UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y NUTRICIÓN
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPUS LEÓN

"Asociación de los niveles de IL-8 con presencia y severidad de neuropatía diabética en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2"

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO CIRUJANO

PRESENTA:
MIGUEL ÁNGEL RÍOS TORRES

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. YENILEY RUIZ NOA

CO- DIRECTORA DE TESIS:
DRA. LORENA DE ROCIO IBARRA REYNOSO

SINODAL:
DRA. MONICA DEL CARMEN PRECIADO PUGA

LEÓN, GUANAJUATO **MARZO 2020**



DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y NUTRICIÓN

DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD

Tesis para obtener el título de:

Médico Cirujano

Título: Asociación de los niveles de IL-8 con presencia y severidad de neuropatía diabética en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2

Presenta: Miguel Ángel Ríos Torres

Directora de tesis: Dra. Yeniley Ruiz Noa

Codirectora de tesis: Lorena del Rocío Ibarra Reynoso

Sinodal: Mónica del Carmen Preciado Puga

León, Guanajuato **Marzo 2020**

Dedicatoria.

A mis padres a los que les debo todos mis logros.

Agradecimientos.

A mis padres, a los que les debo todo, sin ellos no estaría aquí y jamás me hubiera imaginado haber llegado tan lejos, soy el profesionista que soy gracias a su valor, a su esfuerzo y a su dedicación de criar a un pequeño hijo dentro de una familia, no perfecta, pero si llena de amor. Mi familia como mi sustento y los pilares de mi crecimiento profesional y como persona, gracias a mi padre cada mañana al levantarme siempre con una sonrisa y un café caliente para iniciar el día, siempre con esa fortaleza de hierro para madrugar cada mañana por llevar a su hijo a tiempo desde la preparatoria y toda la carrera, cada mañana que me levante en la mañana la figura de mi padre fue mi primer pensamiento al iniciar el día, muestra de tan buena huella que dejo en mí. A mi madre la mujer más hermosa y extraordinaria del mundo, me enseño el valor de la ciencia y de las matemáticas, para una mujer a la que la vida nunca fue fácil y jamás tuvo nada a su favor, las matemáticas donde la razón y la verdad eran inobjetables eran su refugio que por supuesto fue su gran herencia a su hijo, me enseño el poder del conocimiento, me enseñó a resistir, me enseñó a sobrepasar mis limites, a defenderme a ser un ser de bien y útil a mi familia y a mi país. A mis hermanos, mis dos grandes tesoros, mi admiración y amor infinito a ellos, algún día entenderán que todo lo que hago en esta vida es por ellos. A mi familia que me duren muchos años más.

A mis maestros, mis guías durante mi formación y mi ejemplo a seguir, todos de han formado parte importante de mi formación, sin sus enseñanzas y sus consejos estaría perdido, gracias a todos los que enfundaron en mi ese amor por la medicina, ese amor por la ciencia y la verdad, a la Dra. Rosalba García, gracias por ser mi primer acercamiento al maravilloso mundo de la investigación médica, gracias por tenerle esa paciencia y enorme compromiso por la enseñanza de un en ese entonces medicoblasto, mi admiración y respeto a usted, no solo formo un médico apasionado al ámbito científico, sino uno con la firme vocación de compartir su conocimiento y tiempo a la formación de nuevos investigadores y continuar con ese legado de tan bueno que me transmitió.

A mi directora de tesis la Dra Yeniley y a todo el equipo de ciencias médicas como la Dra Lorena, la Dra Betzabeth y el Dr Rubén por acogerme, por aceptarme a trabajar con ustedes en estos dos años durante mi primer varano de investigación y ahora en mi obtención de grado, me han enseñado lo fundamenta e importante que es la investigación, son excelentes maestros y han contribuido enormemente a mi formación.

A la jurisdicción 1, gracias por ser mi casa y adoptarme durante estos ya dos años, a todo su personal que formo parte de mi formación, a la Dra. Verónica Gamiño y la Dra. Erika Jiménez por su apertura y su disposición para con

nosotros los pasantes, grandes mujeres a las que me ha sido un gusto conocer, al personal de mi unidad de salud, a la ya licenciada en enfermería Ma Guadalupe Martínez, un enorme gusto poder trabajar con alguien tan entusiasta y trabajador como usted, mi servicio no hubiera sido tan bonito sin su alegría, sé qué cosas buenas vendrán para usted, a la enfermera Araceli Barrera es una gusto encontrarme con personal tan dedicado, llena de alegría saber que dejamos la unidad a su cargo, sé que estará en buenas manos, gracias infinitamente por recibirme y apoyarme durante todo el años, A la Sra Rosalinda Barrientos y la Sra Maria del Rosario Hernández, las extrañare infinitamente, alegraron cada una de mis mañanas durante este año, no se imaginan el enorme aprecio que les tengo a cada una, gracias por cuidar tanto de mí, dios tenga en mis oraciones a las cuatro siempre.

Índice.

Listado de tablas y figuras. ii

Resumen. iii

1. Antecedentes. 1

Diabetes mellitus tipo 2. 1

Fisiopatología de la diabetes. 1

Neuropatía diabética. 1

Cuadro clínico de la neuropatía diabética. 2

Diagnóstico de la neuropatía diabética. 3

Mecanismos moleculares de la diabetes y sus complicaciones. 4

IL-8 y su papel en la red inflamatoria de la diabetes. 4

Antecedentes del papel de IL-8 en la diabetes y sus complicaciones. 5

IL-8 en la neuropatía diabética. 6

2. Planteamiento del problema. 7

Justificación. 7

Hipótesis. 7

Objetivo General. 7

Objetivos específicos. 7

3. Metodología. 8

Pacientes. 8

Diagnóstico y clasificación de la Neuropatía Diabética. 8

Determinación de los niveles de IL-8 por ELISA. 8

Tipo de estudio. 9

Universo. 9

Criterios de inclusión. 9

Criterios de exclusión. 9

Aspectos éticos. 9

Operalización de variables. 10

Análisis estadístico. 10

4. Resultados. 11

5. Discusión. 15

6. Conclusión. 18

7. Bibliografía. 19

8. Anexos. 23

Listado de tablas y figuras.

- **Tabla 1.** Características clínicas y metabólicas de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, con y sin Polineuropatía distal simétrica crónica. (Página 11)
- **Tabla 2**. Análisis de correlación entre los niveles de IL-8 y las características clínicas y metabólicas de los pacientes en estudio. (Página 14)
- **Figura 1:** Comparación de los niveles de IL-8 en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con y sin Neuropatía. (Página 12)
- **Figura 2**: Comparación de los niveles de IL-8 entre pacientes con Neuropatía sensitiva motora y Neuropatía dolorosa. (Página 12)
- **Figura 3:** Comparación de los niveles de IL-8 con la severidad de la neuropatía en base a la escala NDS. (Página 13)

Resumen.

Introducción. La neuropatía diabética es la complicación neurológica más común en la diabetes, la polineuropatía distal simétrica crónica (PDSC) representa aproximadamente el 75% del total. Se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias contribuyen en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático. La Interleucina 8 (IL-8) se ha propuesto como uno de los principales marcadores de inflamación asociados a las complicaciones más comunes de la DM2.

Objetivo. Evaluar la asociación entre los niveles de IL-8 y la presencia y severidad de neuropatía en pacientes con DM2.

Materiales y Métodos. Se reclutaron 34 pacientes con diagnóstico de DM2 en una Unidad de Atención Primaria de Campuzano. Se recabó la edad, sexo, tiempo de diagnóstico, IMC, control glicémico y perfil de lípidos. Para el diagnóstico de neuropatía diabética se utilizó la Guía de Práctica Clínica del CENETEC 2017, se usaron las escalas validadas NSD y NSS para clasificar la severidad. Se extrajo suero a los pacientes con el cuál se realizó el inmunoensayo enzimático cuantitativo (ELISA) tipo sándwich para medir IL-8.

Resultados. En nuestro estudio, al comparar los niveles de IL-8 entre los pacientes con y sin neuropatía diabética, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (p=0.391). La comparación de los niveles de IL-8 según la severidad de la neuropatía, utilizando la escala NSD, no mostró diferencias estadísticamente significativas (p=0.546). Por su parte, el tiempo de diagnóstico de la DM2 se asoció con los niveles de IL-8 (r= 0.454, p= 0.007). Del mismo modo encontramos asociación positiva entre la severidad de la neuropatía (utilizando la escala NSD) con HbA1c (r= 0.456, p= 0.007); así como correlación negativa con los valores de triglicéridos (r= -0.452, p= 0.007).

Conclusiones. En el presente estudio los niveles séricos de IL-8 no se asociaron con la presencia y severidad de la neuroatía en pacientes con DM2.

1. Antecedentes.

Diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica compleja que se caracteriza por una condición de inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina y secundariamente hiperglucemia[1,2], en la actualidad se identifica como el trastorno endocrino más común[3]. A nivel mundial la prevalencia de DM2 representa entre el 85% al 95% de todas las formas de diabetes en los países desarrollados y un porcentaje más alto en los países en desarrollo[4]. México se encuentra en la lista de los 10 países con mayor número de personas que viven con diabetes. En los datos de la Encuesta Nacional de Salud en el año 2000, así como de las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición 2006 y 2012, muestran que la diabetes mellitus aumentó, de 5.8% en 2000, a 7.0% en 2006 y a 9.2% en 2012. Esta afección es un grave problema de salud pública debido a la necesidad de atención de por vida, muerte prematura y el hecho de que sigue siendo incurable[3]. Esta enfermedad es multifactorial, tiene una importante predisposición genética además de factores ambientales como la edad, el sobrepeso u obesidad y la falta de actividad física[5].

Fisiopatología de la diabetes.

La fisiopatología de la DM2 se caracteriza por una resistencia progresiva a la insulina, donde los tejidos diana no responden a esta hormona, lo que determina la hiperinsulinemia de la enfermedad[3]. Durante el desarrollo de la enfermedad, intervienen varios mecanismos la mayoría de los cambios se producen en el tejido adiposo, las células β del islote pancreático, el hígado y los niveles de citocinas circulantes que conducen a la apoptosis y la fibrosis tisular[6, 7]. Por su parte la inflamación presente se caracteriza por la activación de los monocitos la cual produce el aumento del nivel de citocinas y marcadores inflamatorios que conducen a complicaciones. Entre las complicaciones a largo plazo, se incluyen complicaciones micro y macrovasculares, como la retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica, que finalmente disminución de la calidad de vida y aumento de la mortalidad[7, 8].

Neuropatía diabética.

La neuropatía diabética es la manifestación neurológica más común en la diabetes[5,9] representa un grupo heterogéneo de afecciones en diferentes partes del sistema nervioso y presenta diversas manifestaciones clínicas[3]. Los

principales factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación incluyen la duración de la diabetes, la hiperglucemia y la edad, seguido de la coexistencia de hipertensión, dislipidemia y obesidad[9]. La más común entre las neuropatías diabéticas es la polineuropatía distal simétrica crónica (PDSC), que representa aproximadamente el 75%[3, 10, 11] y puede estar presente en al menos 10% a 15% de los pacientes recién diagnosticados, con tasas que aumentan al 50% después de 10 años de duración de la enfermedad[5, 12].

La PSDC se define en la práctica clínica como la presencia de síntomas y / o signos de disfunción del nervio periférico en personas con diabetes después de la exclusión de otras causas[3]. La comprensión de los mecanismos moleculares que causan la patología es incompleta[7]. Los estudios experimentales sugieren una patogénesis multifactorial[3,10], los diferentes mecanismos involucrados en las diferentes sensaciones de dolor aún no se conocen bien, pero existe una amplia evidencia de que las descargas anormales de las neuronas somatosensoriales enfermas son responsables[13]. La hiperglucemia crónica parece jugar un papel clave ya que induce desregulación iónica e hipoxia en las neuronas periféricas[11], el estrés oxidativo e inflamatorio en el contexto de la disfunción metabólica puede dañar las células nerviosas[3] particularmente a nivel de nociceptores[11], posiblemente provocado por anormalidades vasculares y microangiopatía asociada en el nervio, que induce daño a nivel nervioso[5].

Cuadro clínico de la neuropatía diabética.

Clínicamente la PDSC es típicamente una neuropatía predominante sensorial lentamente progresiva. Los síntomas pueden incluir síntomas "negativos", como disminución sensación y entumecimiento, o síntomas "positivos" como punzadas, ardor o dolor[13]. Los pacientes experimentan inicialmente una pérdida sensorial en los dedos y los pies que resultan de una disfunción de las fibras nerviosas dependiente de la longitud[5, 12, 14]. Las fibras pequeñas mielinizadas y no mielinizadas transmiten sensaciones de tacto ligero, dolor y temperatura, se caracteriza por ardor superficial, dolor profundo, dolor punzante en los dedos de los pies, hormigueo, entumecimiento y comúnmente informan que sus pies están persistentemente fríos, mientras que las fibras grandes son responsables de la sensación vibratoria y del sentido de la posición articular[13].

El dolor neuropático característicamente se refiere como sensación ardiente, que lanciniza, hormiguea o dispara (como una descarga eléctrica); ocurre con parestesias o se presenta en diferentes combinaciones; y es típicamente peor por la noche, puede ir acompañado de una respuesta exagerada a los estímulos dolorosos (hiperalgesia) y al dolor provocado por el contacto, por ejemplo, con calcetines, zapatos y ropa de cama (alodinia)[10, 12, 15]. Hasta el 50% de las neuropatías periféricas diabéticas pueden ser asintomáticas. Por lo cual, si no

se reconoce o se implementa el cuidado preventivo de los pies, los pacientes corren el riesgo de sufrir lesiones en los pies insensibles Por lo cual la detección de síntomas y signos de neuropatía diabética es crítica en la práctica clínica, ya que puede detectar las etapas más tempranas de la neuropatía, lo que permite una intervención temprana[12] y prevención del desarrollo de complicaciones más severas como la neuroartropatía de Charcot[12]. Estas complicaciones tardías aumentan el riesgo de amputación y los costos económicos; además son predictores de mortalidad ya que contribuyen de manera importante al riesgo de fracturas, inestabilidad, lesiones menores recurrentes y un mayor riesgo de caídas[12,16].

Diagnóstico de la neuropatía diabética.

Todos los pacientes con DM2 deben ser evaluados anualmente para detectar PSDC, los síntomas tempranos más comunes dolor y disestesias pueden ser el síntoma que incita a los pacientes a buscar atención médica y está presente en hasta el 25% de pacientes[15]. Dentro de la PSDC se han descrito subcategorías entre las que encontramos como la neuropatía periférica sensitivo-motora la prevalente, y la neuropatía periférica dolorosa que representes hasta el 26% de la PSDC[15,16], se ha reportado que hasta un tercio de los pacientes con neuropatía sensitivo-motora desarrollara neuropatía dolorosa, lo cual genera un impacto negativo en la calidad de vida del paciente[15].

El diagnóstico de PSDC es principalmente clínico, una combinación de sintomatología típica y pérdida sensorial distal simétrica o signos típicos en ausencia de síntomas en un paciente con diabetes es altamente sugestiva sin necesidad de otra evaluación. Sin embargo, hasta la mitad de los pacientes pueden ser asintomáticos, en estos solo se puede hacer un diagnóstico mediante un examen físico, en el cual se emplean pruebas diagnósticas como biodensitometría periférica, uso de monofilamento de 10 g y ausencia de signos reflejos del tobillo[5,15].

El tamizaje de la PDSC inicia con la historia clínica, factores de riesgo, evaluación de los signos neuropáticos positivos y negativos (anormalidades sensitivas, dolor, calambres, adormecimiento) y determinar la intensidad, su localización y desencadenantes. Una Inspección física y examen clínico (color de la piel, cambios tróficos, deformidades del pie, ulceras, lesiones y temperatura de la extremidad). Así como una inspección neurológica que incluye la exploración del reflejo Aquileo, percepción de la vibración (diapasón de 128 Hz), evaluación de la sensibilidad de presión con un monofilamento de 10 g. Los síntomas subjetivos deben ser evaluados mediante el NeuropathySymtom Score (NDS), mientras que la severidad del déficit sensitivo se evalúa mediante el NeuropathyDisability Score (NDS). Los criterios mínimos para el diagnóstico son

Déficit moderado (NDS 6 a 8 puntos con o sin síntomas o un déficit neuropático leve 3 a 5 puntos con síntomas moderados (NSS 5 a 6 puntos)[5].

Mecanismos moleculares de la diabetes y sus complicaciones.

La información sobre los mecanismos primarios que conducen a la DM2 y sus complicaciones, como la PSDC, es aún limitada debido a la compleja naturaleza multifactorial de los fenómenos subyacentes[17]. Sin embargo, se han propuesto diferentes moléculas inflamatorias, incluidas las citocinas proinflamatorias, como factores críticos en el desarrollo de la DM2 y sus complicaciones[18]. En el tejido adiposo, las células y moléculas inmunitarias (monocitos, la proteína quimio atrayente 1 (MCP1), el inhibidor del activador del plasminógeno, citocinas como IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12), experimentan diferentes anomalías[19].

Los procesos inflamatorios contribuyen a la glucotoxicidad, lipotoxicidad y estrés oxidativo durante el desarrollo de la enfermedad. Las concentraciones sistémicas elevadas de citocinas inflamatorias y la regulación a la baja de la adiponectina, con función inmunoreguladora, conducen a inflamación subclínica crónica que se asocia frecuentemente con el desarrollo de resistencia a la insulina, disfunción de las células β del islote pancreático y finalmente, a la enfermedad[1,17].

IL-8 y su papel en la red inflamatoria de la diabetes.

Dentro de la red inflamatoria que subyace a la diabetes, se ha estudiado a la Interleucina 8 (IL-8), quién se propone como uno de los principales marcadores de inflamación asociados a las complicaciones más comunes de la DM2. Es un polipéptido proinflamatorio que pertenece a la superfamilia de quimiocinas, proteínas pequeñas (8-12 kDa)[1, 20, 21]. El gen IL-8 codifica para un producto de traducción de 99 aminoácidos[22]. IL-8 se caracteriza por la presencia de dos residuos de cisteína separados por un aminoácido intermedio en las tres primeras posiciones[1, 20, 21, 23]. La expresión de IL-8 está principalmente regulada por el factor nuclear-nkB, se ha demostrado que la expresión de IL-8 está regulada por una serie de estímulos diferentes que incluyen señales inflamatorias, estrés químico y ambiental y hormonas esteroideas[24].

Esta citocina es secretada por varios tipos de células, incluidos neutrófilos, adipocitos, monocitos/macrófagos, linfocitos T, células endoteliales y epidérmicas[1, 20, 23, 24, 25]. IL-8 se le ha denominado proteína activadora de neutrófilos 1 (NAP-1), ya que estimula la liberación de gránulos en estas células. Al igual que muchos otros quimioatrayentes, induce la reorganización del citoesqueleto, los cambios en los niveles intracelulares de $Ca2^{+}$, la activación de

integrinas, la exocitosis de proteínas granulares[22]. Particularmente, la IL-8 potencia la inflamación y estimula la angiogénesis[20], tiene efectos hemoatrayentes y mitogénicos en las células T, las células del músculo liso vascular, las células endoteliales vasculares y los monocitos[1].

Los efectos biológicos de la IL-8 están mediados por la unión a dos receptores acoplados a proteínas G de la superficie celular, denominados CXCR1 y CXCR2[17, 20, 26]. CXCR1 está dirigido por CXCL8 y la proteína quimiotáctica de granulocitos2 (GCP-2) solamente, mientras que CXCR2 está dirigido por CXCL8 y varios otros ligandos[21]. Estos receptores comparten una considerable similitud estructural, lo que sugiere que estos genes surgieron a través de la duplicación de genes[24] con las únicas diferencias importantes en la región N-terminal extracelular implicada en la unión del ligando, lo que explica su especificidad para sus ligandos particulares[21]. Las señales se transmiten a través de la membrana exponiendo los epítopos en los bucles intracelulares y la cola carboxi-terminal del receptor que promueve el acoplamiento a las proteínas G heterotriméricas funcionales[24].

Antecedentes del papel de IL-8 en la diabetes y sus complicaciones.

Diversos estudios han evidenciado el comportamiento de IL-8 en pacientes con DM2, en los estudios realizados por Cimini AF et al y por Weiyi Cai et al que evaluó la expresión de IL-8 y otras citocinas proinflamatorias se encontró que los pacientes con DM2 tenían niveles séricos de IL-8 significativamente más altos que los sujetos no diabéticos[1,4]. En un estudio realizado por Nuñez-Lopez et al se evaluaron los niveles relativos de citocinas circulantes durante el desarrollo de la diabetes, se midieron los niveles séricos en pacientes con prediabetes, en pacientes diabéticos y se comparó con controles sanos. Reportaron que los niveles de IL-8 aumentaron significativamente en pacientes con prediabetes, en comparación con los controles sanos, y se mantuvieron significativamente elevados en los sujetos con DM2, además IL-8 se asoció significativamente con factores de riesgo cardiometabólico como LDL y triglicéridos. Por lo cual los cambios tempranos en los niveles de IL8 tienen potencial como biomarcador del desarrollo de la enfermedad[17].

En cuanto a estudios que determinen la asociación de las complicaciones de la enfermedad con IL-8, diversos autores reportaron producción elevada de IL-8 en el plasma de retina y fluidos vítreos de pacientes con retinopatía diabética proliferativa[20,23, 27, 28], mientras que Feng S et al reportó que los niveles de IL-8 eran más altos en el humor vitreo de pacientes con retinopatía diabética y estos aumentaban conforme la evolución de la enfermedad, por lo cual puede contribuir a impulsar la progresión de la retinopatía diabética[29]. En el estudio

realizado por Longo P et al. en pacientes diabéticos con complicaciones gingivales reportaron niveles altos de IL-8 en comparación con sujetos sanos[3].

Se ha reportado un aumento de la excreción urinaria de IL8 en pacientes con Nefropatía diabética asociada con daño renal inflamatorio[18]. Tashiro K et al reportó que los niveles medios de IL-8 urinaria en todos los pacientes con nefropatía diabética también fueron más altos que en adultos sanos, mientras que Liu SY et al reportó niveles séricos más alto en pacientes con nefropatía diabética con formo evolucionaba la enfermedad. Estos hallazgos demuestran que IL-8 está involucrada en la patogénesis y progresión de complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo 2, tales como la neuropatía[30].

IL-8 en la neuropatía diabética.

En el dolor neuropático se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias también contribuyen a su desarrollo y mantenimiento, así como a la patología del nervio periférico inducida por la lesión[8]. Estos hallazgos sugieren que esta citocina puede interferir en diferentes fases y actividades de la enfermedad y sus complicaciones[31].

Los antecedentes antes expuestos muestran que los niveles de IL-8 pueden servir como biomarcadores tempranos de la enfermedad y de sus complicaciones y de tal forma proporcionar información sobre los mecanismos patogénicos respectivos. En la actualidad, no existen estudios que correlacionen los niveles de IL-8 con la presencia y severidad de la neuropatía diabética.

2. Planteamiento del problema.

¿Existe relación entre los niveles de IL-8 y la presencia y severidad de la neuropatía diabética?

Justificación.

La DM2, así como sus comorbilidades tienen un alto impacto en la calidad de vida del paciente, entre ellas la neuropatía diabética es una complicación de difícil diagnóstico debido a que es intrínsecamente clínico y de exclusión, por lo que marcadores como IL-8 podrían ayudar en el diagnóstico y la determinación del estadio clínico de la neuropatía diabética.

Hipótesis.

Los niveles de IL-8 se asocian con la presencia y severidad de neuropatía en pacientes con DM2.

Objetivo General.

Evaluar la asociación entre los niveles de IL-8 y la presencia y severidad de neuropatía en pacientes con DM2.

Objetivos específicos.

En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, con y sin neuropatía:

- Clasificar a los pacientes según la presencia y severidad de la neuropatía diabética.
- Determinar parámetros metabólicos como glucosa, HbA1c y perfil de lípidos.
- Cuantificar los niveles séricos de IL-8 por ELISA.
- Evaluar la correlación entre los niveles séricos de IL-8 y los parámetros metabólicos de los pacientes (glucosa, HbA1c, perfil de lípidos).
- Evaluar la asociación entre los niveles séricos de IL-8 y la presencia y severidad de neuropatía diabética.

3. Metodología.

Pacientes.

Se reclutaron pacientes con diagnóstico de DM2 en la Unidad de atención primaria a la Salud de Campuzano, Guanajuato perteneciente a la Jurisdicción I del Instituto de Salud del Estado de Guanajuato. A cada paciente se le explicó las bases del estudio y al aceptar se firmó el consentimiento informado de participación (Anexo 1). Se recabó información epidemiológica básica de cada paciente como nombre, edad, sexo, tiempo de diagnóstico, IMC, así como información de su control glicémico con glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada (HbA1c), y perfil lipídico (Colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos) de su expediente clínico.

Diagnóstico y clasificación de la Neuropatía Diabética.

El diagnostico de Neuropatía Diabética se realizó mediante el algoritmo que marca la Guía de Práctica Clínica: “Diagnóstico y tratamiento de la Neuropatía Diabética. Evidencias y recomendaciones. CENETEC 2017”. Se realizó un historial clínico, anamnesis y examen físico dirigido a localizar factores de riesgo, Los síntomas subjetivos se evaluaron mediante el Neuropathy Symtom Score (NSS), de ser positivo se integró como diagnóstico de PSDC dolorosa. Para el tamizaje de PSDC sensitivo-motora se realizó la exploración del reflejo Aquileo, percepción de la vibración con un diapasón de 128 Hrz, así como evaluación de la sensibilidad a la presión con un monofilamento de 10 g; se usó el Neuropathy Disability Score (NDS) para valorar la severidad del déficit sensitivo. El diagnóstico de PSDC sensitivo-motora se establece a partir de NDS de 6 a 8 puntos sin síntomas o un NDS de 3 a 5 puntos con un NSS de 5 a 6 puntos.

Determinación de los niveles de IL-8 por ELISA.

Se tomó una muestra de sangre periférica de cada paciente en un tubo de ensayo, se centrifugó cada muestra durante 30 min a 1000 revoluciones por minuto, una vez obtenido el suero se almacenó a -80 °C, hasta su uso. Se realizó un inmunoensayo enzimático cuantitativo (ELISA) tipo sándwich para medir IL-8. Se utilizó una microplaca revestida por el anticuerpo monoclonal específico para IL-8 humano. Se pipetearon en cada pocillo las muestras de suero, inmovilizando cualquier molécula de IL-8 presente, después se realizaron lavados para eliminar las partículas no unidas. Se añadió un anticuerpo policlonal ligado a una enzima específica, se realizó un segundo lavado para eliminar cualquier reactivo anticuerpo-enzima no unido. Se añadió una solución de sustrato para pigmentar los pocillos, donde el color se desarrolló en proporción a la cantidad de IL-8 y posteriormente se leyó la absorbancia de cada muestra.

El valor mínimo detectable por el ensayo fue 1.5pg/mL con un coeficiente de variación de 3.5.

Tipo de estudio.

Transversal comparativo.

Universo.

Pacientes atendidos en la unidad UMAPS Campuzano en el período de mayo-junio 2019.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de DM tipo 2.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que tengan alguna enfermedad inmunológica/inflamatoria concomitante.

Aspectos éticos.

Este estudio cumple con los principios éticos para la investigación en salud, según la declaración de Helsinki de 2013 y el Reglamento de la Ley General en Materia de Salud Pública en materia de investigación para la Salud a toda paciente se le dio a firmar un consentimiento informado para la autorización de su participación en el estudio (anexo 1), además donde se incluye el uso datos personales generales estadísticos, dichos datos se mantuvieron en absoluta confidencialidad y no se usaron para los resultados del estudio en apego a la Ley de protección de datos personales del estado de Guanajuato.

Operalización de variables.

Variable	Descripción
Edad	Variable cuantitativa continúa expresada en años
Sexo	Variable cualitativa dicotómica expresada en masculino o femenino
Tiempo de diagnóstico	Variable cuantitativa continúa expresada en años
Glucosa en ayuno	Variable cuantitativa discreta expresada en mg/dL
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	Variable cuantitativa discreta expresada en porcentaje (%)
Colesterol total	Variable cuantitativa continúa expresada en mg/Dl
Colesterol HDL	Variable cuantitativa continúa expresada en mg/Dl
Colesterol LDL	Variable cuantitativa continúa expresada en mg/dL
Triglicéridos	Variable cuantitativa continúa expresada en mg/Dl
Neuropatjy Symtom Score (NSS)	Escala que va de 3 a 10 puntos, representa de 3 a 4 puntos síntomas menores, de 5 a 6 puntos síntomas moderados y de 7 a 10 puntos síntomas severos.
Neuropatjy Symtom Score (NSS)	Escala que va de 3 a 10 puntos, representa de 3 a 5 puntos déficit leve, de 6 a 8 puntos déficit moderado y de 9 a 10 puntos déficit severo.
Interleucina 8 (IL-8)	Variable cuantitativa discreta expresada en pg/mL

Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se realizó Kolmorogov-Smirnov para determinar la normalidad de los datos. Los datos se expresaron como media ± desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos, según correspondió. Las comparaciones de los niveles séricos de IL-8 entre los pacientes control y con neuropatía se realizó mediante una t de Student no pareada, de la misma forma se realizó la comparación entre los pacientes con neuropatía sensitivo-motora y dolorosa y la comparación entre los grados de severidad según las escalas NDS y NSS. Para analizar las correlaciones entre IL-8, la presencia de neuropatía, su presentación clínica y las escalas de severidad con los distintos parámetros metabólicos, se realizó un coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, de acuerdo a la normalidad de los datos. Se tomaron como significativos valores de p menores a 0.05.

4. Resultados.

En nuestro estudio se incluyeron un total de 34 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 31 fueron mujeres (91.18%) y 3 hombres (8.82%). Al comparar entre pacientes sin neuropatía y con neuropatía, encontramos diferencia significativa entres los niveles de colesterol LDL, sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad, el IMC, el tiempo de diagnóstico, la glucosa en ayuno, la hemoglobina glucosilada y el perfil de lípidos. (Tabla 1)

Tabla 1. Características clínicas y metabólicas de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, con y sin Polineuropatía distal simétrica crónica.

Característica	**Pacientes sin PDSC (17)**	**Pacientes con PDSC (17)**	***P***
Edad (años)	55.06 ± 13.45	61.19 ± 10.44	0.151
IMC (Kg/m^2)	29.77 ± 4.04	29.49 ± 5.81	0.868
Tiempo de diagnóstico (años)	5.94 ± 6.29	4.63 ± 5.06	0.509
Glucosa en ayuno (mg/dL)	132.05 ± 28.49	151.58 ± 60.59	0.231
HbA1c (%)	6.28 ± 1.03	7.31 ± 2.39	0.106
Triglicéridos (mg/dL)	202.33 ± 55.04	191.06 ± 48.38	0.533
Colesterol total (mg/dL)	135.50 ± 48.53	129.81 ± 39.57	0.862
Colesterol HDL mg/dL)	29.22 ± 12.05	30.94 ± 12.84	0.691
Colesterol LDL (mg/dL)	236.44 ± 77.74	172.88 ± 64.57	0.015

Los datos se muestran como medias ± desviación estándar. Para las comparaciones se usó t de Student, considerando un valor de p < 0.05 como significativo. IMC: índice de masa corporal, HBA1c: hemoglobina glucosilada, HDL: lipoproteína de alta densidad (del inglés High densitylipoproteins) LDL: Lipoproteina de baja densidad (del inglés Low density<lipoproteins).

Al comparar los niveles de IL-8 entre los pacientes con diabetes sin neuropatía y con neuropatía no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (*p*=0.3907) (Figura 1).

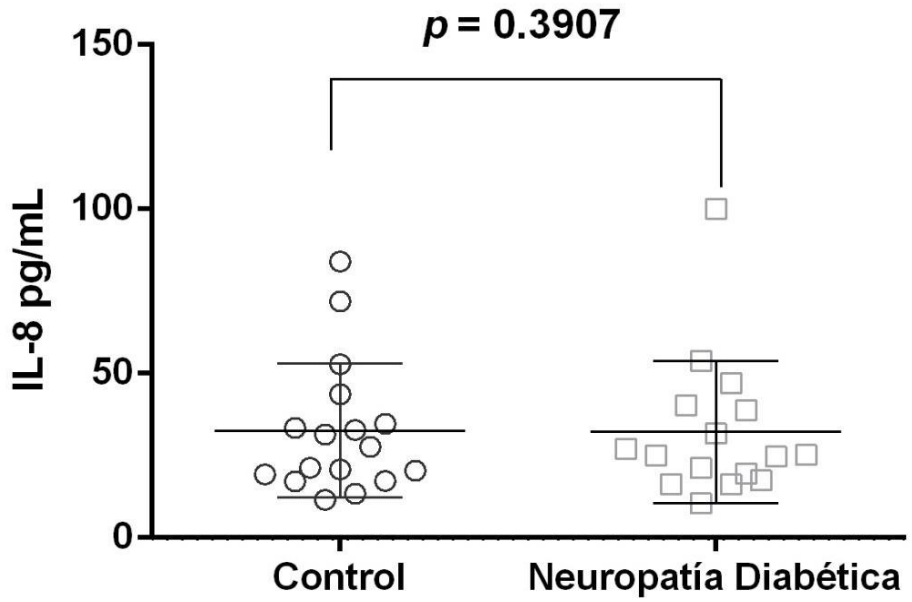


Figura 1: Comparación de los niveles de IL-8 en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con y sin Neuropatía. Para las comparaciones se usó t de Student, considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Además, se compararon los niveles séricos de IL-8, de acuerdo con el subtipo de neuropatía según su presentación clínica en sensitivo-motora o dolorosa. Estos resultados no muestran diferencias significativas (p=0.1870) (Figura 2).

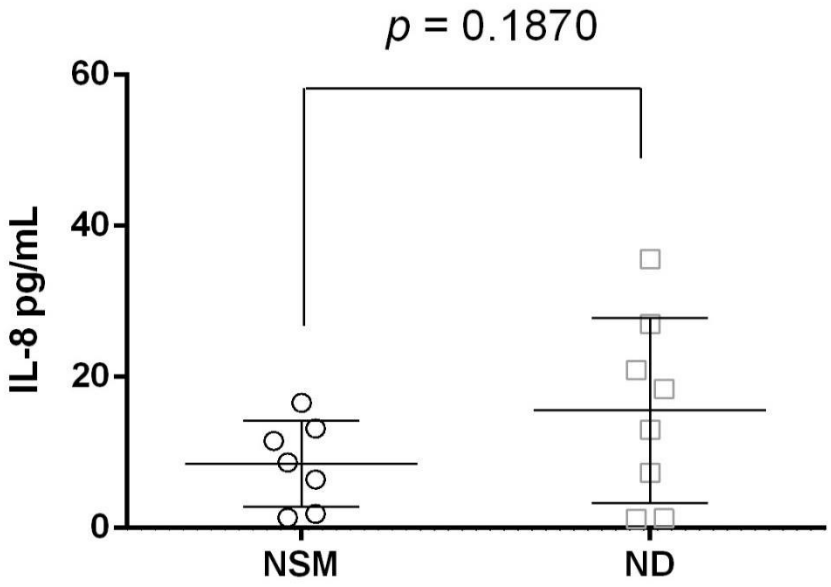


Figura 2: Comparación de los niveles de IL-8 entre pacientes con Neuropatía sensitiva motora y Neuropatía dolorosa. Para las comparaciones se usó t de Student, considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Al comparar los niveles de IL-8 según la severidad de la neuropatía clasificados según la escala NDS en las categorías de discapacidad leve y discapacidad moderada-severa no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (*p*=0.5463) (Figura 3). En nuestro estudio ningún paciente tuvo un resultado diferente a moderado en la escala NSS por lo cual no se realizó ninguna comparación para esta escala.

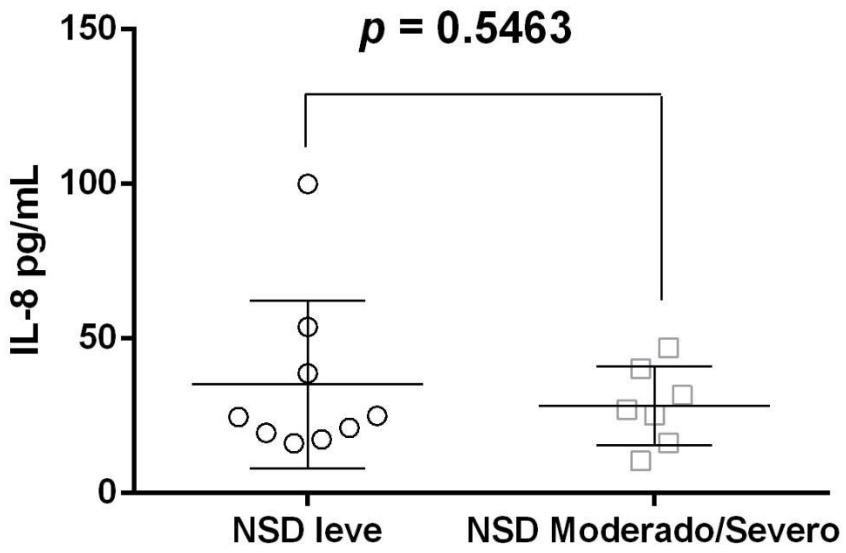


Figura 3: Comparación de los niveles de IL-8 con la severidad de la neuropatía en base a la escala NDS. Para las comparaciones se usó t de Student, considerando un valor de p < 0.05 como significativo. Neuropathy Disability Score (NDS).

Seguidamente evaluamos las posibles correlaciones entre las características clínicas, metabólicas y el tratamiento de los pacientes con respecto a los niveles séricos de IL-8 (Tabla 2). Encontramos correlación positiva entre el tiempo de diagnóstico con los niveles de IL-8 (r= 0.454, p= 0.007). Del mismo modo encontramos correlación positiva entre la severidad de la neuropatía (utilizando la escala NSD) y la HbA1c (r= 0.456, p= 0.007); así como correlación negativa, escala NSD y el valor de triglicéridos (r= -0.452, p= 0.007). Nuestros datos no muestran otras correlaciones significativas (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis de correlación entre los niveles de IL-8 y las características clínicas y metabólicas de los pacientes en estudio.

Característica	IL8	PSDC	Presentación clínica	NDS	NSS
Tiempo de Diagnóstico					
r	0.482	-0.117	-0.132	-0.047	-0.098
p	0.004	0.509	0.456	0.794	0.580
Glucosa en ayuno					
r	0.107	0.211	0.095	0.387	0.076
p	0.547	0.231	0.595	0.024	0.667
HbA1c					
r	0.057	0.282	0.232	0.456	0.244
p	0.747	0.106	0.186	0.007	0.165
Colesterol Total					
r	0.188	-0.111	-0.111	-0.125	0.063
p	0.288	0.533	0.533	0.481	0.723
Colesterol LDL					
r	0.117	0.031	-0.031	0.006	0.036
p	0.510	0.862	0.862	0.974	0.838
Colesterol HDL					
r	0.003	0.071	0.004	-0.017	-0.118
p	0.988	0.691	0.983	0.923	0.508
Triglicéridos					
r	0.166	-0.414	-0.409	-0.452	-0.370
p	0.348	0.015	0.016	0.007	0.031

Los datos se muestran cómo (r) coeficiente de correlación de Pearson y (p) significancia estadística considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo. HBA1c: hemoglobina glucosilada, HDL: lipoproteína de alta densidad (del inglés High densitylipoproteins), LDL: Lipoproteina de baja densidad (del Inglés Low density lipoproteins), NSS: Neuropaty Symtom Score, NDS: Neuropathy Disability Score.

5. Discusión.

En el presente estudio analizamos la correlación entre los niveles séricos de IL-8 con el diagnóstico de polineuropatía distal simétrica crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En nuestros resultados, la prevalencia de PDSC fue del 50%, lo cual concuerda con lo reportado en la bibliografía, que nos habla de al menos 10% a 15% al momento del diagnóstico y hasta del 50% después de 10 años de duración de la enfermedad[5, 12]; sin embargo, el promedio de tiempo de evolución de la enfermedad en nuestra población fue de 4.63±5.06 años, esta dispersión se podría explicar debido a que el tiempo de evolución varía desde 1 año de diagnóstico hasta 27 años de evolución. En la presentación clínica de la neuropatía encontramos una mayor prevalencia de neuropatía sensitivo-motora con el 52.94% que de neuropatía dolorosa con el 47.06%, al compararlo encontramos que en nuestra población la presencia de neuropatía dolorosa es mayor que lo reportado en la bibliografía que es alrededor del 26%[15,16].

En nuestra población no encontramos diferencia significativa entre el diagnóstico de PDSC y los niveles séricos de IL-8. Lo que indicaría que la presencia o los niveles de esta interleucina no tiene un papel clave en patogenia de este tipo específico de complicación, a diferencia de otras complicaciones microvasculares como lo han reportado diversos estudios, como la nefropatía diabética donde se ha reportado aumento de los niveles de IL-8 tanto séricos como urinarios, así como un incremento según la evolución de esta complicación[18, 30, 32, 33], así como en retinopatía diabética donde se ha demostrado una producción elevada de IL-8 en el plasma de retina y fluidos vítreos[20, 23, 27, 28, 29].

En cuanto al dolor neuropático no relacionado con DM2 se han demostrado que las citocinas proinflamatorias también contribuyen al desarrollo y mantenimiento del dolor[8]. Estos hallazgos sugieren que esta citocina puede interferir en diferentes fases y actividades de la enfermedad y sus complicaciones[31]. Por lo cual los niveles de IL-8 se han propuestos como biomarcadores tempranos de las complicaciones; sin embargo, en nuestra población no encontramos una correlación entre los niveles de IL-8 y la severidad del dolor neuropático y su discapacidad. Por lo cual podemos inferir que IL-8 no forma parte de la fisiopatología de la neuropatía diabética, más si de otras complicaciones de la DM2. Aun así, no descartamos que otras citosinas intervengan en la patogénesis de la polineuropatía distal simétrica u otras neuropatías diabéticas.

Diversos estudios dan evidencia del comportamiento de IL-8 conforme a la evolución de la DM2, en donde se muestra que los niveles de IL-8 son significativamente más elevados conforme evoluciona la enfermedad[17, 24, 29], lo

que la propone como marcador de la enfermedad así como probablemente de sus complicaciones, en nuestros resultados mostraron una asociación positiva entre los niveles de IL-8 y el tiempo de diagnóstico, lo que confirma a IL-8 como marcador de la presencia y evolución de la DM2. La duración de la diabetes es un factor de riesgo importante y bien reconocido la asociación entre la evolución de la PDSC con el tiempo de evolución de la DM2 y es independiente de la edad del paciente[9]; sin embargo, en nuestro caso no encontramos esta relación entre la presencia de PDSC y la evolución de la enfermedad.

La dislipidemia es un factor de riesgo adicional y puede tener un fuerte impacto en el desarrollo de la PDSC debido a su contribución al estrés oxidativo en las neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal y la disfunción endotelial, se ha observado una correlación entre la pérdida de densidad de fibra mielinizada y la hipertrigliceridemia, independientemente de la duración de la enfermedad, la edad, el control de la diabetes, u otras variables lo que sugiere una influencia importante de los triglicéridos elevados en la progresión de la neuropatía[9]. Según algunos estudios se ha demostrado que se correlaciona con el colesterol alto y triglicéridos en pacientes con PDSC leve a moderada y encontraron esa reducción de la densidad de fibras mielinizadas del nervio[9, 14].

Se ha reportado que tanto los niveles de IL-8 como los niveles séricos de lípidos se han asociado como factores de riesgo cardiometabólico[32]. En el estudio realizado por Nuñez-Lopez Y et al en pacientes diabéticos encontró una asociación significativa entre los niveles de IL-8 con factores de riesgo cardiometabólico como LDL y triglicéridos [17], mientras que en nuestro estudio no encontramos ninguna correlación entre los niveles de IL-8 comparado con el perfil de lípidos de nuestros pacientes. Nuestros resultados muestran relación entre los niveles de triglicéridos y la severidad de la neuropatía, lo que concuerda con lo reportado en la bibliografía que plantea a la dislipidemia como un factor adicional que contribuye al desarrollo y severidad de la PDSC[9, 14].

Por otro lado, diversos estudios no han demostrado una asociación entre LDL o HDL y la neuropatía, pero si con la presencia de obesidad[10]. En nuestra población no encontramos esta asociación de la presencia de neuropatía con en IMC, colesterol total, HDL, por otro lado, encontramos una diferencia significativa entre los niveles de colesterol LDL con respecto a la presencia de neuropatía siendo estos niveles más bajos en pacientes con PDSC, por lo que la presencia de LDL parece comportarse como un factor protector en nuestra población, sin embargo, la evidencia sigue siendo mixta respecto a estas variantes y no se ha reportado este comportamiento de LDL[10].

En la neuropatía diabética uno de los principales objetivos de tratamiento es el control glicémico[12,15] ya que se ha reportado que existe una relación estrecha entre el grado de descontrol como factor de daño neuronal y la severidad de los

síntomas, lo cual explica que en nuestro estudio encontremos una relación positiva entre la severidad de la neuropatía y el porcentaje de hemoglobina glucosilada, evidenciado ya que los pacientes con mayor descontrol fueron más propensos a presentar síntomas mientras que los paciente con mejor control tuvieron menor prevalencia de sintomatología, sin embargo algunos autores no relacionan el grado de control glicémico con la presencia o severidad de la neuropatía ya que se ha reportado sintomatología sin descontrol glicémico[9, 10].

6. Conclusión.

En el presente estudio los niveles séricos de IL-8 no se asociaron con la presencia y severidad de la neuropatía en pacientes con DM2, lo cual nos indica que IL-8 no tiene un papel importante en la patogénesis de dicha complicación, su presentación clínica, evolución o severidad.

7. Bibliografía.

1. Cimini FA, Barchetta I, Porzia A, Mainiero F, Costantino C, Bertoccini L, Ceccarelli V, Morini S, Baroni MG, Lenzi A, Cavallo MG.Circulating IL-8 levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with worse inflammatory and cardiometabolic profile. ActaDiabetol. 2017;54(10):961-967.

2. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Sinha P, Singh K. Increased expression of TLR9 associated with pro-inflammatory S100A8 and IL-8 in diabetic wounds could lead to unresolved inflammation in type 2 diabetes mellitus (T2DM) cases with impaired wound healing. J Diabetes Complications. 2016;30(1):99-108.

3. Longo PL, Artese HP, Rabelo MS, Kawamoto D, Foz AM, Romito GA, Dib SA, Mayer MP. Serum levels of inflammatory markers in type 2 diabetes patients with chronic periodontitis. J Appl Oral Sci. 2014;22(2):103-108.

4. Cai W, Qiu C, Zhang H, Chen X, Zhang X, Meng Q, Wei J. Detection of circulating natural antibodies to inflammatory cytokines in type-2 diabetes and clinical significance. J Inflamm (Lond). 2017;6;14-24.

5. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. Neuroendocrinology. 2013;98(4):267-280.

6. Amir Levy Y, Ciaraldi TP, Mudaliar SR, Phillips SA, Henry RR. Excessive secretion of IL-8 by skeletal muscle in type 2 diabetes impairs tube growth: potential role of PI3K and the Tie2 receptor. Am J PhysiolEndocrinolMetab. 2015;309(1):E22-34.

7. Wu T, Qiao S, Shi C, Wang S, Ji G. Metabolomics window into diabetic complications. J Diabetes Investig. 2018;9(2):244-255.

8. Khan J, Hassun H, Zusman T, Korczeniewska O, Eliav E. Interleukin-8 levels in rat models of nerve damage and neuropathic pain. NeurosciLett 2017;657:106-112.

9. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015.Rev Diabet Stud. 2015;12(1-2):48-62.

10. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? CurrOpinEndocrinol Diabetes Obes. 2017;24(2):103-111.

11. Chahbi Z, Lahmar B, Hadri SE, Abainou L, Kaddouri S,Qacif H, Baizri H, Zyani M. The prevalence of painful diabetic neuropathy in 300 Moroccan diabetics. Pan Afr Med J. 2018;31:158.

12. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D.Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association.Diabetes Care. 2017;40(1):136-154.

13. Russell JW, Zilliox LA.Diabetic neuropathies. Continuum (MinneapMinn). 2014;20(5):1226-1240.

14. Ma WY, Li HY, Pei D, Hsia TL, Lu KC, Tsai LY,Wei JN, Su CC. Variability in hemoglobin A1c predictsall-cause mortality in patients with type 2 diabetes. J DiabetesComplications 2012. 26(4):296-300.

15. Diagnóstico y tratamiento de la neuropatía diabetic. Guía de Práctica Clínica. Guía de Evidencias y Recomendaciones. CENETEC, Ciudad de México. [marzo 2019].

16. Volmer-Thole M, Lobmann R.Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. Int J Mol Sci. 2016;17(6). pii: E917.

17. NunezLopez YO, Garufi G, Seyhan AA. Altered levels of circulating cytokines and microRNAs in lean and obese individuals with prediabetes and type 2 diabetes. MolBiosyst. 2016;13(1):106-121.

18. Ahluwalia TS, Khullar M, Ahuja M, Kohli HS, Bhansali A, et al. Common Variants of Inflammatory Cytokine Genes Are Associated with Risk ofNephropathy in Type 2 Diabetes among Asian Indians. PLoS ONE 2009;4(4): e5168.

19. Mahmoud F, Al-Ozairi E. Inflammatory cytokines and the risk of cardiovascular complications in type 2 diabetes. Dis Markers. 2013;35(4):235-241.

20. Dong L, Bai J, Jiang X, Yang MM, Zheng Y, Zhang H, Lin D. The gene polymorphisms of IL-8(-251T/A) and IP-10(-1596C/T) are associated with susceptibility and progression of type 2 diabetic retinopathy in northern Chinese population. Eye (Lond). 2017;31(4):601-607.

21. Kendrick AA, Holliday MJ, Isern NG, Zhang F, Camilloni C, Huynh C, Vendruscolo M, Armstrong G, Eisenmesser EZ. The dynamics of interleukin-8 and its interaction with human CXC receptor I peptide. Protein Sci. 2014;23(4):464-480.

22. Palomino DC, Marti LC. Chemokines and immunity.Einstein (Sao Paulo). 2015;13(3):469-73.

23. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L.Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy.Mol Vis 2013; 19:1734-1746.

24. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer.Clin Cancer Res. 2008;14(21):6735-6741.

25. Kofanova O, Henry E, Aguilar Quesada R, Bulla A, Navarro Linares H, Lescuyer P, Shea K, Stone M, Tybring G, Bellora C, Betsou F. IL8 and IL16 levels indicate serum and plasma quality. Clin Chem Lab Med. 2018;56(7):1054-1062.

26. Cui S, Zhu Y, Du J, Khan MN, Wang B, Wei J, Cheng JW, Gordon JR, Mu Y, Li F. CXCL8 Antagonist Improves Diabetic Nephropathy in Male Mice With Diabetes and Attenuates High Glucose-Induced Mesangial Injury. Endocrinology. 2017;158(6):1671-1684.

27. Zhou J, Wang S, Xia X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. Curr Eye Res. 2012;37(5):416-420.

28. Katagiri M, Shoji J, Inada N, Kato S, Kitano S, Uchigata Y. Evaluation of vitreous levels of advanced glycation end products and angiogenic factors as biomarkers for severity of diabetic retinopathy. IntOphthalmol. 2018;38(2):607-615.

29. Feng S, Yu H, Yu Y, Geng Y, Li D, Yang C, Lv Q, Lu L, Liu T, Li G, Yuan L. Levels of Inflammatory Cytokines IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF-α in Aqueous Humour of Patients with Diabetic Retinopathy. J Diabetes Res 2018;2018:8546423.

30. Liu SY, Chen J, Li YF. Clinical significance of serum interleukin-8 and soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis levels in patients with diabetic nephropathy. J Diabetes Investig 2018;9(5):1182-1188.

31. Tashiro K, Koyanagi I, Saitoh A, Shimizu A, Shike T, Ishiguro C, Koizumi M, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I, Tomino Y. Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. J Clin Lab Anal. 2002;16(1):1-4.

32. Martinelli AEM, Maranhão RC, Carvalho PO, Freitas FR, Silva BMO, Curiati MNC, KalilFilho R, Pereira-Barretto AC. Cholesteryl ester transfer protein (CETP), HDL capacity of receiving cholesterol and status of inflammatory cytokines in patients with severe heart failure. Lipids Health Dis. 2018;17(1):242.

33. Finoti LS, Nepomuceno R, Pigossi SC, Corbi SC, Secolin R, Scarel-Caminaga RM. Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal

disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(22):e6932.

8. Anexos.

Anexo 1

Neuropathy Symptom Score (NSS)

Síntomas en pies/talón	**Si**	**No**
Izquierdo		
Sensación quemante	2	0
Adormecimiento	2	0
Parestesias	2	0
Fatiga	1	0
Calambres	1	0
Dolor	1	0

Localización

Pies	2
Talones	1
Otro	0

Tiempo de aparición

Empeoran por la noche	2
Se presenta día y noche	1
Solamente durante el día	0

Mejora al

Caminar	2
Estar parado	1
Estar sentado/ acostado	0

Puntos totales

NSS:

3-4: Síntomas menores

5-6: Síntomas moderados

7-10: Síntomas severos

*En cada sección solo se puede asignar el número máximo de puntos en una ocasión. (5 veces en total).

Neuropathy Disability Score (NDS)

Reflejo Aquíleo	**Lado**	**Derecho**
Normal	0	0
Presente con reforzamiento	1	1
Ausente	2	2

Umbral de percepción de la vibración (diapasón)

Medir en la base del dedo gordo

	Derecho	Izquierdo
Normal	0	0
Reducido/ Ausente	1	1

Sensibilidad al dolor (alfiler)

Medir en el dorso del pie

Normal	0	0
Reducido/ Ausente	1	1

Sensibilidad a la temperatura

Medir en el dorso del pie

Normal	0	0
Reducido/ Ausente	1	1

Puntos Totales

NDS:

3-5: Déficit leve

6-8: Déficit moderado

9-10: Déficit severo

** Los rangos normales son dependientes de la edad.

Ziegler D, 2014

32

Anexo 2

Título: Niveles de IL-8 en diabetes tipo 2

Investigador:
Miguel Ángel Ríos Torres

Estimado/a:

Introducción/Objetivo: La Universidad de Guanajuato está realizando un proyecto de investigación, cuyo objetivo del estudio es determinar los niveles de un marcador de inflamación llamado Asociación de los niveles de IL-8 con presencia y severidad de neuropatía diabética en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.

Procedimientos: Si Usted acepta participar en el estudio, ocurrirá lo siguiente: Se le tomaran datos generales sobre su persona para una base de datos, así como se le tomara una muestra de sangre que se utilizara para la medición en laboratorio de dicho marcador.

Beneficios: Usted no recibirá un beneficio directo por su participación en el estudio, sin embargo, si usted acepta participar ayudará a contribuir en la investigación de métodos de detección temprana de enfermedades metabólicas

Confidencialidad: Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Riesgos Potenciales: Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas le hicieran sentir un poco incomodo(a), tiene el derecho de no responderla. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

Participación Voluntaria/Retiro: La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación delmismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan en dentro del servicio.

_____ _____

Firma de participante Testigo

Universidad de Guanajuato

Dra. Yeniley Ruiz Noa
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh Garcia Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Vocal** del examen para obtener el grado de **Médico Cirujano** que sustentará la **C. Miguel Ángel Ríos Torres.**

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de los niveles de IL-8 con presencia y severidad de neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la tesis de la alumna que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente
La Verdad Os Hará Libres
León, Gto 17 de febrero de 2020
La Secretaria Académica de la División

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:
Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: Aprobado

Firma:

Universidad de Guanajuato

Dra. Lorena del Rocío Ibarra Reynoso
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Secretario** del examen para obtener el grado de **Médico Cirujano** que sustentará la **C. Miguel Ángel Ríos Torres.**

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de los niveles de IL-8 con presencia y severidad de neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la tesis de la alumna que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente
La Verdad Os Hará Libres
León, Gto 17 de febrero de 2020
La Secretaria Académica de la División

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:
Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: Aprobado

Firma:

Universidad de Guanajuato

Dra. Monica Preciado Puga
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh Garcia Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Presidente** del examen para obtener el grado de **Médico Cirujano** que sustentará la **C. Miguel Ángel Ríos Torres.**

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de los niveles de IL-8 con presencia y severidad de neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la tesis de la alumna que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente
La Verdad Os Hará Libres
León, Gto 17 de febrero de 2020
La Secretaria Académica de la División

Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:
Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: Aprobado

Firma: