whitney con una * $p \leq 0.05$, no se encontró significancia en ninguna de las variables. stx: grupo sin tratamiento, met: grupo con metformina, met/gli: grupo con metformina y glibenclamida.

De las características en cuanto a sexo, los participantes fueron predominantemente del sexo femenino y con una media de tiempo de evolución de la enfermedad, de 2.5 años para el grupo sin tratamiento (stx); 5.19 años para el grupo con metformina (met) y 6.84 años para el grupo con metformina y glibenclamida (met/gli). Lo cual es consistente con las recomendaciones de tratamiento farmacológico que se realizan con base en las características de los

individuos y la evolución de la enfermedad como lo muestra el algoritmo de tratamiento de DM2 González, 2006.

Los individuos con tratamiento farmacológico presentaron medias más elevadas de tensión arterial diastólica (TAD) que los individuos sin tratamiento. Esto puede deberse al tiempo de diagnóstico de la enfermedad y las alteraciones propias de la evolución de la patología.

Con base en lo reportado en la literatura, diversos autores han realizado estudios con características similares al nuestro, Lichiardopol, 2010 realizó un estudio comparando población con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 para identificar características específicas de cada patología. En su población predominaron individuos del sexo femenino y en el caso de DM2, presentaron una media de edad de 58.5 años y un IMC de 29.9. Goyal, 2012 realizó un estudio entre población sana (10 sujetos) y con DM2 (20 sujetos en cada grupo) (obesos y no obesos) con un intervalo de edad de 45-65 años. Nappo, 2012 estudió a un grupo de individuos sanos (20 sujetos) y con DM2 (20 sujetos) pareados por sexo, con un intervalo de edad de 38-50 con un tiempo de diagnóstico de 6 meses. González, 2012 trabajo dos grupos, uno de 21 sujetos sanos y otro con 26 sujetos con DM2 y conformado mayormente por mujeres (media de edad para cada grupo de 51.1 y 48.4 años, respectivamente). Con base en esta información identificamos que varios de los estudios realizados en población con DM2 se realizan en un número pequeño de individuos, ya que al requerir características particulares en los participantes, el muestreo se vuelve más complicado y aunado a que la progresión de la enfermedad que provoca un deterioro en el individuo, lo que limita la inclusión de participantes en los proyectos de investigación.

Observamos que la media de edad y conformación de los grupos de estos artículos son similares a lo que nosotros encontramos: participaron más mujeres (60%), con intervalos de edad desde 40 hasta 60 años. En lo que respecta al tratamiento, lo que encontramos en la literatura, únicamente lo citan y lo consideran dentro de sus criterios, y de no ser así sólo hacen referencia a que están en tratamiento con hipoglucemiantes, sin hacer una referencia más clara.

Por lo tanto en este apartado no se encontraron diferencias significativas en las características de los participantes de los tres grupos.

En la **Tabla 8-2** observamos que la media del IMC para la población general, indica que presentan obesidad. En la literatura se reporta que la mayor parte de las personas con DM2 presentan un IMC de sobrepeso u obesidad (Lichiardopol R *et al.*, 2010; Souto-Gallardo M *et al.*, 2011; Golan R and *et al.*, 2012;) lo cual es semejante a lo que encontramos en nuestro estudio. Más aún, al comparar los IMC's de los participantes, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con respecto al tratamiento farmacológico; únicamente se observó que el IMC tuvo una ligera tendencia a disminuir en el grupo sin tratamiento.

Con respecto al índice cintura-estatura (ICE) y cintura-cadera (ICC), observamos una media indicativa de riesgo de eventos cardiovasculares. Rodríguez-Moctezuma 2005 encontró, en una población con DM2 y tratamiento con metformina, que la media del ICC era de 0.87cm, el cual no presentó cambios dos meses después del tratamiento, estos datos indican que el tratamiento con metformina no tiene efecto en la reducción del riesgo cardiovascular, ya que el IMC no presentó cambios significativos. Sin embargo este estudio no presenta evidencia de apego al tratamiento, ni de control de glucemia mediante HbA1c, que es más sensible al buen control por el apego al tratamiento, en comparación a la medición de la glucosa en ayuno, como lo presentaron los autores. Copeland (2013), realizó un estudio con el tratamiento únicamente con metformina y en combinación con rosiglitazona y con cambios en el estilo de vida en una población joven. Se encontró que con respecto a la reducción de tejido adiposo, que el único grupo que dio mejores resultados fue el tratado con metformina y estilo de vida. Como ya ha sido comentando anteriormente, a nuestros pacientes no se les dio seguimiento, ni un reforzamiento educacional para medir el impacto, aspectos que el estudio de Copeland incluyó. Lo anterior indica que instruir al paciente en el cuidado de otros aspectos de su vida como actividad física y alimentación presentan un impacto positivo en la composición corporal.

En la **tabla 8-2** observamos que nuestra población presentó riesgo cardiovascular, como lo indican el ICE y el ICC y no se observó una diferencia significativa de este riesgo entre los tratamientos, lo que indicaría que el tratamiento farmacológico no está teniendo efecto al respecto. Lo anterior puede estar relacionado con el apego al tratamiento, en nuestro caso no podríamos aseverar que no existe relación entre tratamiento y la disminución del riesgo cardiovascular porque la población de estudio no tiene apego al tratamiento, como lo notamos durante las entrevistas.

Tabla 8-2. Características antropométricas y de composición corporal (% grasa y % músculo) de los participantes con DM2.

Variable	General	Hombre	Mujer	stx	met	met/gli	Valor de p*
Peso (kg)	75.6±15.7	81.6±15.1	72.98±15.3	72.52±13.86	75.45±16.05	76.91±16.33	>0.05
Estatura (cm)	157.4±8.7	167.1±7.6	153.1±4.8	158.20±6.73	158.64±8.60	156.00±9.49	>0.05
IMC Sobrepeso ≥25 Obesidad I ≥30	30.04±5.70	27.6±3.57	31.03±6.12	28.98±4.97	30.32±6.47	30.17±5.08	>0.05
ICC ≥0.90 (H) ≥0.80 (M)	0.90±0.06	0.95±0.04	0.88±0.06	0.88±0.089	0.90±0.05	0.91±0.07	>0.05
ICE >0.55	0.60±0.06	0.58±0.05	0.61±0.07	0.58±0.07	0.60±0.07	0.61±0.05	>0.05
% grasa H 11-25 M 23-36	36.69±6.69	29.7±5.62	39.50±4.79	35.89±8.98	36.32±6.50	37.55±5.94	>0.05
% músculo	54.64±22.60	39.5±4.79	53.41±19.39	64.11±8.98	62.60±7.99	44.05±29.78	>0.05

Prueba de t de student y U de Mann Whitney

Otro parámetro que también se evaluó fue el tejido adiposo, que tanto en mujeres como en hombres superó los valores de referencia. Con respecto a los datos antropométricos y de porcentaje de grasa corporal, no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos. Sin embargo en lo que se

refiere al porcentaje de músculo, se observa una tendencia a disminuir con respecto al tiempo de diagnóstico de DM: en el grupo sin tratamiento (64%), en el grupo con met (62%) y finalmente en el grupo con met/gli (44%) que es el grupo con mayor tiempo de diagnóstico. Lo anterior puede estar relacionado, a nivel fisiológico, con el desgaste metabólico propio de la enfermedad, y que fue consistente con los datos de la literatura de Lichiardopol, (2010). Esto también puede verse afectado por la edad y sexo de los participantes, sin embargo en nuestra población no tenemos diferencias significativas en estos dos parámetros. (Dubé *et al.*, 2006), encontró que los pacientes con DM2 de mayor edad, tienen una cantidad de tejido adiposo visceral y total mucho mayor comparado con grupos de personas sanas e incluso en grupos de personas con diabetes mellitus 1. En este artículo, también comentan que la resistencia a la insulina (RI) tiene una estrecha relación con el tejido adiposo en músculo, lo que conlleva a que el paciente no tenga un buen control de la glucemia. En nuestra investigación, el grupo con met/gli tuvo una media de HbA1c de 7.6%, lo cual corrobora este hecho. Lichiardopol (2010) al estudiar pacientes jóvenes con DM2, observó que presentan mayores porcentajes de grasa que los individuos de mayor edad, por lo cual se cuestiona si debido a los cambios propios de la edad y evolución de la patología se pierda masa muscular, y que por este motivo en los individuos mayores aumenten y conserven más tejido adiposo, como lo documentó previamente Dubé (2006), resultando la suma de estos factores en un efecto en las concentraciones de citosinas inflamatorias.

Es importante resaltar que en nuestro grupo sin tratamiento existe una tendencia de presentar menor porcentaje de grasa que los otros dos grupos, aunque estos datos difieren de las evidencias encontradas por Rodríguez-Moctezuma (2005), donde encontró un cambio estadísticamente significativo en el porcentaje de grasa de individuos con DM2 tratados con metformina. Lo anterior podría explicarse por el mecanismo de acción de la metformina y el seguimiento que se les dio a los participantes. En el caso de nuestros participantes, si ellos tomaran el fármaco de forma adecuada, probablemente podrían verse estos cambios.

Con respecto a la evaluación bioquímica de los pacientes, en la Tabla 7 se observa que la concentración de glucosa en los tres grupos supera los parámetros normales de control del paciente con diabetes (70-130 mg/dl en ayuno), incluso en los pacientes que tienen tratamiento farmacológico. Con base en la información que nos brinda la **Figura 8-1**, en el grupo con met se encuentra un mayor número de pacientes con un buen control de las concentraciones de glucosa, situación contraria en el grupo con met/gli, aunque es importante mencionar que esto puede estar influenciado por el apego del individuo al tratamiento, la dieta y la actividad física.

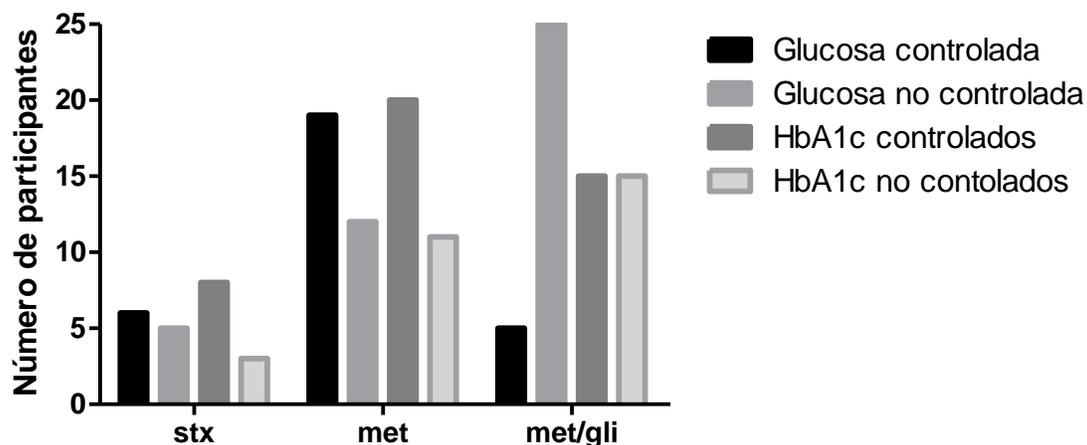


Figura 8-1. Pacientes con DM2 (%) controlados y no controlados con respecto a su concentración de glucosa y porcentaje de HbA1c. Glucosa controlada: menor a 130mg/dl, HbA1c controlada: menor a 7%

En cuanto a la hemoglobina glucosilada, se recomienda que el paciente con DM mantenga un porcentaje de 7% o menor (ADA), en este estudio, el grupo sin tratamiento presentó una media menor a este valor, pero esto puede deberse al número de participantes, a que son recién diagnosticados y a la edad. El único dato en el que se observa una diferencia significativa fue en los triglicéridos $p \leq 0.05$ entre el grupo stx y met ($p=0.012$) lo que indica que los pacientes stx presentaron concentraciones de triglicéridos más elevadas que aquellos con tratamiento farmacológico, aunque las concentraciones en los dos grupos de tratamiento se

encontraron por arriba de las concentraciones recomendadas (≤ 150 mg/dl). Esta situación podría deberse al efecto que el tratamiento farmacológico puede tener sobre las concentraciones de triglicéridos. Rodríguez-Moctezuma (2005) no encontró diferencia significativa en el grupo que estudió con tratamiento de metformina. Triana (2010, Cuba) en su estudio de individuos con DM2 y tratamiento con glibenclamida encontró que el grupo tratado con este fármaco, mostró menores concentraciones de triglicéridos, HDL y VLDL. Por otro lado, Triana mencionó que esta respuesta pudo deberse al control glucémico, una vez mejorada la acción insulínica inducida por este hipoglucemiante. En nuestro estudio, el grupo con la combinación del fármaco pudo estar teniendo esta respuesta, aunque vemos que también los individuos con metformina presentaron concentraciones menores de triglicéridos que los de stx.

Tabla 8-3. Características bioquímicas de los participantes con DM2.

Variable	General	Hombre	Mujer	stx	met	met/gli	Valor de p*
Glucosa 70-130 mg/dl	160.61±73.49	145.42±61.57	168.21±78.27	160.25±83.94	143.64±69.94	178.29±71.42	>0.05
HbA1c <7%	7.2±2.24	6.91±1.70	7.41±2.46	6.65±1.90	7.08±2.40	7.64±2.17	>0.05
Triglicéridos <150mg/dl	253±159	320.87±212.61	219.06±111.99	379.09±290.17	217.45±92.65	243.50±128.48	>0.05
Colesterol <200 mg/dl	225.92±242.05	192.56±32.93	242.60±295.17	203.26±63.51	187.19±47.40	274.26±368.12	>0.05
HDL >40mg/dl (H) >50 mg/dl (M)	42.62±14.26	36.70±12.25	45.38±14.40	40.90±13.96	43.89±16.57	41.92±11.89	.>0.05
LDL <100mg/dl	109.23±43.78	100.34±31.80	113.39±48.13	95.86±48.89	102.16±47.25	122.79±34.52	>0.05

Prueba de t de student y U de Mann-Whitney, no se encontró significancia alguna.

Los niveles de colesterol del grupo con met fue de una media inferior al parámetro de referencia (187.19±47.40) notándose una tendencia a tener una concentración más baja en este grupo, pero no se encontró una diferencia

estadísticamente significativa. Con respecto a los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) de los diferentes grupos observamos que la media general fue de 42.6 ± 14.26 , tomando en cuenta que la mayor parte de nuestra población fueron mujeres, consideramos que los niveles se encontraron en un nivel adecuado, lo mismo observamos en los diferentes grupos con tratamiento y sin tratamiento. González, 2011 reportó la relación que existe entre las elevadas concentraciones de triglicéridos y HDL con la resistencia a la insulina. Su estudio se realizó en personas “sanas”, en nuestro caso, el estudio se realizó en población con DM2 y asumimos que por la presencia de la patología, la RI estaría presente, por lo que los datos que encontramos son consistentes con lo que menciona González. Los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de estos individuos se encontraron elevados en los grupos con tratamiento farmacológico, pero no se encontró una diferencia significativa entre ellos, también se observó una tendencia a estar disminuida (LDL) en el grupo sin tratamiento (95.86 ± 48.89).

En la **Figura 8-2** se muestran las concentraciones de citocinas clasificadas por sexo y grupos; no se encontró ninguna diferencia significativa, lo cual podría deberse al tamaño de la muestra. Con respecto a los resultados obtenidos de TNF- α , las concentraciones que se encontraron fueron menores a las que se obtuvieron del resultado de la curva estándar, se descartaron errores en el procedimiento o alteraciones en las muestras. En algunas muestras de los grupos con tratamiento farmacológico sí se llegaron a detectar las concentraciones de esta citocina. Otro factor importante a considerar, fue el tiempo de diagnóstico de cada grupo, en el caso de stx la media es de 2.3 años, para el caso del grupo de met es de 5.0 años y en met/gli es de 6.74, aunque en análisis posteriores no se encontró una relación con esta variable.

Según la literatura, se han encontrado estudios en los que las concentraciones de estas citocinas se encuentran en intervalos de 3.6 ± 1.4 pg/ml de IL-6 para personas con DM2 y 4.7 ± 1.3 pg/ml TNF- α Nappo(2002). Se encontraron concentraciones de IL-6 entre 38.2 ± 3.8 pg/ml y 112.2 ± 11.0 pg/ml de TNF- α en individuos con DM2 y obesidad, Goyal, (2012). En individuos obesos

con DM2, las concentraciones de IL-6 se encontraron entre 2.82 ± 1.73 pg/ml y $\text{TNF-}\alpha$ 8.1 ± 2.7 pg/ml, (Van Beek, (2014), todos estos estudios fueron realizados en diferentes grupos étnicos. En 2012 se realizó un estudio similar en población con DM2 de la ciudad de México y se encontraron, concentraciones de IL-6 de aproximadamente 60 pg/ml y de 8pg/ml de $\text{TNF-}\alpha$ para individuos con DM2 González (2012). Como se puede observar, las concentraciones de estas citocinas son diferentes en todas las investigaciones encontradas, en algunas investigaciones prestan atención al tratamiento farmacológico y en otras no.

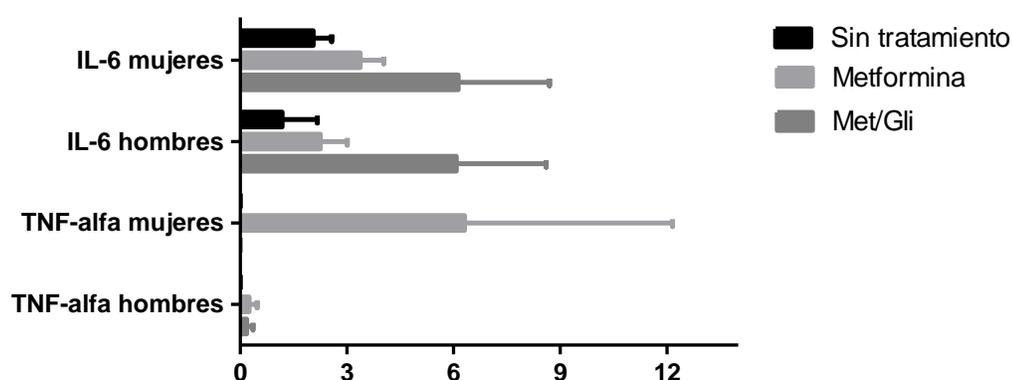


Figura 8-2. Concentraciones de citocinas inflamatorias $\text{TNF-}\alpha$ e IL-6 (pg/ml) de participantes con DM2.

En la **Figura 8-3** se muestra la correlación de la concentración de IL-6 y el porcentaje de grasa corporal, en la que se encontró que los pacientes sin tratamiento presentan una correlación significativamente diferente a los otros dos grupos. Se encontró una tendencia en el grupo sin tratamiento en relación a estas dos variables ($p=0.57$) indicando que a mayor concentración de IL-6, mayor porcentaje de grasa corporal. La literatura ha documentado que el incremento de tejido graso tiene una relación directa con el aumento de concentraciones de citocinas Swaroop, 2012, Goyal, 2012. Aunque en este estudio no se encontró una correlación con los otros dos grupos, esto puede deberse a que el tratamiento farmacológico efectivamente puede tener un efecto en las concentraciones de IL-6 (Lichiardopol 2010, Goyal, 2012).

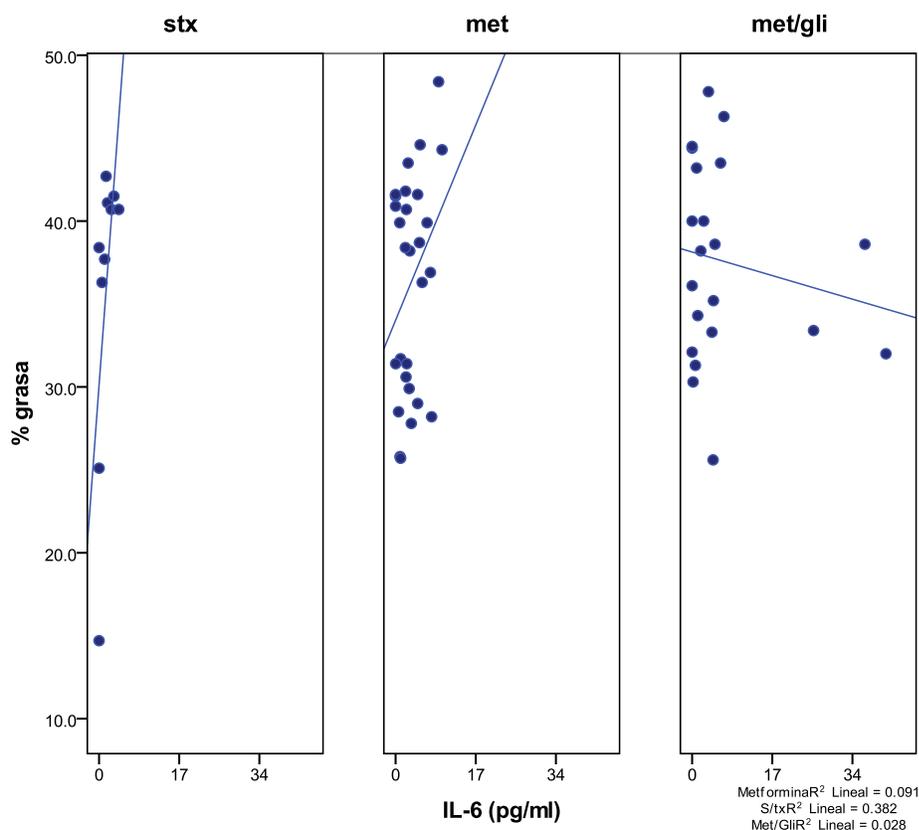


Figura 8-3. Correlación entre la concentración de IL-6 y porcentaje de grasa corporal en el grupo stx, met y met/gli.

En la **Figura 8-4** se muestra que el grupo sin tratamiento tiene cierta correlación entre el porcentaje de músculo y las concentraciones de IL-6, sin embargo no es significativo ($p=0.57$, $r=0.38$), indicando que ha menor porcentaje de músculo, mayores concentraciones de IL-6. Conforme a la literatura (Lichiardopol, , Dubé) un factor que puede influenciar el porcentaje de músculo es la edad y como se observa la población estudiada contempla un espectro de edad entre los 40 a 60 años por lo que algunos pacientes pueden presentar esta disminución de músculo por factores fisiológicos, aunque también es importante considerar que la población que se estudió menciona realizar una actividad física leve (1 a 2 veces por semana, duración menor a 30 min).

Lichiardopol 2010 y Dubé 2006, encontraron que la población con DM2 y mayor edad presentaba mayor porcentaje de grasa corporal a comparación de aquellos de menor edad, esto relacionado con el tiempo de duración de la enfermedad la cual por el propio progreso de la misma altera tanto el tejido graso y el tejido magro. En nuestro estudio observamos que la población con más edad esta en los grupos de met y met/gli los cuales presentan mayores concentraciones de porcentaje de grasa y la media del porcentaje de músculo es menor en el grupo met/gli a comparación de los otros grupos, aunque no se encontró una diferencia significativa.

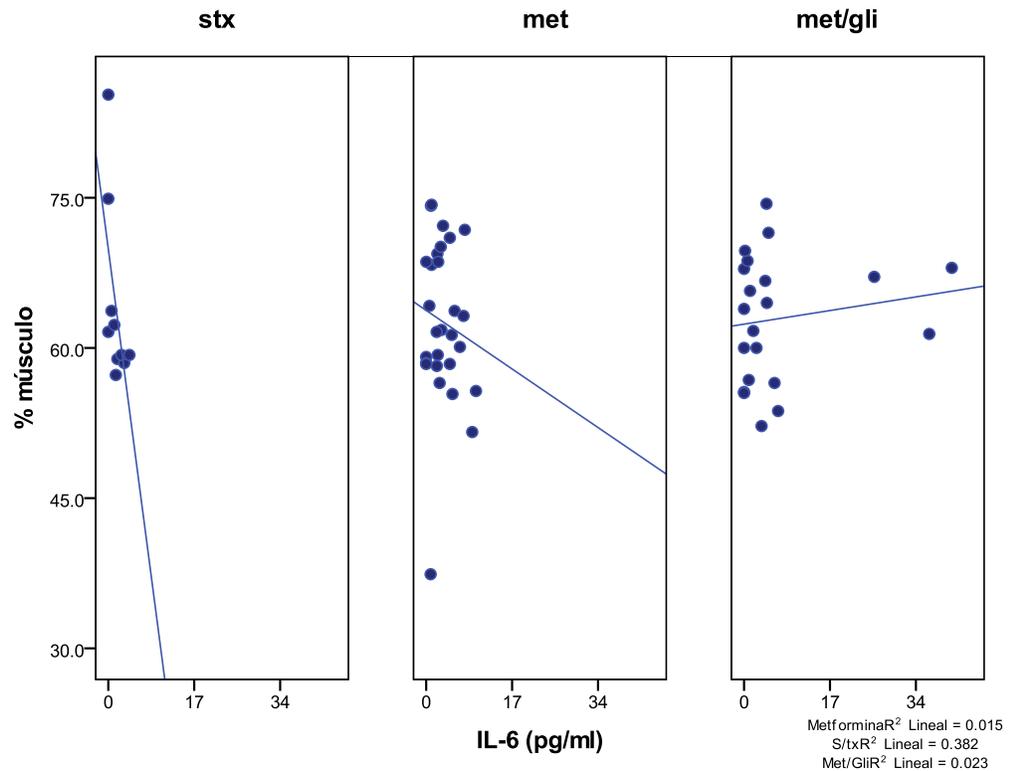


Figura 8-4. Correlación entre la concentración de IL-6 y porcentaje de masa muscular en el grupo stx, met y met/gli.

En la **Figura 8-5** se observa la correlación entre la concentración de IL-6 y el % de hemoglobina glucosilada (% HbA1c). Sólo se encontró una tendencia en el grupo tratado con met/gli ($p=0.074$), esto indica que al tener mayor porcentaje de HbA1c aumenta la concentración de IL-6. Lo que no necesariamente puede verse influenciado por algún efecto del tratamiento sino también la actividad de las personas, su género y edad.

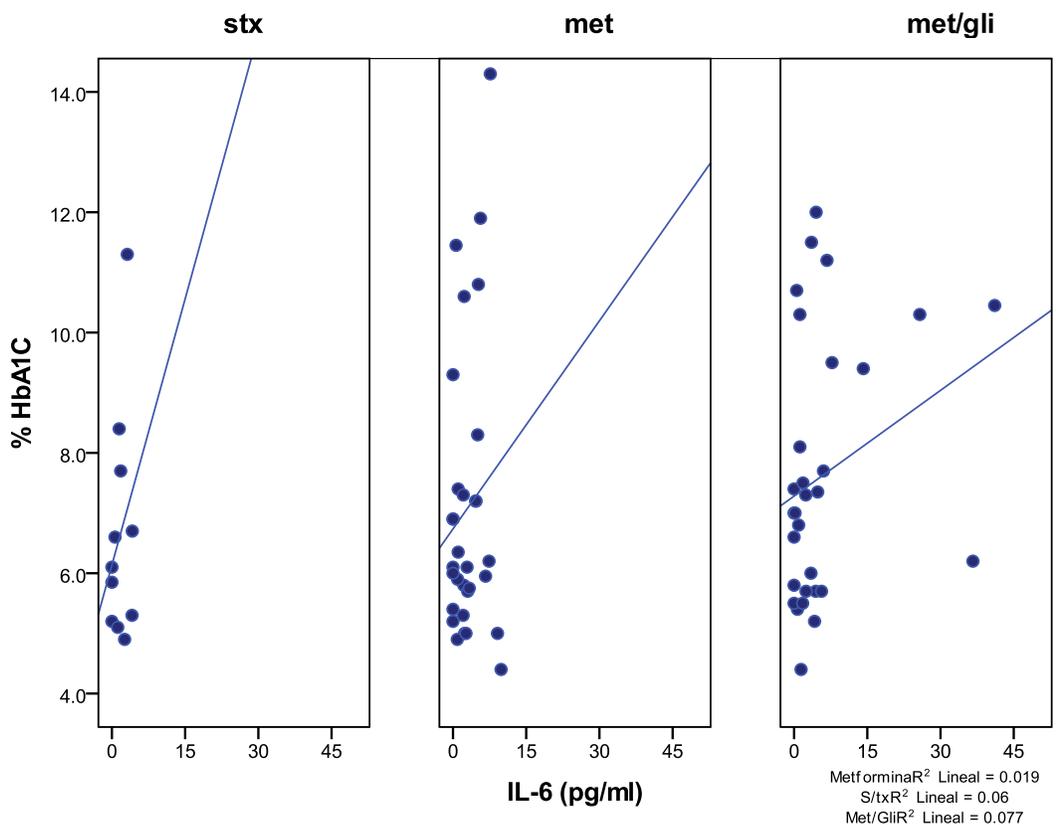


Figura 2-5. Correlación entre la concentración de IL-6 y el porcentaje de hemoglobina glucosilada en el grupo stx, met y meyt/gli.

En nuestra población estudiada podemos observar que aunque los pacientes presenten un porcentaje de HbA1c mayor las concentraciones de IL-6 no aumentan su concentración, comparando con la población estudiada por Goyal la cual presento concentraciones de IL-6 inicial de 34.9 pg/ml y al termino del

tratamiento con insulina de 12.3, nosotros observamos que las concentraciones medias de los grupos stx y met no superaron los 10pg/ml mientras que el grupo con met/gli existen individuos con concentraciones mayores a 30pg/ml.

Aunque existen estudios como el realizado por Goyal, 2012, en el cual es tratamiento con insulina redujo las concentraciones de citocinas inflamatorias, sería importante dar seguimiento al efecto que tienen los fármacos como met y gli en este aspecto y tener información con respecto a la población mexicana en cierto periodo de tiempo.

La IL-6 es uno de los estimuladores de la producción de proteínas de fase aguda, incrementando la DM2, por lo que aunque no se obtuvieron datos significativos en esta investigación, se encontraron concentraciones elevadas en algunos participantes y conociendo que la producción de todas estas citocinas funcionan como una red de comunicación en la cual al tener elevadas concentraciones de algunas citocinas esto trae como consecuencia el incremento de otras proteínas. Obesidad al igual que la condición de hiperglicemia contribuye al aumento de estos marcadores inflamatorios.

X. CONCLUSIONES

La población estudiada, presentó datos muy variables aunque presentan una clara tendencia a la obesidad y el perfil de lípidos mostró valores superiores a los de referencia, presentando un riesgo cardiovascular elevado.

Únicamente se encontró una tendencia en cuanto a las concentraciones de triglicéridos, las cuales presentaron una disminución en el caso de los pacientes con metformina, probablemente debido al mecanismo de acción del fármaco. Aunque es importante señalar que la población mexicana no suele apegarse a su tratamiento y este puede ser el principal factor para que no se logre un buen control del paciente con diabetes.

Con base en estos resultados concluimos que los pacientes sin tratamiento, presentaron una relación mayor entre los indicadores de composición corporal, antropometría y las concentraciones de IL-6. Se recomienda continuar con la investigación en patrones que puedan alterar los resultados con el tratamiento (dieta, actividad física y apego).

En este análisis descriptivo de la población, observamos que tanto el paciente sin tratamiento como el que lo tiene, presentaron casi las mismas características, por lo cual nos lleva a pensar que el control con el fármaco no está siendo el adecuado por lo que de no abordar estrategias que manejen de forma integral al paciente y fomenten un cuidado responsable de su salud, el paciente con diabetes seguirá presentando las mismas circunstancias con o sin fármacos, llevándolo inminentemente a la presencia de complicaciones propias de la patología.

XI. BIBLIOGRAFÍA

- Baiser L and Hanson L. 2004. Genetic Studies of the Etiology of Type 2 Diabetes in Pima Indians. *Diabetes* 53:1181-1186.
- Barquera S. 2005. Factores de riesgo cardiovascular e insuficiencia cardiaca.
- Barquera S, Rivera-Dommarco J, and Tolentino L. 2005. Sobrepeso y obesidad, epidemiología, evaluación y tratamiento. 1a ed.
- Barquera, S., J. Rivera-Dommarco, and L. Tolentino. 2005. Sobrepeso y obesidad, epidemiología, evaluación y tratamiento. 1a ed.
- Brandan, N., I. Llanos, C. Miño, A. Piccardo, M. Ragazzoli, and D. Ruiz. 2008. El tejido adiposo como organo endocrino. Page 1 in .
- Cabeza de Vaca R, Santos C, and Martínez R. 2004. Farmacoterapia de la diabetes. Page 389 in *Farmacología clínica y terapéutica médica*. Colombia.
- Cabezas-Cerrato J and Cabezas J. 2012. Neuropatía diabética. Clasificación y etiopatogenia. Page 247 in *La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica*. Panamericana, Madrid, España.
- Cadeza de Vaca R, Santos C, and Martínez R. 2004. Farmacoterapia de la diabetes. Page 389 in *Farmacología clínica y terapéutica médica*. Colombia.
- Calle E, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, and Heath CW. 2000. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adult. *N England J Med* 342:287-289.
- Campillo J. 2012. La secreción de insulina. Page 19 in *La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica*. Panamericana, Madrid, España.
- Carlsen SM, Waage A, Grill V, and Folling I. 1998. Metformin increases circulating tumor necrosis factor-alpha levels in non-obese non-diabetic patients with coronary heart disease. *Cytokine* 10:66-69.
- Castillo, J. 2000. *Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)*. Bogotá, Colombia.
- Copeland, K., J. Huggins, L. El, M. Grey, A. Kriska, T. Lipman, L. Pyle, J. Shepherd, and K. Hirst. 2013. Treatment effects on measures of body composition in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 36:1742-1748.

- Cusi K. 2011. Challenges and opportunities in the management of the Hispanic/Latino patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 124.
- Dubé, M., D. Joannisse, D. Prod'homme, S. Lemieux, C. Bouchard, L. Pérusse, C. Lavoie, and S. Weisnagel. 2006. Muscle adiposity and body fat distribution in type 1 and type 2 diabetes: varying relationships according to diabetes type. *International Journal of Obesity* 30:1721-1728.
- EScalante A, Fletes V, and Escalante J. 2005. Tratamiento combinado con hipoglucemiantes orales. Page 41 in *Sistema de Actualización Médica en Diabetes*.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, and Grodsky GM. 2003. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 52:1-8.
- Fidan E, Onder H, Yilmaz H, Kocak M, Karahan C, and Erem C. 2011. The effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 48(4):297-302. (Abstr.)
- fmdiabetes. 2012. fmdiabetes. <http://www.fmdiabetes.org> Online.
- Fruhbeck G, Gomez- Ambrosi J, Muruzabal FG, and Burrell MA. 2001. The adipocyte: a model of endocrine and metabolic signaling in energy metabolic regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* E827-E847.
- Garmendia M, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. 2009. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Med Chile.* 137: 1409-1416.
- Gökhan S, Hotamisligil G, and Spiegelman B. 1994. Tumor Necrosis Factor alpha: A key Component of the Obesity-Diabetes Link. *Diabetes* 43:1271-1278.
- Golan R and et al. 2012. Abdominal superficial subcutaneous fat: a putative distinct protective subdepot in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35:640-647.
- González A, Elizondo S, Gutiérrez G, and León J. 2011. Implicaciones fisiopatológicas entre inflamación crónica y el desarrollo de diabetes y obesidad. *Cir Cir* 79:209-216.
- González A, Lavallo FJ, and Ríos JJ. 2006. Conceptos actuales, criterios diagnósticos y algunas consideraciones sobre la fisiopatología del síndrome metabólico. Page 7 in *Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular*.
- González, Y., T. Herrera, G. Soldevila, L. García-García, G. Fabián, M. Pérez-Armendariz, K. Bobadilla, S. Guzmán-Beltrán, E. Sada, and M. Torres. 2012. High glucose concentration induces TNF- α production through the

- down-regulation of CD33 in primary human monocytes. *BMC Immunology* 2012:13-19.
- Goyal, R., A. Faizy , S. Siddiqui, and M. Singhai. 2012. Evaluation of TNF-alfa and IL-6 levels in obese and non-obese diabetics: pre-and postinsulin effects. *North Am J Med Sci* 4:180-184.
- Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, and et al. 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutricion 2012. Instituto Nacional de Salud Publica, Cuernavaca, México.
- Hotamisligil G. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 44:860-867.
- Lavrenko A and et al. 2011. Efficacy of merformin as initial therapy in patients with coronary artery disease and diabetes type 2. *Lik Sprava* 1-2:89-95. (Abstr.)
- Laycock JF and Wise P. 1996. Disorders of lipid metabolism and obesity. Page 338 in *Essential Endocrinology*.
- Liby P and Okamoto Y. 2010. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 74:213-220.
- Lichiardopol R, Florentiu A, and Radoi V. 2010. Body composition and the metabolic impact of weight excess in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. Page 493 in Bucharest, Romania.
- Lichiardopol, R., A. Florentiu, and V. Radoi. 2010. Body composition and the metabolic impact of weight excess in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. Page 493 in Bucharest, Romania.
- Miralles de Imperial J and Sellés I. 2012. Oftalmopatía diabética. Clínica y tratamiento. Page 227 in *La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica*. Panamericana, Madrid, España.
- Mitra S, Bansal V, and Bhatnagar PK. 2008. From a glucocentric to a lipocentric approach towards metabolic syndrome. *Drug Discov Today* 13:211-218.
- Nappo, F. 2002. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: Role of fat and carbohydrate meals. *Journal of the American College of Cardiology* 39:1145-1150.
- Nolte M. 2010. Hormonas pancreáticas y fármacos antidiabéticos. Page 727 in *Farmacología Lane*.
- OMS. 2012. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> Online.

- Pérez F. 2009. Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus 2. *Rev Med Clin Condes* 20:565-571.
- Pittas AG, Joseph NA, and Greenberg AS. 2004. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 89:447-452.
- Ravussin E and et al. 1994. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. Page 1067 in .
- Ríos J. 2012. Tratamiento farmacológico de la DM2 en el síndrome metabólico. Page 131 in *Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular*. González A, Lavalle F, and Ríos J, eds. Intersistemas, México.
- Saavedra P, Vásquez G, and González L. 2011. Interleucina-6: amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia* 24:157-166.
- Shai I and et al. 2006. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 29:1585-1590.
- Souto-Gallardo M, Gascón B, and Jiménez Cruz A. 2011. Effect of weight loss on metabolic control in people with type 2 diabetes mellitus: systematic review. *Nutrición Hospitalaria* 26 (6):1242-1249.
- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, and Ristow M et al. 2003. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European prospective Investigation into Cancer Nutrition (EPIC)- postdam study. *Diabetes* 52:812-817.
- Suárez A, Tejada R, Mozo L, Gutiérrez C, and Peña J. 2010. Citocinas. Page 1 in .
- Swaroop J, Rajarajeswari D, and Naidu J. 2012a. Association of TNF-alfa with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal Medical Research* 135:127-130.
- Swaroop J, Rajarajeswari D, and Naidu J. 2012b. Association of TNF-alfa with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal Medical Research* 135:127-130.
- Tébar, F. and M. Ferrer. 2012. Concepto, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. Page 1 in *La diabetes mellitus en la práctica clínica*. Panamericana, España.
- Valdez B. 2012. Costo del servicio de salud para el tratamiento de diabetes mellitus.

- Van Beek, L., M. Lips, A. Visser, H. Pijl, A. Ioan-Facsinay, R. Toes, F. Berends, K. Van Dijk, F. Koning, and V. Van Harmelen. 2014. Increased systemic and adipose tissue inflammation differentiates obese women with T2DM from obese women with normal glucose tolerance. *Metabolism Clinical and Experimental* 63:492-501.
- Velázquez O, Lara A, and Tapia R. 2002. Manual de uso: Metformina y síndrome metabólico. Page 13 in Secretaría de Salud.
- Zulet M, Puchau B, Navarro C, and Martínez J. 2007. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexos de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutrición Hospitalaria* 22:511-527.



¿Tienes diabetes mellitus tipo 2?



OFRECEMOS SIN COSTO:

- ✓ Estudio de composición corporal (cantidad de músculo, hueso y agua en el cuerpo)
- ✓ Examen sanguíneo
- ✓ Entrega de resultados

REQUISITOS:

- Tener entre 20 y 65 años
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
- Con o sin tratamiento farmacológico

PARA PARTICIPAR: Haz tu cita al Cel. 4421493075

- **Pide informes y cita al:** Tel. 1921200 ext. 6235 con Ana Álvarez;
Tel. 1921200 a la ext. 5395 con Mariana.

Los días de estudios son martes, miércoles y jueves.
Responsable : Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Facultad de Medicina
Facultad de Ciencias Naturales
UAQ

Anexo 2

FORMATO DE CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Fecha: _____ FOLIO _____

Sexo _____ Edad (20-60): _____

Peso: _____ Peso habitual: _____ Estatura: _____ IMC: _____

1. Antecedentes heredo-familiares:

a)DIABETES MELLITUS 1 _____ 2 _____ c)OBESIDAD OB _____

b)PRESION ALTA HTA _____ d)Autoinmunidad _____ e) Otra _____

2. Diagnóstico y tiempo de haber sido diagnosticado

a)DM _____ Años de evolución _____ c)OB _____

b)HTA _____ d)Otra _____

3. Tratamiento Farmacológico

Metformina _____ ¿Cuánto toma?

Glibenclamida _____

Otra: _____

TOMA ALGÚN OTRO MEDICAMENTO? _____ ¿CUÁL(ES)? _____

4. Se ha sometido a alguna cirugía _____ o trasplante _____

5. Ha presentado algún síntoma de los siguientes:

Sed excesiva ()

Hambre ()

Orina frecuentemente ()

Cambios de peso de manera drástica ()

Infecciones urinarias ()

¿Actualmente se encuentra bajo un régimen alimenticio? ¿de qué tipo?

¿LE INTERESARÍA PARTICIPAR EN EL PROYECTO?

Anexo 3

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO



DERECHOS DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES EN ESTUDIOS DE NUTRICION

Todos los participantes invitados a esta investigación gozarán de los siguientes derechos:

1. Saber que área, tema o asunto se está estudiando.
2. Saber que le sucederá y cuáles son los procedimientos.
3. Saber los riesgos potenciales o incomodidades del estudio, si es que las hay.
4. Saber si se debe esperar algún beneficio al participar y si lo hay en qué consiste.
5. Poder preguntar acerca del estudio antes de consentir y durante el estudio.
6. Saber qué tratamiento está disponible si ocurre una complicación o lesión como resultado de la investigación.
7. Poder negarse a participar en el estudio o dejar de participar una vez iniciado.
8. Recibir copias de los derechos de los sujetos participantes de experimentos y forma de consentimiento firmada y fechada.
9. Estar libre de presiones para participar en el estudio.

Si tiene alguna duda, por favor pregunte al investigador o al asistente de la investigación en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, Clavel #200, Prados de la Capilla, Santiago de Querétaro. Tel. 192 12 00 Ext. 6235, en horario de 12 a 2:30 pm.

Nombre y Firma del Participante

Fecha

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO
MULTIDISCIPLINARIO
DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO**

Título del estudio: **Relación de la salud bucal con biomarcadores en saliva y suero de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) del estado de Querétaro** . Proyecto financiado por FOMIX-QRO Clave: QRO-2011-C02-175384. Registro UAQ: REGISTRO APROBADO FME201202.

Nombre de los Investigadores: Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez, Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola, Dra. Susana Gallardo Vidal, Dr. German González Pérez, Dr. Roberto González Salinas.

Del cual deriva el proyecto de Maestría: **Relación del tratamiento farmacológico con parámetros antropométricos, bioquímicos y de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**, que desarrolla la alumna de la Maestría en Nutrición Humana L.N. Ana Edith Álvarez Castañeda.

Propósito del Estudio: Determinar la relación que existe entre el tratamiento farmacológico y los marcadores de inflamación (TNF- α , IL-6) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Lo anterior permitirá establecer si hay relación entre los datos estudiados y determinar si pueden ayudar a prevenir complicaciones de la diabetes y con ello, contar con tratamientos oportunos e integrales.

Para lo cual se llevarán a cabo evaluaciones: 1) nutricionales (mediciones antropométricas, dietarias y de composición corporal), 2) clínicas (análisis de sangre). Estas evaluaciones se realizarán para poder diagnosticarlos y en caso necesario dar la orientación adecuada para mantener una buena salud. La información recopilada también será de ayuda para comprender mejor a la población de pacientes con diabetes, así como para identificar compuestos que puedan permitir llevar a cabo diagnósticos más completos.

Procedimiento del Estudio

Se impartirá una sesión informativa en la Facultad de Medicina, (Aula audiovisual Dr. Victor Manuel Calderón Calderón) o en la UMF No.13 DiabetIMSS. La plática tendrá una duración de 30 minutos. Si a usted le interesa y acepta participar en este estudio, se le pedirá que complete un formato para saber si es candidato para realizar el estudio; se le asignará cita y las instrucciones de como presentarse para los estudios en la Clínica de Nutrición de la Facultad de Ciencias Naturales, ubicada en Juriquilla. Los estudios tienen una duración aproximada de 2 horas. Posteriormente se le dará el consentimiento informado y si usted está de acuerdo firmará este documento y se le entregará una copia durante la cita.

Durante su cita en la Clínica de Nutrición:

1) Se le tomará una muestra de sangre de aproximadamente 10ml (2 cucharadas) dividida en 2 tubos. La sangre que no se utilice, se desechará de acuerdo a los procedimientos de la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 y no serán utilizados para ningún otro propósito.

2) Se le medirá su estatura, se tomará su peso y determinará el porcentaje de grasa que tiene en su cuerpo. También se le medirá su cintura y cadera, y presión arterial.

3) Se realizará la revisión médica, en donde se contestará un cuestionario (15 minutos) donde se obtendrá la información del tratamiento que está siguiendo (metformina, otro tratamiento, y sin tratamiento).

Finalmente se pedirá su dirección, teléfono (propio y de un familiar) con el fin de localizarlo para informarle de los resultados de los estudios realizados.

Beneficios: Se realizarán estudios de composición corporal y laboratorio sin costo alguno, que le será de utilidad con el fin de prevención de complicaciones propias de la diabetes y recibirá orientación acerca de sus hábitos alimenticios.

Riesgos: No existen riesgos mayores al participar en este estudio. Al tomar la muestra de sangre puede que usted sienta momentáneamente un poco de dolor, como resultado de la rigidez de su brazo durante la toma de muestra de sangre o que le aparezca algún moretón en el sitio de la inyección. Será informado sobre su estado de salud en forma general, se le entregarán resultados de sus análisis de sangre y usted podrá consultar a su médico en caso necesario.

Posibles molestias: Dolor en el sitio de entrada de la aguja el cual es transitorio, riesgo mínimo de infección en el sitio de punción o sangrado discreto que no pone en riesgo su vida.

Confidencialidad: Sólo los investigadores tendrán acceso a toda la información y resultados generados en este estudio. Los datos obtenidos serán publicados en revistas científicas, pero se presentarán por grupo para proteger la identidad de los participantes. Usted será identificado por un número y su nombre no será usado. Los datos son confidenciales.

Costos/compensaciones: Todas los gastos de los análisis y evaluaciones previamente mencionadas, serán pagadas por parte del proyecto de investigación y usted a cambio recibirá información importante en relación a su salud.

Cuidado de emergencia y tratamiento por daño: Si usted resulta dañado como resultado directo del estudio, recibirá el tratamiento médico adecuado y necesario sin costo. La Universidad Autónoma de Querétaro no le dará ninguna compensación por daño.

Derecho a negarse o retirarse: Usted puede negarse a participar sin consecuencias negativas. Además puede cambiar de parecer y retirarse del proyecto aún cuando ya haya empezado. Si nosotros encontramos información importante durante el transcurso de nuestro estudio, ésta se le dará a conocer y quizás esto le haga pensar en su participación en este estudio.

Preguntas: Si usted tiene alguna duda ó pregunta relacionada con este estudio o piensa que quizás este sufriendo algún daño al estar participando en el estudio por favor contacte a los investigadores responsables en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, Clavel #200, Prados de la Capilla, Santiago de Querétaro. Tel. 192 12 00 Ext. 6235, en horario de 10:30am a 1:30pm, con la Dra. Adriana Rodríguez, o en la Licenciatura de Nutrición de la Universidad Autónoma de Querétaro, ubicada en Campus Juriquilla, Avenida de las Ciencias s/n C.P. 76230, Juriquilla, Querétaro. Tel. (442) 1921200 Ext 5351, con la Dra. Aracely Anaya. Comité de Biotética Dra Olga P. García Tel 192-1200 Ext 5323

Consentimiento: Su firma, indicará que usted ha decidido participar voluntariamente en nuestro estudio, que ha leído esta información y que se le ha mencionado en que consiste el estudio en la plática informativa. Usted recibirá una copia de este consentimiento firmada para que la tenga consigo. También se le dará una copia de los derechos que tiene al participar es este estudio y las obligaciones para presentarse adecuadamente el día de los estudios.

Fecha: _____

Firma del participante o representante legal

Firma del investigador

Anexo 4

HISTORIA CLÍNICA

Hoja de Recolección de Datos

FOLIO:

Ficha de Identificación

Fecha de Nacimiento _____ Edad: _____

Teléfono _____

Nacionalidad _____ Edo. Civil _____

Ocupación _____ Lugar de Origen _____

Lugar de residencia _____ Domicilio _____

Religión _____ Fecha de elaboración _____

Tipo de DM: Tipo 1 Tipo 2 No tiene: _____

Sexo: Masculino Femenino

Tiempo de evolución (años): _____

Tratamiento

Sin Tratamiento
Metformina
Glibenclamida/Metformina
Otros:
Glibenclamida/Metformina/Acarbosa
Insulina

Insulina/Metformina

¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?	Sí	No
¿Toma la medicación a la hora indicada?	Sí	No
¿Cuándo se encuentra bien, deja alguna vez de tomar su medicación?	Sí	No
Si alguna vez se siente mal ¿Deja de tomar la medicación?	Sí	No

