

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MEXICO**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE
SAN LUIS POTOSI**

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA Y FARMACOLOGIA Y
MEDICINA INTERNA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN**

“SALVADOR ZUBIRÁN”

TESIS PARA OBTENER EL TITULO EN
MEDICINA INTERNA

***“RELACIÓN ENTRE LAS DIVERSAS FASES DE DAÑO
RENAL EN DIABÉTICOS TIPO 2 Y LOS NIVELES SÉRICOS
DE HOMOCISTEÍNA Y ÁCIDO FÓLICO EN POBLACION
MEXICANA”.***

PRESENTA TESIS:

RICARDO ULISES MACÍAS RODRÍGUEZ

ASESORES Y COASESORES:

DR. JAIME GUILLERMO RODRÍGUEZ RIVERA

DR FLAVIO MARTÍNEZ

DR ALFONSO GULIAS HERRERO



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.

AUTORIZACIÓN

Dr. Alfonso Guías Herrero

Asesor de Tesis

Profesor titular y jefe del departamento de Medicina Interna
INCMNSZ

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez.

Jefe de Enseñanza del INCMNSZ.

**A la existencia del todo y de la nada, que en ocasiones me ha llevado a
pensar en blanco.**

**A mi padre, gracias por su sabiduría que prevalece hasta este momento de
mi vida y por la enseñanza que me entregó luego de depositar la moneda al
barquero de Aqueronte.**

**A ti madre mía por tu infinita paciencia, amor, valentía y tu ayuda en todos
estos años.**

A mis hermanos, fuentes de inspiración, ternura y ayuda durante estos años.

**A todos mis amigos, maestros y tutores por su amistad en este fragmento de
tiempo en el que nos conocimos.**

**A ti bella mujer por rasgar el universo ahora, permitiendo que el tiempo no
fluya por nuestra historia y poder caminar juntos hacia el todo.**

A todos Gracias, con mi más infinito amor.

INDICE

INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
MARCO TEÓRICO	15
HIPÓTESIS	26
OBJETIVOS ⇒ GENERAL	26
⇒ ESPECÍFICOS	26
METODOLOGÍA :	
TIPO DE ESTUDIO	
LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO	
UNIVERSO	
MUESTRA	
MUESTREO	28
CRITERIOS DE:	
INCLUSIÓN	30
EXCLUSIÓN	31
ELIMINACIÓN	32
VARIABLES	33
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	34

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	35
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	35
RECURSOS:	
HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS.....	35
CRONOGRAMA.....	35
RESULTADOS	
MATERIAL Y METODOS	
RESULTADOS.....	36
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	44

INTRODUCCIÓN:

En 1969, Mc Cully observó por primera vez una relación entre la hiperhomocisteínemia (HH) y la enfermedad vascular. Reportó hallazgos de trombosis arterial y aterosclerosis extensas encontrados en autopsias realizadas en 2 niños con HH y Homocistinuria. En base a eso propuso que la HH puede causar enfermedad vascular aterosclerótica y trombotica (1). Investigaciones subsecuentes en diversos estudios efectuados en todo el mundo, en más de 20 estudios caso-control y transversales en más de 2000 pacientes han confirmado esta observación (2).

La Diabetes Mellitus es la enfermedad endocrinológica más frecuente en nuestro medio, tiene una alta prevalencia e incidencia, siendo alrededor del 7% en población adulta y llegan hasta casi el 20% en mayores de 65 años de edad (3). Las complicaciones crónicas que derivan de un mal control metabólico como la nefropatía, retinopatía y neuropatía afectan notablemente la calidad de vida de los pacientes con este tipo de afección, además de constituir una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro país.

La Diabetes Mellitus aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, esto se debe a una interacción de factores metabólicos, ambientales y genéticos que propician un daño tanto a la microvasculatura (riñón, corazón, retina) como a la macrovasculatura (corazón, cerebro y áreas distales de los miembros). La principal causa de esta afección se debe al proceso aterosclerótico, el cual está particularmente aumentado en pacientes diabéticos de larga evolución.

La nefropatía aumenta notablemente este riesgo de enfermedad aterosclerótica tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. Existen factores de riesgo clásicos para desarrollar aterosclerosis como son la dislipidemia, obesidad, sedentarismo, entre otros. La hiperhomocisteinemia se considera actualmente como un nuevo factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad coronaria y aterosclerosa, en sujetos con tolerancia a la glucosa normal y anormal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA y JUSTIFICACIÓN:

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa de alta prevalencia a nivel mundial. Tanto su tratamiento como el afrontar sus complicaciones tienen un impacto socioeconómico muy alto para los diversos organismos de salud en el mundo.

Tanto en países industrializados como en México la primera causa de muerte en adultos, son las enfermedades cardiovasculares en conjunto, derivadas principalmente de la Aterosclerosis. En los pacientes diabéticos el proceso aterosclerótico se acelera en forma importante y reduce la esperanza de vida en forma significativa.

Los pacientes con diabetes tipo 2 evolucionan progresivamente a Microalbuminuria, Insuficiencia Renal Crónica e Insuficiencia Renal en fase sustitutiva en por lo menos el 30-40% de los casos después de una evolución mayor de 15 a 20 años. La prevalencia de sobrepeso es del 40% aproximadamente en adultos, de obesidad alrededor del 30% y de diabetes mellitus 2 en nuestro medio es mayor del 7 % según estadísticas conservadoras. Esto hace indispensable conocer los factores de riesgo cardiovasculares adicionales a los clásicos, tanto en la población general como en la población diabética, para detectarlos, prevenirlos y tratarlos si es factible.

Existe tratamiento para la hiperhomocisteinemia, el cual tiene eficacia, eficiencia y efectividad, por eso creemos necesario evaluar los niveles de homocisteína séricos en pacientes diabéticos en diferentes fases de daño renal, para poder establecer una terapéutica precisa y disminuir uno de los factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica y de algún modo disminuir la morbimortalidad entre este tipo de pacientes.

ANTECEDENTES:

En 1969 Mc Cully observó una relación entre los niveles elevados de homocisteína sérica y la enfermedad tanto aterosclerótica como trombótica (1).

Desde 1991 se investigó la relación que existe entre el daño renal y el aumento de las cifras de homocisteína en sangre, atribuido inicialmente a acumulación por disminución de la filtración glomerular, siendo esto evidente en pacientes con nefropatía avanzada, sin poder encontrar relación con la retinopatía diabética ni la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) per se(4).

El mismo grupo, luego realizó un nuevo estudio en el que compararon 3 grupos de pacientes diabéticos tipo 1 con diferentes grados de disfunción renal: normoalbuminúricos, microalbuminuria y proteinuria. Encontraron que los niveles de homocisteína se encontraban elevados únicamente en aquellos pacientes con disminución de la depuración de creatinina y no en aquellos con microalbuminuria ni con retinopatía diabética, concluyendo que el riesgo cardiovascular aumentado de los pacientes con microalbuminuria no se explica por incremento en las cifras de homocisteína sérica (5).

Otro estudio menciona relación entre una edad temprana de aparición de DM1, pobre control metabólico y por ende mayor progresión de nefropatía con niveles elevados de Hcy y aun hacen hincapié en niveles marginales de ácido fólico como un posible factor contribuyente (6).

La disfunción endotelial se asocia a la HHcy, y se postuló como uno de los factores que contribuye al daño celular en DM1. Se encontró que los pacientes con HHcy tenían niveles de trombosmodulina elevados y al añadir Hcy en cultivos a las

celulas de cordon umbilical humano preincubadas con AGEs, aumentaba aun mas la producción de trombomodulina (7).

Por otra parte Chico y cols. en estudios realizados en España (1998) han encontrado una asociación entre una tasa de excreción de albumina elevada y nefropatia de una manera prácticamente lineal con los niveles de Hcy, siendo mas evidente en pacientes con DM2, en los grupos de pacientes con diabetes mellitus y microalbuminuria, nefropatía diabética establecida o insuficiencia renal crónica en fase sustitutiva , presentando hiperhomocisteínemia más severa que los diabéticos sin estas complicaciones (8).

Estos hallazgos fueron ratificados en un estudio sueco, en donde encontraron que los pacientes DM 1 con hiperfiltración glomerular tenían niveles disminuidos de Hcy y que conforme avanza el dano renal, se acumula la Hcy en sangre (9). Otro estudio italiano obtuvo conclusiones similares (10), y en uno mas se encontro relacion de la DM2 y microalbuminuria con la HHcy luego de una carga oral de metionina (11).

Trabajos diferentes encontraron esta elevación de Hcy en pacientes con nefropatia por DM2 (12-15) e inclusive en algunos estudios se asocio con indices mayores de resistencia a la insulina, primero en ratones (16) y después en humanos (17), aunque en otros no se encontro relacion con marcadores clinicos y laboratoriales de resistencia a la insulina (18-20).

Otros estudios que apoyan la hipótesis que la disfunción renal induce acumulo de Hcy en sangre por diferentes motivos, quizá el mas importante siendo la excreción disminuida, mostraron como en pacientes en hemodialis la cifra de Hcy disminuía al caer los niveles de creatinina serica (21) y en aquellos pacientes diabeticos tipo

2 sin nefropatia y quizas con hiperfiltracion glomerular, inclusive se obtuvieron niveles 35% mas bajos que pacientes controles sin diabetes (22).

Se encontro relacion de la hiperhomocisteinemia prácticamente solo en pacientes diabéticos con nefropatia avanzada y no con otras complicaciones cronicas de diabetes en forma aislada como la retinopatia(23).

En otros ensayos se encontro relacion entre la HHcy, la nefropatia diabetica, enfermedad macrovascular y un estado proinflamatorio cronico e hipercoagulabilidad, obteniendo niveles elevados de fibrinogeno, IL-6, actividad de la proteina C (24), alta agregación plaquetaria en tejido muscular infartado (Rajummar) y lipoproteína a (25). Esto supone que la hiperhomocisteínemia es más prevalente que en la población general, y se asocia a una enfermedad aterosclerosa de mayor intensidad, así como de evolución más rápida, mayor daño macrovascular, anormalidades de la hemostasia o coagulación y disfunción endotelial (7, 18, 26-30).

En un estudio que involucro a 1575 pacientes diabeticos tipo 2 con nefropatia y proteinuria, tuvieron un seguimiento por 2.6 anos y se evaluo como resultado primario la aparicion de eventos arterioescleroticos y como secundario la insuficiencia cardiaca congestiva. Los resultados fueron negativos en encontrar una asociación entre los niveles de homocisteina en sangre y los eventos cardiovasculares, se asociaron mas estos con la enfermedad cardiovascular basal. Se menciona que quiza los resultados obtenidos previamente en otros estudios se asocien a que en si la nefropatia es un factor de riesgo cardiovascular y al haber esta, los niveles de Hcy se acumulan sin tener un papel patogenico directo (31).

Tiempo después inicio la búsqueda de alteraciones genéticas que enlazaran la aparición de nefropatía diabética con la hiperhomocisteinemia proponiendo para esto a las variantes de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), una enzima involucrada en la remetilación de la homocisteína. En especial se buscó la variante genética C677T de la MTHFR y en algunas poblaciones se encontró mayor prevalencia de esta en pacientes diabéticos tipo 2 con hiperhomocisteinemia y nefropatía, tanto en China (32), como en Túnez (33), encontrando en este último estudio el genotipo TT de los SNP del gen de la MTHFR, aunque en otros estudios no se concluyó tal asociación y no se encontró relación con riesgo cardiovascular (34).

Otro hallazgo con relación a la hiperhomocisteinemia y trombofilia se encontró en un grupo de pacientes en hemodiálisis, una mayor predisposición a los episodios trombóticos en la fístula AV en aquellos con los niveles más elevados de homocisteína (35).

Dado el probable papel causal de la hiperhomocisteinemia con la enfermedad aterotrombótica y el riesgo cardiovascular, se iniciaron estudios en los cuales se observó una disminución de las cifras de Hcy en pacientes diabéticos tipo 2 sin nefropatía avanzada en diferentes poblaciones alrededor del mundo, a los cuales se administró tratamiento suplementario con ácido fólico y vitamina B6 a dosis altas (36-38) y a pacientes en hemodiálisis (no todos diabéticos) tras la suplementación con ácido fólico, vitamina B6 y B12 a dosis estándar y supra fisiológicas observando una disminución considerable en los niveles plasmáticos de homocisteína, pero no encontrando diferencia en cuanto a la tasa de disminución en ambos brazos del estudio, durante el plazo de un año (39).

Se llevo a cabo un estudio en el que se trato de indagar el origen de la hiperhomocisteinemia en los pacientes diabeticos tras la premisa que la hiperinsulinemia induce aumento en la transmetilacion de la metionina, transulfuracion de la homocisteina y depuración. Tras la administración de metilmetionina se observo que las vias de eliminación de la homocisteina (transmetilacion de la metionina y depuración de la homocisteina) se encontraban disminuidas en sujetos diabeticos tanto en estados postabsortivos como en los hiperinsulinemicos, proponiendo a esto como una posible causa por la cual existe hiperhomocisteinemia en los pacientes diabeticos (40).

En general se encontro que la HH es un factor de riesgo importante para desarrollar eventos cardiovasculares en pacientes diabeticos, aparte de los factores tradicionales

lo cual nos sugiere que se puede incidir sobre los niveles incrementados de homocisteína y disminuir uno de los factores de riesgo cardiovascular independientes para desarrollar enfermedad aterosclerótica (41).

MARCO TEÓRICO:

La homocisteína (H) es un aminoácido intermediario que se forma durante la conversión de metionina (aminoácido derivado de las proteínas de la dieta) a cisteína. La homocisteína puede ser metabolizada mediante 2 vías (Figura 1):

- 1) **Transulfuración:** esta vía se activa cuando hay exceso de metionina o se requiere síntesis de Cisteína. Aquí la Metionina se une a la Serina para formar cistationina en una reacción catalizada por la enzima limitante Cistationina β -sintetasa (Vitamina B 6 dependiente), posteriormente la Cistationina es hidrolizada para formar Cisteína la cual se incorpora al Glutathion o se metaboliza en derivados de sulfato y excretada en orina.
- 2) **Remetilación:** en la cual se agrega un grupo metil a la Homocisteína en una reacción catalizada por la enzima Metionina Sintetasa (dependiente de la vitamina B12), y en donde el donador del grupo metil es el N⁵-Metiltetrahidrofolato formado por la enzima N⁵N¹⁰metilentetrahidrofolato reductasa (N⁵N¹⁰MTHFR) para formar metionina.

Se ha propuesto que la N⁵N¹⁰ MTHFR se encarga de regular las concentraciones basales de homocisteína, mientras que las enzimas de la vía de la transulfuración (Cistationina β -Sintetasa) son responsables de revertir los aumentos postprandiales transitorios de Homocisteína y su actividad puede ser evaluada mediante la prueba de carga con Metionina, en la cual tras una dosis oral de Metionina (100 mg/kg peso corporal) se miden concentraciones de Homocisteína antes de la administración, a las 4 hrs y a las 8 hrs postexposición,

y si exceden a dos veces la desviación estándar del normal se considera que existe una alteración en el metabolismo de la Homocisteína. Estos niveles de homocisteína se han encontrado incrementados en población diabética tipo 1, tanto en ayuno como después de una carga oral de metionina y correlaciona más con el grado de disfunción renal que con el resto de complicaciones crónicas derivadas de la DM, por lo que se ha hipotetizado como un factor clave en la progresión de la aterosclerosis y por ende en la enfermedad cardiovascular, tanto en diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (42-44) como en la tipo 2 (DM2) (45).

La medición de la Homocisteína plasmática total incluye Homocisteína, disulfidos mezclados con Homocisteína, Homocisteína tialactone, Homocisteína libre y Homocisteína unida a proteínas. Solo una pequeña parte de homocisteína circula libremente en la sangre; la mayoría circula unida a proteínas, la cual representa entre un 70 a un 80 % de las reservas totales. Las concentraciones normales de Homocisteína total varían de 5 a 15 $\mu\text{mol/l}$ en ayuno.

Kang (46) y colaboradores han clasificado la Hiperhomocisteinemia (HH) en 3 tipos, según la concentración total de homocisteína en ayuno en suero:

- **LEVE** (Concentraciones totales de homocisteína entre 15-30 $\mu\text{mol/l}$).
- **MODERADA** (mayor de 30 hasta 100 $\mu\text{mol/l}$).
- **SEVERA** (mayor de 100 $\mu\text{mol/l}$).

La HH leve ocurre en aproximadamente 5 a 7 % de la población general. Existen evidencias que demuestran que la HH moderada es un factor de riesgo independiente para desarrollar aterosclerosis de la vasculatura coronaria, cerebral y periférica.

ETIOLOGÍA DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

Los niveles de homocisteína plasmática pueden aumentar por uno o más mecanismos:

✧ DEFECTOS GENETICOS EN LAS ENZIMAS INVOLUCRADAS EN EL METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA:

- Deficiencia en la actividad de la Cistationina β -Sintetasa – mutaciones homocigotas o heterocigotas.
- Deficiencia de MTHFR – mutaciones homocigotas y heterocigóticas severas y MTHFR termolábil.
- Deficiencia de Metionina Sintetasa debido a depleción de metilcobalamina (vitamina B12).

✧ DEFICIENCIAS NUTRICIONALES EN LOS COFACTORES VITAMÍNICOS:

Selhub y cols. han sugerido que concentraciones plasmáticas inadecuadas de una o más vitaminas B son factores contribuyentes en aproximadamente 2/3 de todas las causas de HH.

Existe una correlación negativa entre las concentraciones séricas de Vitamina B12, B6 y folato y los niveles de Homocisteína en sangre.

- Actividad disminuida de Cistationina Sintetasa: debida a serina o piridoxina séricas disminuidas.
- Actividad disminuida de MTHFR: debida a disminución del folato o tetrahydrofolato plasmático ocasionados por abuso de alcohol.
- Betaina-Homocisteina metiltransferasa: deficiencia debida a colina plasmática disminuida.

- Síntesis aumentada de Homocisteína: debida a alto consumo de Metionina.
- Metionina Sintetasa disminuida: debido a disminución de la vitamina B12 plasmática; esto puede justificar las concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína observada en vegetarianos.

* *OTRAS CAUSAS NO GENÉTICAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA:*

- Aumento de la Creatinina plasmática.
- Insuficiencia Renal (aumenta las concentraciones aproximadamente cuatro veces el nivel normal, las concentraciones disminuyen con diálisis, por lo que no se sabe si el aumento en las concentraciones se debe a metabolismo alterado o por disminución en la excreción).
- Enfermedad hepática.
- Inhibición de la Dihidrofolato Reductasa (DHFR), la cual convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato biológicamente activo el cual sirve como un acarreador del grupo metil en la remetilación de homocisteína a metionina. Fármacos que inhiben DHFR incluyen metrotexate (depleta folato) y trimetoprim. Otros fármacos como la Teofilina (inhibidor de la

fosfodiesterasa) al antagonizar la síntesis de Piridoxal (Vitamina B6), la Fenitoína (interfiere con el metabolismo de folatos).

- El cigarro también interfiere con el metabolismo de la Vitamina B6, por lo que puede causar HH.
- Se ha asociado la HH con otros factores como Hipotiroidismo, Anemia Perniciosa, Asociado a algunos tipos de Carcinoma (incluyendo mama, Ovario, Páncreas), la Leucemia Linfoblástica Aguda también presenta HH, la cual revierte luego de tratamiento con Quimioterapia.

La Homocistinuria y la HH son causadas por defectos innatos del metabolismo, la causa más común es la deficiencia de la enzima Cistationina β -Sintetasa, sus manifestaciones clínicas incluyen cristalino ectópico, deformidades esqueléticas, retraso mental, tromboembolismo y aterosclerosis severa y prematura (1).

En cuanto a las deficiencias de los cofactores vitamínicos (folato, vitaminas B6 y B12), se ha encontrado que existe una correlación negativa entre los niveles séricos de éstos y las concentraciones plasmáticas de Homocisteína.

La deficiencia de Cofactores vitamínicos es de gran importancia para desarrollar HH, como un ejemplo de esto, se ha encontrado que los niveles de Homocisteína están relacionados inversamente con el consumo de folato, alcanzando un nivel basal estable cuando el consumo de folato excede 400 μ g/día, y 3 mg/d de Vitamina B6, aunque ésta es un determinante más débil.

ASOCIACIÓN DE HIPERHOMOCISTEINEMIA CON ATEROSCLEROSIS

La asociación entre HH y enfermedad sintomática coronaria, periférica y cerebrovascular ha sido demostrada en más de 20 estudios caso-control y transversales en más de 2000 pacientes. Los datos de estos estudios demostraron que los niveles de Homocisteína están elevados en 31% de pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica comparado con los controles. Más aún, la HH ha sido asociada con un riesgo relativo de enfermedad coronaria que es tan alta como 23.9 veces más alta que en controles. En algunos estudios han estimado que hasta 7% de los infartos al miocardio podrían ser atribuidos a la HH.

Estudios prospectivos demuestran que la HH es un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad vascular. Un aumento en las concentraciones plasmáticas de Homocisteína confiere un riesgo independiente de enfermedad vascular similar al que presentan el tabaquismo y la hipercolesterolemia, y tiene un efecto multiplicativo de riesgo entre los fumadores e hipertensos.

La relación entre niveles de Homocisteína y mortalidad se han graduado de acuerdo a los niveles y se dice que la relación es mayor a niveles de Homocisteína $\geq 15\mu\text{mol/l}$.

En estudios recientes se ha establecido que aproximadamente un 10 % del riesgo de Enfermedad de arterias coronarias en la población general es atribuible a la HH.

Boushey et al reportaron que un aumento de $5\mu\text{mol/l}$ en las concentraciones de Homocisteína plasmática aumentan el riesgo de enfermedad coronaria tanto como un aumento de 20 mg/dl de colesterol.

En un estudio realizado en 1111 personas seleccionadas al azar de la población, se encontró que los niveles de Homocisteína correlacionaban positivamente con el engrosamiento de la pared media de la íntima y formación focal de placa aterosclerótica en la arteria carótida.

La concentración de homocisteína se encuentra elevada en un 13-47% de los pacientes con enfermedad arterial oclusiva (13% en pacientes con enfermedad coronaria, 35% con EVC y 47% con enfermedad arterial oclusiva periférica).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

Algunos estudios sugieren que la propensión hacia la aterosclerosis asociada con HH resulta de disfunción endotelial y daño seguido por activación plaquetaria y formación de trombo.

La aterosclerosis inducida por HH se caracteriza por una sustancial acumulación de plaquetas y formación de trombos ricos en plaquetas en los sitios de daño endotelial. Se ha propuesto que la lesión endotelial inducida por Homocisteína expone la matriz subendotelial (engrosamiento de la íntima), lo que promueve la activación plaquetaria. Además se ha observado una alteración en la vasodilatación dependiente del endotelio y de la función anticoagulante endotelial.

La Homocisteína se autooxida rápidamente, formando especies reactivas de oxígeno, los cuales se asocian a toxicidad vascular. El Peróxido de Hidrógeno se ha asociado más a esto, sugiriéndose que expone la matriz subyacente y las células del músculo liso, las cuales proliferan y promueven la activación de plaquetas y leucocitos. Además la oxidación de Homocisteína promueve la oxidación de LDL a través de la formación del radical anión superóxido, por lo tanto implicándose como factores patogenicos el estrés oxidativo y la disfunción endotelial como mecanismos por los cuales la HH puede causar el evento de progresión de la enfermedad aterotrombótica (47-48).

La Homocisteína altera el fenotipo antitrombótico normal del endotelio al aumentar las actividades de los factores XII, V y al deprimir la activación de la proteína C. Además inhibe la expresión de trombomodulina, induce la expresión

de factor tisular y suprime la expresión de Heparán Sulfato por el endotelio. Todo esto facilita la formación de trombina y crea un ambiente protrombótico.

El metabolito tiolactona de la Homocisteína puede combinarse con LDL-colesterol para producir agregados los cuales son tomados por los macrófagos vasculares en la íntima arterial; esas células fumagoides pueden liberar los lípidos a las placas ateroscleróticas.

Se ha observado que en la HH aguda existe elevación de los niveles de moléculas de adhesión vascular y aumenta la viscosidad sanguínea.

TRATAMIENTO DE LA HH

El tratamiento de la Hiperhomocisteinemia varía según la causa subyacente; sin embargo la suplementación con Vitaminas B6, B12 y ácido fólico es efectiva para disminuir los niveles de Homocisteína. Las dosis mínimas de vitaminas B6 y B12, así como ácido fólico no ha sido establecida. La normalización de las concentraciones de Homocisteína usualmente ocurre dentro de las primeras 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento, aunque los efectos pueden ser observados incluso a las 2 semanas de tratamiento.

Se ha evaluado la complementación de los cereales con diferentes concentraciones de ácido fólico y vitamina B6 y B12, con el objeto de disminuir los niveles séricos de Hcy y por ende disminuir el riesgo cardiovascular, lográndose disminuir estos niveles con un suplemento de ácido fólico de 499 mg y 665 mg por 30 g de cereal. Algunos autores han sugerido que un aumento en el consumo de ácido fólico de 350 mg por día en hombres y 280 mg por día en mujeres podrían potencialmente prevenir 30,500 y 19,000 muertes de causas vasculares respectivamente.

En otros estudios se ha tratado a pacientes sometidos a procedimientos de revascularización coronaria, mediante la administración de folato, vitaminas B6 y B12, en algunos estudios logrando reducir la tasa de reestenosis de la arteria tratada, aunque en otros el beneficio no es claro (en aquellos tratados mediante la

colocación de stents) en la población en general, pero en un subanálisis se observa que aquellos pacientes con concentraciones de Hcy por arriba de 15mcmol/l y los diabéticos sí presentan un riesgo de reestenosis menor que los controles.

OTRAS CONSIDERACIONES SOBRE LA HH

Además de lo descrito anteriormente, se debe mencionar que la homocistinuria, un raro defecto genético autonómico recesivo, se caracteriza por niveles marcadamente elevados de homocisteína en sangre y homocistinuria, además de defectos que involucran a los ojos, el sistema nervioso central y la vasculatura, se observa un desarrollo temprano de osteoporosis generalizada. Recientemente, se publicaron algunos estudios en los cuales se establece la relación entre la HH y el riesgo y desarrollo de osteoporosis y fractura de cadera, aún independientemente de la densidad mineral ósea y otros factores de riesgo potenciales para fractura osteoporótica. Esto se cree se debe a un defecto de entrecruzamiento del colágeno en el hueso.

Por otro lado, la hiperhomocistinemia se ha reconocido como un factor de riesgo importante para el desarrollo de alteración cognitiva, incluyendo la observada en la enfermedad de Alzheimer.

MEDICIÓN DE LA HOMOCISTEÍNA

La homocisteína total es la suma de homocisteína y las variedades de homocisteinil de los disulfuros de homocisteína y homocisteína-cisteína, tanto libre o unida a proteínas.

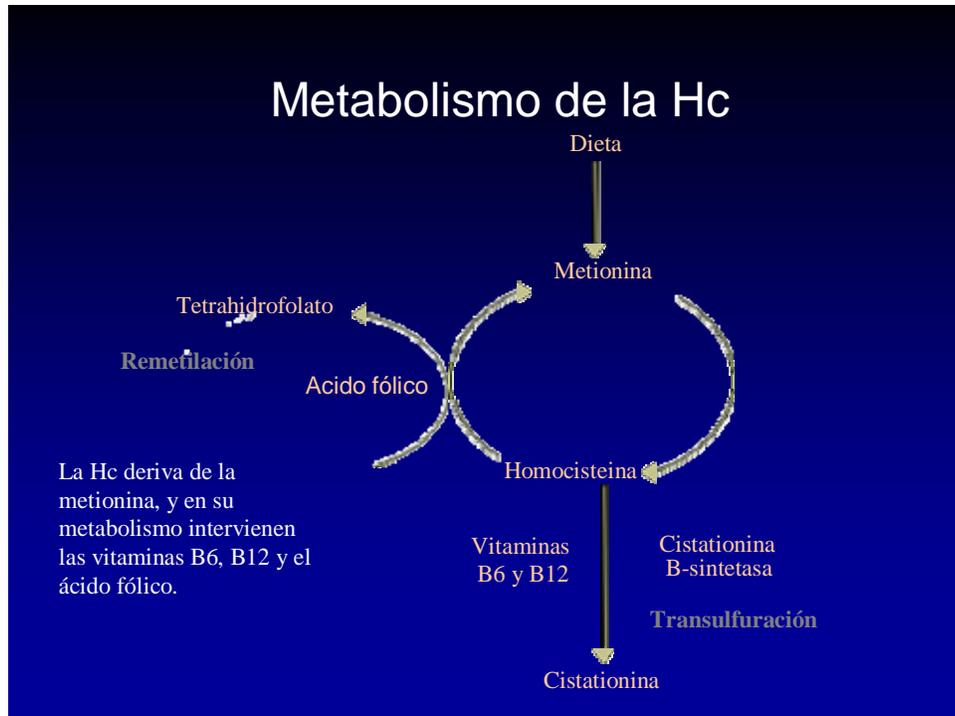


Figura 1. Vías metabólicas implicadas en el metabolismo de la homocisteína.

HIPÓTESIS:

La hiperhomocisteinemia tiene una mayor prevalencia en diabéticos tipo 2 que en un grupo de individuos no diabéticos, y existe una estratificación con niveles progresivos de homocisteína en los portadores de microalbuminuria, disminución de la filtración glomerular e insuficiencia renal crónica en fase sustitutiva.

OBJETIVOS:

GENERAL:

Demostrar que los pacientes diabéticos sufren elevación de los niveles séricos de homocisteína total, en forma progresiva y conforme desarrollan daño microvascular renal hasta la insuficiencia renal crónica en fase sustitutiva.

ESPECÍFICOS:

- a. Encontrar relación entre niveles séricos de Homocisteína y niveles séricos de folatos e ingesta de éstos.

- b. Observar como influyen las concentraciones de Homocisteína sobre los niveles de presión arterial sistémica.

- c. Calcular la ingesta diaria promedio de Vitamina B6, ácido fólico y Metionina para observar cambios en las concentraciones séricas de Homocisteína y ácido Fólico.

- d. Evaluar daños a órganos afectados por cambios crónicos de diabetes como riñón, nervios y retina. El daño renal será medido mediante depuración de creatinina, la neuropatía a través del índice neuropático en diabéticos (ver anexo 2), y la retinopatía mediante examen del fondo de ojo con pupila dilatada mediante un oftalmoscopio.

- e. Observar como influyen la ingesta de alcohol y el tabaquismo en las concentraciones séricas de Homocisteína y Ácido fólico.

METODOLOGÍA:

TIPO DE ESTUDIO:

Observacional, descriptivo y comparativo.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO:

El estudio se realizó en la consulta externa y salas de hospitalización del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en San Luis Potosí, S.L.P en conjunto con el departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.

UNIVERSO:

Se seleccionarán 120 individuos tomados de la consulta externa que acuden a las consultas de Endocrinología, Oftalmología, Cirugía Vascular, Nefrología, Medicina Interna, del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" y pacientes hospitalizados en salas de Medicina Interna, divididos en 4 grupos de 30 pacientes cada uno de la siguiente manera:

- A) Individuos diabéticos sin albuminuria ni disminución en la depuración de creatinina.*
- B) Pacientes diabéticos con microproteínuria.*
- C) pacientes diabéticos con disminución de la Filtración Glomerular.*
- D) pacientes diabéticos con Insuficiencia Renal Crónica en Fase Sustitutiva no en diálisis.*

MUESTRA:

Muestra por conveniencia de 120 pacientes. La presente distribución y selección del número de pacientes se basó en consideraciones empíricas y por conveniencia del grupo de investigación. Esto es, debido a que el número de reactivos por kits era de 40, solo obtuvimos 3 y por eso fue nuestro tamaño de la muestra.

MUESTREO:

No existió como tal. Se reclutaron pacientes todos los días de la semana, en los lugares arriba señalados, hasta completar nuestro tamaño de muestra (número establecido en 120 individuos), según nuestros criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes que presenten las siguientes características:

INTEGRANTES DEL GRUPO A (DIABETICOS SIN NEFROPATIA):

- Ambos sexos.
- Edad de 18 años en adelante.
- Pacientes con Diabetes Mellitus y enfermedad renal tomando en cuenta: Química Sanguínea, Exámen General de Orina, Microalbuminuria y depuración de creatinina normales o negativos.

INTEGRANTES DEL GRUPO B (MICROALBUMINURIA):

- Ambos sexos.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Edad mayor de 18 años
- Microalbuminuria (definida como concentraciones de albúmina entre 30 y 300 mg en orina de 24 hrs)

INTEGRANTES DEL GRUPO C (*DISMINUCIÓN DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR*):

- Ambos sexos.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Edad mayor de 18 años.
- Velocidad de filtración glomerular disminuida (menos de 60 ml/min). Según formula en anexo 3.

INTEGRANTES DEL GRUPO D (*INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (TERMINAL)*):

- Ambos sexos.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Edad mayor de 18 años.
- IRC Terminal.

CRITERIOS EXCLUSIÓN:

Pacientes que presenten una de las siguientes características:

- Negativa a participar en el estudio
- Mujeres menstruando.
- Embarazadas.
- Alcoholismo intenso (equivalente a mas de 100 cc de destilados diarios).
- Problemas de malabsorción intestinal (vgr fístulas)

- Tratamiento con antifolatos , metrotexate, fenitoína, teofilina
- Tratamiento reciente con sulfas (menos de 1 mes)
- Tratamiento con vitaminas B12 y B6, ácido fólico actualmente.
- Pacientes con enfermedades concurrentes como hipotiroidismo, hepatopatía o infecciones crónicas como tuberculosis pulmonar o infección por VIH/SIDA.

CRITERIOS ELIMINACIÓN:

- Pacientes de los que no se dispongan datos suficientes para análisis estadístico.

VARIABLES:

Se presentan en la siguiente tabla:

Variable	Tipo	Discreta- Continua	Dimensión	Operacionalización
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos	> de 17 años
Sexo	Cualitativa	Discreta	Masculino-femenino	M-F
Tabaquismo	Cualitativa	Discreta	Numero de cigarros	Leve-moderado-intenso
Alcoholismo	Cualitativa	Discreta	Cantidad de alcohol	Leve-moderado-intenso
Presión arterial sistólica	Cuantitativa	Discreta	Milímetros de mercurio	Máxima normal de 140 milímetros de mercurio
Presión arterial diastólica	Cuantitativa	Discreta	Milímetros de mercurio	Máxima normal de 90 milímetro de mercurio
Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa	Discreta	Tipo 2	Tipo 2
Homocisteína	Cuantitativa	Continua	Micromoles/litro	Normal <15µmol/l,
Ácido fólico	Cuantitativa	Continua	Miligramos/litro	Rango normal mayor a 5
Creatinina	Cuantitativa	Continua	miligramos/decilitro	Rangos normales 0.7-1.4mg/dl
Albuminuria	Cuantitativa	Continua	Miligramos/día	Rango 30-300 mg/24 h
Depuración de Creatinina	Cuantitativa	Continua	Mililitros/minuto	Valor < 60ml/min
Metformin	Cuantitativa	Discreta	Miligramos/día	Cantidad diaria promedio
Insulina	Cuantitativa	Discreta	Unidades	Cantidad diaria promedio
Sulfonilureas	Cuantitativa	Discreta	Miligramos	Cantidad diaria promedio
Otras complicaciones de Diabetes Mellitus	Cualitativa	Discreta	Neuropatía-retinopatía	Retinopatía: proliferativa y no proliferativa Neuropatía: DNI 0-8 (ver anexo 2)
Insuficiencia renal crónica	Cualitativa	Discreta	Criterios clínicos y de laboratorio	Pacientes con DCr <15 ml/min

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

Se efectuará mediante hoja individual de recolección de información y del índice de neuropatía diabetica (IND, 49) las cuales se presentan del Anexo 1 y 2 respectivamente.

MANERA PROPUESTA DE CÓMO SERÁ PROCESADA LA INFORMACIÓN:

Posterior a la obtención de resultados y a su recolección en una hoja individual de recolección, la información se proceso en SPSS version 13, donde se efectuo todo el análisis estadístico.

FORMA EN QUE SERAN PRESENTADOS LOS RESULTADOS:

Los resultados serán presentados en tablas comparativas entre los diversos grupos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Económicos, número de pacientes, tiempo para elaboración de estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

A cada paciente se le invito a participar en el protocolo y se explico el motivo de la toma de muestra. Aquellos que aceptaron participar se les solicito que firmaran el consentimiento informado, además de dos testigos en cada caso. El consentimiento informado se presenta en el anexo 4.

Este estudio se sometio a consideración con el departamento de investigacion y etica del Hospital central Dr. Ignacio Morones Prieto, siendo aprobado.

RECURSOS:

HUMANOS:

Departamento de Medicina Social, Departamento de Endocrinología, Laboratorio del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Investigadores. Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion “Salvador subirán”.

MATERIALES:

Kits de homocisteína y de ácido fólico, jeringas, baumanometro, estetoscopio, oftalmoscopio, martillo de reflejos, diapason de 128 Hz, alcohol y torundas.

FINANCIEROS:

Se proporcionaron por el Servicio de Endocrinología Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

CRONOGRAMA

El cronograma de actividades efectuadas en el período de estudio se encuentra en el Anexo 5.

RESULTADOS

Material y métodos

Se incluyeron un total de 103 pacientes diabéticos que se reclutaron de las consultas de medicina interna y endocrinología del hospital central Dr. Ignacio Morones Prieto en San Luis Potosí, S.L.P. México, se analizaron los datos en conjunto los departamentos de Medicina Interna del INCMNSZ y del Hospital Central Dr Ignacio Morones Prieto. Los criterios de inclusión fueron: pacientes diabéticos tipo 2 entre 18 y 75 años de edad con diferentes grados de función renal distribuidos en 4 grupos:

1. Función renal normal
2. Microalbuminuria (de 30 a 300 mg/día de albuminuria en orina de 24 hrs)
3. Disminución de la depuración de creatinina (entre 60 y 15 ml/min)
4. Insuficiencia renal terminal no en diálisis (insuficiencia renal en fase sustitutiva, IRCT-FS).

Se excluyeron pacientes que cursaran con otras enfermedades concomitantes que alteren el metabolismo del ácido fólico y de las vitaminas B6 y B12; tabaquismo y alcoholismo actuales; embarazadas, uso de medicamentos que alteren el metabolismo del ácido fólico como el metotrexate, sulfas, antifolatos así como suplementación con ácido fólico y vitaminas del complejo B y enfermedades crónicas como el hipotiroidismo, enfermedades reumatológicas, infecciones crónicas como tuberculosis, VIH/SIDA, hepatopatía.

A cada paciente se le realizó historia clínica consistente en un interrogatorio extenso, principalmente orientado a la búsqueda de factores que potencialmente alteraran el metabolismo del ácido fólico y vitaminas del complejo B, además de una exploración física detallada en búsqueda de complicaciones crónicas por diabetes mellitus. A todos los pacientes se les realizó fundoscopia con pupila dilatada y evaluación por parte del servicio de oftalmología en búsqueda de retinopatía, la cual se clasificó en retinopatía diabética no proliferativa, preproliferativa y proliferativa. Además se evaluaron para la presencia de neuropatía diabética según el índice de neuropatía diabética publicado con anterioridad (49).

A todos los pacientes se les realizó recolección de orina en 24 hrs. para determinación de niveles de creatinina y albuminuria según los métodos habituales mediante turbidimetría y nefelometría respectivamente. Además se determinó creatinina, glucosa, urea, hemoglobina glucosilada y determinación de homocisteína y ácido fólico en sangre venosa periférica luego de ayuno de 12 hrs. con los kits que se emplean en forma comercial.

Resultados

Las características basales de los pacientes se enumeran en la tabla 1.

En cuanto a la edad no se encontró diferencia estadísticamente significativa aunque en los grupos de disminución de la depuración e IRC-FS fue mayor. Los años de diagnóstico de diabetes mellitus no fueron significativos estadísticamente aunque hubo una tendencia a ser mayores en los grupos de disminución de la

depuración y en IRC-FS. El control metabólico según la hemoglobina glucosilada no difirió estadísticamente en los 4 grupos.

Se observó que la severidad de la retinopatía diabética es inversamente proporcional al nivel de depuración de creatinina.

Aunque se encontraron cambios en cuanto al nivel de presión arterial sistémica tanto sistólica como diastólica conforme progresa la disfunción renal, únicamente se encontraron diferencias en la presión sistólica entre el grupo de IRC-FS comparado con los grupos control y de microalbuminuria ($p < 0.05$). El índice de neuropatía diabética también fue mayor en los grupos de disminución de la depuración y de IRC-FS con diferencia estadísticamente significativa comparado con los grupos control y microalbuminuria ($p < 0.001$).

El porcentaje de enfermedad macrovascular obtenido mediante el antecedente de cardiopatía isquémica o amputación de algún miembro por causas inherentes a la diabetes también fue mayor conforme progresa la enfermedad renal.

Se observó que conforme disminuye la depuración de creatinina según los grupos de estudio existe una elevación progresiva de los niveles séricos de homocisteína (figura 1), esto evidenciado en los grupos de disminución de la depuración y en IRC-FS, en donde existió una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de disminución de la depuración y el control ($p < 0.05$), así como en el grupo de IRC-FS versus el control y el de microalbuminuria ($p < 0.001$). De manera interesante llama la atención que los niveles de homocisteína en los grupos control y de microalbuminuria fueron similares.

En cuanto a los niveles de ácido fólico en los pacientes en IRC-FS se encontraron disminuidos de manera significativa en comparación con los grupos de

microalbuminuria y disminución de la depuración (figura 2) ($p < 0.01$), y aunque no de manera significativa también con el grupo control.

Discusión y conclusiones

Los resultados aquí presentados muestran que los niveles séricos de homocisteína se relacionan de manera inversamente proporcional con la depuración de creatinina, ya que entre los grupos control y microalbuminuria la depuración de creatinina se encontró en rangos normales y no existió diferencia entre ellos en los niveles de homocisteína, lo cual sugiere participación de la depuración per se como causa de esta elevación y no únicamente los cambios incipientes de la nefropatía diabética (microalbuminuria). Entre los grupos de microalbuminuria y disminución de la depuración de creatinina se observó que en los últimos el nivel de homocisteína fue mayor y aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa clínicamente puede representar un cambio importante.

Las diferencias en la concentración sérica de ácido fólico en el grupo de IRC-FS versus microalbuminuria y disminución de la depuración de creatinina indican un cambio metabólico importante en las concentraciones séricas de ácido fólico que se asocia a un aumento en las cifras de homocisteína total en sangre.

En numerosos estudios se ha propuesto a la homocisteína como un factor de riesgo cardiovascular con implicación directa sobre la patogénesis de la disfunción endotelial, daño oxidativo, aterosclerosis acelerada así como propensión a la trombosis, aunque su papel causal en estudios recientes es dubitable. Empero, se propone como un marcador de riesgo cardiovascular, que indica únicamente mayor propensión a enfermedad aterosclerosa y por ende muerte, sin ser una causa directa en la patogénesis, aunque en los subgrupos de pacientes con diabetes mellitus se ha observado mejoría en la progresión de la enfermedad

aterosclerótica al suplementar a estos pacientes con ácido fólico y vitaminas del complejo B, por lo que se deben realizar estudios más extensos para conocer la patogénesis de la homocisteína específicamente en la población diabética.

Basado en los resultados obtenidos en este estudio y en otros sub-análisis en población diabética, sugerimos realizar determinaciones sistemáticas de homocisteína y ácido fólico en todos los pacientes diabéticos con nefropatía terminal y suplementarlos con ácido fólico y vitaminas del complejo B dada la muy baja tasa de complicaciones relacionadas al exceso de estas vitaminas y al bajo costo.

Tabla 1. Características demográficas, tiempo de evolución y control crónico de los pacientes diabéticos.

	A	B	C	D
	SIN ND	MAU	↓ DCr	I R C
Edad (años)	52.2 ±9.8	52.3 ±14.5	60.3±12.8	56.2±8.2
n	28	23	26	26
% H	21,4	34,8	42,3	42,3
%M	78,5	65,2	57,7	57,7
Evolución (años)	8.8 ± 7.3	10 ±5.2	16±9.6	14.7± 6.6
Hb A1C (%)	8.2 ±1.8	9.9±3.0	8.7±2.	8.6 ±2.3

En esta tabla se muestran los diferentes grupos de estudio designados con las letras A grupo sin nefropatía diabética (SIN ND), B grupo con microalbuminuria (MAU), C grupo con disminución de la depuración de creatinina (DCr) y D grupo de insuficiencia renal crónica en fase sustitutiva (IRC). N número de pacientes; H hombre; M mujer; HbA1C nivel de hemoglobina glucosilada. Los datos se presentan como medias ± DE (desviación estándar).

Tabla 2. Complicaciones oftalmológicas.

	A	B	C	D
COMPLICACIONES	SIN ND	MAU	↓ DCr	I R C
Retinopatía diabética				
NO	67,8%	39,1%	19,2%	3,8%
RDNP	25%	30%	35%	19%
RDP	7,1%	30,4%	34,6%	50%
NV	0	0	7,6%	19,3%
amaurosis	0	0	3,8%	7,6%

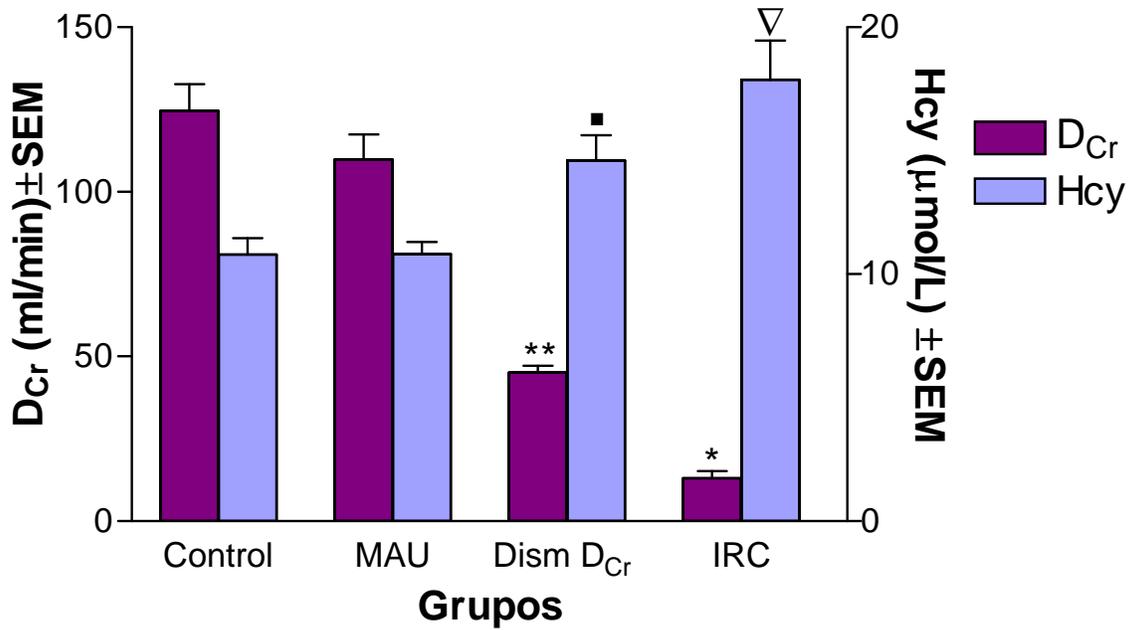
Se enumeran los tipos de retinopatía diabética en el grupo estudiado. NO sin retinopatía diabética; RDNP retinopatía diabética no proliferativa; RDP retinopatía diabética proliferativa; NV neovascularización. Los datos se presentan como porcentajes del evento encontrado.

Tabla 3. Características de la presión arterial, neuropatía diabética y enfermedad cardiovascular en el grupo de estudio.

	A	B	C	D
	SIN ND	MAU	↓ DCr	I R C
TAS (mm Hg)	129±15	121±15	133±22	145±25*
TAD (mm Hg)	81± 9	78 ±7	78±9	85±12
%HTA	25%	35%	58%	85%
IND	2.0 ±1.5	3.5 ±2	4.5 ±2.5**	5.0 ±1.5**
MACRO	Enf CV	3,5%	8,7%	11,5%
	Amputacion	3,5%	4,3%	19%
				8%

Aquí se muestran los datos clínicos de la presión arterial sistólica (TAS), presión arterial diastólica (TAD), porcentaje de hipertensión HTA, índice de neuropatía diabética (IND), enfermedad macrovascular (MACRO). CV cardiovascular. Los datos son medias ± DE (desviación estándar) ; * P <0.05 vs sin nefropatía diabética y microalbuminuria, **P<0.001 vs sin nefropatía diabética.

Relación D_{Cr}/Hcy



* $p < 0.001$ IRC vs control, MAU y Dism D_{Cr}

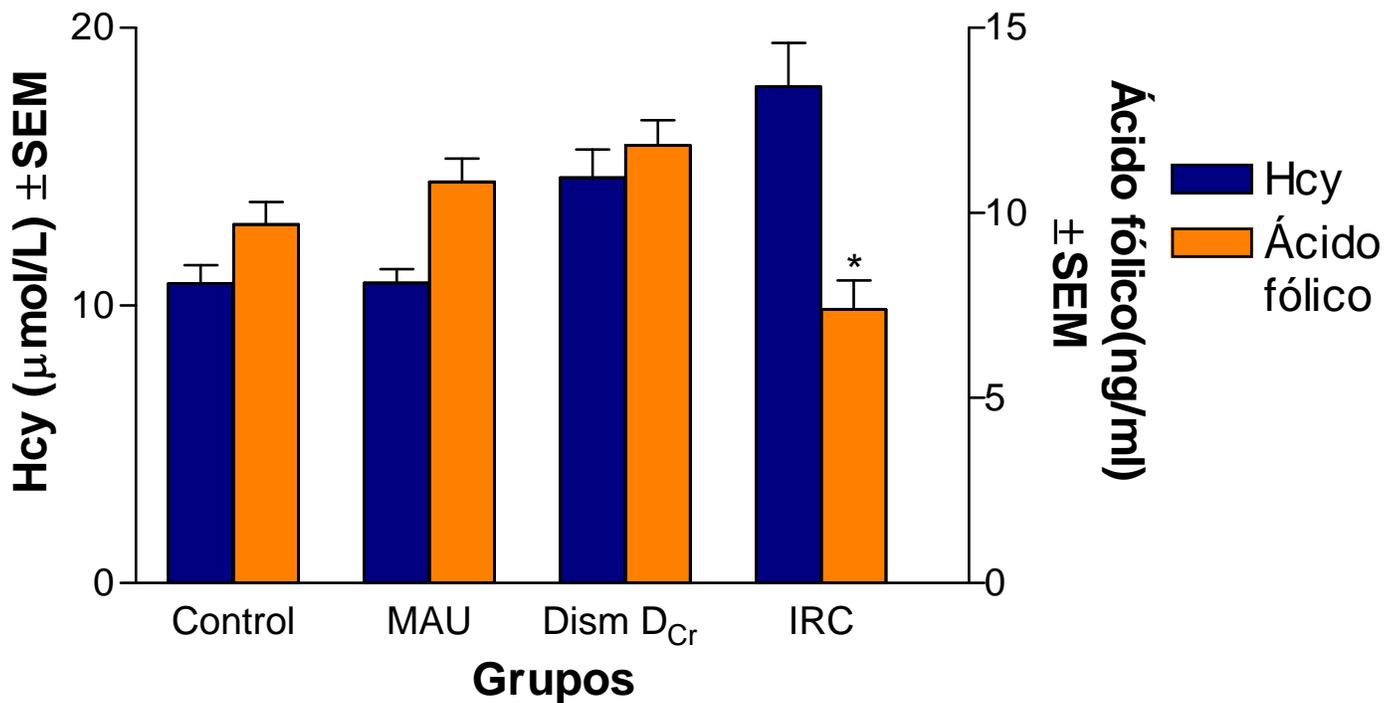
** $p < 0.001$ Dism D_{Cr} vs MAU y control

■ $p < 0.05$ Dism D_{Cr} vs Control

▽ $p < 0.001$ IRC vs MAU y control

Figura 2. Se grafican en el eje de las x los diferentes grupos de pacientes diabeticos de acuerdo al grado de disfuncion renal. En el eje de las y, a la izquierda se grafica la depuración de creatinina y a la derecha las concentraciones de homocisteina. Se observa como al disminuir la velocidad de depuración de creatinina, aumentan en forma progresiva los niveles de homocisteina.

Relación Hcy/ácido fólico



* $p < 0.01$ IRC vs MAU y Dism D_{Cr}

Figura 3. Se grafican en el eje de las x los diferentes grupos de pacientes diabeticos de acuerdo al grado de disfuncion renal. En el eje de las y, a la izquierda se grafica las concentraciones de homocisteina y en la derecha las de acido folico. Se observa como al disminuir la velocidad de depuración de creatinina, aumentan en forma progresiva los niveles de homocisteina y que en el grupo de IRC, los niveles de acido folico se encuentran disminuidos en forma estadísticamente significativa comparados con los grupos de MAU y disminución de la depuración, y aunque no estadísticamente significativo, tambien con el grupo control.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PACIENTE #					
NOMBRE					
REGISTRO					
EDAD					
SEXO					
TIPO DM					
TIEMPO DE EVOLUCIÓN					
CONTROL METABÓLICO					
TA	TAS				
	TAD				
Cr SÉRICA					
DCr CALCULADA					
HOMOCISTEÍNA					
ÁCIDO FÓLICO					
MICROALBUMINURIA					
USO DE	METFORMIN				
	SULFONILUREAS				
	INSULINA				
CONSUMO DE ALCOHOL	FRECUENCIA				
	CANTIDAD				
	EVOLUCION				
	FRECUENCIA				
TABAQUISMO					
	CANTIDAD				
	EVOLUCION				
PRESENCIA DE COMPLICACIONES	NEFROPATÍA				
	RETINOPATÍA				
	NEUROPATÍA				
PRESENCIA DE ENF CARDIOVASC					

ANEXO 2

INDICE DE NEUROPATIA DIABETICA (DIABETIC NEUROPATHIC INDEX) IND

(49)

		Yes (0)	No(1)
Appearance of feet	right	Normal? _____	_____
		if no, check all that apply:	
		_____ Deformed	
		_____ Dry skin	
		_____ Infection	
		_____ Ulceration (1)	
	Left	Normal? _____	_____
		if no, check all that apply:	
		_____ Deformed	
		_____ Dry skin	
		_____ Infection	
		_____ Ulceration (1)	
		Present(0)	Present with reinforcement (0.5)
			Absent(1)
Ankle reflexes	Right	_____	_____
	Left	_____	_____
Vibration perception at great toe	Right	_____	_____
	Left	_____	_____
		Total _____/8 points	

ANEXO 3

CALCULO DE LA DEPURACION DE CREATININA SEGÚN COCKROFT

DEPURACIÓN DE CREATININA ESTIMADA:

$$\frac{(140-EDAD)(PESO IDEAL KG)}{(72)(CREATININA SÉRICA, MG/DL)} \quad \text{EN HOMBRES (x 0.85 EN MUJERES)}$$

PESO IDEAL HOMBRES: 50.0 KG + 2.3 KG POR CM ARRIBA DE 1.50 MTS

PESO IDEAL MUJERES: 45.5 KG + 2.3 KG POR CM ARRIBA DE 1.50 MT

ANEXO 4

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

San Luis Potosí, S.L.P.

FECHA:_____

Por medio de la presente YO _____ ACEPTO participar en el protocolo de investigación titulado: "RELACIÓN ENTRE LAS DIVERSAS FASES DE DAÑO RENAL EN DIABÉTICOS TIPO 2 Y NIVELES SÉRICOS DE HOMOCISTEÍNA Y ÁCIDO FÓLICO". Registrado ante el Consejo de Ética del Hospital Central con el NO. _____, cuyo objetivo consiste en determinar la asociación de los niveles sanguíneos de homocisteína y ácido fólico en pacientes en diversos estadios de daño renal.

Se me ha explicado que mi participación consiste en responder algunas preguntas relacionadas con mi enfermedad (en pacientes diabéticos), así como la obtención de muestras sanguíneas para su análisis en el laboratorio de este Hospital.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio; y entiendo que en el momento que lo desee, puedo retirarme del estudio, sin que ello afecte mi atención médica por parte de la institución.

firma aceptación

TESTIGOS

NOMBRE_____

FIRMA_____

NOMBRE_____

FIRMA_____

ANEXO 5

CRONOGRAMA

PERIODOS	ACTIVIDADES
AGOSTO – OCTUBRE 2006	ELABORACIÓN Y REVISIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
OCTUBRE – JUNIO 2007	MUESTREO DE PACIENTES SEGÚN CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN. TOMA DE MUESTRAS
JUNIO- MARZO 2008	PROCESAMIENTO DE DATOS Y OBTENCIÓN DE RESULTADOS

BIBLIOGRAFÍA:

1. **Mc McCully KS.** Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
2. **Welch G, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis.** *N Engl J Med* 1998;338:1042-1050.
3. **Olaiz- Fernández, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J.** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Publica, 2006.
4. [Hultberg B](#), [Agardh E](#), [Andersson A](#), [Brattström L](#), [Isaksson A](#), [Israelsson B](#), [Agardh CD](#). Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51(3): 277-82.
5. **Agardh CD, Agardh E, Andersson A, Hultberg B** Lack of association between plasma homocysteine levels and microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1994 Dec;54(8):637-41.
6. **Hultberg B, Agardh CD, Agardh E, Lovestam-Adrian M:** Poor metabolic control, early age at onset, and marginal folate deficiency are associated with increasing levels of plasma homocysteine in insulin-dependent diabetes mellitus. A five-year follow-up study. *Scand J Clin Lab Invest* 1997 Nov;57(7):595-600.
7. [Hofmann MA](#), [Kohl B](#), [Zumbach MS](#), [Borcea V](#), [Bierhaus A](#), [Henkels M](#), [Amiral J](#), [Fiehn W](#), [Ziegler R](#), [Wahl P](#), [Nawroth PP](#).

Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM.
[Diabetes Care. 1998;21\(5\):841-8.](#)

8. **Chico A, Perez A, Cordoba A, Arcelus R, Carreras G, de Leiva A, Gonzalez-Sastre F, Blanco-Vaca F.** Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* 1998 Jun;41(6):684-93.
9. **Wollesen F, Brattstrom L, Refsum H, Ueland P; Berglund L, Berne C:** Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *Kidney International* 1999 ; 55:1028-1035.
10. [Matteucci E](#), [Rossi L](#), [Mariani S](#), [Fagnani F](#), [Quilici S](#), [Cinapri V](#), [Giampietro O](#). Blood levels of total homocysteine in patients with type 1 diabetes (with no complications, diabetic nephropathy and/or retinopathy) and in their non-diabetic relatives. [Nutr Metab Cardiovasc Dis.](#) 2002;12(4):184-9.
11. **Lanfredini M, Fiorina P, Peca MG, Veronelli A, Mello A, Astorri E, Dall'Aglio P, Craveri A:** Fasting and post-methionine load homocyst(e)ine values are correlated with microalbuminuria and could contribute to worsening vascular damage in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Metabolism* 1998 Aug;47(8):915-21.

12. **Stabler SP, Estacio R, Jeffers BW, Cohen JA, Allen RH, Schrier RW:**
Total homocysteine is associated with nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1999 Sep;48(9):1096-101.
13. [Ozmen B](#), [Ozmen D](#), [Turqan N](#), [Habif S](#), [Mutaf I](#), [Bayindir O](#). Association between homocysteinemia and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. [Ann Clin Lab Sci](#). 2002;32(3):279-86.
14. [Friedman AN](#), [Hunsicker LG](#), [Selhub J](#), [Bostom AG](#); [Collaborative Study Group](#). Proteinuria as a predictor of total plasma homocysteine levels in type 2 diabetic nephropathy. [Diabetes Care](#). 2002; 25(11):2037-41.
15. [Looker HC](#), [Fagot-Campagna A](#), [Gunter EW](#), [Pfeiffer CM](#), [Narayan KM](#), [Knowler WC](#), [Hanson RL](#). Homocysteine as a risk factor for nephropathy and retinopathy in Type 2 diabetes. [Diabetologia](#). 2003;46(6):766-72.
16. **Jacobs RL, House JD, Brosnan ME, Brosnan JT: Effects of streptozotocin-induced diabetes and of insulin treatment on homocysteine metabolism in the rat.** *Diabetes* 1998 Dec;47(12):1967-70.
17. [Emoto M](#), [Kanda H](#), [Shoji T](#), [Kawagishi T](#), [Komatsu M](#), [Mori K](#), [Tahara H](#), [Ishimura E](#), [Inaba M](#), [Okuno Y](#), [Nishizawa Y](#). Impact of insulin resistance and nephropathy on homocysteine in type 2 diabetes. [Diabetes Care](#). 2001 Mar;24(3):533-8.
18. **Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans MP:**
Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2000; 23(12):1816-22.

19. [Sandhu JS](#), [Singh I](#), [Aggarwal SP](#), [Narang AP](#), [Sandhu P](#). Plasma homocysteine and insulin in diabetic nephropathy: relationship to body mass index. [Ren Fail](#). 2004;26(6):689-93.
20. **Pixa A, Pietzsch J, Julius U, Menschikowski M, Hanefeld M: Impaired glucose tolerance (IGT) is not associated with disturbed homocysteine metabolism.** *Amino Acids* 2000;18(3):289-98.
21. [Oishi K](#), [Nagake Y](#), [Yamasaki H](#), [Fukuda S](#), [Ichikawa H](#), [Ota K](#), [Makino H](#). The significance of serum homocysteine levels in diabetic patients on haemodialysis. [Nephrol Dial Transplant](#). 2000 Jun;15(6):851-5.
22. [Mazza A](#), [Bossone E](#), [Mazza F](#), [Distante A](#). Reduced serum homocysteine levels in type 2 diabetes. [Nutr Metab Cardiovasc Dis](#). 2005 Apr;15(2):118-24.
23. [Agardh E](#), [Hultberg B](#), [Agardh CD](#). **Severe retinopathy in type 1 diabetic patients is not related to the level of plasma homocysteine.** [Scand J Clin Lab Invest](#). 2000;60(3):169-74.
24. [Aso Y](#), [Yoshida N](#), [Okumura K](#), [Wakabayashi S](#), [Matsutomo R](#), [Takebayashi K](#), [Inukai T](#). **Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia.** [Clin Chim Acta](#). 2004 Oct;348(1-2):139-45.
25. [de Luis DA](#), [Fernandez N](#), [Arranz ML](#), [Aller R](#), [Izaola O](#), [Romero E](#). **Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2.** [J Diabetes Complications](#). 2005 Jan-Feb;19(1):42-6.

26. Bar-On H, Kidron M, Friedlander Y, Ben-Yehuda A, Selhub J, Rosenberg IH, Friedman G: Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia. *J Intern Med* 2000 Feb;247(2):287-94.
27. Okada E, Oida K, Tada H, Asazuma K, Eguchi K, Tohda G, Kosaka S, Takahashi S, Miyamori I: Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999 Mar;22(3):484-90.
28. Drzewoski J., Czupryniak L, et al: Total Plasma Homocysteine and Insulin Levels in Type 2 Diabetic Patients With Secondary Failure to Oral Agents. *Diabetes Care* 1999 Dec;22(12):2097-8 (letters).
29. Pavia C, Ferrer I, Valls C, Artuch R, Colome C, Vilaseca MA : Total homocysteine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000 Jan;23(1):84-87.
30. Munshi M, Stone A, Fink L, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients With non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. *Metabolism* 1996 Jan;45(1):133-135.
31. [Friedman AN](#), [Hunsicker LG](#), [Selhub J](#), [Bostom AG](#); [Collaborative Study Group](#). Total plasma homocysteine and arteriosclerotic outcomes in type 2 diabetes with nephropathy. [J Am Soc Nephrol](#). 2005 Nov;16(11):3397-402.
32. [Sun J](#), [Xu Y](#), [Zhu Y](#), [Lu H](#). Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for diabetic

- nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. [Diabetes Res Clin Pract.](#) 2004 Jun;64(3):185-90.
33. [Mtiraoui N](#), [Ezzidi I](#), [Chaieb M](#), [Marmouche H](#), [Aouni Z](#), [Chaieb A](#), [Mahjoub T](#), [Vaxillaire M](#), [Almawi WY](#). MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. [Diabetes Res Clin Pract.](#) 2007 Jan;75(1):99-106.
34. [Böger CA](#), [Stubanus M](#), [Haak T](#), [Götz AK](#), [Christ J](#), [Hoffmann U](#), [Riegger GA](#), [Krämer BK](#). Effect of MTHFR C677T genotype on survival in type 2 diabetes patients with end-stage diabetic nephropathy. [Nephrol Dial Transplant.](#) 2007 Jan;22(1):154-62.
35. [Mallamaci F](#), [Bonanno G](#), [Seminara G](#), [Rapisarda F](#), [Fatuzzo P](#), [Candela V](#), [Scudo P](#), [Spoto B](#), [Testa A](#), [Tripepi G](#), [Tech S](#), [Zoccali C](#). Hyperhomocysteinemia and arteriovenous fistula thrombosis in hemodialysis patients. [Am J Kidney Dis.](#) 2005 Apr;45(4):702-7.
36. Araki A, Sako Y, Ito H: Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamin treatment. *Atherosclerosis* 1993 Nov;103(2):149-57.
37. Aarsand AK, Carlsen : Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment. *J Intern Med* 1998 Aug;244(2):169-74.

38. Fonseca VA, Reynolds T, Fink LM, Baliga BS: hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular risk factors and effect of treatment with folic acid and pyridoxine. *Endocr Pract* 2000 Nov;6(6):435-441.
39. [Sánchez Alvarez JE](#), [Pérez Tamajón L](#), [Hernández D](#), [Alvarez González A](#), [Delgado P](#), [Lorenzo V](#). [Efficacy and safety of two vitamin supplement regimens on homocysteine levels in hemodialysis patients. Prospective, randomized clinical trial] [Nefrologia](#). 2005;25(3):288-96.
40. [Tessari P](#), [Coracina A](#), [Kiwanuka E](#), [Vedovato M](#), [Vettore M](#), [Valerio A](#), [Zaramella M](#), [Garibotto G](#). Effects of insulin on methionine and homocysteine kinetics in type 2 diabetes with nephropathy. [Diabetes](#). 2005 Oct; 54(10):2968-76.
41. Stehouwer CD, Gall MA, Hougaard P, Jakobs C, Parving HH: Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin-dependent diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney Int* 1999 Jan;55(1):308-14.
42. Chiarelli F, Pomilio M, Mohn A, Tumini S, Vanelli M, Morgese G, Spagnoli A, Verrotti A: Homocysteine levels during fasting and after methionine loading in adolescents with diabetic retinopathy and nephropathy. *J Pediatr* 2000 Sep;137(3):386-92.
43. Salardi S, Cacciari E, Sassi S, Grossi G, Mainetti B, Dalla Casa C, Pirazzoli P, Cicognani A, Gualandi S: Homocysteinemia, serum folate

and vitamin B12 in very young patients with diabetes mellitus type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000 Nov-Dec;13(9):1621-7.

44. **Robillon JF, Canivet B, Candito M, Sadoul JL, Jullien D, Morand P, Chambon P, Freychet P: Type 1 diabetes mellitus and homocyst(e)ine.** *Diabete Metab* 1994 Sep-Oct;20(5):494-6.
45. **Smulders YM, Rakic M, Slaats EH, Treskes M, Sijbrands EJ, Odekerken DA, Stehouwer CD, Silberbusch J: Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease.** *Diabetes Care* 1999 Jan;22(1):125-32.
46. **Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hiperhomocysteinemia is a risk factor for occlusive vascular disease.** *Ann Rev Nutr*1992; 12: 279-98.
47. **Woo KS, Chook P, Lolini YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS:** Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999 Dec;34(7):2002-6.
48. **Fonseca VA, Stone A, Munshi M, Baliga BS, Aljada A, Thusu K, Fink L, Dandona:** Oxidative stress in diabetic macrovascular disease: does homocysteine play a role?. *South Med J* 1997 Sep;90(9):903-6.
49. **Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, Greene DA, Negrin P, Santeusano F: A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy.** *Diabetes Care* 1997 May; 20 (5): 836-843.

