

63
2Ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA FUNCIÓN RENAL EN
PACIENTES TRATADOS CON PIROFOSFATO DE TIAMINA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

B I Ó L O G A

P R E S E N T A :

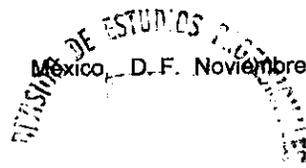
MARÍA DE JESÚS HERNÁNDEZ LEÓN

DIRECTORA: DRA. MARÍA TERESA BENÍTEZ RODRÍGUEZ

CO-DIRECTOR: DR. JOSÉ RODRIGO MUÑOZ OLVERA.



México, D.F. Noviembre de 1999.



RECORDADO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

275736

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AYERMA DE
MAYO

MAT. MARGARITA ELVIRA CHÁVEZ CANO
Jefa de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis: "Estudio comparativo de la función renal en pacientes tratados con pirofosfato de tiamina"

realizado por **María de Jesús Hernández León**

con número de cuenta **8713740-4**, pasante de la carrera de **Biología**

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio

Atentamente

Director de Tesis

Propietario **Dra. María Teresa Benítez Rodríguez**

Co-director.

Propietario **Dr. José Rodrigo Muñoz Olvera.**

Propietario **Dr. José Alfredo Saldivar González**

Suplente **Dr. Luis Medrano González.**

Suplente **M. en C. Josefina Benítez Salgado**

Edna M. Suarez D.

Consejo Departamental de Biología.
Dra. Edna María Suarez Díaz.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS.

A MIS PADRES, MARÍA DE JESÚS LEÓN GONZÁLEZ Y MIGUEL HERNÁNDEZ CUEVAS, POR LA OPORTUNIDAD, COMPRENCION, PACIENCIA, TOLERANCIA, CONSENTIMIENTO Y MEDIOS BRINDADOS PARA FORMARME Y DEJARME SÉR.

A MIS HERMANOS, MATILDE, SOFIA, ROSENDO, ALEJANDRA, RODRIGO, ROGELIO Y MIGUEL , POR SER TAL CUAL , Y COMO SEA HABER INFLUIDO EN LO QUE SOY Y QUIERO LOGRAR.
A MARISOL Y ROGELIO POR SU CARIÑO.

A LA DRA. SUSANA ALCAZAR LEYVA Y PROFR. HEBERTO ALCAZAR MONTENEGRO. QUE MEDIANTE EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES FILOSÓFICAS Y CIENTÍFICAS HANS SELYE, BRINDARON EL APOYO CIENTÍFICO Y ECONÓMICO, ASÍ COMO LA PACIENCIA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE PROYECTO.

A LA DRA. MARIA TERESA BENÍTEZ RODRÍGUEZ POR SU DIRECCIÓN, CONOCIMIENTOS BRINDADOS Y EL ENSEÑARME QUE EL TRATO CON HUMANOS ES MUY DIFERENTE. GRACIAS POR HABER CONFIADO EN MI.

AL DR. JOSÉ RODRIGO MUÑOZ OLVERA POR SU ENSEÑANZA, CONOCIMIENTOS, TIEMPO Y BUEN HUMOR.

A LA DRA. AURORA MARAVILLA POR SU AYUDA EN LA BATALLA CON LOS PACIENTES, Y OBSERVACIONES.

AL DR. JOSÉ ALFREDO SALDIVAR GONZÁLEZ POR TODAS SUS OBSERVACIONES, COMENTARIOS, CORRECCIONES Y OPINION.

AI DR. LUIS MEDRANO GONZÁLEZ POR SU AYUDA, CORRECCIONES Y SINCERIDAD.

A JOSEFINA BENÍTEZ SALGADO POR LAS APORTACIONES EN ESTE TRABAJO.

A MIS AMIGOS: VIRGINIA, MARIALUISA, GLORIA, PATY, VERONICA, ADRIANA, VERA, ROSALIA, LOURDES, ROSALBA, YURIKO, ELIUD, CARMEN, ARTURO, BRENDA, KARLA, ONIA, ALICIA, OLIMPIA, LIZBETH, LEONARDO, FREDO, SALVADOR, RAFA, ROGELIO POR HABER COMPARTIDO CONMIGO LA ESCUELA Y OTRAS COSAS.

CONTENIDO	Pagina
AGRADECIMIENTOS	
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	
Diabetes y Glucosa	3
Anatomía y fisiología renal	5
Envejecimiento	12
Cambios renales predominantes en pacientes con DM	15
Cambios en el riñón por el envejecimiento	20
Valoración de la función renal	21
ANTECEDENTES	28
HIPÓTESIS	30
OBJETIVOS	30
MATERIAL Y MÉTODOS	31
Disposición de grupos	31
Química sanguínea	32
Química de orina	32
Gamagrafía renal	33
Esquema de Tratamiento con pirofosfato de tiamina	34
Análisis de datos	34
RESULTADOS	36
Química sanguínea	36
Química de orina	38
Filtración Glomerular	39
Flujo Plasmático Renal Efectivo	39
Reserva Funcional Renal	39
Disposición anatómica.	40
DISCUSIÓN	53
CONCLUSIONES	57
LITERATURA CITADA	58
APÉNDICES	62
Lista de abreviaturas	62
Lista de Cuadros	63
Lista de Figuras	64
Lista de gráficas	64

RESUMEN

Los pacientes con diabetes mellitus (DM) por lo general desarrollan patologías renales que pueden ir desde una poliuria hasta una insuficiencia renal aguda. Existen diversas estrategias para la prevención y tratamiento de dichas complicaciones. La prevención se basa en el control de la hiperglucemia a través de una dieta estricta aunada al uso de medicamentos pero esto no evita los daños ocasionados por estrés y procesos infecciosos a que están expuestos los diabéticos. Además, el paciente generalmente presenta un cuadro crónico de deterioro asociado con el envejecimiento que complica el cuadro clínico de manera muy importante. Una de estas complicaciones son los efectos de la DM en la fisiología renal. Por este motivo, es necesario tener alternativas para prevenir las alteraciones de la función renal con la intención de proporcionar una mejor calidad de vida al paciente diabético. El pirofosfato de tiamina (PPT) es un regulador metabólico que se usa farmacológicamente para disminuir la glucemia en pacientes con DM. En este trabajo se pretende determinar los efectos que el PPT tiene en la función renal. Para ello, se formaron los siguientes cuatro grupos de pacientes: 1) Control constituido por un hombre y una mujer, ambos mayores de 60 años, no diabéticos y sin antecedentes renales patológicos; 2) Antecedentes patológicos renales (APR) constituido por un hombre y una mujer no diabéticos y con edades de 55 y 58 años respectivamente; 3) Diabetes mellitus insulino dependiente (DM1) formado por una mujer y dos hombres de edades entre 54 a 74 años y 4) Diabetes mellitus no insulino dependiente (DM2) conformado por cinco mujeres y cuatro hombres en edades de 57 a 74 años. A las personas de los grupos APR, DM1 y DM2 se les sometió a un tratamiento con PPT (X-2, proporcionado por el laboratorio Hypatia) por tres meses dividido en cuatro etapas. A las personas del grupo control se les sometió al mismo esquema de tratamiento con un placebo. Todos los pacientes fueron ambulatorios durante el tratamiento. Antes y después de este tratamiento, a los cuatro grupos se les realizaron análisis de laboratorio que comprendieron: 1) Química sanguínea (glucosa, creatinina, urea, colesterol total, triglicéridos y hemoglobina glicosilada); 2) Examen general de orina y 3) Gamagrafía renal con los radiofármacos ácido dietileno-triamin-pentacético marcado con tecnecio 99 ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$), iodotalamato de sodio ($^{125}\text{I-OIT}$) y ortoiódohipurato sódico ($^{131}\text{I-OIH}$). En la mayoría de los pacientes con DM el tratamiento con PPT disminuye la glucemia y la hemoglobina glucosilada. El colesterol y los triglicéridos en ningún grupo mostraron cambios consistentes. No hubo cambios considerables en los niveles de creatinina y urea en la sangre. Los pacientes con DM presentaron proteinuria y glucosuria que disminuyeron con el tratamiento. En los pacientes con DM y con APR la filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo tendieron a tomar valores normales después del tratamiento. En estos grupos no se observaron cambios en la reserva funcional renal y se observaron cambios en la anatomía renal. Debe notarse que no todos los pacientes tienen la misma respuesta al tratamiento y que una mejor evaluación del efecto del PPT en la función renal debe hacerse con grupos de pacientes más numerosos, homogéneos y controlados.

INTRODUCCIÓN.

El curso de la diabetes a largo plazo, por lo general trae consecuencias degenerativas vasculares, que pueden ser a nivel microscópico o macroscópico. En ambos casos, estos procesos degenerativos tienen un efecto nocivo para el organismo ya que pueden generar la instalación de otras patologías tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía, o si ya estaban presentes estas patologías, acelerar el daño (Bidot, 1998,a). Además de estas enfermedades, las más frecuentes en las personas mayores a 50 años son: hipertensión, úlcera gástrica y artritis (Bidot, 1998,b).

En humanos el envejecimiento se asocia con las limitaciones físicas que disminuyen la capacidad de desempeñarse adecuadamente en un entorno social. El envejecimiento es claramente observable en el metabolismo de los organismos el cual va disminuyendo su capacidad funcional con el tiempo y aún más si el mecanismo se ve alterado por alguna enfermedad. Estas por separado tienen un efecto degenerativo en el organismo el cual se agrava si se encuentran conjugadas. La función renal por sí sola inicia un decaimiento rebasando la edad de los 40 años tanto en la estructura como en la función (Kart y col, 1992); el decaimiento funcional se ve incrementado en los pacientes diabéticos y se empeora cuando al paciente no se le administra un tratamiento adecuado, refiriéndonos al control de la glucemia considerando tipo de diabetes, edad, sexo, tiempo de evolución (ya que el tiempo de evolución no es igual al tiempo de detección), metabolismo, antecedentes clínicos, hábitos alimenticios, actitud del paciente ante la enfermedad, capacidad económica, nivel sociocultural o intelectual y evaluación de la respuesta del organismo con determinados fármacos (Bidot, 1998,c). Por otra parte, el uso de diversos hipoglucemiantes tiene efectos secundarios en el organismo (Schmid-Antomarchi y col, 1987) puesto que se ha observado que su uso repercute en recuperar la homeostasis del propio organismo.

En este trabajo nos enfocamos en mostrar el efecto que tiene el tratamiento con PPT en la función renal en personas con DM1, DM2 o con antecedentes patológicos renales que tienen una edad comprendida entre los 54 a 77 años de edad, con base en que algunos trabajos lo ha reportado como un tratamientos clínicos eficaz que ayuda a restablecer los niveles séricos normales de glucosa, colesterol total, HDL, LDL, HbA1 y triglicéridos (Alcázar, 1992,b;1993, 1994,1995); es un agente que evita la formación de productos terminales de glucosilación avanzada (AGE) (Cerami y col,1987), habilita la regulación metabólica (Bonilla y col, 1993), tiene efecto en el control de la diabetes (Márquez-Lara y col, 1995), y su implicación funcional dentro de los diferentes tejidos del organismo (Benítez.-Rodríguez, 1996).

MARCO TEÓRICO.

DIABETES Y GLUCOSA.

La DM se define como un trastorno crónico degenerativo, congénito o adquirido que se caracteriza por una insuficiencia del organismo para aprovechar los azúcares y que se debe a la ausencia o disminución en la producción de la insulina en los islotes de Langerhans o que la actividad de la insulina formada es deficiente. Se presenta más frecuentemente después del sexto decenio de la vida (Otte, 1971).

Para 1993 en México se reportó que de 3.5 a 4 millones de personas, en edades comprendidas de 20 a 69 años, son diabéticos (Alpizar-Salazar, 1999). La incidencia de personas diabéticas es mayor en personas obesas (Alcázar, 1993)

La diabetes tiene un origen endocrino que se determina cuando los valores de glucosa en sangre son mayores a 120 mg/dL, después de un ayuno de 8 horas en repetidas ocasiones. El proceso diabotogénico además de la insulina involucra otras hormonas como son la hormona del crecimiento, glucagon y cortisol (Bonilla, 1992; Alcázar, 1993). Los trastornos inducen alteraciones de la membrana celular de diversos tejidos; se ha observado que entre mayor concentración de glucosa sanguínea mayor la inversión de la polaridad de la membrana y con ello hay una baja en la actividad celular (Bonilla, 1992a) disminuyendo fluidez, concentración de fosfolípidos, contenido de prostaglandinas, actividad de la ATPasa sodio/potasio, transporte y oxidación de la glucosa, niveles de ATP, producción de 2,3-difosfoglicerol, NAD⁺ y NADH, actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) y transcetolasa. Asimismo hay la aceleración de otros procesos como son la lipólisis y gluconeogénesis trayendo consigo la inducción de la hiperglucemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceremia, acidosis láctica, cetoacidosis diabética e hiperpluvicemia; que a largo plazo derivan en patologías más severas como son: neuropatías, retinopatías y nefropatías (Benítez, 1995)

El problema fundamental en el manejo de la glucosa en la sangre radica en que hay poca disposición de ella para realizar los procesos metabólicos, es decir, no se puede incorporar a las células para procesarla y obtener la energía básica del organismo.

En la célula, el organelo principalmente dedicado a la producción de reacciones generadoras de energía es la mitocondria. El procesamiento de la glucosa dentro de la célula se realiza en dos fases: en la primera se obtiene piruvato, y en la segunda: CO₂ y H₂O, teniendo como intermediario a la acetil-CoA. La primera fase es por la vía de Embden-Meyerhof, la segunda mediante el ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarbóxicos. El metabolismo de la glucosa se inicia en el citoplasma donde se encuentran las enzimas solubles que convierten macromoléculas en compuestos de carbono e hidrógeno a los cuales la membrana mitocondrial es permeable. Una vez dentro de la mitocondria, se realiza el ciclo de Krebs que aporta los elementos que participan en las reacciones de la fosforilación oxidativa, que es en donde se obtiene la mayor cantidad de compuestos de alta energía, como adenosin trifosfato (ATP; Lehninger, 1991), el cuadro 1 muestra un resumen de la conversión de glucosa a moléculas de agua y CO₂ con formación de moléculas de alta energía. (Stryer, 1990).

Cuadro 1. Rendimiento de ATP en la oxidación total de la glucosa, tomado de Stryer, (1990).

Secuencia de la reacción	ATP producido Por mol de glucosa
Glucólisis: glucosa a piruvato (en citosol)	
Fosforilación de la glucosa	-1
Fosforilación de la fructuosa-6-fosfato	-1
Desfosforilación de 2 moléculas de 1,3-DGP	+2
Desfosforilación de 2 moléculas de fosfoenolpiruvato	+2
En la oxidación de 2 moléculas de gliceraldehído-3-fosfato se forman 2 NADH	
Conversión de piruvato en acetil-CoA (en el interior de la mitocondria)	
Se forman 2 NADH	
Ciclo del ácido cítrico (interior de la mitocondria)	
Formación de 2 moléculas de guanosina trifosfato a partir de 2 moléculas de succinil-CoA	+2
Se forman 6 NADH en la oxidación de 2 moléculas de Isocitrato, α -cetoglutarato y malato	
Se forman 2 FADH ₂ en la oxidación de 2 moléculas de succinato	
Fosforilación oxidativa (interior de la mitocondria)	
Se forman 2 NADH en la glucólisis; cada uno produce 2 ATP. (Suponiendo el transporte de NADH por la lanzadera del glicerol fosfato)	+4
Se forman 2 NADH en la descarboxilación oxidativa del piruvato; cada uno produce 3 ATP	+6
Se forman 2 FADH ₂ en el ciclo del ácido cítrico; Cada uno produce 2 ATP	+4
Se forman 6 NADH en el ciclo del ácido cítrico; Cada uno produce 3 ATP	+18
PRODUCCION NETA	+38

En el caso de no tener libre disposición de oxígeno, la vía Embden-Meyerhof se detiene por falta de NAD⁺, pero como el proceso tiene mecanismos alternos, entonces el piruvato se convierte en lactato y se recupera el NAD⁺. La falta de oxígeno ocasiona la acumulación de ácido láctico en tejidos y sangre, así que el efecto de la descomposición anaerobia de la glucosa es una acidosis sanguínea. Por otra parte la degradación anaerobia también trae como consecuencia una producción energética menor, ya que sólo se producen dos moles de ATP por mol de glucosa por lo que el consumo de glucosa aumenta

durante la hipoxia para empezar la declinación en la producción de ATP hasta llegar a niveles mínimos de energía necesarios para continuar la fosforilación oxidativa; bloqueando el metabolismo del organismo y con ello que las funciones se desarrollen normalmente, y si el estrés se prolonga, se pueden lesionar las estructuras y con ello a largo plazo todo el aparato o sistema teniendo un efecto irreversible para el organismo

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA RENAL .

El aparato urinario es el medio para la regulación de líquidos y de solutos contenidos en los fluidos corporales es importante mencionar que no sólo se deshace de sustancias nocivas o que se encuentran en exceso en el organismo sino que también ayuda a recuperar lo que aún es necesario para el organismo. Por ello decimos que es un aparato homeostático.

En el humano, el aparato urinario se compone por dos riñones cada uno de los cuales tiene una dimensión aproximada de 9 cm de largo, 8 cm de ancho y 4 cm en su eje anteroposterior; están ubicados en una posición retroperitoneal a ambos lados de la columna vertebral a la altura comprendida entre la última vértebra dorsal y la tercera lumbar (Martini y Bartholomew, 1997). Los riñones en el hilio o pelvis renal donde inician los uréteres que llegan de una forma oblicua a la vejiga (Best y Taylor, 1990) esto para evitar un reflujo de orina. En la vejiga se almacena la orina formada hasta el momento de la micción; en los varones, ésta tiene una capacidad de hasta 800 ml y en las mujeres entre 650 a 750ml (Solomon y col 1987). Durante la micción, la vejiga se vacía mediante la apertura de la uretra, que es el conducto urinario que comunica hacia el exterior del organismo.

Los riñones están cubiertos por una cápsula de tejido conjuntivo hialino que se continúa al interior del tejido renal subdividiéndolo en pirámides las cuales tienen orientado su ápice hacia el hilio y su base hacia la corteza renal. En el riñón se pueden observar dos secciones por su histología que permite distinguir a la más externa llamada corteza y la interna denominada médula.

Los uréteres, la vejiga y la uretra son estructuras accesorias al riñón y favorecen la conducción, almacenaje y salida de la orina respectivamente. Las funciones que se llevan a cabo en los riñones son: excreción, equilibrio hídrico, equilibrio iónico, conservación de la presión arterial, secreción iónica y secreción hormonal. Todas ellas dependen del óptimo funcionamiento de la estructura renal básica que es la nefrona, de las que se estima existen en cada riñón entre 1,250,000 a 1,500,000 (Fawcett, 1989; Ganong, 1992; Best y Taylor, 1990). Por su posición se distinguen dos tipos de nefronas: a) corticales y b) yuxtamedulares. Las nefronas corticales son de asa de Henle corta y segmento delgado de poca longitud (Fawcett, 1989; Ganong, 1992), se encuentran en la parte externa de la corteza; mientras que las nefronas yuxtamedulares están localizadas en la corteza interna junto a la parte superior de la médula; presentan asa de Henle larga, su segmento delgado es más largo tanto en la región descendente como ascendente. En ambos tipos de nefronas se observan las siguientes estructuras:

- ◆ **Cápsula de Bowman (CB):** Es una capa de doble epitelio plano del cual una parte forma propiamente la cápsula que recubre al corpúsculo. Las células muestran numerosos procesos citoplasmáticos (podocitos) que se adosan a la lámina basal del endotelio de los capilares (Fig.1). Estos en conjunto forman el glomérulo el cual presenta fenestraciones de 70 a 90 nm de diámetro (Fawcett, 1990; Best y Taylor, 1990) para facilitar el intercambio de materiales.
- ◆ **Túbulo contorneado proximal (TCP):** Es la prolongación de la cápsula de Bowman; se divide en dos secciones (Fawcett, 1990): una que es propiamente la contorneada y que tiene un epitelio monoestratificado cuboidal con abundantes microvellosidades en su zona luminal y sólo algunos de estos procesos en la porción basal (Fig.2); la membrana basilar presenta uniones estrechas y tanto ésta como la basal son altamente permeables, permitiendo el intercambio entre los capilares adyacentes (vasa recta) y las células del TCP. En ellas se presentan gran número de mitocondrias; estas características se van haciendo menos notables en la segunda sección que es la porción que se continúa con el asa de Henle.
- ◆ **Asa de Henle (AH.) :**
 - a) En las nefronas corticales después de terminar la porción recta del asa se encuentra el segmento delgado formado por un epitelio simple plano (Fig. 2.), sin interdigitaciones con las células vecinas; son casi ausentes las microvellosidades así como las mitocondrias en las células de la rama descendente; en algunos casos el mismo epitelio se ve en la rama ascendente aunque se llega a observar un epitelio cuboidal monoestratificado con pocas microvellosidades y bajo número de mitocondrias pero mostrando mayor grosor en esta parte de la rama.
 - b) En las nefronas yuxtamedulares la porción delgada descendente presenta dos tipos de epitelio, el primero es cuboidal (tendiendo a plano) con pocas microvellosidades y bajo número de mitocondrias excepto en las células que están cerca de la porción donde se hace la inflexión para convertirse en la rama ascendente, el segundo es de menor altura, presenta muy pocas microvellosidades, un número escaso de mitocondrias y muy pocas interdigitaciones; este epitelio continúa hasta la inflexión donde inicia la rama delgada ascendente, aquí el epitelio es aún más pobre en mitocondrias, microvellosidades e interdigitaciones, además son células cuboidales de menor altura; la porción ascendente propiamente dicha empieza a modificar nuevamente el epitelio haciéndose evidente su forma cuboidal (tiene mayor altura que las demás), presenta mayor número de microvellosidades; el cambio epitelial se nota a medida que se aproxima a la parte externa de la médula, el número de mitocondrias e interdigitaciones aumenta y se empieza a semejar al epitelio del túbulo contorneado distal (Fawcett, 1990).
- ◆ **Túbulo contorneado distal (TCD):** Formado por epitelio cuboidal monoestratificado, con gran número de interdigitaciones tanto basales como laterales, numerosas mitocondrias y más microvellosidades que en la rama ascendente de la asa de Henle, además se aprecia una ligera apariencia granular (Fig. 2).

- ◆ **Túbulo colector (TC):** Formado por epitelio cuboidal monoestratificado de mayor altura con respecto al TCD; se distinguen dos tipos celulares de acuerdo a su densidad; unas claras y unas oscuras, que se observan así por el mayor número de mitocondrias (Fig. 2.). En general en éstas células hay una disminución en el número de las microvellosidades y mitocondrias tomando como referencia al TCD; los túbulo colectores se unen formando los cálices menores y a su vez se unen para dar los cálices mayores y de ahí desembocan a la pelvis renal la cual se comunica con los uréteres.

En cada nefrona existe un conjunto de células que se localizan a nivel de la arteriolo aferente, antes de que se ramifique para formar el glomérulo. Esta zona hace contacto con algunas células del TCD, por lo que se diferencian formando el aparato o cuerpo yuxtaglomerular, estructura encargada de detectar cuando la presión arterial baja de cierto nivel. El cuerpo yuxtaglomerular es un baroreceptor que al estimularse activa al sistema renina-angiotensina.

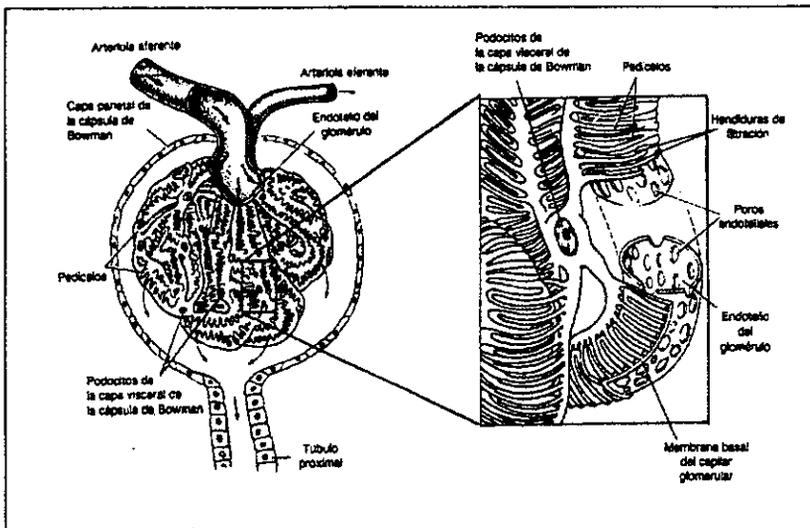


Figura 1. Estructura anatómica de la cápsula de Bowman. En el recuadro se observa el adosamiento que hay entre los podocitos y el endotelio del glomérulo. Tomado de Eckert y col. (1990).

Todas estas regiones de la nefrona hacen posible la función renal. Para que funcione la nefrona, debe llegar la sangre al riñón, lo cual se realiza mediante la arteria renal, la que se ramifica al entrar al riñón dando arterias lobulares o piramidales, después se dividen en arterias interfobulares, arterias intralobulares, arterias intralobulillares, arterias arciformes, arteriolas aferentes y subdividiéndose éstas en un penacho de capilares para formar el glomérulo de Malpighi. Los capilares que forman el glomérulo se vuelven a unir para formar la arteriolo eferente y se da la secuencia de la vascularización venosa a la inversa de la arterial para salir del riñón; cabe mencionar que a lo largo de toda la nefrona se encuentra

adossada una red venosa que constituye los vasa recta, la cual tiene un constante intercambio de sustancias con los túbulos de la nefrona.

El inicio de la filtración glomerular (FG) se da con el paso de una parte del plasma hacia la luz de la CB a través de las fenestraciones capilares que permiten el paso de moléculas de bajo peso molecular. Este paso no sólo está limitando por el peso molecular, sino por otras características de las moléculas como las electrostáticas, siendo más favorecidas las electropositivas (Ganong, 1990). Por tal motivo es que algunas moléculas de alto PM también atraviesan el endotelio. Otros factores que restringen el filtrado son la presión oncótica o coloidosmótica y la presión transmural, mientras que la que favorece la filtración es la presión arterial; así la suma algebraica de estas presiones permiten que la tasa de FG normal sea de 125ml/min; esta magnitud se correlaciona con el área corporal, por ello, los valores en las mujeres son 10% más bajos aún después de corregir los cálculos por la superficie corporal. Por lo tanto, se calcula que al día el riñón filtra alrededor de 180 L de plasma de los cuales se recupera el 99% (Eckert y col, 1990; Ganong, 1990). Lo que atraviesa la CB y forma el filtrado, es gran parte del contenido del plasma que incluye materiales nutritivos y de desechos.

Cuando el flujo es cero es porque se igualan las presiones de oposición y la que favorece el filtrado o cuando ésta última disminuye, el aparato yuxtaglomerular se activa; esto ocurre al disminuir el flujo sanguíneo a nivel de la arteriola aferente y no es suficiente para permitir un filtrado. La activación del cuerpo yuxtaglomerular consiste en que sus células liberan la renina la cual se vierte al torrente sanguíneo para llegar a las células blanco; esta hormona tiene dos funciones: una inmediata actuando como una enzima que degrada al angiotensinógeno, la cual es una molécula sintetizada por el hígado, que está formada por 12 aminoácidos (a.a), para convertirla en angiotensina I, molécula ahora formada de 10 a.a, que a su vez por medio de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA 1) produce la angiotensina II, molécula ya de 8 a.a, que es el primer mensajero que actúa sobre receptores de la membrana de las fibras mesangiales lisas de los vasos sanguíneos, principalmente arteriolas y metarteriolas, produciendo un aumento de la presión mediante una vasoconstricción generalizada. La segunda función de la renina es de efecto a largo plazo. En este caso actúa como una hormona y su blanco son células de la corteza de la glándula suprarrenal, induciendo la secreción de la aldosterona, la que por medio de la sangre llega a los receptores celulares del epitelio del TCD y TC ahí transeñalizan y el efecto es el cambio de la permeabilidad de las células para Na^+ y al Cl^- induciendo la salida de estos iones de la luz de los túbulos de la nefrona al torrente circulatorio, con ello induce que aumente el nivel de agua en la sangre aumentándose la presión arterial. Esta función en conjunto es lo que se conoce como sistema renina-angiotensina.

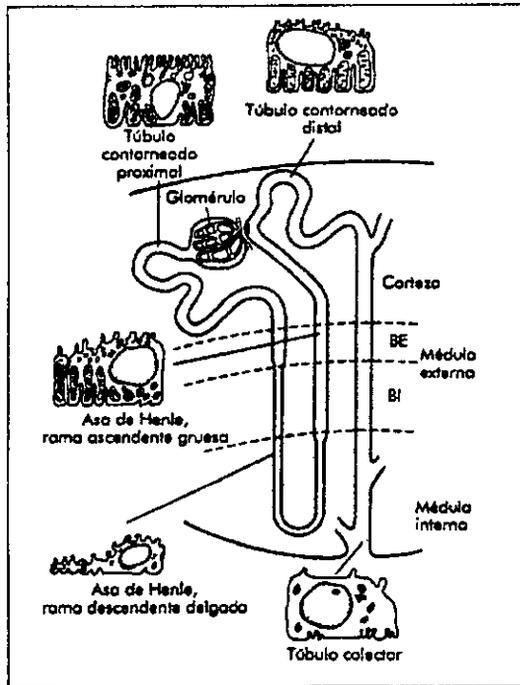


Figura 2. Representación esquemática de los diferentes tipos celulares que se encuentran en los conductos de la nefrona: l túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulo colector. Tomado de Ganong (1992).

Una vez que se efectuó la ultrafiltración, el filtrado pasa de la CB al TCP. en donde se lleva a cabo la reabsorción obligatoria; la membrana de las células que constituyen esta zona trabajan localmente y va reconociendo mediante receptores membranales a las partículas, recuperando algunas y dejando que continúen por la luz de la nefrona a las que son desechos. Los mecanismos por los cuales se reabsorbe el material son: transporte activo (iones), transporte o difusión facilitada (carbohidratos, a.a. oligopéptidos, hormonas, vitaminas), ósmosis (agua), difusión pasiva (gases y urea) y arrastre por solvente (agua e iones). Al desplazarse las partículas por todos estos mecanismos hacia el torrente circulatorio, se crea un gradiente osmótico que es el que favorece que se recupere aproximadamente el 50% del agua que forma el ultrafiltrado glomerular y en condiciones normales, la totalidad de sustancias nutritivas útiles al organismo.

Una vez que ha llegado el material al AH ya no se recuperan nutrientes, así que lo que idealmente circula es agua, electrolitos y productos de desecho donde eventualmente pueden

encontrarse algunos nutrientes que sobrepasaron la tasa de transporte máximo. Los mecanismos de transporte que se realizan en ese epitelio son: activo y difusión pasiva, este último es un transporte a favor de gradiente; en el segmento de la rama descendente del AH se da una difusión pasiva del agua hacia el espacio intersticial externo con ello se hace que la concentración del líquido se haga mayor conforme se aproxima a la inflexión del asa. En el segmento de la rama ascendente hay difusión pasiva de urea y transporte activo de NaCl. Estas partículas atraviesan el intersticio e ingresan a la luz de la rama descendente lo que colabora con el incremento de la osmolaridad de la rama descendente y que disminuye en la rama ascendente, de tal suerte que al llegar al extremo superior de la rama ascendente y pasar a TCD la concentración es similar a la que se tenía cuando se ingresó al AH incluso el líquido puede ser hiposmolar. Este mecanismo de multiplicación por contracorriente que se lleva a cabo en el AH permite la recuperación de aproximadamente el otro 49% de agua que ingresó en el filtrado glomerular.

Después del AH, en el TCD se lleva a cabo la reabsorción facultativa, donde se recupera agua sólo si se requiere, es decir cuando el plasma está concentrado (mayor a 300 mOsm) por influencia de la hormona antidiurética; aquí se transporta K^+ , H^+ , y NH_3 hacia el lumen y de Na^+ , Cl^- y HCO_3^- hacia fuera del lumen, devolviéndolos al líquido intersticial. Al bombear sales fuera del túbulo, le sigue pasivamente el agua. Este manejo de sales depende del funcionamiento endocrino a través de la hormona antidiurética o vasopresina y se ajusta a las condiciones osmóticas del plasma.

La filtración glomerular se incrementa en condiciones normales cuando se ha consumido algún alimento de alto contenido proteico, principalmente los de origen animal (Bosch y col, 1983; Thomas y col, 1994); el incremento no sólo se da en la FG sino también en el flujo plasmático renal (FPR) y se estima que en ambos puede alcanzar hasta un incremento de 40%. Estos aumentos se presentan con sólo ingerir 80g de carne, a las tres horas de la ingesta es el tiempo en que cesa o empieza a bajar el incremento para regresar hacia el estado basal (Hostetter, 1986).

El incremento en la FG después de la ingesta de alimentos representa la capacidad que tiene el riñón para responder a un aumento en la carga de trabajo depurativo, a esto se le denomina reserva funcional renal (RFR).

El pH se regula a lo largo del A.H., TCD y TC mediante diversas reacciones bioquímicas: en el ultrafiltrado sanguíneo que se efectúa en el glomérulo permitiendo el paso de CO_2 y iones bicarbonato (HCO_3^-) estas moléculas se regulan por a) la reabsorción del ácido carbónico (H_2CO_3) del ultrafiltrado glomerular y b) por la conversión de CO_2 y H_2O en bicarbonato el que se regresa a plasma, utilizando en ambos casos un transporte activo de H^+ . El mecanismo depende de la enzima anhidrasa carbónica que se encuentra en el citoplasma de las células que constituyen todo el epitelio desde el A.H hasta el TC; el ion HCO_3^- que pasa al lumen se une a un ion H^+ formando H_2CO_3 este a su vez se interconvierte en CO_2 y H_2O y ambos penetran a la célula donde la anhidrasa carbónica induce la reacción para obtener H_2CO_3 y CO_2 de aquí el CO_2 difunde fuera de la célula hacia el plasma peritubular; por su parte el H_2CO_3 se disocia en HCO_3^- y H^+ . El primero difunde hacia plasma peritubular y el ion H^+ interactúa en una bomba

de Na^+ y H^+ que permite la entrada de Na^+ a la célula y el regreso del H^+ al lumen tubular; a partir de ahí, el Na^+ es intercambiado en una bomba de Na^+ y K^+ dirigiéndose el primero al plasma peritubular y el segundo al interior de la célula (Fig.3)

En el TC se reabsorbe NaCl por transporte activo del Na^+ ; como es impermeable a las sales y su permeabilidad al agua es variable, efectúa la regulación iónica, por lo tanto se regula el pH, el cual se considera normal dentro de un rango de 6 a 8 (Eckert, 1990). El líquido que se produce en el túbulo colector pasa a la pelvis renal para posteriormente ser llevado por los uréteres a vejiga y finalmente ser desechado al exterior como orina.

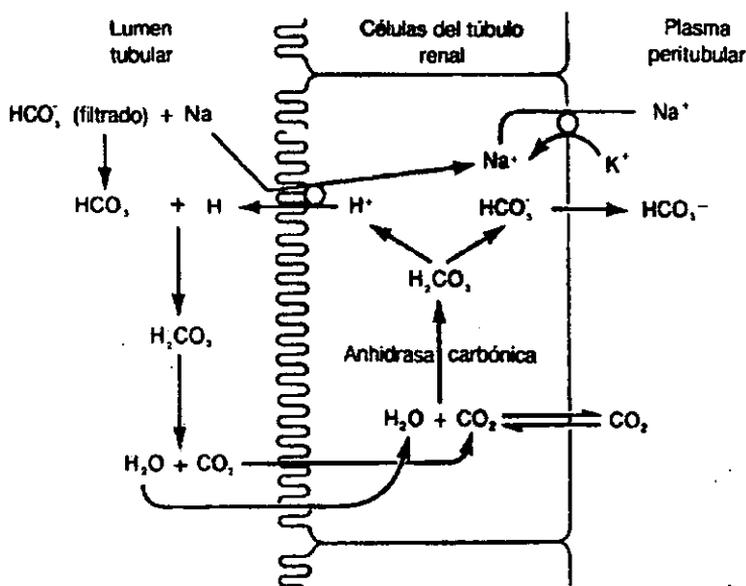


Figura. 3 Esquematización del intercambio de iones y moléculas entre las células del epitelio del túbulo colector y los compartimentos adyacentes. Tomado de Eckert y col. (1990).

ENVEJECIMIENTO

Generalidades:

Se consideran dos tipos de envejecimiento: 1) envejecimiento degenerativo o patológico y 2) envejecimiento natural. El primero se debe a procesos que se salen del curso corriente del desarrollo, ya sea por disposición genética o por la ocurrencia de enfermedades. Se considera envejecimiento natural cuando las funciones de todo el organismo van modificándose con el transcurso del tiempo y algunas de ellas son poco a poco menos eficientes, pero le permiten al individuo irse adaptando a esa disminución, de tal forma que le resulten poco sensibles los cambios que se van presentando (Jordar, 1994).

Por ejemplo, se ha observado que conforme transcurre el tiempo, en el organismo se presenta un mayor número de enlaces cruzados de colágena (enlaces covalentes), produciendo cambios en la cubierta celular que provoca deficiencia en el intercambio de material con el medio circulante como el aporte de oxígeno, nutrientes, iones, hormonas, bióxido de carbono y otros productos de desecho. Asimismo la presencia de grandes cantidades de colágena en el endotelio de los vasos sanguíneos pueden tener un efecto similar en la movilización de sustancias de la sangre hacia el espacio extracelular y también podría afectar la distribución y elasticidad de la pared (Karp, 1992; De Nicola, 1985). En suma, la rigidez generada por la presencia de la colágena limita el transporte de nutrientes y desechos y por tanto menma la eficiencia de las células deteriorando el funcionamiento.

Un organismo envejecido se caracteriza por presentar modificaciones morfofuncionales de los órganos y tejidos, porque tienden a la atrofia y disminución de la eficacia funcional. En él se observa pérdida de peso y volumen de los órganos parenquimatosos, reducción de la vascularización capilar, aumento del tejido conjuntivo, disminución del contenido hídrico con la pérdida de la turgencia tisular y se tiende a la resequedad de los tegumentos (Brocklehurst, 1975). Por otra parte, se sabe que cualquier organismo depende de la disponibilidad de energía para efectuar sus funciones, ya que si la estructura se encuentra en buen estado pero no tiene la energía suficiente para actuar, entonces tiende a lesionarse progresivamente, pero si la estructura está lesionada y aún teniendo la energía no realiza sus funciones o lo hace de una forma deficiente, sufre cambios irreversibles (Barash, 1987).

Las lesiones estructurales pueden originarse por problemas de tipo metabólico o bien por una lesión física (accidente o drogía). El suministro de energía también se ve afectado por la enfermedad ya que un organismo enfermo tiene un manejo muy pobre tanto en los aportes de los nutrientes como en los desechos, causando un círculo vicioso. A este nivel es muy importante el funcionamiento de los organelos celulares que son los que básicamente manejan los aportes de nutrientes y desechos, cada uno con su función primordial; en el caso de la mitocondria nos referimos como la principal estructura para el aporte energético del organismo aunque claro es que sin la interacción con los demás organelos de nada serviría su eficiencia.

Envejecimiento celular:

Como envejecimiento celular se describen las alteraciones que se observan en cada uno de los organelos; en el cuadro 2 se mencionan algunos de los más significativos.

Cuadro 2: Características del envejecimiento celular. Tomado de De Nicola, 1985.

<p>Citoplasma: hay una disminución importante del contenido hídrico.</p> <p>Mitocondrias: se observa irregularidad de forma y volumen, disminución del contenido de adenin-piridin-nucleótidos y los procesos de la fosforilación oxidativa y la desfosforilación son menos eficaces, con lo que baja la producción de adenosin-trifosfato (ATP).</p> <p>Aparato de Golgi: Se observa fragmentación de su membrana.</p> <p>Ergastoplasma: Hay cromatolisis.</p> <p>Lisomas: Es notable la acumulación de lipofucsina.</p> <p>Membrana Celular: Muestra modificaciones en la permeabilidad, en los receptores superficiales, en la fluidez, en la proporción fosfolípidos/colesterol, en la actividad de las proteínas G, en las enzimas que participan en los procesos de transducción.</p> <p>Núcleo: Cambio en forma y volumen, aparecen inclusiones vesiculares, hay condensación de la cromatina.</p> <p>DNA: Se generan puentes de hidrógeno inter e intramoleculares, induciendo rigidez de la molécula por lo tanto hay disminución de la síntesis de proteínas y enzimas, también se observa un predominio de los procesos catabólicos. Además el recambio del DNA es más lento y hay reducción en el índice de mitosis.</p>
--

Resultan de particular interés las alteraciones del DNA, que muestran algunas semejanzas con lo que ocurre con la macromolécula helicoidal de la cotágena. Durante el envejecimiento se forman puentes de hidrogeno inter e intramoleculares con aumento de la fuerza de enlace entre el DNA y las proteínas básicas (protaminas e histonas). En consecuencia, hay rigidez de la molécula de DNA, lo que altera la capacidad de sintetizar proteínas. Predominan así los procesos catabólicos sobre los anabólicos y se reduce de manera progresiva la actividad enzimática. Además el recambio del DNA es más lento y la mitosis es cada vez más rara. Finalmente, el DNA desaparece completamente por proteólisis (De Nicola, 1985). Las alteraciones de los tejidos responden al tipo de células que lo constituye, ya que pueden ser células perennes (las que no se renuevan) o células no perennes (que tienen la capacidad de renovarse, pero conforme pasa el tiempo esta capacidad de recambio celular disminuye).

Envejecimiento tisular:

Se observa un cambio tanto en los componentes celulares como en las fibras y sustancias intercelulares. En el cuadro 3 se resaltan los aspectos más relevantes en el tejido conjuntivo:

Cuadro 3: Características del envejecimiento del Tejido Conjuntivo. De Nicola, (1985).

<p>Células del tejido conjuntivo: Reducción numérica, disminución de las mitosis, con reparación más lenta de las heridas.</p> <p>Substancia fundamental: Disminución de los mucopolisacáridos, ácidos hialurónico y condroitinsulfúrico, glucosamina; relación glucosamida/hidroxiprolina modificada.</p> <p>Fibras de colágena: Aumento de enlaces cruzados entre los amino ácidos (hidroxiprolina, ácido aspártico, glutámico) y las hexosas, aumento en la resistencia y estabilidad.</p> <ul style="list-style-type: none">• Mayor acortamiento después del calentamiento• Disminución de la hidroxiprolina en solución después del calentamiento. <p>Fibras elásticas: Reducción de elastina.</p> <ul style="list-style-type: none">• Aumento de la elastasa• Degeneración hialina y granular• Adelgazamiento y desfibrilación• Menor resistencia a los álcalis <p>Fibras reticulares: Modificaciones poco importantes.</p>

Envejecimiento mitocondrial:

Cuando la mitocondria envejece se puede observar que la fosforilación está completamente desacoplada de la respiración oxidativa la cual es acelerada por un rápido flujo de electrones con falla para sintetizar ATP, probablemente debido a la caída del gradiente electroquímico de H^+ . Consecuentemente se pierde el control sobre los procesos citoplasmáticos (gluconeogénesis, ureogénesis, cetogénesis, cetólisis) que están también alterados ya que dependen de la producción de ATP; a su vez esta baja de energía y producción altera a los demás estados funcionales de las células; como ejemplo, hay una inhibición de la actividad de las células de los islotes pancreáticos llevando a una baja en la producción de insulina e induciendo un estado hiperglucémico que llega al desencadenamiento de la DM (Reardon y col, 1992). Aparentemente una causa del decaimiento de la fosforilación oxidativa durante el envejecimiento es debido al deterioro del mtDNA que se ve afectado por los radicales libres. Otro factor importante es la hipoxia causada por la asfíxia o isquemia que preferentemente afecta el cerebro, riñón, corazón e hígado (Wallace, 1992).

La mitocondria dañada es controlada por los peroxisomas, otros organelos citoplasmáticos consumidores de oxígeno con un papel esencial en la energética celular. Su función apoya y complementa las funciones mitocondriales; éstas transportan energía pero no la almacenan. En esta adaptación, la célula está sujeta a otros factores reguladores e integrales, tanto hormonales como neurales (Dimitru y Lepeanu, 1989).

CAMBIOS RENALES PREDOMINANTES EN PACIENTES CON DM

Se ha observado que la hiperglucemia crónica, característica de la DM induce alteraciones en los vasos sanguíneos (Bidot, 1998, d); el cambio más significativo en la vasculatura arterial es en la íntima, dado que los componentes de la matriz extracelular se incrementan y las células musculares lisas se hacen más numerosas; alrededor de los 25 años de edad en adelante se produce un aumento relativo del colágeno y de los proteoglicanos, por lo que las paredes de las arterias mayores se hacen menos flexibles; esta modificación llega a producir una patología vascular debido a la proliferación excesiva de las células musculares lisas y los fibroblastos que elaboran colágeno, elastina y proteoglicanos donde posteriormente se depositan sales de calcio y lípidos originando la aterosclerosis. Esto genera una disminución en la permeabilidad y en el lumen de la red vascular, por lo tanto modifica el intercambio de nutrientes y desechos en el torrente sanguíneo. Esta patología se agrava en los pacientes diabéticos, debido a que si bien la permeabilidad disminuye en el lumen aumenta hacia la matriz extracelular donde se van a depositar las proteínas plasmáticas que al quedar atrapadas sirven de sustrato para la formación de productos terminales de glicosilación avanzada (AGE: Advanced Glycation Ending-products Figura 4), que se consideran formadores de enlaces cruzados caracterizando la rigidez de los tejidos (Cerami y col, 1987); el mecanismo se lleva a cabo en tres etapas, que son: 1) iniciación (que tiene carácter reversible) 2) propagación y 3) terminación (que son irreversibles); (Desmond-McCarthy, 1995) y se caracteriza porque no participa ninguna enzima en estas reacciones; la primera etapa comienza con la atracción nucleofílica de la porción aldehído o cetona del azúcar reductora (CHO) y un grupo amino libre (NH_2) de la proteína dando como producto una base de Schiff, que es un compuesto inestable que fácilmente se interconvierte a una forma conocida como producto Amadori. Este se puede interconvertir en diferentes compuestos, es decir tiene forma reversible; además éstos no se acumulan de forma indefinida y se establece una concentración de equilibrio global de $K_{eq} = 8.4$. Los productos de la base de Schiff alcanzan la K_{eq} en pocas horas y su concentración depende de la glucosa ambiental en ese período de tiempo; así la concentración de equilibrio de los productos Amadori se alcanza a los 28 días y este valor depende a su vez de la concentración de glucosa circulante promedio de ese período, de la vida media de la proteína y del grupo amino que se involucre ya que éste define la reactividad frente al azúcar, dado que sólo la forma desprotonada y no todos los NH_2 libres interactúan con cualquier azúcar ni con la misma intensidad. De hecho podemos decir que existe cierta selectividad entre los grupos; así la reacción ante el grupo carbonilo perteneciente a un aldehído es más

eficiente debido a que es más electrofílico que el carbonilo del grupo cetona. La glicación produce alteraciones fisicoquímicas y bioactivas en las proteínas, las que bajo estas condiciones tienen una menor afinidad al sustrato regular, por lo tanto baja su funcionalidad (Fig. 5).

La propagación y terminación se manifiestan cuando los productos Amadori sufren modificaciones irreversibles, que pueden ser de dos tipos; a) llamadas de condensación, cuando dos productos Amadori de la misma o diferente proteína dan lugar a la formación de un derivado imidazólico; b) Se conoce como deshidratación de un producto Amadori cuando se fusiona un compuesto dicarbonílico sumamente reactivo que ya no está covalentemente unido a una proteína. El resultante reacciona con otro producto Amadori para formar un intermediario pirrólico electrofílico, con grupos hidroxilo reactivos en posición bencílica que pueden reaccionar con grupos amino libres dando origen a entrecruzamientos pirrólicos generando así los AGEs con proteínas de vida media larga; la cantidad de AGEs unidos covalentemente a ellas es proporcional a la concentración de los productos Amadori. En general podemos decir que son entrecruzamientos azarosos dado que no tienen un sustrato definido como tal; los AGEs son compuestos heterogéneos de proteínas unidas covalentemente de forma irreversible. Son de color marrón, con espectro de absorción y fluorescencia característicos, que se ven aumentados conforme se incrementa la edad de los sujetos, lo cual indica una mayor presencia de AGEs a mayor edad.

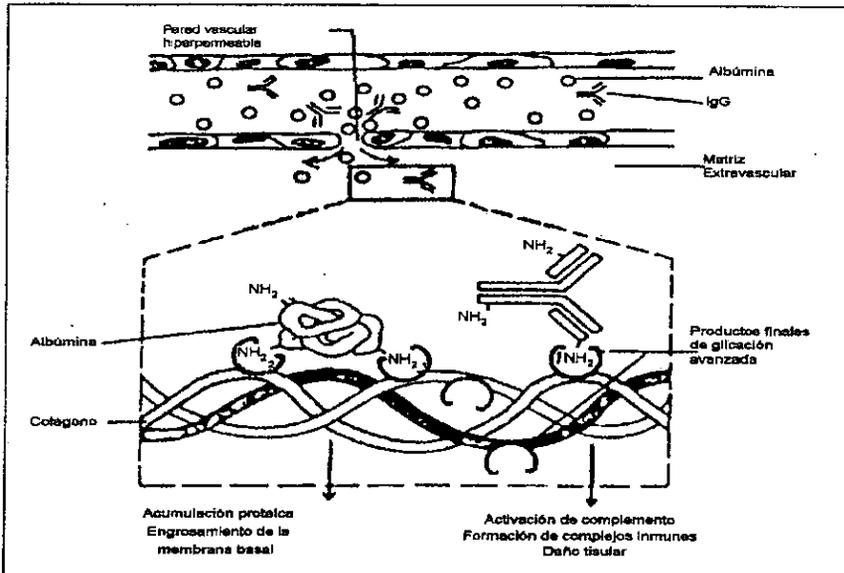


Figura4. Esquema del atrapamiento covalente de proteínas plasmáticas por los AGE formados sobre la colágena de la pared vascular, Cerami (1987).

Se ha observado que el entrecruzamiento entre moléculas de colágeno ocurre progresivamente con la edad y esto se ve acompañado por un aumento en el contenido de glucosa unida covalentemente al colágeno. Este fenómeno aún es mayor en personas con DM2 y más aún en personas con DM1. Se ha demostrado que una proteína excesivamente glicada continúa polimerizándose por entrecruzamientos post-Amadori aún en ausencia de glucosa libre mediante la etapa de propagación, esto indica que una vez que los productos Amadori se propagan durante un período de hiperglucemia severa, la restauración de un control estricto de la glucemia no impedirá las consecuencias de la glicación avanzada.

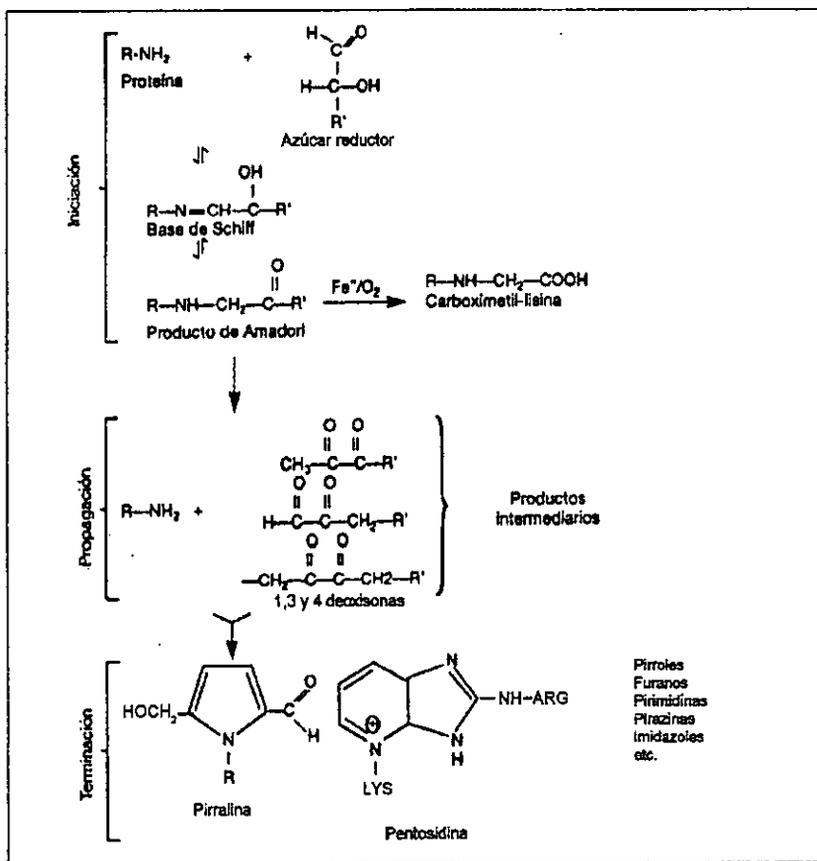


Figura5. Esquema general de la formación de productos terminales de glicosilación avanzada; Desmond (1995).

Las consecuencias negativas para el organismo que trae consigo tanto la glicación reversible como la irreversible es a todos niveles, como son: mayor retención del O₂ por la HbA_{1c}, siendo un producto Amadori; la respuesta de la albúmina glicada se reduce a un 50% ante la bilirubina y su afinidad por los ácidos grasos disminuye en un 95% en comparación a la no glicada; los lípidos de baja densidad (LDL) se captan en menor grado por los fibroblastos, por lo tanto su depuración plasmática es menor; la fibrina glicada se degrada en menor proporción. En las proteínas de la membrana celular se puede poner como ejemplo la afección que sufren las plaquetas, que en la diabetes tipifican un incremento en la adhesividad y agregación. En cuanto a las proteínas citosólicas la glicación depende además de la vida media de la proteína, de la disposición del material glucosídico y de la naturaleza del tejido, ya que sólo se considera significativa la glicación citosólica en los tejidos insulino-independientes. El caso de la superóxido dismutasa dependiente de cobre y zinc, (Cu,Zn-SOD) es un ejemplo de este tipo y en particular esta proteína tiene importancia debido a que es abundante en los eritrocitos los cuales en humanos son libremente permeables a la glucosa; al ser glicada la molécula deja sin disposición para que la enzima interactúe con el anión superóxido evitando así la función con el consecuente aumento de radicales libres, tan nocivos para el organismo. En diabéticos se ha visto que más del 50% de la Cu,Zn-SOD eritrocitaria se encuentra glicada (Sushil y col, 1989).

En cuanto a las proteínas estructurales tales como el colágeno y otros componentes de la matriz extracelular podemos decir que el aumento en el entrecruzamiento por la glicación los hace menos solubles y menos susceptibles a la digestión enzimática por lo tanto dan una mayor rigidez a los tejidos. Estos entrecruzamientos en la matriz extracelular vascular pueden actuar como una red donde se atrapan otras proteínas extravasadas estén glicadas o no; una vez atrapadas sirven de sustrato para la formación de más AGEs, que a su vez servirían como centro activo para atrapar aún más elementos. Las alteraciones que se ocasionan no sólo son debidas al atrapamiento de proteínas por la red sino como ya se mencionó anteriormente, por la afinidad que presentan los azúcares con las proteínas y que se ha visto que también los macrófagos, células del endotelio vascular, células mesangiales renales, fibroblastos, linfocitos T y posiblemente otras células (Desmond-McCarthy, 1995) presentan receptores para AGEs; así mismo estos receptores en macrófagos, desencadenan un mecanismo que ayuda a la eliminación de estos productos pero los procesos intermedios en lugar de ayudar entorpecen la función, ya que inducen la producción de elementos estructurales, de tal suerte que producen más material del que se desecha. En las células del endotelio vascular sucede algo similar en cuanto a que se favorece la formación de trombos. En el caso de los linfocitos T, mediante los receptores se anclan en donde encuentran AGEs, es decir actúan para deshacerse de los AGEs, pero aquí el problema consiste en que al presentarse una respuesta inmune exacerbada, ésta constituye un daño tisular. El efecto que tienen los AGEs en las células mesangiales renales es el de aumentar la secreción de fibronectina la cual está involucrada en el crecimiento, desarrollo y adhesión celular así como en la modulación de las propiedades biológicas de la matriz extracelular; llevando así a una mayor adhesión incrementando la

problemática en el manejo de proteínas provocando autoensamblado entre las diferentes moléculas, es decir, se potencia la conformación de estructuras rígidas (Desmond-McCarthy, 1995).

En el caso de los diabéticos todas estas circunstancias se agravan, observándose una alta permeabilidad a las proteínas plasmáticas por un temprano y progresivo depósito de material de la matriz extracelular en las células endoteliales. Por lo tanto si se tiene una red y además una alta permeabilidad, el proceso se incrementa. En cuanto a los macrófagos, como se mencionó, promueven la proliferación celular y la producción de la matriz extracelular llevando al engrosamiento de la membrana basal y a la aterogénesis que es característica en los diabéticos; así cuando encontramos niveles elevados de la Hemoglobina glicosilada tipo c1 (HbA_{1c}) fuera del rango normal, que es de 4.5 a 7.5%, nos indica que hay una alta predisposición para la formación de AGEs y por lo tanto la inducción del engrosamiento y endurecimiento de la membrana basal de los capilares. Este proceso descrito ocurre en el riñón y conduce a una baja en la irrigación renal que a su vez lleva a una isquemia y si ésta es prolongada, a una insuficiencia renal (Brenner, 1989).

La diabetes mellitus tiene efectos tanto en la estructura como en la función renal dado que al no poder aprovechar la glucosa que se encuentra en el torrente sanguíneo, el organismo busca la forma de mantener los niveles de la glucemia. Sin embargo, al no poderse controlar la hiperglucemia se propicia que pasen moléculas de glucosa a través de los glomérulos provocando glucosuria, con ello se propicia una lesión de las fenestraciones, alterando el funcionamiento renal induciendo una poliuria y a la larga, por la constante atrofia de las fenestraciones se ve facilitado el paso de moléculas de alto peso molecular dando una proteinuria que redundará en una deshidratación y esta a su vez trae consigo una alteración de la presión arterial haciendo que la irrigación a los órganos sea deficiente. Todas estas alteraciones obligan a los aparatos y sistemas a utilizar mecanismos emergentes para el restablecimiento homeostático; de esta forma se va haciendo del mecanismo emergente más bien un mecanismo rutinario y en el momento que se requiere de él para responder a un estímulo estresante ya no hay medio de cual valerse para lograr poner al organismo en condiciones normales, es decir el riñón carece de RFR; de hecho se puede observar que hay posibilidad de ausencia de RFR cuando el valor de la FG basal es mayor al de la FG posprandial; otro indicador es que después de la ingesta se obtiene un valor menor o igual en la FG que el basal (Shestakova y col, 1992). Se ha descrito que un 40% de pacientes con DM1 y del 5 al 10% de pacientes con DM2 presentan problemas de nefropatías (Márquez-Lara, C.; M. del Toro-Equihua ; F.R. Anaya-Alvarado, 1995). El tratamiento de la DM tiene efectos no deseables para el aparato urinario ya sea de una forma directa o indirecta; en el caso de los pacientes tratados con insulina, ésta inhibe enzimas hepáticas evitando el desdoblamiento del glucógeno, aumenta la captación de la glucosa y la introduce en la célula hepática fosforilándola y luego evitando que salga de la célula dejándola inútil para metabolizarla, subsecuentemente se promueve la síntesis de glucógeno; es decir inmoviliza la capacidad de aprovechar la glucosa circulante y el material de reserva; una vez que se recuperó la capacidad de almacenaje de glucógeno se forman triglicéridos los cuales son transportados para almacenarse en los adipocitos (Bidot, 1998 a,e). Por su parte los hipoglucemiantes

como las sulfonilureas, glibenclamida o talbutamida entre otros de esa familia, bloquean la sensibilidad de la célula al ATP al dejarlo atrapado en ella, con lo que se inhiben los canales sensibles a K^+ llevando a un mal funcionamiento en las bombas y por ende el intercambio iónico y con ello decayendo la función celular (Schmid-Antomarchi y col, 1987).

El aumento de glucosa en algún momento tiene un efecto parecido al generado con la hipertensión, la cual promueve a su vez una hiperfiltración que es independiente de la presión general del organismo, es decir es un aumento local a nivel de glomérulo. El tratamiento de la hipertensión con la administración de antihipertensivos puede no modificar la hiperfiltración glomerular ya que éstos modifican la presión corporal pero no modifican la glomerular, lo que permite a su vez que se mantenga la respuesta renal ante una sobrecarga de material, si aún hay RFR (Lewis y col, 1993; Anderson y col, 1994).

CAMBIOS EN EL RIÑÓN POR EL ENVEJECIMIENTO.

En el humano los riñones alcanzan su máximo desarrollo y capacidad funcional aproximadamente a los 2 años de edad y así persiste hasta aproximadamente los 40 años. Se ha observado que después de los 40 años, del 1 al 5% de los glomérulos se ven anormales y continúa disminuyendo gradualmente el número de nefronas normales con el tiempo a un ritmo de 1.0% por año; en algunos adultos jóvenes llega a presentarse una disminución hasta del 50% de la función (Kart y col, 1992) como consecuencia de alguna patología. Normalmente al aproximarse a los 90 años se da una reducción gradual que llega a un 20 o hasta un 30% de su capacidad; el grado de lesión en aquellos sujetos que de jóvenes presentaron patologías renales se verá potenciado el deterioro, al grado que se requerirá de tratamientos especiales que pueden ir desde dietas estrictas, una diálisis hasta un trasplante, este último considerándose de muy alto riesgo por ser una operación en un organismo de edad avanzada.

Los cambios renales que se presentan conforme el organismo envejece son: la pérdida de masa funcional, en particular hablaremos de la corteza renal (donde se encuentran el mayor número de glomérulos), por lo que la disminución en el número glomerular oscila entre 30 y 50% del total. También se ha observado que alrededor de los 80 años, del 10 al 30% de los glomérulos se encuentran esclerosados y con un menor tamaño, asimismo la membrana basal se incrementa (Hampton y col, 1997). En el caso de los túbulos se observa la reducción del lumen y el depósito de tejido conectivo lo que lleva a la inflamación por la presencia de las células infiltradas. Esto a su vez es responsable del incremento gradual de isquemia (Goldman, 1977). Estas modificaciones estructurales repercuten en la función renal que decae al 50% de la capacidad máxima (Anderson y Brenner, 1986) debido a la baja en la filtración glomerular, el flujo plasmático renal efectivo (FPRE), la reabsorción y la excreción tubular; esta baja se asocia altamente con la reducción numérica de las nefronas. Otro de los cambios observados en el aparato urinario es la menor capacidad de la vejiga, ya que reduce aproximadamente 250 ml de su capacidad máxima o incluso más hasta tener un volumen menor del 30% de su capacidad

normal. También hay una pérdida en la capacidad de contracción y distensión así como en la cantidad de musculatura lisa que forma a la vejiga y que facilita la micción. Esto lleva consigo que se queden residuos de orina dentro de ella y a su vez sea la causa de infecciones, además de problemas de incontinencia.

Las alteraciones del aparato urinario durante el envejecimiento se incrementa más por las diversas combinaciones de enfermedades que tienen los sujetos así que aproximadamente sólo el 3% de las personas de edad avanzada presentan un historial clínico renal sano. La patología del aparato urinario tiene varias manifestaciones que van desde las leves como son poliuria, prurito, disuria; hasta severas como son hematuria, bacteriuria, nocturia, incontinencia, uremia, glucosuria y/o proteinuria.

La función renal se ve modificada por procesos fisiológicos o patológicos. Dentro de los primeros se citan el ritmo biológico, pubertad, embarazo, menopausia y/o envejecimiento; ya que en realidad a lo largo de la vida la función va a adaptarse logrando el equilibrio requerido para cada etapa por la que pasa el organismo; dentro de los segundos se citan los procesos ya sean infecciosos y estresantes como son los cambios bruscos que representan las enfermedades por sí mismas y lo que conlleva el tratamiento para el restablecimiento homeostático, que es someter a los riñones a situaciones forzadas de trabajo lo que da como resultado un desgaste de la función, que por lo general se refleja en edades avanzadas. Podemos decir que cualquier persona que presente un problema de tipo metabólico tiene un alto riesgo de lesión en el aparato urinario aunque esto se ve aún más marcado en particular con las personas hipertensas y/o diabéticas. De las enfermedades que podemos mencionar del aparato urinario son: la insuficiencia renal aguda (IRA) o la glomerulopatía. Se ha estimado que hasta un 50% de las personas diabéticas desarrollan IRA o un problema renal aunque también es claro que si rebasan los 30 años de establecida la DM sin problemas renales es difícil que la desarrollen después de este tiempo. Se puede hablar de enfermedades compartimentalizadas del aparato urinario como es el caso de la hiperfiltración que se denota por un incremento en el índice de filtración glomerular (IFG) que además puede estar acompañado de un aumento en el tamaño del o los riñones. Además de lo anterior los excesos presentes en el transcurso de vida del organismo llevan a potenciar el deterioro del aparato urinario (Brenner, 1989).

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL.

En forma aparente es fácil evaluar la función renal mediante la cuantificación sérica de la urea y creatinina; sin embargo dicho parámetro en ocasiones es muy inexacto ya que se pueden encontrar niveles normales de estos compuestos y al mismo tiempo ocurrir una disminución de la masa renal funcional.

Cuando se emplea la determinación de la creatinina en orina de 24 Hrs. el resultado mejora respecto del parámetro anterior, sin embargo la práctica diaria se enfrenta con diversos errores propios de la metodología, el más significativo es la lectura correcta de concentraciones bajas.

La depuración plasmática de cualquier sustancia se define como el volumen de plasma necesario para proporcionar la cantidad de esa sustancia en la orina durante una unidad de tiempo dada o fija. El término de depuración renal se usó por primera vez en 1929 (Citado en Brenner, 1989). Las condiciones metodológicas y la práctica experimental indican que la técnica de infusión continua es el método más exacto para medir la depuración renal de cualquier sustancia, de modo que se propone como estándares de oro a la depuración de inulina y de para-aminohipurato de sodio para estimar los valores correspondientes a la FG y el FPRE respectivamente. La técnica de infusión continua es muy laboriosa, consumidora de tiempo, realizada por personal especializado, por lo que resulta impráctica para el trabajo rutinario de un laboratorio (Dubvosky y Russell, 1982).

En la actualidad, las técnicas de Medicina Nuclear (MN) representan la forma más confiable y segura de medición de la FG y del FPRE, mediante un método sencillo, práctico, inocuo, económico, que no requiere de la recolección de orina, rutinario y siempre disponible en cualquier laboratorio de MN. Proporcionan una medición real del estado de la función renal depuradora y son útiles en pacientes con amplio intervalo de función renal. Sus determinaciones no se afectan por la ingesta protéica habitual, el ejercicio (considerando la masa muscular), talla, sexo o edad y pueden efectuarse con cualquier nivel de creatinina sérica. Su metodología utiliza la técnica de inyección única, en la cual la depuración renal se determina por el suministro de una dosis única de un radiofármaco por una vena periférica y mediciones de la concentración del radiofármaco en el plasma a través del tiempo; una vez que el radiofármaco ha entrado en equilibrio en los espacios o volúmenes de distribución el porcentaje o velocidad de desaparición plasmático puede relacionarse con la función renal depuradora. Estas técnicas muestran un coeficiente de correlación muy alto con los "estándares de oro" y carecen de los inconvenientes inherentes a la técnica de recolección de orina (Dubvosky y Russell, 1982).

Los radiofármacos más utilizados en la actualidad por su disponibilidad, bajo costo y dosis de radiación mínima al paciente son: para la estimación de la FG el ^{125}I -Yodotalamato de sodio y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (Acido-Dietilen-Trí-Amino-Penta-acético) y para el FPRE se utiliza el ^{131}I -Ortoyodohipurato de sodio (^{131}I -OIH) y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 (Mercapto-Acetil Triglicina) y el único requisito exigido al paciente es un nivel de hidratación suficiente que se proporciona en el mismo laboratorio y que es de aproximadamente 11 a 15 ml de agua por Kg. de peso corporal. Además de los parámetros cuantitativos, en forma simultánea se obtienen imágenes del primer paso del radiofármaco que viaja con el torrente circulatorio a través de los riñones, así como de la distribución del radiofármaco depurado por el túbulo contorneado proximal y el ovillo glomerular y su tránsito por las vías urinarias hasta la vejiga.

Con el conocimiento de estos procedimientos se puede reconocer la alteración que presenta un paciente o bien la instalación de un padecimiento en un paciente con alguna patología ya establecida sea que se trate de un paciente con madurez (población pediátrica) o que aún no la alcance como el recién nacido; o bien que se trate de un "deterioro funcional" por la edad (pacientes ancianos) y finalmente las iatrogenias.

En forma simultánea al análisis de los parámetros cuantitativos con los mismos radiofármacos se obtienen imágenes mediante las cuales se integra información anatómofisiológica, debido a que la integridad anatómica y fisiológica dependen del aporte sanguíneo adecuado (Muller-Suur, 1995; Treves, 1995).

♦ Radioangiografía renal isotópica.

La irrigación de ambos riñones corresponde aproximadamente al 20 – 25% del débito cardíaco; existen zonas bien delimitadas que tienen diferente cantidad de flujo sanguíneo dependiendo de la función, así por ejemplo si la corteza renal se encuentra sobre-irrigada no es por necesidades de oxígeno, glucosa o ácidos grasos, sino consecuencia de la alta presión capilar de modo que la perfusión de la corteza renal es aproximadamente 4 veces mayor que la perfusión muscular, cerebral o del miocardio, favoreciendo la función de la depuración sanguínea. En cambio en la médula, el arreglo en contracorriente de los túbulos y de los vasos guardan relación directa con la conservación de agua; y se sabe que la cantidad de flujo sanguíneo a la médula interna es de 50 ml/min/gr. Suficiente para mantener las necesidades metabólicas.

En la ejecución de la radioangiografía se inyecta un radionúclido por vía venosa, en este caso $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, para ello la cámara de centelleo se ha calibrado (con el colador adecuado, de acuerdo a las indicaciones del tipo de cámara que se use) y se ha colocado en una proyección posterior que abarca la región central de L-1 a L-2. El estudio se inicia inmediatamente después de inyectado el fármaco; este queda grabado en la memoria magnética y mediante áreas de interés sobre estructuras conocidas se pueden generar curvas sobre un eje de coordenadas que muestran actividad del isótopo con el tiempo.

♦ Análisis Interpretativo.

Al observar las imágenes se considera como normal si ocurren las siguientes características:

- A) El trayecto de la aorta debe seguir un curso recto hasta la bifurcación en las arterias ilíacas.
- B) La irrigación renal deberá ser simultánea, simétrica, homogénea en ambos parénquimas .
- C) El bazo que se localiza por arriba del riñón izquierdo, normalmente siempre se verá menos irrigado, que cualquiera de los parénquimas renales.
- D) Durante la fase venosa, ambos parénquimas renales mostrarán cualitativamente cantidades similares de radiofármaco .

- ◆ Centelleografía Renal Secuencial, ^{99m}Tc -DTPA, y ^{131}I -OIH.

Estos dos procedimientos pueden efectuarse simultáneamente y con ello determinar los parámetros cuantitativos correspondientes a la FG y al FPRE. Conviene que antes de empezar la prueba se verifique la hidratación del paciente así como escribir en la hoja de captura de datos, la edad, peso y talla del paciente, ya que sin estos datos no se podrá realizar la corrección correspondiente por m^2 y por edad. Asimismo se tiene que considerar que los tiempos de obtención de las muestras sanguíneas deben ser respetadas para una mejor cuantificación y por ende valoración.

- ◆ Radiofármacos.

En el estudio de FG se utilizaron ^{99m}Tc -DTPA y ^{125}I -OIT y para FPRE se utilizó ^{131}I -OIH, cada uno de los cuales se describe a continuación.

- ◆ ^{99m}Tc -DTPA

- ◆ Obtención del radiofármaco

El $^{99m}\text{TcO}_4$ se obtiene a partir del sistema generador $^{99m}\text{Mo} \longrightarrow ^{99m}\text{TcO}_4$. El generador de $^{99m}\text{TcO}_4$ constituye un sistema de obtención de radiofármacos muy eficiente, sobre todo para países que no cuentan con ciclotrón o reactor nuclear con propósitos de producción de radionúclidos.

El sistema está constituido por una columna de Al_2O_3 de intercambio iónico donde se encuentran adsorbidos el ^{99m}Mo denominado núcleo padre con una vida media de 2.7 días; la columna es de vidrio y por su parte superior cuenta con una entrada de solución salina isotónica y por el otro extremo tiene un microfiltro y un sistema de tubos de plástico para facilitar tanto la entrada con la salida de la solución.

Durante el proceso de decaimiento del ^{99m}Mo se produce un llamado núcleo hijo denominado ^{99m}Tc (metaestable); su proceso de decaimiento lo realiza mediante transición isomérica.

Tiene una energía γ de 140 KeV y una vida media física de 6 hrs. La generalidad de cristales utilizados en las cámaras de centelleo y por lo mismo de detectores, construídos con yoduro de sodio (NaI) y activado con talio (Ta) tienen un espesor tal que la energía de 140 KeV tiende a ser absorbida casi en su totalidad.

El ^{99m}Tc metaestable es un ión altamente soluble en solución salina isotónica, por lo tanto la columna puede ser lavada con solución salina, diluyendo y arrastrando al núcleo hijo y permaneciendo el núcleo padre en la columna para que en las 12 a 24hrs siguientes pueda ser una vez más eluído y obtener el núcleo hijo en forma de $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$; aquí estamos frente a la producción de un radionúclido artificial.

Para preparar el radioquelato ^{99m}Tc -DTPA se hace mediante un estuche que contiene el quelato mismo unido a una sal doble de sodio y calcio (CaNa_2) con estaño (Sn) en forma liofilizada y estéril; esto contenido en un frasco de vidrio en una atmósfera de nitrógeno. La preparación consiste en agregar el

$\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ en un volumen de 1.0 a 5.0 ml y agitar, el ión Sn actúa como un agente reductor energético que permite la disminución del número de valencia del Tc de 7 a 5 y 3 y como es un ión tan extraordinariamente reactivo y como está bajo la acción de la atmósfera de nitrógeno solamente se une a la molécula de DTPA formando un quelato estable tanto *in vitro* como *in vivo*; la solución es incolora y con un pH neutro y la cantidad del ión perteneciente es menor a 2% (Fig. 6).

- Acción del medicamento y propiedades Del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA.

El complejo es estable *in vivo*; una vez inyectado por vía venosa, se diluye en el torrente circulatorio y rápidamente pasa al espacio extracelular y simultáneamente se filtra a nivel de los glomerulos. Normalmente tiene una vida media biológica de 61 minutos. La dosis de radiación a cuerpo entero es de 0.02 rad por mCi y la dosis de radiación a órgano crítico, en este caso a vejiga es de 6,5 mSv/MBq cuando el riñón tiene una función normal.

Pese a unirse a proteínas, fácilmente se despegas cuando pasa por el glomérulo, no modifica el pH sanguíneo, se puede considerar inerte y pasa por diferencia de presión del capilar glomerular al espacio de Bowman y forma parte de la orina. Es un compuesto con peso molecular de 564 gmas; es una molécula sumamente pequeña y biodegradable, tiene un comportamiento similar a la inulina por lo tanto puede utilizarse para la cuantificación de la FG. Su excreción es en su totalidad por vía renal de modo que a las 24 hrs se pueden encontrar cantidades mínimas al 5% en parénquimas renales. Cuando se hace una detección externa mediante cámara de centelleo, el detector se coloca de manera que queden incluidos en el campo tanto los riñones como la vejiga.

El comportamiento del fármaco se puede representar gráficamente (renograma); así se observa que se presenta una curva bifásica en la cual después de inyectado el fármaco la curva describe una pendiente positiva que al rededor del minuto 5 llega al punto de inflexión y cambia su pendiente hasta que su valor llega a cero.

Al pasar por vía venosa el compuesto sufre una dilución en el torrente circulatorio que habitualmente corresponde al 8% del peso corporal; en virtud de que la molécula es pequeña, con facilidad sale al espacio extracelular al alcanzar la misma concentración que en el espacio intravascular por lo que se realiza una salida constante a nivel glomerular. Este punto de equilibrio es el punto mediante el cual se pueden obtener muestras sanguíneas para la cuantificación de la velocidad de filtración glomerular. La velocidad de FG es constante, sin embargo, en esta técnica es necesario esperar el punto de equilibrio del fármaco de concentración en el espacio intravascular como extracelular para poder establecer una equivalencia de la salida del fármaco a la vejiga de donde ya no regresa al torrente circulatorio con la velocidad de FG la cual se calcula a partir de un mínimo de dos muestras sanguíneas (no se utiliza orina) generalmente después del minuto 120 a partir de la inyección del fármaco.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE DTPA

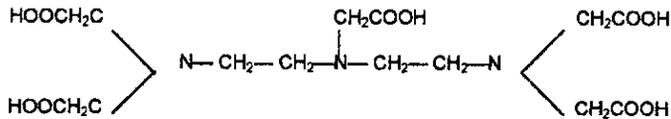


Figura 6. Ácido dietilen-triamin-pentacético (Diethylenetriaminopentaacetic Acid) Saha (1992).

Del radiofármaco que se prepara se debe tomar una dosis equivalente para la obtención de la solución control o estandar; ésta por razones de actividad es conveniente diluirla en un volumen de 2.0L o bien que la relación dosis/control sea el doble, así se evita la saturación del contador de pozo gamma en el momento de la medición de la actividad. Los valores de FG esperados con este radiofármaco son de 120ml/min \pm 10ml (Saha, 1992).

♦ Descripción y características físicas de ^{131}I -OIH.

Hipurán ^{131}I (Fig.7) es una solución estéril, no pirogénica que contiene iodohipurato sódico con una actividad específica de 0.3 μCi por miligramo para la calibración del aparato dosificador; cada mililitro contiene 0.833 miligramos y por lo tanto 0.25 μCi de iodohipurato sódico. La solución de hipurán es preservada en propilen glicol al 37.5%, 0.1% de metilparabenceno, 0.03% de propil-parabenceno y se estabiliza con 0.015% de citrato de sodio y 0.005% de edetato sódico. Puede contener hidróxido de sodio o ácido hidroxilclórico para ajustar a pH 7.0 a 8.5. La cantidad de yodo libre excede el 3%. El hipurán es transportado como un ión orgánico en el riñón donde se secreta en forma altamente selectiva por las células del túbulo contorneado proximal casi en su totalidad, de modo que la concentración de OIH en la arteriola eferente es mínima o nula al respecto de la concentración en la arteriola aferente; lo anterior constituye la base para el cálculo del FPRE con la técnica de la inyección única. La velocidad de la desaparición plasmática de OIH por el riñón representa su capacidad para la excreción del mismo.

El OIH cumple con los requisitos que lo habilitan para su utilización en este tipo de estudios, que son: no se metaboliza y se disocia muy fácilmente cuando pasa por el parénquima renal; posee un alto grado de extracción por la nefrona y es fácilmente analizable en orina.

Para la obtención del estándar se recomienda diluir la dosis en 1.0L. El hipurán ^{131}I decae en emisiones beta y gamma con un tiempo de vida media de 8.4 días. Su administración es por vía endovenosa que una vez inyectado se diluye en el torrente circulatorio con gran facilidad y muy

rápida mente pasa al espacio intersticial y en forma paratele se elimina por vía renal; se sabe que el 70% de la dosis inicial aparece en vejiga a los 30 minutos en los casos normales; que su vida media biológica es de 11 minutos, su excreción por vía biliar es muy pobre, del orden de 1.0 a 2.0% y la cantidad que se fija a glóbulos rojos es despreciable; no interfiere en la estimación del FPRE excepto en pacientes con insuficiencia renal grave; los valores esperados del FPRE con este material oscilan entre 600 a 700ml/min en pacientes normales (Saha, 1992).

ESTRUCTURA MOLECULAR DEL HIPURÁN ¹³¹I

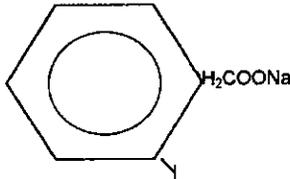


Figura 7. Ortoiodohipurato Sódico ¹³¹I (OIH). Tomado del instructivo de uso del Hippuran ¹³¹I fabricado por Mallinckrodt Medical.

♦ ¹²⁵I-OIT

Aparentemente se une a las proteínas plasmáticas en un 15 – 25 %, por lo cual no se utiliza tan ampliamente como ^{99m}Tc-DTPA, sin embargo se considera un buen medio para valorar FG (Muller, 1995).

ANTECEDENTES:

Pirofosfato de tiamina (PPT)

La tiamina es una vitamina también conocida como vitamina B1 o aneurina. Tiene un peso molecular de 460.79 Daltones, pero no puede ser aprovechada por el organismo en forma nativa; la forma activa es esterificada por el organismo en monofosfato de tiamina (MPT), difosfato de tiamina o pirofosfato de tiamina (PPT) o cocarboxilasa (Fig.8), y trifosfato de tiamina (TPT). Las cuatro formas se encuentran dentro del organismo y se interconvierten dependiendo de las condiciones en que se encuentre la célula, tejido o sistema. El humano obtiene la tiamina mediante el consumo de alimentos, ya que la tiamina sólo puede ser sintetizada por bacterias, plantas y algunos tejidos de muy pocos animales (Benítez, 1996). Asimismo existen reportes sobre la dosis nutricional recomendada por día, la cual se estima en 3 mg de tiamina hidrociorada y que es la ideal para prevenir la deficiencia y con ello prevenir disturbios orgánicos (Schiano y col., 1996).

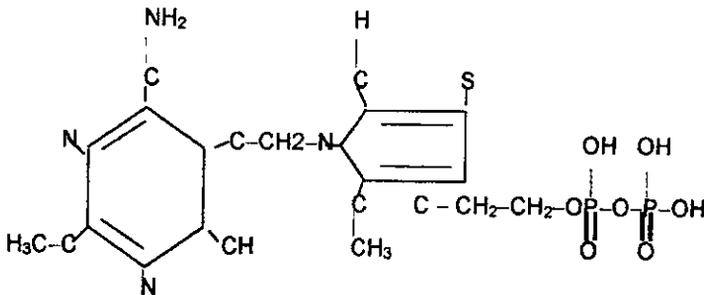


Figura 8. Estructura química del Pirofosfato de tiamina. Benítez (1996).

La importancia del pirofosfato de tiamina radica en que interviene dentro de los ciclos oxidativos y reductores de las pentosas - fosfato, en el rompimiento y síntesis de los carbohidratos (Lehninger, 1991), en el complejo enzimático mitocondrial de la piruvato deshidrogenasa, es indispensable para el metabolismo de los ácidos nucleicos generando ribosa-5-fosfato derivado de pseudoheptulosa-7-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato; además, el PPT puede catalizar 1500 moles de oxígeno por minuto en el ciclo de Krebs. La deficiencia de tiamina puede generar problemas como son la baja en el metabolismo de los ácidos grasos y el control del volumen en la matriz celular, la cual regula la respiración, la producción de ATP, la descarboxilación del piruvato y otras funciones mitocondriales (Dubnova y Baykov, 1992). Lo anterior es debido a que el PPT actúa como el "interruptor" del complejo multienzimático de la 2-oxoglutarato deshidrogenasa y que en su ausencia, pese a encontrarse los demás componentes del complejo la descarboxilación no se activa (Strumilo y Markiewicz, 1995). La estabilidad del PPT permite

su participación en las interacciones del complejo multienzimático con su sustrato que se relaciona además con los iones como el Mg^{2+} , Mn^{2+} y Ca^{2+} que son fundamentales para la reacción aunque también existen iones bloqueadores o inhibidores como Na^+ , K^+ , o Li^+ (Benítez, 1998).

Dentro de los diversos estudios que se han realizado con PPT, se ha comprobado que las células tratadas con él pueden reactivar su potencial de membrana, siendo más obvio en células de ratas adultas (Alcázar 1992,a) de modo que se reconstituye el funcionamiento de los procesos de intercambio a través de ella lo que manifiesta que probablemente a través de su mecanismo regula el metabolismo celular (Alcázar, 1992,b ; Bonilla, 1993). El PPT disminuye los niveles de glucosa y los mantiene en sus rangos normales (Bonilla, 1994, 1995,a, b, c; Márquez-Lara, 1995). El déficit metabólico característico de la diabetes, se vio revertido con el uso de PPT, incrementando con esto la producción energética al aumentar la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y disminuir las concentraciones de lactato y piruvato. La utilización del PPT en tratamientos clínicos ha permitido aproximarse a los niveles séricos normales de glucosa, colesterol total, HDL, LDL, HbA1 y triglicéridos (Alcázar, 1992,b;1993, 1994,1995). También disminuye la formación de AGEs y recientemente se ha demostrado que tiene un efecto mayor en el control de la glucosilación con respecto a la aminoguanidina que se usa en el tratamiento clínico de la hiperglucemia crónica surtiendo efecto tanto en bajas como en altas concentraciones (Booth, 1996). En otro estudio se pudo correlacionar que entre mayor es la cantidad de vitamina B₆ en forma de PPT se da una menor presencia en la concentración de AGEs (Booth y col, 1997).

Actualmente hay terapias geriátricas en las cuales se emplea el PPT para tratar problemas isquémicos agudos y crónicos, infarto del miocardio, trombosis cerebral, reanimación cardiopulmonar y otros procesos isquémicos; dado que es una molécula inocua, compatible con otros medicamentos y su sinergia con las otras moléculas facilita su introducción en administración de un tratamiento múltiple (Guerrero-Sánchez, 1994)

Por todo lo anterior se considera al PPT como una alternativa para el tratamiento de pacientes diabéticos y no sólo por el manejo de glucosa sino por los beneficios que se derivan del control de la glucemia.

OBJETIVOS.

GENERAL:

- ◆ Determinar qué efecto tiene el PPT en la función renal de pacientes diabéticos y/o nefropatas.

PARTICULARES:

- ◆ Determinar si todos los pacientes presentan RFR antes del tratamiento con PPT.
- ◆ Determinar si después del tratamiento con PPT hay modificación en el número de pacientes que presentan RFR.
- ◆ Determinar si hay algún grado de recuperación de la FG, FPRE y/o RFR con la aplicación del tratamiento de PPT.

HIPÓTESIS.

Los diabéticos presentan alteraciones a corto y a largo plazo que conducen a nefropatías. Si las causas de la DM son corregidas o evitadas por el PPT entonces se espera que su aplicación en pacientes diabéticos refleje normalización de la FG, FPRE y/o RFR.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISPOSICIÓN DE GRUPOS.

En el protocolo de investigación participaron 16 personas voluntarias, residentes de la Cd. de México con quienes se formaron cuatro grupos de estudio denominados: control, APR, DM1 y DM2. Los pacientes participantes en el esquema de tratamiento con PPT son de carácter ambulatorio, no se les estableció una dieta y en algunos casos presentaban patologías que no se incluyeron dentro de los parámetros de valoración; las características de cada grupo se presentan en el cuadro 4.

Cuadro 4. Características de los pacientes tratados con pirofosfato de tiamina. N indica el total de individuos en el grupo, F el número de mujeres y M el número de varones.

Grupo	N	F	M	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	Observaciones
Control	2	1	1	[72 – 77]	[48 – 51]	[145 – 166]	1 reumático
APR	2	1	1	[55 – 58]	[59 – 84]	[157 – 172]	1 hipertenso
DM1	3	1	2	[54 – 74]	[68 – 80]	[152 – 172]	2 hipertensos
DM2	9	5	4	[57 – 74]	[58 – 83]	[145 – 172]	2 hipertensos

A todos los sujetos incluidos en el protocolo se le realizaron pruebas de laboratorio antes y después del esquema de tratamiento con PPT. Las determinaciones que se efectuaron en las muestras séricas fueron: Química sanguínea de seis elementos (Glucosa (Gs), Creatinina (C), Urea (U), Colesterol total (CT), Lípidos totales (LT) y Triglicéridos (TRG)); hemoglobina glucosilada (HbA1C). En orina se realizó un Examen General de Orina (EGO). De igual manera se efectuaron estudios gamagráficos antes y después del esquema de tratamiento con PPT.

Subdivisiones de los grupos

Debido a que las pruebas analíticas se hicieron de forma individual en diferentes laboratorios, los grupos se subdividieron; clasificándose de acuerdo a la técnica que se realizó en cada prueba y para evitar sesgos se procuró que los análisis iniciales tanto como los finales de cada paciente se realizaran en el mismo laboratorio, aunque hubo algunas excepciones por lo cual la técnica varió. A continuación se presentan los grupos en que se subdividieron y el cuadro 5, donde se caracterizan de acuerdo a las técnicas.

QUÍMICA SANGUÍNEA

Cuadro 5. Técnicas por las que fueron evaluados los parámetros de química sanguínea y hemoglobina glucosilada. Donde nAT = número de pacientes antes de tratamiento y nDT = número de pacientes después de tratamiento

Prueba	Técnica	Grupo	n AT	n DT
HbA1c	Electroforesis	Control	2	1
		APR	2	2
		DM2	5	4
	Cromatografía líquida de baja presión	Control	0	1
		DM1	3	3
		DM2	4	5
Glucosa	Fotometría automatizada	Control	0	1
		DM1	3	3
		DM2	4	5
	Trinder	Control	2	1
		APR	2	2
		DM2	5	4
Creatinina	Fotometría automatizada	Control	0	1
		DM1	3	3
		DM2	4	5
	Jaffe	Control	2	1
		APR	2	2
		DM2	5	4
Urea	Fotometría automatizada	Control	0	1
		DM1	3	3
		DM2	4	5
	Enzimático	Control	2	1
		APR	2	2
		DM2	5	4
Colesterol total	Fotometría automatizada	Control	0	1
		DM1	3	3
		DM2	4	5
	CHOD-PAP	Control	2	1
		APR	2	2
		DM2	5	4
Lípidos totales	Fotometría automatizada	Control	0	1
		DM1	3	3
		DM2	4	5
	Enzimático	Control	2	1
		APR	2	2
		DM2	5	5
Triglicéridos	Fotometría automatizada	Control	0	1
		DM1	3	3
		DM2	4	5
	Enzimático colorimétrico	Control	2	1
		APR	2	2
		DM2	5	4

QUÍMICA DE ORINA

Para todos los casos se utilizó el método de fotometría de reflexión y microscopía.

GAMAGRAFÍA RENAL

El principal análisis de este trabajo fue el estudio gamagráfico con el cual se determinó la FG, FPFE de la función renal además de la disposición anatómica. Para ello se utilizó una cámara de centelleo Sopha, modelo DSX rectangular y una Body Track de 2 detectores; éstos tienen un colimador de media energía y alta resolución (H.R.M.E. 11.250); el detector se colocó a la altura comprendida entre la vejiga y plexo solar. El paciente se coloca en la camilla de la cámara en decubito dorsal para que el estudio tuviera una proyección posterior; el proceso se inició inmediatamente después del suministro de los radiofármacos, ese momento constituyó el tiempo cero. Se obtuvieron imágenes con tiempo de exposición de 2.0 seg. durante 60 seg. y a continuación se obtuvieron 12 imágenes con un tiempo de exposición de 120 seg. de modo que se emplearon 25 min. El estudio gamagráfico comprendió dos fases: dinámica. (60seg.) y secuencial (24 min.) de ambas se obtuvieron placas radiológicas con información cualitativa y cuantitativa.

Los marcadores se inyectaron al paciente por vía intravenosa en una mezcla de 3 mL que comprendió tres radiofármacos; Ortoiodo-Hipurato ($^{131}\text{I-OIH}$), Iodotalamato de sodio ($^{125}\text{I-IOT}$) y Ácido dietilentriamina penta-acetato marcado con tecnecio noventa y nueve ($^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$).

El $^{131}\text{I-OIH}$ se adquirió del proveedor Mallin Krod y se suministró una dosis de 230 a 300 μCi (8.51-11.1 MBq). Para $^{125}\text{I-IOT}$ se adquirió del laboratorio Hamershan y la dosis fue de 30 a 40 μCi (1.11- 1.48 MBq). El radiofármaco de $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ se preparó de acuerdo a las indicaciones del fabricante; la dosis fue de 10 y 15 mCi (370 y 555 MBq). Esto se cuantificó en un medidor de dosis radioactiva; simultáneamente para los estándares se prepararon con dosis iguales a la que se le inyecta al paciente y se aforó a 1000, 500 y 2000 mL respectivamente.

Una vez que se inyectaron los radiofármacos se siguió con el esquema de obtención de muestras sanguíneas (M1, M2, M3, M4, M5 Y M6) en las cuales posteriormente se cuantificó la cantidad de radiofármaco remanente en el organismo con el siguiente esquema:

t0 = momento de la inyección de radiofármacos

M1 minuto 44

M2 minuto 120

M3 minuto 180

Después de este muestreo se les proporcionó una carga proteica de 100gr de carne de res (en forma de hamburguesa).

M4 a los 60 minutos después de la carga proteica e inmediatamente después se les inyectó una segunda dosis del radiofármaco, pero sólo se introdujo $^{131}\text{I-OIH}$.

M5 se obtuvo a los 44 minutos después de la segunda inyección de OIH.

M6 se tomó al minuto 74 después de la 2ª inyección de OIH.

Posteriormente las muestras sanguíneas se centrifugaron durante 5 minutos a 3000 RPM, y de cada una se tomó 1 mL. de suero para colocarlo en un vial y cuantificarlo en un Contador de pozo gamma de triple canal, junto con sus estándares correspondientes. El ^{99m}Tc -DTPA se leyó el mismo día con un espectro de 125–155 Kev, el ^{131}I -OIH al día siguiente con un espectro de 344–385 Kev y el ^{125}I -IOT a los 30 días con un espectro de 15–47 Kev; las lecturas de cada tubo se realizaron por un minuto

ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON PIROFOSFATO DE TIAMINA

El laboratorio Hypatia proporciono vehículo para el grupo control y pirofosfato de tiamina en presentación solución inyectable X-2 de 35 mL por frasco (clorhidrato de pirofosfato de tiamina 40 mg y vehículo c.b.p. 1mL) para los grupos tratados. El tratamiento tuvo una duración de tres meses y se dividió en cuatro etapas, las dos primeras con duración de 15 días cada una y las dos últimas con una duración de un mes cada una. En los grupos tratados se administraron 3mL del fármaco, en una concentración de 1.14 mg/mL, inyectado por vía intramuscular en un tiempo de 10 a 15 minutos de duración, en el grupo control sólo se inyectó el vehículo. En el cuadro 6 se muestra el esquema de tratamiento.

Cuadro 6. Esquema de tratamiento con PPT. En la primera etapa se administró una inyección diaria. En la segunda etapa una inyección cada tercer día; en la tercera etapa una inyección dos veces por semana, y en la última etapa se administró sólo una inyección a la semana.

Etapa Tiempo	PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	CUARTA
15 días	Diaria			
15 días		Terciada		
30 días			Dos veces por semana	
30 días				Una a la semana

ANÁLIS DE DATOS.

El número de individuos en los grupos no permite establecer conclusiones de validez estadística pero para detectar tendencias, los resultados de química sanguínea, examen general de orina, FG y FPRE se analizaron con la prueba de t de Student que fue pareada para comparar los valores de antes y después del tratamiento con PPT dentro de un mismo grupo. La prueba se hizo no pareada para comparar distintos grupos.

Los valores obtenidos con los materiales ^{99m}Tc -DTPA y el ^{125}I -IOT se utilizaron para calcular la FG y para ello se les dio el siguiente manejo:

a) Se hizo una regresión lineal con los valores obtenidos de las cuentas por minuto (cpm) de M2 (ln cpm, 120) y M3 (ln cpm, 180) con lo cual se obtuvo la ordenada de origen (b) y la pendiente (m).

b) Se calculó el volumen de distribución mediante la fórmula $VD = \frac{(cpm.St)(dil)}{b}$;

donde VD= volumen de distribución; cpm St= cuentas por minuto del estándar; dil= dilución del estándar

c) Se calculó la $FG_{.1} = VD (m)$; donde $FG_{.1}$ es la filtración glomerular obtenida de acuerdo al volumen de distribución por la pendiente.

d) Se calculó la superficie corporal en m^2 por el método de Dubouis:

$$\text{peso en Kg}^{0.425} \times \text{talla cm}^{0.725} \times 0.007184$$

e) Se calculó la $FG_{.2} = \frac{(FG_{.1})(1.73)}{Sup.Corp}$; que es la filtración gomerular corregida por superficie corporal.

f) Se calculó la $FG_{.3} = (FG_{.2})(F)$; que es la filtración glomerular corregida por edad, donde F= uno si la edad es igual o menor de 40 años y 1.0% por año de edad.

g) Para el cálculo del FPRES. Se utilizó la ecuación C_{44} (Dubovsky & Russell, 1982).

RESULTADOS.

Todos los grupos examinados tienen un tamaño de muestra muy pequeño (de dos a nueve individuos) y por lo tanto no pueden establecerse conclusiones con validez estadística aunque pueden detectarse tendencias en los datos tomando como referencia los intervalos de normalidad establecidos para los parámetros evaluados en química sanguínea, hemoglobina glucosilada y examen general de orina Cuadros 7 y 8.

QUÍMICA SANGUÍNEA.

Cuadro 7. Límites de referencia de los parámetros establecidos para análisis de química sanguínea y hemoglobina glucosilada.

VALORES DE REFERENCIA NORMALES DE ELEMENTOS SANGUÍNEOS							
Elemento	Glucosa (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Urea (mg/dL)	Colesterol Total (mg/dL)	Lípidos totales (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Hemoglobina glucosilada (%)
Notación	Gs	C	U	CT	LT	TRG	HbA _{1c}
Límite inferior	80	0.5	10	150	400	70	4
Límite superior	120	1.5	50	240	1000	170	7

- ♦ Glucosa: De acuerdo a la prueba de t no pareada, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la glucemia de pacientes no diabéticos y diabéticos antes y después del tratamiento con PPT ($p=0.005$ y $p=0.006$ respectivamente). En los pacientes diabéticos examinados se observó una glucemia promedio de 198 y 208 mg/dL en pacientes insulino dependientes y no insulino dependientes respectivamente antes del tratamiento con PPT. El tratamiento con PPT disminuyó la glucemia en ambos casos a 164 y 177 mg/dL lo que representa cambios de 17 y 15 %. En el caso de los pacientes control y nefrópatas, la glucemia no se modificó. De acuerdo a la prueba de t pareada, ninguno de estos cambios tiene significancia estadística y se requerirá de una muestra mayor para detectar un efecto de validez estadística. (Gráfica 1)
- ♦ Creatinina: En los grupos control, APR y DM1 no hay variaciones que sean relevantes ya que en todos los casos se mantienen dentro de los límites de normalidad teniendo promedios antes y después del tratamiento de 0.8 a 1.1, 1 a 1.2 y 1.1 a 1.0 mg/dL para cada grupo respectivamente. En el grupo DM2 sólo un paciente presenta una modificación notable en la que la concentración de creatinina desciende de 4 a 2 mg/dL con el tratamiento de PPT. Los demás pacientes pertenecientes

a este grupo presentan modificaciones similares que la de los pacientes de los otros grupos (Gráfica 2)

- ◆ **Urea:** Casi todos los pacientes de todos los grupos presentan uremias dentro del intervalo de normalidad y sin modificaciones apreciables por el tratamiento de PPT. Un paciente del grupo DM1 y otro del DM2 presentaron uremias elevadas, 71 y 116 mg/dL respectivamente), antes del tratamiento con PPT. En estos casos, la uremia descendió respectivamente a 51 y 78 mg/dL después del tratamiento con PPT (Gráfica 3)
- ◆ **Triglicéridos:** Casi todos los pacientes presentaron una concentración de triglicéridos en sangre normal y que no fue afectada por el tratamiento con PPT. Del grupo DM1 dos pacientes presentan valores altos tanto antes como después del tratamiento, el otro sujeto presenta incremento después del tratamiento con alta concentración de triglicéridos. Del grupo DM2 un paciente no manifestó cambios en la concentración de triglicéridos con el tratamiento (308 a 310 mg/dL) y dos presentaron valores altos después del tratamiento de estos uno ya se encontraba fuera de los límites de referencia (Gráfica 4)
- ◆ **Colesterol:** En el grupo control un paciente aumentó la concentración de colesterol en sangre después del tratamiento saliendo de la normalidad. En el grupo APR ambos individuos aumentaron su colesterol sanguíneo ligeramente sin salirse del límite de referencia. Los tres pacientes del grupo DM1 disminuyeron el colesterol sanguíneo con el tratamiento siendo notable la disminución a la normalidad de los tres pacientes, dos de ellos se encuentran en valores normales altos. En el grupo DM2 ocho de los nueve pacientes aumentaron el colesterol ligeramente con el tratamiento. Un paciente con colesterol elevado en este grupo, disminuyó de 556 a 262 mg/dL con el tratamiento (Gráfica 5)
- ◆ **Lípidos totales:** Un sujeto del grupo control presenta valores ligeramente superiores al intervalo de normalidad tanto antes como después del tratamiento. En el resto de todos los pacientes hay cambios ligeros con el tratamiento en donde los pacientes de los grupos APR y DM2 presentan en promedio un decremento de los lípidos totales sanguíneos. En el grupo DM1 ocurre un incremento que incluso hace salir a un sujeto del límite superior de referencia. (Gráfica 6).
- ◆ **Hemoglobina glucosilada:** Los pacientes del grupo control presentan valores normales de hemoglobina glucosilada. Un paciente del grupo APR muestra una proporción de hemoglobina glucosilada elevada. En la mayoría de los pacientes diabéticos la hemoglobina glucosilada disminuye de valores elevados o se mantiene dentro del intervalo de normalidad con el tratamiento. En un caso

del grupo DM1 y otro del grupo DM2, el tratamiento incrementa la hemogloblina glucosilada a partir de valores ya elevados (Gráfica 7).

QUÍMICA DE ORINA

Cuadro 8.

Límites de referencia en los parámetros establecidos para examen general de orina, acorde con los métodos de fotometría de reflexión y microscopía.

VALORES DE REFERENCIA NORMALES DE ELEMENTOS CONTENIDOS EN ORINA					
Elemento	Acidez/Alcalinidad	Nitritos	Proteínas	Glucosa	Densidad
Notación	pH	N	P	Gs.	Den.
Unidad	pH	Unidades por campo	mg/dL	mg/dL	g/mL
Límite inferior	5	0	0	0	1.00
Límite superior	7.5	0	0	0	1.03

- ◆ Glucosa: Los grupos control y APR presentan valores normales tanto antes como después del tratamiento; el grupo DM1 dos casos presentan una disminución de 5.2 a 3.7 y de 2.4 a 0.82 y el tercer caso se mantiene sin cambio con valores de 500 mg/dL. El grupo DM2 tres sujetos eliminan la presencia de glucosa en orina dos la disminuyen de 1000 a 50 y de 500 a 300 mg/dL; sólo uno presenta un incremento en los valores de 15.2 a 24.2 mg/dL (Gráfica 8).
- ◆ Proteínas: Los grupos APR se mantiene dentro de los valores normales. El grupo control presenta un incremento de 0 a 1 mg/dL en un paciente después del esquema de tratamiento; en grupo DM1 dos pacientes mostraron variación uno disminuyo de 25 a 0.0 y el otro aumento ligeramente de 0.85 a 0.92 mg/dL y el grupo DM2 después del tratamiento desaparecen las proteínas.(Gráfica 9).
- ◆ Nitritos: Los grupos control, APR y DM1 se mantuvieron dentro de los valores normales; en el grupo DM2 después del tratamiento con PPT dos pacientes presentaron nitritos, uno de ellos no los presento antes del tratamiento .
- ◆ pH: Para todos los grupos los valores se mantuvieron dentro de lo normal
- ◆ Densidad: Para todos los grupos los valores se mantuvieron dentro de lo normal

FILTRACIÓN GLOMERULAR:

Con ^{125}I -OIT. El grupo control presenta una disminución de la FG después del esquema de tratamiento tanto en la etapa preprandial como posprandial. En el grupo APR se observa una disminución en la respuesta de la filtración glomerular en la etapa preprandial después del tratamiento; la etapa posprandial no se puede comparar antes y después del tratamiento debido a problemas técnicos. La FG después del tratamiento en la etapa posprandial es menor que la preprandial. En el grupo DM1 se observa un leve aumento en la filtración glomerular en la etapa preprandial de 80.89 a 86.07 y una desviación de 22.13 y 9.24 respectivamente; en la etapa posprandial varía de 84.01 a 87.55 con desviaciones de 17.84 y 0.02 respectivamente. El grupo DM2 en la etapa preprandial después del tratamiento la FG se ve disminuida de 105.75 a 103.19 con desviaciones de 49.88 y 49.62 respectivamente, la FG de la etapa posprandial después del tratamiento presenta variaciones de 86.52 a 103.21 y desviaciones de 40.11 y 27.69 correspondientemente (Gráfica 10).

Con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA. El grupo control en la etapa preprandial presenta una pequeña variación de 112.25 a 14.11, en la etapa posprandial se da una disminución de 120.83 a 93.35. El grupo APR en la etapa preprandial varía de 95.15 a 105.92 y en la etapa posprandial cambia de 99.5 a 118.52. En grupo DM1 en la etapa preprandial presenta variaciones de 83.71 a 75.86 con reducciones de la desviación estándar de 29.29 a 12.84; en la etapa posprandial cambia de 114.18 a 76.03 con disminución de la desviación estándar de 71.0 a 18.31. El grupo DM2 en la etapa preprandial se da una variación de 112.53 a 104.91 con desviaciones de 65.30 y 31.83 respectivamente; en la etapa posprandial hay una variación de 103.79 a 120.02 con una desviación de 55.71 y 38.71 respectivamente (Gráfica 11).

FLUJO PLASMÁTICO RENAL EFECTIVO:

El grupo control en la etapa preprandial tuvo variaciones de 453.27 a 549.01 y desviaciones de 74.83 y 60.43, en la etapa posprandial tuvo valores de 514.47 a 533.48 con desviaciones de 46.56 y 2.72 respectivamente. El grupo APR en la etapa preprandial tuvo valores de 485.7 a 514.48 con desviaciones de 90.69 y 78.41, en la etapa posprandial fueron valores de 506.96 a 438.56 con desviaciones de 152.84 y 151.74 respectivamente. El grupo DM1 en la etapa preprandial tuvo valores de 282.39 a 244.59 con desviaciones de 211.81 y 122.47; en la etapa posprandial tuvo valores de 370.20 a 250.97 con desviaciones de 183.28 y 95.42 respectivamente. El grupo DM2 en la etapa preprandial tuvo valores de 462.63 a 485.44 con desviaciones de 183.59 y 132.85, en la etapa posprandial los valores fueron de 464.29 a 536.61 con desviaciones de 210.11 y 152.67 respectivamente (Gráfica 12)

RESERVA FUNCIONAL RENAL

De todos los paciente sólo un del grupo DM2 presenta RFR tanto antes como después del tratamiento.

DISPOSICIÓN ANATÓMICA.

En los cuadros 9, 10, 11 y 12 y Figuras 9, 10, 11 a, b; 12 a, b y 13 a, b, se muestra la interpretación de las imágenes Gammagrafías contemplando cuatro elementos que son: Aorta, riñones, Centelleografía Renal Secuencial (CRS) con ^{99m}Tc-DTPA y ¹²⁵I-OIH, así como CRS con ¹³¹I-OIH; cada elemento tiene sus propias características.

Cuadro9. Características aórticas observadas en las gammagrafías renales, antes y después del tratamiento con PPT.

AORTA		Antes de tratamiento				Después de tratamiento			
		Control	APR	DM1	DM2	Control	APR	DM1	DM2
FORMA	NORMAL	1	2	2	3	1	2	1	3
	TORTUOSA			1	2			2	1
	ELONGADA	1			4	1			5
IRRIGACION	NORMAL	1	1	2	5	1	2	1	5
	DISMINUIDA	1	1	1		1		2	
	IRREGULAR				4				4
HOMOGENEIDAD	SI	2	2	1	5	2	2		5
	NO			2	4			3	4

En el cuadro 1 se muestran las características aórticas renales antes y después del tratamiento con PPT: En la forma tenemos que el grupo control y APR se mantienen sin cambio después del tratamiento; el grupo DM1 pasa de ser dos normales y una tortuosa a uno normal y dos de tipo tortuoso; el grupo DM2 mantiene tres normales y uno de los dos que eran tortuosas pasa a ser elongada. En cuanto a la irrigación El grupo control y DM2 no presentan modificaciones después del tratamiento; el grupo APR después del tratamiento presenta una irrigación normal; el grupo DM1 se modifica de dos normales y un tortuoso a un normal y dos tortuosos. En la homogeneidad los grupos control, APR y DM2 se mantienen sin modificación después del tratamiento; el grupo DM1 se modifica de uno homogéneo y dos no homogéneos a tres homogéneos.

Cuadro 10. Características morfológicas gammagraficas renales en pacientes

RIÑONES		Antes de tratamiento				Después de tratamiento			
		Control	APR	DM1	DM2	Control	APR	DM1	DM2
TAMAÑO	NORMAL	2	2	2	9	2	2	2	9
	ASIMETRICO			1				1	
DISPOSICIÓN	NORMAL	2	2	2	8	2	2	3	8
	ASIMETRICO			1	1				1
IRRIGACIÓN	NORMAL	2	2		3	2	2	1	3
	IRREGULAR			1	3			2	1
	ASIMETRICA								3
	DISMINUIDA			2	3				2
FASE VENOSA	NORMAL	2	1		2	2	1		2
	RETARDADA		1	3	7		1	3	7
DISTRIBUCIÓN FSR	NORMAL	2	2		2	2	2	1	4
	DISMINUIDA			3	7			2	5

El tamaño para todos los caos es igual antes y después del tratamiento. La disposición para los grupos control, APR y DM2 es la misma antes y después del tratamiento, en el grupo DM1 la disposición se modifica de dos normales y un asimétrico a tres normales. La irrigaciones es igual para los grupos control y APR; en el grupo DM1 se modifica de uno irregular y dos disminuidos a uno normal y dos irregulares; para el grupo DM2 se modifica tres irregulares a un irregular y dos disminuidos manteniéndose sin alteración tres normales y tres asimétricos. La fase venosa no tiene cambios para ningún grupo. La distribución en los grupos control y APR se mantiene sin modificación alguna; el grupo

DM1 se modifica un resultado dejando un normal y dos disminuidos de los tres disminuidos originales. El grupo DM2 se modifica incrementando el número de los normales de dos a cuatro y reduciendo el de los de distribución disminuida de siete a cinco.

Cuadro 11. Resultados gammagráficos del centelleo renal secuencial

CRS con ^{99m} Tc-DTPA		Antes de tratamiento				Después de tratamiento			
		Control	APR	DM1	DM2	Control	APR	DM1	DM2
TAMAÑO DE RIÑONES	NORMAL	2	2	3	9	2	2	3	9
	DISMINUIDOS								
CAPACIDAD DEFURADORA	NORMAL	1	2		4	1	2		4
	DISMINUIDA	1		3	5	1		3	5
DISTRIBUCION INTRARENAL	NORMAL		1		1		1		1
	IRREGULAR	2	1	3	8	2	1	3	8
UROPATIA OBSTRUCTIVA	PRESENTE †	2	1	1	1	1	1	1	1
	AUSENTE		1	2	8	1	1	2	8



Figura 9 Gammagrafía donde se observa la fase arterial normal de ambos riñones

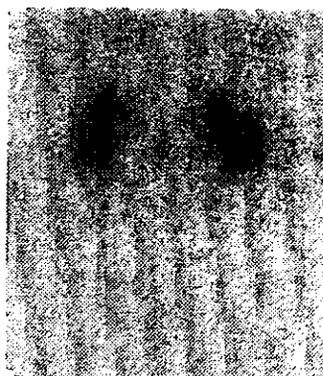


Figura 10. Gammagrafía que muestra forma, tamaño y situación normal de ambos riñones.

Los datos anteriores se podrán corroborar mediante el procesamiento digital de las áreas de interés, generando áreas bajo la curva de cada una de las estructuras bajo análisis, y las de tipo comparativo (Figura 8, 9 y 10).

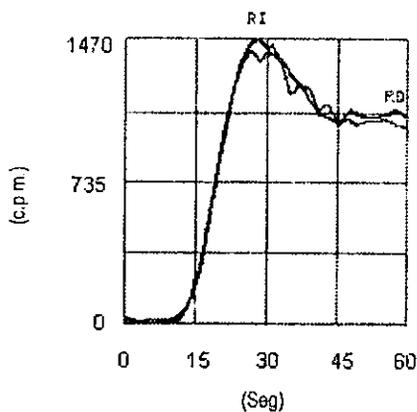


Figura 11.a. Curva dinámica normal con Tc-DTPA, RI= Riñón izquierdo, RD= Riñón derecho

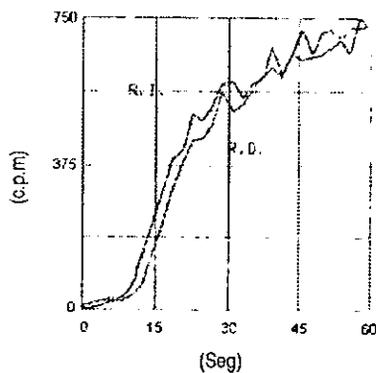


Figura 11.b. Curva dinámica patológica con Tc-DTPA, irrigación arterial muy disminuida debido a la nefrosclerosis diabética

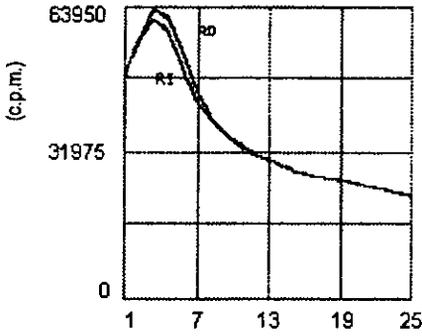


Figura 12.a. Curva Normal de tránsito con $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ RI, RD.

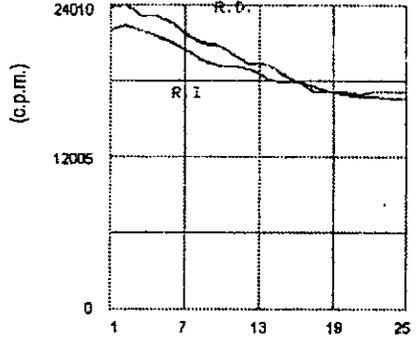


Figura 12.b. Curva Patológica de tránsito con $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, el tiempo de eliminación está muy prolongado. RI, RD.

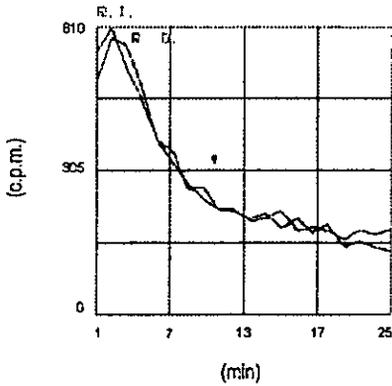


Figura 13.a. Curva Normal de tránsito con $^{131}\text{I-OIH}$. RI= Riñón izquierdo, RD= Riñón derecho

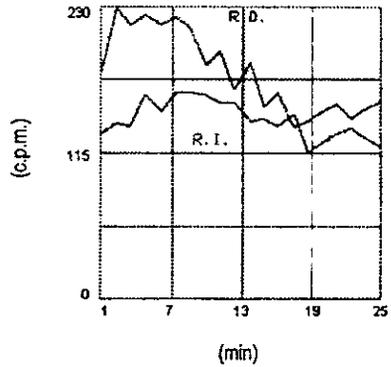


Figura 13.b. Curva patológica de tránsito con $^{131}\text{I-OIH}$. RI= Riñón izquierdo, RD= Riñón derecho

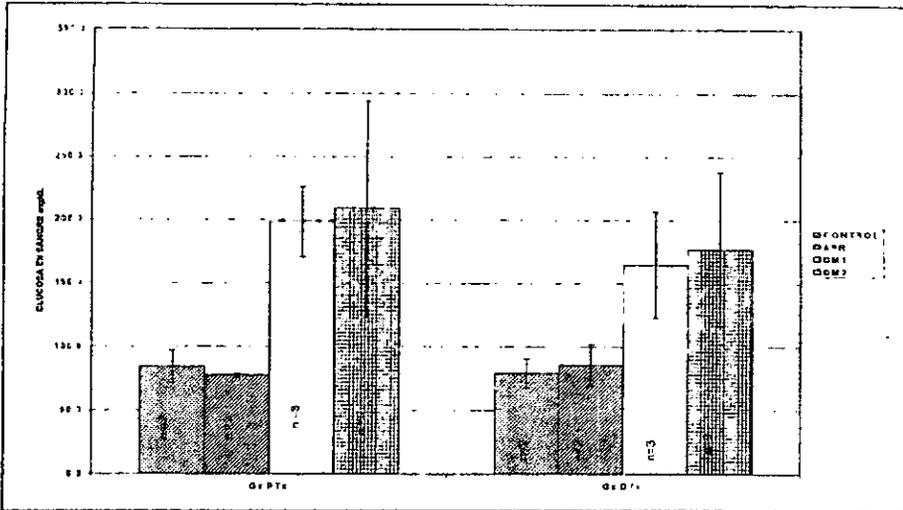
Para todos los grupos en el CRS con ^{99m}Tc -DTPA no se observó ninguna diferencia antes y después del tratamiento.

Cuadro 12. Resultados del tiempo medio de irrigación y de eliminación en los riñones (CRS con ^{131}I -OIH)

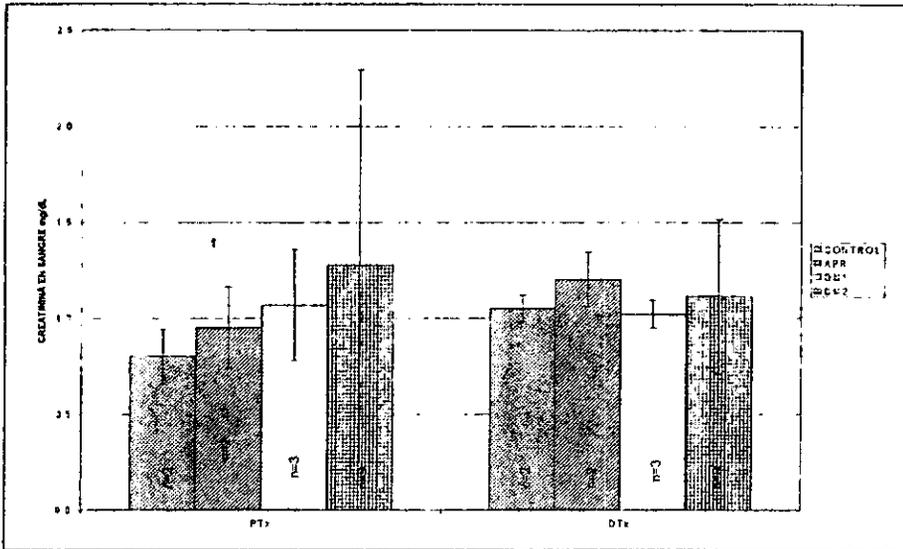
CRS con ^{131}I -OIH	ANTES DE TRATAMIENTO CON PPT				DESPUÉS DE TRATAMIENTO CON PPT			
	RIÑÓN DERECHO		RIÑÓN IZQUIERDO		RIÑÓN DERECHO		RIÑÓN IZQUIERDO	
	$X \pm \delta$ (min)		$X \pm \delta$ (min)		$X \pm \delta$ (min)		$X \pm \delta$ (min)	
	Irrigación	Eliminación	Irrigación	Eliminación	Irrigación	Eliminación	Irrigación	Eliminación
Control	5.5±4.2	15.5±3.5	6.5±2.1	17±0.0	3.75±1.8	5.3±3.6	3.0±0.7	6.8±4.6
APR	2.7±1.1	8.0±0.0	2.8±0.4	16±9.9	2.3±0.4	14.3±11	2.5±0.7	8.0±1.4
DM1	7.5±3.5	5.3±4.7	6.2±1.9	22.3±3.1	5.5±3.7	24.3±7.3	5.5±3.5	18.5±8.1
DM2	4.4±1.5	7.1±4.2	5.2±4.9	10.3±14.1	4.9±2.7	19.9±8.8	7.0±5.1	12.3±15.4

El grupo control muestra descenso tanto para riñón derecho como izquierdo en los valores de irrigación como de eliminación del material después del tratamiento. El grupo APR en la irrigación de ambos riñones después del tratamiento se observa una disminución en el tiempo, en cuanto a la eliminación se observa que el riñón derecho tiene un incremento y el riñón izquierdo tiene una disminución en el tiempo de eliminación después del tratamiento. El grupo DM1 para ambos riñones presenta una disminución en el tiempo de irrigación después del tratamiento al igual que en el tiempo de eliminación del riñón izquierdo, el tiempo de eliminación del riñón derecho tiene un ligero aumento en el promedio, no así en la desviación estándar. El grupo DM2 tanto para el tiempo de irrigación como para eliminación de ambos riñones hay un incremento de los promedios como de las desviaciones estándar

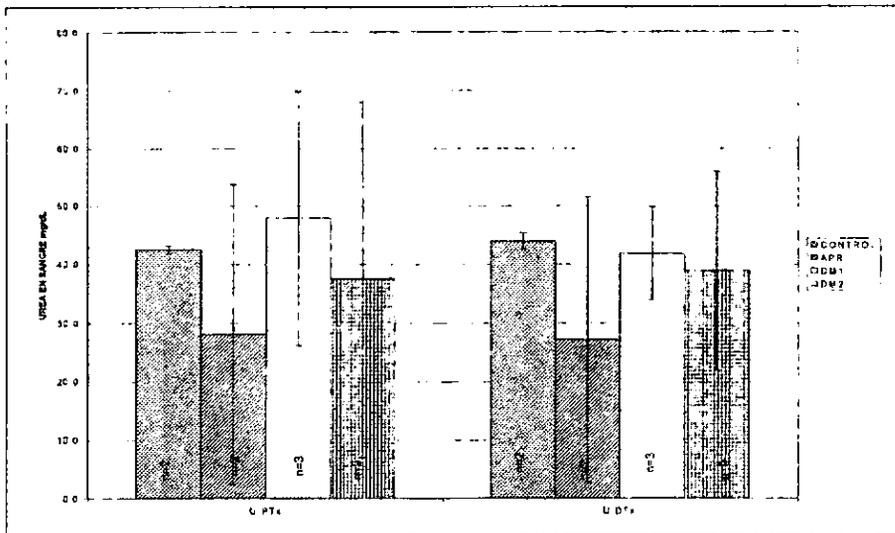
Twenty-two points, plus triple-word-score, plus fifty points for using all my letters. Game's over. I'm outta here. Gráficas 13 y 14.



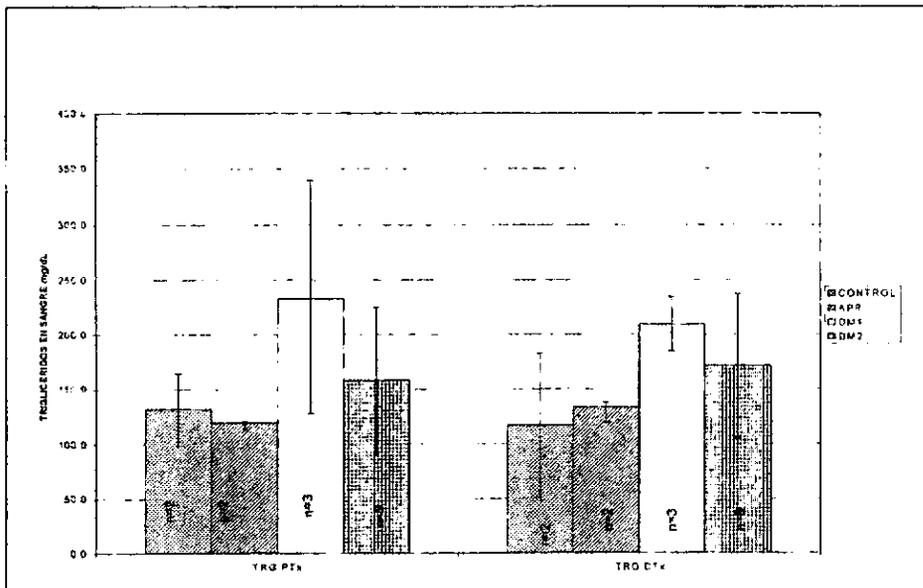
Gráfica 1. Promedio de la concentración de glucosa en sangre en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.



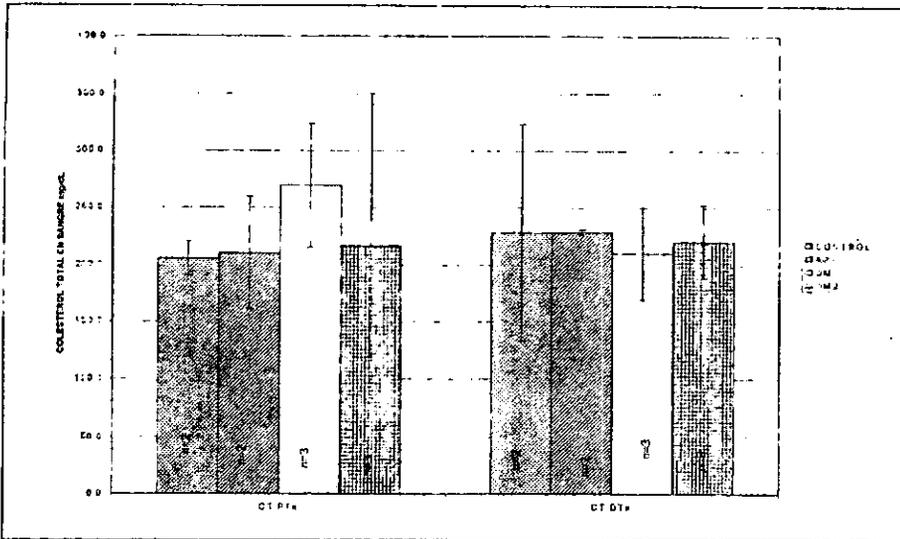
Gráfica 2 Concentración de Creatinina en sangre en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.



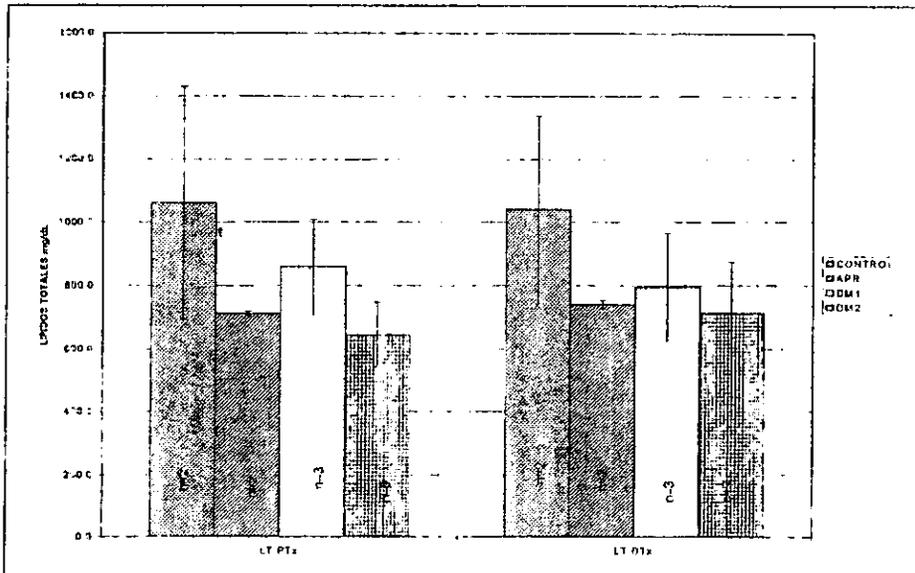
Gráfica 3. Concentración de Urea en sangre en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.



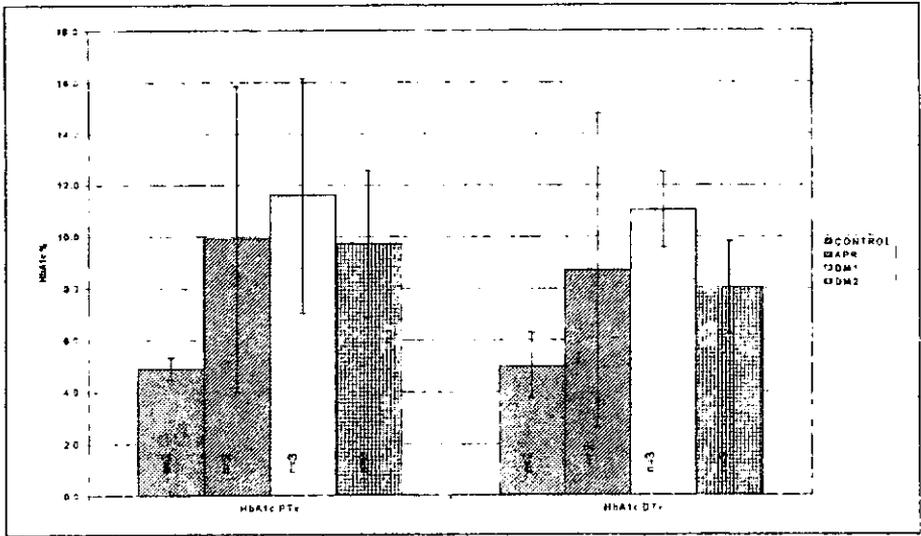
Gráfica 4. Concentración de Triglicéridos en sangre en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.



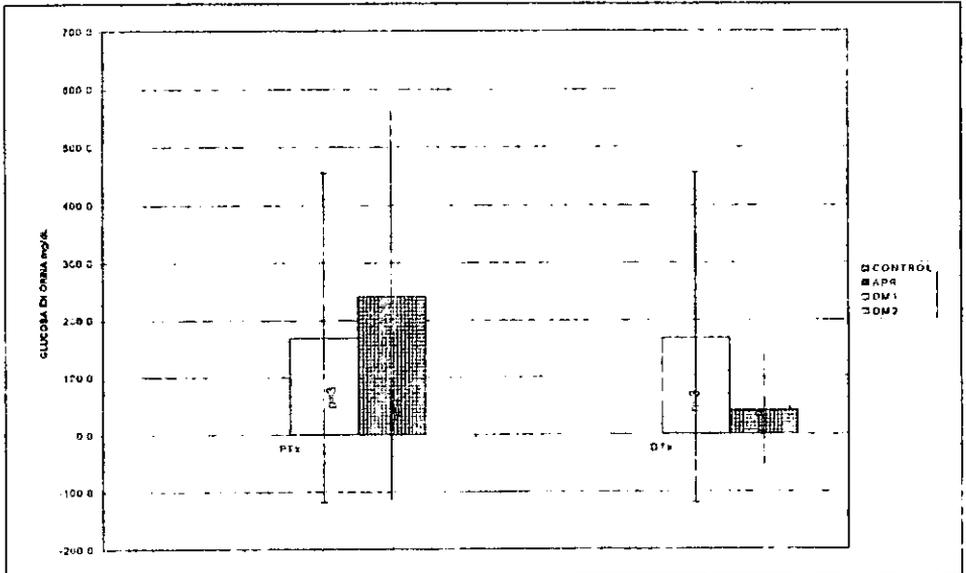
Gráfica 5. Concentración de Colesterol Total en sangre en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT



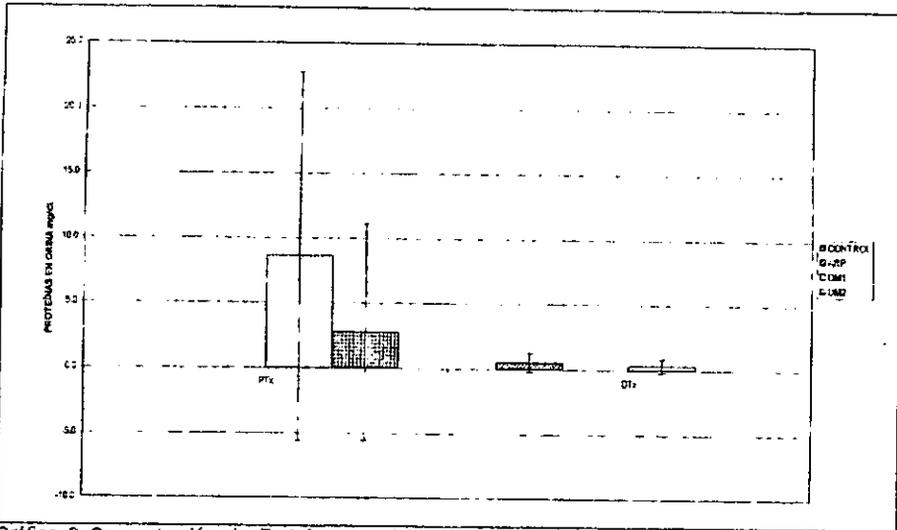
Gráfica 6. Concentración de Lípidos Totales en sangre en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.



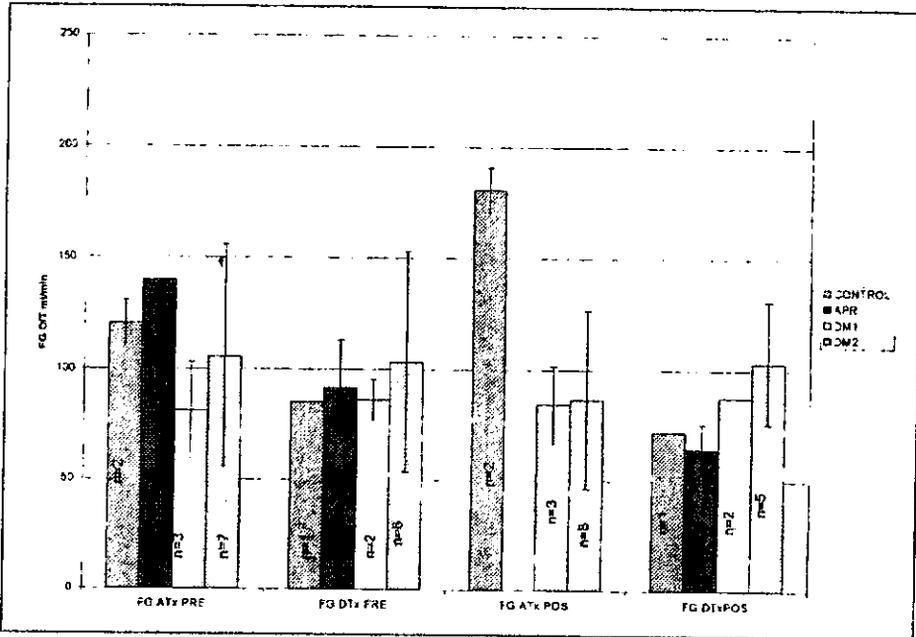
Gráfica 7. Concentración de Hemoglobina glucosilada en sangre en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT



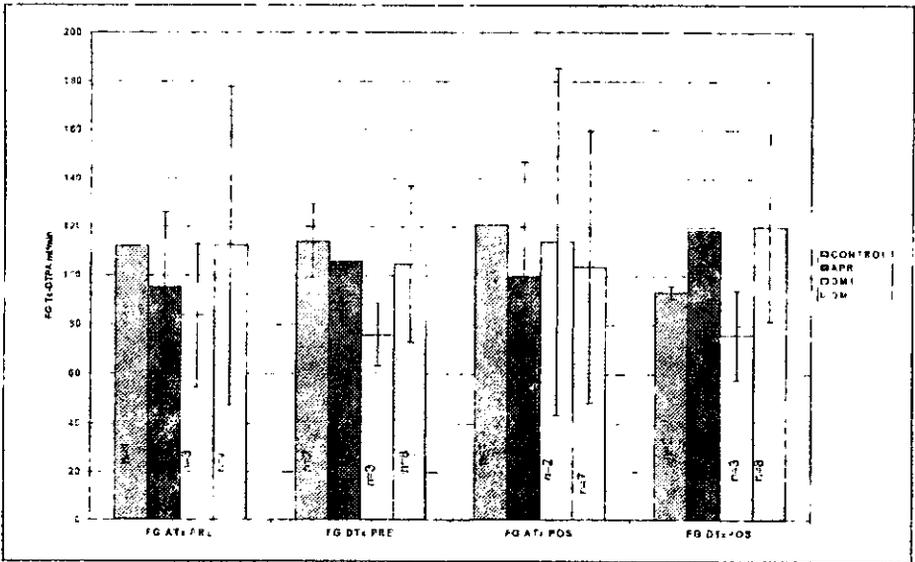
Gráfica 8. Concentración de Glucosa en Orina en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.



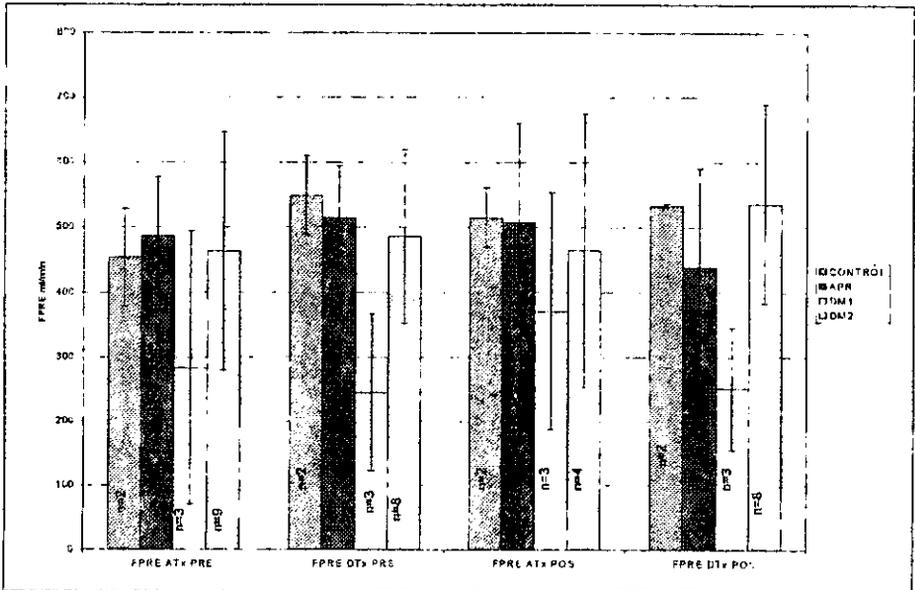
Gráfica 9 Concentración de Proteínas en Orina en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.



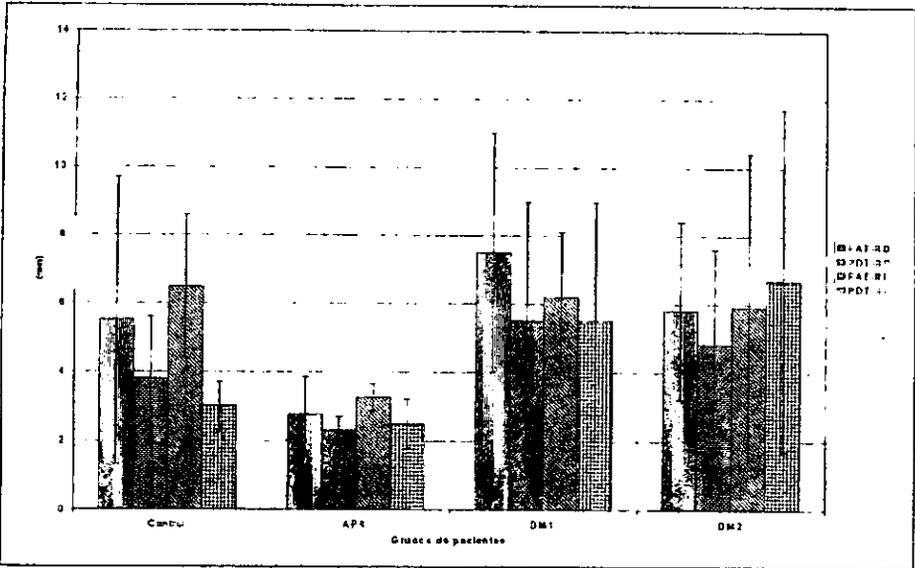
Gráfica 10. Filtración glomerular valorada con 125 I-OIT en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.



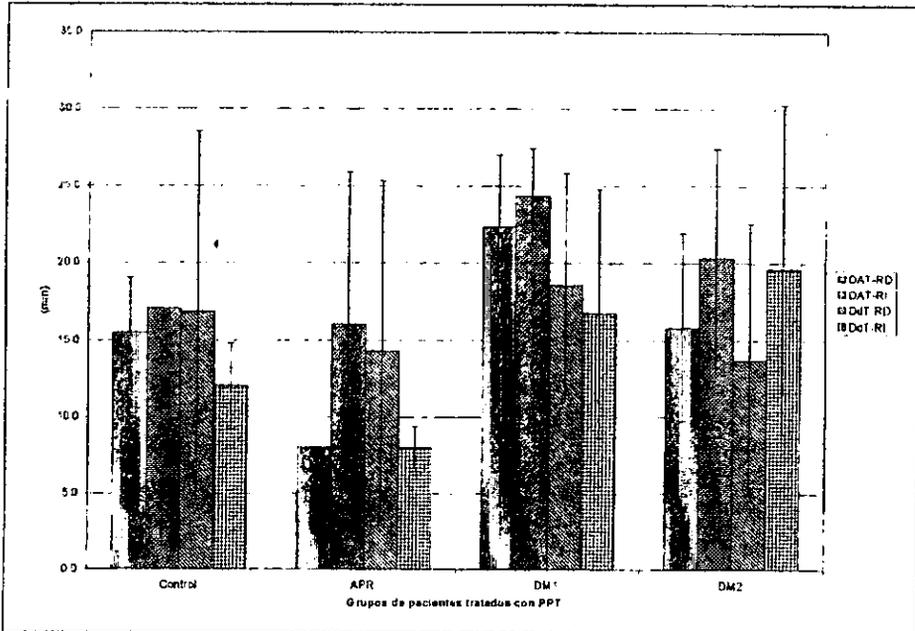
Gráfica 11. Filtración glomerular valorada con ^{99m}Tc-DTPA en los grupos Control, APR, DM1 y DM2 con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.



Gráfica 12. Flujo plasmático Renal Efectivo valorado con ¹³¹I-IOH en los grupos Control, APR, DM1 y DM2.



Gráfica 13: Tempo médio de perfusão marcado com $^{131}\text{I-OIH}$



Gráfica 14. tempo médio de eliminação marcado com $^{131}\text{I-OIH}$.

DISCUSIÓN.

Se observa que los niveles de glucosa en los pacientes diabéticos descendió aproximándose a los niveles normales de glucosa en sangre, lo cual significa una disminución en el estrés orgánico, que a su vez trae consigo cambios en la función renal dado que estabiliza la presión sanguínea por efecto de la concentración de glucosa en sangre.

Los resultados permiten notar que el comportamiento delimitado por las condiciones clínicas de cada grupo diferencia la respuesta ante el tratamiento con PPT debido a que la naturaleza ambulatoria de los pacientes la cual genera un descontrol en cuanto a los alimentos consumidos que no son necesariamente los reportados, asimismo el hecho de ser ambulatorios potencia la heterogeneidad al exponer a cada sujeto a diversos estímulos sociales tanto en intensidad como en duración que inducen a estados fisiológicos diversos los cuales tienen repercusión en las producciones hormonales que como se ha mencionado se asocian a cuadros diabotóxicos crónicos y/o agudos (Alcázar, 1992b, 1993, 1994, 1995). Así el grupo DM2 presenta modificaciones en varios de los parámetros evaluados, en la química sanguínea la glucosa en sangre desciende pero no logra llegar a los valores normales, la creatinina en un paciente disminuye de 4 a 2 mg/dL no logrando incluirse en el intervalo normal; la urea en un paciente modifica sus valores disminuyendo sin llegar al valor normal; los triglicéridos presentan variaciones donde tres son los que quedan fuera de los márgenes de normalidad después del tratamiento; en el CT de los ocho que aumentan su valor sólo uno se sale del valor normal y el único que desciende no alcanza la normalidad, este aumento puede deberse a que hay un menor atrapamiento de moléculas en el endotelio vascular, lo cual se veía apoyado por el hecho que las arterias renales se ven modificadas en su forma después del tratamiento con PPT o bien debido a que la alimentación de los pacientes se dejó libre estos aumentaron el consumo de lípidos, sin embargo los niveles de LT para todos los casos se mantuvieron dentro de la normalidad lo que viene a eliminar la posibilidad de un aumento en la ingesta; otra posibilidad es que como se ha descrito que el PPT tiene efecto en los precursores hormonales y en las hormonas estas hayan favorecido el incremento de la producción del colesterol. En la HbA1c los seis pacientes que bajan sus valores no alcanzan a llegar a lo normal; de los otros tres pacientes que aumentan sus valores dos de ellos se mantienen dentro de lo normal y el otro que antes del tratamiento se encontraba por encima de los valores normales se aleja más de ellos; la respuesta de este como de los demás grupos difiere de los trabajos reportados con anterioridad (Alcázar 1992b; Márquez-Lara y col. 1995) posiblemente a que en este caso la alimentación se dejó libre para los pacientes y sus hábitos son diversos. En el análisis del EGO los nitratos se presentan en dos pacientes después del tratamiento de los cuales uno presentó antes de él. La FG evaluada con ^{125}I -OIT y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA reporta que disminuye la función en la etapa preprandial y aumenta en la etapa posprandial después del tratamiento, lo cual hace pensar que aunque se determinó que no hay una reserva funcional renal, hay una capacidad de hacer más eficiente las capacidades funcionales de las nefronas que intervienen en la FG normalmente. El FPRE se incrementa después del tratamiento y de igual forma sus desviaciones tienden a hacerse más pequeñas, esto señala una tendencia a la

estabilización del funcionamiento global del riñón. Respecto a las modificaciones anatómicas en aorta la forma se mantiene normales, disminuyendo la tortuosa pasando a elongada, esto nos hace pensar que el recubrimiento del endotelio se esta desprendiendo o bien que ya no se acumula más dando una vista diferente a la aorta. ; en cuanto al riñón la irrigación de los que era disminuida y/o irregular se vuelve asimétrica, normalizando la distribución; por otra parte los tiempos de irrigación y eliminación para ambos riñones así como sus desviaciones tendieron a aumentar, esto podría ser un indicativo de que antes del tratamiento los tiempos de irrigación y eliminación eran cortos no por la eficiencia de los glomerulos sino como respuesta a una hiperfiltración, aunque también es claro que la prolongación en estos tiempos rebasa lo que se espera de una función normal, sin embargo los niveles de filtración para pacientes de edades mayor a 54 años y diabéticos son buenos.

En el grupo DM1 los valores de la química sanguínea permanecieron en su mayoría sin alteraciones y aquellos que se modificaron disminuyendo pero no alcanzaron los valores normales fueron la glucosa, urea y triglicérido; en los LT los tres aumentaron pero sólo uno se salió del margen de tolerancia; en la HbA1c dos disminuyeron y uno subió. En el examen general de orina los valores de proteínas en uno de los pacientes desapareció después de tratamiento y otro aumento aunque este aumento se puede considerar como igual dado que la variación fue de 0.07 unidades lo cual podría deberse a la sensibilidad del medio para detectarlo. En el caso de la glucosa en orina dos de los tres que presentaron glucosa tendieron a disminuir sin llegar a desaparecer el tercer caso se mantuvo sin cambio pero esto no es favorable ya que presentaba 500 mg/dL lo que nos indica este sujeto sigue teniendo concentraciones muy altas de glucosa dentro del organismo. El análisis de la FG con los materiales ^{125}I -IOT $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA se contraponen ya que con el primero se registra un aumento en la función y con el segundo se reporta una disminución, lo que si es cierto es que con ambos materiales se observa una reducción en la desviación estándar después del tratamiento, esto sería un índice de una tendencia a la estabilización independientemente que los datos se contrapongan. El FPRE presenta disminución tanto en la función en la etapa preprandial y posprandial después de tratamiento así como sus desviaciones estándar. Ninguno de estos pacientes presento RFR. Los tiempos de irrigación en los riñones derecho e izquierdo se vieron disminuidos después del tratamiento con PPT, no así los tiempos de eliminación que por el contrario se vieron incrementados. Los cambios anatómicos se dieron en la aorta haciendola menos homogénea con pobre irrigación y de forma tortuosa lo que hace pensar que es más factible el resultado de la FG que nos genera ^{125}I -IOT En el caso de la estructura del riñón se mejora ya que su disposición se ve simétrica con una irrigación irregular pero ya no disminuida es decir se tiende a una normalidad lo cual se respalda con la FG que reporta $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA; esto nos lleva a pensar que si bien la FG en apariencia por la contraposición no debería de tener una modificación, estas variables tan dispersas y que en apariencia son aleatoria podrían ser el resultado de un efecto que no es tangible dado el estado organismo y que para determinarlo se requiere de más control de los parámetros en los que manifiestan los pacientes y un incremento en el número muestral.

En el grupo APR aumentan la concentración de CT y consecuentemente la de LT, más aún después del tratamiento; los niveles de HbA1c en promedio pareciera que ambos están fuera de lo normal pero aquí las pruebas estadísticas no son fiables ya que el número muestral es de dos lo que hace que cualquier prueba estadística no tenga validez, por otro lado el paciente que presenta valores altos muestra una tendencia a disminuir pero no lo suficiente para entrar en los rangos normales, sin embargo sus niveles de glucosa en sangre reportan que esta controlada su glucemia además de que el paciente no reporta ser diabético y las pruebas de glucosa que se midieron en repetidas ocasiones (de forma particular) no han dado indicios de diabetes, aquí la cuestión es que su organismo ha hecho mal manejo de la glucosa y ha permitido las agregaciones, lo que reforzaría que en este paciente se tiene gran formación de AGEs antes del tratamiento y que la disminución de la HbA1c responde únicamente a la inhibición de la formación de estos productos mediante el PPT. La FG se contrapone en los dos materiales ^{125}I -IOT $^{99\text{m}}$ Tc-DTPA ya que los registros con el primero indican un decaimiento de la función en la etapa posprandial y aún más después del tratamiento; sin embargo el segundo material no sólo demuestra que en la etapa posprandial hay respuesta al estímulo proteico por parte del riñón sino que la FG en ambas etapas se incrementa después del tratamiento lo que querría decir que si mejora la función y que hay posibilidad de una RFR, que sí bien no hay diferencia porcentual suficiente para justificar la reserva que aparentemente tiene el riñón con la cual responde a las cargas proteicas, aunque claro estas aseveraciones no son válidas debido a que el número muestral es muy pequeño. Tocante al FPRE los valores en la etapa preprandial antes y después del tratamiento si consideramos sus desviaciones estándar no son diferentes y dado que en la etapa posprandial antes y después del tratamiento tienen desviaciones muy grandes haciendo con ello menos relevante cualquier variación en el flujo; ahora bien la irrigación del riñón derecho después del tratamiento se mejora aunque la eliminación de ese mismo riñón se hace más lenta, en cambio en el riñón izquierdo tanto en irrigación como en eliminación disminuyen los tiempos, esto es índice de que el paso por el riñón de la sangre es más rápido lo que no se pensaría que es resultado del tratamiento con PPT dado que las disposiciones anatómicas de los sujetos no han cambiado después del tratamiento, por lo cual quizá todo esto nos lleva a pensar que las variaciones son respuesta de una hiperfiltración o de una hidratación excesiva.

Con el grupo Control no se presentan muchas variaciones en la mayoría de los parámetros evaluados, de la química sanguínea sólo se ven modificados dos parámetros que son CT y LT, de este último se muestra que aumenta más del valor inicial pero esto no es muy significativo dado que desde un inicio su valor fue mayormente se encontraba fuera de los parámetros y dado que se le aplicó placebo se puede creer que el incremento de la concentración en LT siguió su curso normal de acuerdo a sus hábitos alimenticios; a su vez el aumento en CT después del tratamiento justifica el aumento de LT. La FG evaluada con ^{125}I -IOT $^{99\text{m}}$ Tc-DTPA muestran que la función tendió a disminuir tanto en etapa preprandial como en etapa posprandial; además de que se manifiesta la ausencia de RFR tanto antes del tratamiento como después de él; ahora bien con lo referente al FPRE se incrementa después del tratamiento tanto para la etapa preprandial como posprandial y sus desviaciones estándar disminuyen

después del tratamiento esto nos podría indicar que el incremento del FPRE es un efecto por procesos comunes del organismo o bien en el caso del paciente en el que incrementaron los niveles de LT las concentraciones provocan un aumento de presión pero que esta aún es controlada por el filtrado del glomerulo, en el caso del paciente que presenta un incremento en la concentración de nitritos en orina indicaría que el organismo tiene un alto contenido de este material por tanto sube el FPRE para mejorar la depuración que si bien el glomerulo soluciona el efecto de la filtración los iones nitrato pueden atravesar la barrera esto con el objeto de llevar al organismo a homeostasis.

Las pruebas de t de Student no pareadas así como las pareadas son de poca o ninguna validez estadística dado que los grupos muestrales Control, APR y DMID son muy pequeños pero se pueden detectarse tendencias. Considero que la falta de un grupo control tratado con PPT y no con placebo hubiera ayudado a reducir la disparidad que hay entre los elementos del mismo grupo no así la heterogeneidad que hay entre los grupos, dado que esta nos resalta que son muy diferentes los grupos pese a que en algunos parámetros responden de forma similar. El PPT bajo la glucemia en diabéticos sin llegar a normalizarlos. En todos los grupos las modificaciones de la mayoría de los pacientes coinciden en que cuando el CT aumenta los LT disminuyen, esto podría deberse a la regulación que ejerce el PPT sobre el metabolismo de los lípidos (Aicázar, 1992,b;1993, 1994,1995) aunque en esta ocasión no se incluyen en la mayoría de los casos a los triglicéridos. Quizá un criterio más estricto para definir los grupos, un número muestral mayor así como una dieta a seguir evitaría tanta dispersión en los resultados, aunque es importante el resaltar que aún con tanta heterogeneidad y números muestrales pequeños hay tendencias a la normalidad.

CONCLUSIONES

- El tratamiento con PPT disminuyó la glucemia en los pacientes de los grupos DM1 y DM2.
- El grupo denominado APR incremento la FG tanto en etapa preprandial como en la posprandial después del tratamiento con PPT.
- En el grupo DM2 incremento en la etapa posprandial después del tratamiento.
- El tratamiento con PPT en el grupo DM1 disminuyo los niveles de glucosa, creatinina, urea, colesterol total y HbA1c en sangre y bajo los niveles de proteínas en orina.
- El grupo DM2 disminuyo sus niveles de glucosa, creatinina y HbA1c en sangre y de glucosa y proteína en orina.
- En el grupo APR disminuyo el nivel de HbA1c después del tratamiento con PPT,
- No se observan efectos consistentes del PPT en la función renal de los pacientes del grupo APR.
- El tratamiento con PPT en pacientes con DM puede contemplarse como un auxiliar en la prevención del deterioro de la función renal. El PPT, sin embargo, no parece ser eficaz en casos donde el deterioro renal es severo.
- Aun en ausencia de RFR se puede favorecer la función que desempeñan las nefronas existentes mediante el uso profiláctico del PPT.

LITERATURA CITADA

- 1 Bidot, C. Diabetes: Clasificación y etiopatogenia. Actualidades en diabetes. Laboratorios Silanes. (1)2:2-7. 1998, a.
- 2 Bidot, C. Metabolismo de los glucidos. Actualidades en diabetes. Laboratorios Silanes. (1)1:2-7. 1998, b.
- 3 Kart, C. S; E.K. Metress; S.P. Metress. 1992. Human aging and chronic disease. Jones and Bartlett. U.S.A. 219 - 235.
- 4 Bidot, C. Principios generales de tratamiento del paciente diabético. Actualidades en diabetes. Laboratorios Silanes. (1)5:2-7. 1998, c.
- 5 Schmid-Antomarchi, H; J.De Weille; M. Fosset y M. Lazdunski. The receptor for Antidiabetic Sulfonylureas controls the activity of the ATP- modulated K⁺ channel in insulin(secreting cells. J. Biol. Chem. (262) 33:15840-15844. 1987.
- 6 Cerami, A; H.Vlassara y M. Browlee. Glucosa y envejecimiento. Investigación y ciencia. 130: 52-59. 1987.
- 7 Bonilla, N.M; S. Alcázar, H. Alcázar y M.T. Benítez . Thiamine pyrophosphate in neural activities: clinical and experimental observations. In : Recent advances in aging sciences. Beregi, E; I.A. Gergely; R.Rajezí, Eds. Monduzzi Bologna, Italy. 1241-1244. 1993.
- 8 Márquez-Lara, C.; M. del Toro-Equihua ; F.R. Anaya-Alvarado. 1995. Tesis: Valoración de pacientes diabéticos no insulino dependientes tratados con pirofosfato de tiamina. Universidad de Colima. México. 86.
- 9 Benítez-Rodríguez, M.T. 1996. Bases teóricas, clínicas y experimentales que fundamentan la aplicación terapéutica del pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa. Ed. Reza. México. 95.
- 10 Otte, J. El gran libro de la salud. 1971. Selecciones del Reader's Digest. México. 454-457.
- 11 Alpizar-Salazar, M; M.A. Castro-Ramos; G. Adurán-Hernández; R. Jiménez-Quintana; J.A. Piña-Barba; F. Castillo-Muñoz. La actividad física como parte del tratamiento de la diabetes mellitus. Diabetes hoy para el médico. 16: 101-104. 1999,
- 12 Alcázar M.H; L.S. Alcázar; E.T. Gámez; R.M.T.Benítez. Disminución de hemoglobina glucosificada en pacientes diabéticos tipo II tratados con pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa estable en solución. XI Congreso Latinoamericano de bioquímica clínica. 1993. a.
- 13 Bonilla N.M ; S.Alcázar-Leyva y M.T. Benítez-Rodríguez. Relación del potencial de membrana y la hiperglucemia en linfocitos de pacientes con diabetes mellitus. XXXV Congreso nacional de ciencias fisiológicas, Xalapa, Ver. México. 1992. a.
- 14 Alcázar M.H; L. S. Alcázar; T.E. Guzmán; R.M.T. Benítez. Cocarboxilasa estable en solución como tratamiento en pacientes diabéticos con diversas etiologías: metabólicas y hormonales. XXXVI Congreso Nacional de ciencias fisiológicas. 1993. b.
- 15 Benítez R.M.T. Control de la diabetes mellitus con pirofosfato de tiamina. Instituto de investigaciones científicas Hans Selye, A.C. Diciembre, Boletín N° 9 16- 17. 1995.

LITERATURA CITADA

- 1 Bidot, C. Diabetes: Clasificación y etiopatogenia. Actualidades en diabetes. Laboratorios Silanes. (1)2:2-7. 1998, a.
- 2 Bidot, C. Metabolismo de los glucidos. Actualidades en diabetes. Laboratorios Silanes. (1)1:2-7. 1998, b.
- 3 Kart, C. S; E.K. Metress; S.P. Metress. 1992. Human aging and chronic disease. Jones and Bartlett, U.S.A. 219 - 235.
- 4 Bidot, C. Principios generales de tratamiento del paciente diabético. Actualidades en diabetes. Laboratorios Silanes. (1)5:2-7. 1998, c.
- 5 Schmid-Antomarchi, H; J.De Weille; M. Fosset y M. Lazdunski. The receptor for Antidiabetic Sulfonylureas controls the activity of the ATP- modulated K⁺ channel in insulin(secreting cells. J. Biol. Chem. (262) 33:15840-15844. 1987.
- 6 Cerami, A; H.Viassara y M. Browlee. Glucosa y envejecimiento. Investigación y ciencia. 130: 52-59. 1987.
- 7 Bonilla, N.M; S. Alcázar, H. Alcázar y M.T. Benítez . Thiamine pyrophosphate in neural activities: clinical and experimental observations. In : Recent advances in aging sciences. Beregi, E; I.A. Gergely; R.Rajez, Eds. Monduzzi Bologna, Italy. 1241-1244. 1993.
- 8 Márquez-Lara, C.; M. del Toro-Equihua ; F.R. Anaya-Alvarado. 1995. Tesis: Valoración de pacientes diabéticos no insulino dependientes tratados con pirofosfato de tiamina. Universidad de Colima. México. 86.
- 9 Benítez-Rodríguez, M.T. 1996. Bases teóricas, clínicas y experimentales que fundamentan la aplicación terapéutica del pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa. Ed. Reza. México. 95.
- 10 Otte, J. El gran libro de la salud. 1971. Selecciones del Reader's Digest. México. 454-457.
- 11 Alpizar-Salazar, M; M.A. Castro-Ramos; G. Adurán-Hernández; R. Jiménez-Quintana; J.A. Pifia-Barba; F. Castillo-Muñoz. La actividad física como parte del tratamiento de la diabetes mellitus. Diabetes hoy para el médico. 16: 101-104. 1999,
- 12 Alcázar M.H; L.S. Alcázar; E.T. Gámez; R.M.T.Benítez. Disminución de hemoglobina glucosilada en pacientes diabeticos tipo II tratados con pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa estable en solución. XI Congreso Latinoamericano de bioquímica clínica. 1993. a.
- 13 Bonilla N.M ; S.Alcázar-Leyva y M.T. Benítez-Rodríguez. Relación del potencial de membrana y la hiperglucemia en linfocitos de pacientes con diabetes mellitus. XXXV Congreso nacional de ciencias fisiológicas, Xalapa, Ver. México. 1992. a.
- 14 Alcázar M.H; L. S. Alcázar; T.E. Guzmán; R.M.T. Benítez. Cocarboxilasa estable en solución como tratamiento en pacientes diabeticos con diversas etiologías: metabólicas y hormonales. XXXVI Congreso Nacional de ciencias fisiológicas. 1993. b.
- 15 Benítez R.M.T. Control de la diabetes mellitus con pirofosfato de tiamina. Instituto de investigaciones científicas Hans Selye, A.C. Diciembre, Boletín N° 9 16- 17. 1995.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 16 Jordar, M. 1984. Envejecimiento y psicología de la salud. José Buendía Comp. Siglo XXI. España. 40-42, 182-194.
- 17 Karp, G. 1992. Biología celular. 2da. edición. McGraw-Hill. México. 930.
- 18 De Nicola, P. 1985. Geriátría. Ed. El Manual Moderno. México. 3-8.
- 19 Brocklerust, J.C. 1975. Tratado de clínica geriátrica y gerontología. Panamericana. Argentina. 20-21.
- 20 Barash, D.P. 1987. El envejecimiento. Salvat. España. 230.
- 21 Lehninger, A. L. 1991. Bioquímica. 2ª. edición. Ed. Omega. España. 107, 427 - 482.
- 22 Stryer, L. 1990. Bioquímica. 3ª. Edición. Tomo 1. Ed. Reverté. España. 427.
- 23 Wallace, D.C. Mitochondrial genetics: A paradigm for aging and degenerative diseases?. Science. 256:628-632. 1992.
- 24 Reardon, W.; R.J.M. Ross. M.G. y cols. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. The lancet. 340: 1376-79. 1992.
- 25 Dumitru, M. y E. Lupeanu. Aspectos estructurales y funcionales del envejecimiento. Revista Mexicana de Geriátría y Gerontología. (1)4: 116-122. 1989.
- 26 Martini, F.H. & E.F. Bartholomew. 1997. Essentials of anatomy and physiology. Prentice-Hall. U.S.A. 487 - 510.
- 27 Best, C. H.;N. B. Taylor. 1990. Physiological basis of medical practice. 12th (Ed). William & Wilkins. U.S.A. 406 - 511.
- 28 Solomon, E. P; C. A. Ville; P.W. Davis. 1987. Biología. Ed. Interamericana. México. 901 - 912.
- 29 Fawcett, D.W. 1989. Histología. 11a. edición. Ed. Interamericana- McGraw-Hill. México. 761 -799.
- 30 Ganong, W.F. 1992. Fisiología médica. 13a edición. Ed. El manual moderno. México. 635 -662.
- 31 Eckert, R.; D. Randall; G.Agustine. 1990. Fisiología animal. 3a. Ed. Interamericana-McGraw-Hill. 395 - 412.
- 32 Bosch, J.P; A. Saccaggi; A. Laurer; C. Ronco; M. Belledonne y S. Glabman. Renal Functional Reserve in human: effect of protein intake on glomerular filtration rate. Am. J. Med. 75:943-950. 1983.
- 33 Thomas, D.M; G.A. Coles y J. D. Williams. What does the renal reserve mean? Int. Soc. Neprho. (45)#: 411-416. 1994.
- 34 Hostetter, T.H. Human renal response to a meat meal. Am. Physiol. Soc.250: F613-F618. 1986.
- 35 Hampton, J.K; R.F. Graven; M.M. Heltkemper. 1997. The biology of human aging. 2nd edition. Wm. C. Brown publisher. U.S.A. 152 - 167.
- 36 Goldmand, R. 1977. Aging of the excretory system: Kidney and bladder. In Caleb, E.F. and H. Leonard. Eds. Handbook of the biology of aging. Van Nostrand reinhold. U.S.A. 409 -431.
- 37 Anderson, S. And Brenner,B.M. 1986. Effects of aging on the renal glomerulus. Amer. J. Of Med. 80:435-440.
- 38 Brenner, M.B. 1989. El riñón: nefropatía diabética. Tomo 2. 3ª edición. Ed. Panamericana. Argentina.
- 39 Bidot, C.Complicaciones tardías de la Diabetes mellitus. Actualidades en diabetes. Laboratorios Silanes. (1)3:2-7. 1998, d.

- 40 Desmond-McCarthy, A. Glicosilación no enzimática de proteínas: su rol en las complicaciones y el envejecimiento. *Acta bioquím clín latam.* (29) 2:173-190. 1995.
- 41 Sushi K.J, R. Movle, J. Duett & J.J. Herbst.1989. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes.*(38):1539-1543.1989.
- 42 Shestakova, M.V; N.A. Mukhlin; I.I. Dedov; V.N. Titov & V.A. Warshavsky. Protein loading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy. *J. Int. Med.* 231:213-217. 1992.
- 43 Bidot, C. Complicaciones bucales. Actualidades en diabetes. *Laboratorios Sillanes.* (1)4:2-7. 1998, e.
- 44 Lewis, E.J; G. Lawrence; R.P.Bain & R.D. Rohde. The effect of angiotensin(converting(enzyme inhibition on diabetic nephropaty. *New. Engl. J. Med.* (329)20: 1456-1462. 1993.
- 45 Anderson, S; G. H. Rennke & R. Zatz. Glomerular adaptation with normal aging and with long(term converting enzyme inhibition in rats. *Am. Phys. Soc.* (267)1:F35-F43. 1994.
- 46 Dubovsky, E.V. y C.D. Russell. Quantitation of renal function whit glomerular and tubular agents. *Seminars in nuclear medicine.* (12)4: 308-325.pp. 1982.
- 47 Muller(Suur, R. 1995. Radiopharmaceutical: their internal handling and localization; in *Nuclear medicine In clinical diagnosis and treatment.* Murray, I.P.C., P.J. Ell., H.William(Strauss editors. 1st reprinted. Vol 1. Churchill Livingstone. U.S.A.195-201.
- 48 Treves, S.T. 1995. *Pediatric nuclear medicine.* 2nd edition. Springer(Verlag. U.S.A. 21, 339-399.
- 49 Saha, G.B. 1992. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy.* Springer(Verlag.U.S.A. 3rd. 6, 68-76.
- 50 Schiano, T.D. ; G, Mark; E., Quesada; F, Scott; Y, Tao y M, Shihe. Thiamine status in patients receiving long(term home parental nutrition. *Am.J. Gast.* (91)12:2555-2559. 1996.
- 51 Dubnova, E.B. y A.A, Baykov. Catalitic properties of the inorganic pyrophosphatase in rats liver mitochondrial. *Arch. Biochem. Biophys.* (292)1: 16-19. 1992.
- 52 Alcázar, M.H; N.M. Bonilla; L.S. Alcázar; R.M.T. Benítez. Demostración electrofisiológica del efecto de la cocarboxilasa estable en solución en la recuperación del potencial de membrana en neuronas corticales de ratas adultas y viejas. VIII Congreso Nacional de geriatría y gerontología. 1992. a.
- 53 Strumilo, S. Y J, Maarkiewicz. Thiamine pyrophosphate as an efector of 2(oxoglutarate deshydrogenase complex from european bison heart. *Biochem. Mol. Biol. Int.* (37)1: 101-106. 1995.
- 54 Alcázar, M.H; L.S. Alcázar; T.E. Guzmán; L.MR. Rivera; R.M.T. Benítez. Pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa estable en solución como regulador de la incorporación de carbohidratos a los tejidos. XV Congreso nacional de química clínica.1992.b.
- 55 Alcazar, M.H; L.S. Alcázar; N.M. Bonilla; R.M.T. Pirofosfato de tiamina en el tratamiento de padecimientos degenerativos en ancianos. XV Congreso de la asociación de gerontología. 1993.
- 56 Alcázar, L.S; M.H. Alcázar; T.E. Guzmán; R.M.T. Benítez. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo II como regulador metabólico. Instituto de investigaciones científicas Hans Selye, A.C. Boletín 8: 11p. 1994.

- 57 Alcázar, M.H; L.S. Alcázar; N.M. Boilla; R.M.T. Benítez. Evidencias de la recuperación clínica y de las alteraciones metabólicas en la diabetes mellitus por la aplicación terapéutica del pirofosfato de tiamina. XII Congreso latinoamericano de bioquímica clínica. 1995.
- 58 Bonilla, N.M; L.S. Alcázar; R.M.T. Benítez. Diabetes experimental y su recuperación por administración de pirofosfato de tiamina en ratas wistar. Instituto de investigaciones científicas Hans Selye, A.C. Boletín 8: 7p. 1994.
- 59 Bonilla, N.M; L.S. Alcázar; M.H. Alcázar; R.M.T. Benítez. Demostración experimental de la recuperación de algunas alteraciones metabólicas inducidas por la hiperglucemia crónica con pirofosfato de tiamina. XII Congreso latinoamericano de bioquímica clínica. 1995. a.
- 60 Bonilla, N.M; R.M.T. Benítez. Demostración del efecto del pirofosfato de tiamina en el tratamiento de la diabetes mellitus en algunos modelos experimentales y clínico. Instituto de investigaciones científicas Hans Selye, A.C. Boletín 9: 11p. 1995. b.
- 61 Bonilla, N.M; M.A. Gámez. Tratamiento coenzimático de la diabetes mellitus. Instituto de investigaciones científicas Hans Selye, A.C. Boletín N° 9: 15. 1995.c.
- 62 Boot, A.A; R.G. Khalifah and B.G. Hudson. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end -products: Comparison with aminoguanidine. *Bioch. Bioph res comm.* 220: 113 –119 (1996).
- 63 Boot, A.A; R.G. Khalifah; T.Parvin and B.G. Hudson. In vitro kinetic studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGEs). *The J. Of Biol. Chem.* (270)9: 5430–5437. 1997
- 64 Guerrero-Sanchez, C. 1994. Terapia metabólica en gerontología: Cocarboxilasa o pirofosfato de tiamina (PPT). <http://www.intercorp.net.mx/cimar/cocalase.html>.
- 65 Brenner, B.M., T.W. Meyer and T.H. Hostetter. Mechanisms of disease: Dietary protein intake and the progressive nature. *The N. E. J. Of Med.* (307)11:652–659. 1982.

APÉNDICES

Lista de abreviaturas

AGE	Agentes de Glicosilacion avanzada
AH	Asa de Henle
ARP	Antecedentes Renales Patológicos
ATP	Adenosin Tri-phosphato
b	Ordenada de origen
Cr	Creatinina
CB	Capsula de Bowman
cpm	cuentas por minuto
cpm.St	cuentas por minuto del Estándar
CRS	Centellografia Renal Secuencial
CT	Colesterol Total
Cu,Zn-SOD	Superóxido dismutasa
D	Densidad
Dil	Dilución
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Insulino Dependiente
DM2	Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente
DNA	Ácido Despidribonucleico
DTx	Después de Tratamiento
EGO	Examen General de Orina
F	Factor edad
FG	Filtración Glomerular
FPRE	Flujo Plasmático Renal Efectivo
GS	Glucosa
HbAc1	Hemoglobina glucosilada
IFG	Índice de Filtración Glomerular
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
Keq	Constante de equilibrio
LDL	Lípidos de baja densidad
LT	Lípidos Totales
MN	Medicina Nuclear
N	Nitritos
n	Número muestral
P	Proteínas

PPT	Pirofosfato de Tiamina
PTx	Previo al tratamiento
RFR	Reserva Funcional Renal
Sup.Corp	Superficie Corporal
TC	Túbulo Colector
TCD	Túbulo Contorneado Distal
TCP	Túbulo Contorneado Proximal
TRG	Triacil glicéridos o Triglicéridos
U	Urea
VD	Volumen de Distribución
^{99m} Tc-DTPA	Ácido dietilen-pentacético marcado con Tecnecio noventa y nueve
¹²⁵ I-OIT	Ortodotalamato de sodio marcado con yodo ciento veinticinco.
¹³¹ I-OIH	Ortiodohipurato sódico marcado con yodo ciento treinta y uno

Lista de cuadros:

- 1.- Rendimiento de ATP en la oxidación total de la glucosa, Strayer (1990).
- 2.- Características del envejecimiento celular, De Nicola (1985).
- 3.- Características del envejecimiento del tejido conjuntivo, De Nicola (1985).
- 4.- Características de los pacientes tratados con PPT,
- 5.- Técnicas por las que fueron evaluados los parámetros de química sanguínea y hemoglobina glucosilada.
- 6.- Esquema de tratamiento con PPT. En la primera etapa se administro una inyección diaria, en la segunda etapa se aplico una inyección cada tercer día, en la tercera etapa dos inyecciones por semana y en la cuarta etapa una inyección por semana.
- 7.- Limite de referencia de los parámetros establecidos para análisis de química sanguínea y hemoglobina glucosilada.
- 8.- Limite de referencia en los parámetros establecidos para examen general de orina, acorde con los métodos de fotometría de reflexión y microscopía.
- 9.- Características aorticas observadas en las gammagráfías renales, antes y después del tratamiento con PPT.
- 10.-Características morfológicas gammagráficas renales en pacientes tratados con PPT.
- 11.-Resultados gammagráficos del centelleo renal secuencial.
- 12.-Resultados del tiempo medio de perfusión y eliminación en los riñones (CRS con ¹³¹I-OIH).

Lista de figuras

- 1.- Estructura anatómica de la cápsula de Bowman y en el recuadro se observa el adosamiento que hay entre los podocitos y el endotelio del glomerulo., Eckert (1990).
- 2.- Representación esquemática de los diferentes tipos celulares que se encuentran en los conductos de la nefrona: túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulo colector. Ganong (1992).
- 3.- Esquematzación del intercambio de iones y moléculas entre las células del epitelio del túbulo colector y los compartimientos adyacentes. Eckert (1990).
- 4.- Esquema del atrapamiento covalente de proteínas plasmáticas por los AGE formados sobre la colágena de la pared vascular. Cerami (1987).
- 5.- Esquema general de la formación de productos terminales de glucosilación avanzada. Desmon (1995).
- 6.- Ácido dietilen-triamin-pentacético (Diethylenetriaminepentaacetic acid). Saha (1992).
- 7.- Ortoiodohipurato sódico ^{131}I (^{131}I -OIH), Instructivo de uso de Hippuran ^{131}I . Mallinckodt Medcal (1998).
- 8.- Estructura química del Pirofosfato de Tiamina. Benítez (1996).
- 9.- Gammagráfia donde se observa la fase arterial normal de perfusión.
- 10.-Gammagráfia que muestre forma, tamaño y posición normal de ambos riñones.
- 11a.- Curva dinámica normal con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA; RI= Riñon Izquierdo, RD=Riñon Derecho.
- 11b.- Curva dinámica patológica con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA; RI, RD.
- 12a.- Curva normal de transito con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA; RI, RD.
- 12b.- Curva patológica de transito con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA; RI, RD.
- 13a.- Curva normal de transito con ^{131}I -OIH; RI, RD.
- 13b.- Curva patológica de transito con ^{131}I -OIH; RI, RD.

Lista de Gráficas.

- Gráfica 1. Promedio de la concentración de glucosa en sangre en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.
- Gráfica 2. Concentración de Creatinina en sangre en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.
- Gráfica 3. Concentración de Urea en sangre en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.
- Gráfica 4. Concentración de Triglicéridos en sangre en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.
- Gráfica 5. Concentración de Colesterol Total en sangre en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.

- Gráfica 6. Concentración de Lípidos Totales en sangre en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.
- Gráfica 7. Concentración de Hemoglobina glicosilada en sangre en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.
- Gráfica 8. Concentración de Glucosa en Orina en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.
- Gráfica 9 Concentración de Proteínas en Orina en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.
- Gráfica 10. Filtración glomerular valorada con ^{125}I -OIT en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.
- Gráfica 11. Filtración glomerular valorada con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA en los grupos Control, APR, DMID y DMNID con su desviación estándar, antes y después del tratamiento con PPT.
- Gráfica 12. Flujo plasmático Renal Efectivo valorado con ^{131}I -OIH en los grupos Control, APR, DMID y DMNID.
- Gráfica 13: Tiempo medio de perfusión marcado con ^{131}I -OIH
- Gráfica 14. tiempo medio de eliminación marcado con ^{131}I -OIH.

