

## Marcadores Bioquímicos Tempranos en el Diagnóstico de la Nefropatía Diabética

ELIO CISNEROS PREGO, MIRIAM SERRANO PACHECO, YANET JORDÁN PITA,  
MARÍA DEL CARMEN MADRAZO GONZÁLEZ

Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina No. 2, Departamento Ciencias Básicas Biomédicas, Santiago de Cuba, Cuba.

### RESUMEN

La Diabetes Mellitus constituye uno de los trastornos endocrino metabólicos más frecuentes, capaz de provocar anomalías en los vasos sanguíneos causando complicaciones como la nefropatía diabética. En el presente trabajo se estudiaron variables que permitieran identificar precozmente esta complicación. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 61 pacientes diabéticos tipo 2, con más de cinco años de evolución, atendidos en la consulta externa del servicio de endocrinología del Hospital provincial docente "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba entre febrero del 2016 hasta febrero del 2017. En la muestra estudiada predominó el sexo femenino y las edades comprendidas entre 55 y 59 años de edad, el 89% de los casos presentaron cifras elevadas de glicemia, además, el 67%, descontrol metabólico al presentar cifras elevadas de hemoglobina glicosilada. Estas variables se relacionaron con el 23% de los pacientes que presentaron cifras alteradas de filtrado glomerular y un 18% con cifras elevadas de microalbuminuria. Lo que permitió sugerir que el filtrado glomerular y la micro albuminuria pueden ser útiles en la evaluación precoz de la nefropatía diabética asociados a los parámetros de control metabólico de la enfermedad como la glicemia y la hemoglobina glicosilada.

**Palabras claves:** Diabetes Mellitus, Nefropatía diabética.

### INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es la principal causa de insuficiencia renal y también de ceguera, de manera general todos los pacientes con DM tipo 1 desarrollan retinopatía no proliferativa, y un 30% desarrollan maculopatía y neo vascularización. La hiperglucemia sostenida lleva a daño vascular y dentro del mismo al daño renal.

La nefropatía diabética es una de las enfermedades renales más devastadoras, incluyendo proceso inflamatorio, degenerativo y esclerótico. De acuerdo a los datos recientes, la DM representa la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica en los Estados Unidos de Norteamérica (34,2%), seguida por la hipertensión arterial (29,4%), la glomerulonefritis (14,2%), la enfermedad renal poliquística (3,4%) y la nefritis túbulo intersticial (3,4%), desarrollándose en más del 45% de los pacientes con DM.

En Cuba se ha observado un incremento progresivo de los afectados con Insuficiencia Renal (IRC); estos son aceptados en los programas de diálisis y trasplante renal y ya han alcanzado 10% de la totalidad en los últimos años, con propensión al aumento.(1)

Según registros estadísticos, se conoce que en el 2003 existían, en la provincia de Santiago de Cuba, aproximadamente, 14 052 personas con diabetes mellitus; de ellas, 1 054 diagnosticadas como tales ese mismo año. Esta cifra aumentó en el 2004 con 1 276 nuevos pacientes. En el municipio de Santiago de Cuba, las cifras de incidencia

y prevalencia son superiores a las de la provincia, pues en el 2003 la incidencia fue de 1 828 y en 2004 de 2 224. La presencia de un filtrado glomerular menor a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> se asocia un aumento significativo de riesgo cardiovascular, hospitalización y mortalidad. Por eso es importante detectar y tratar tempranamente la IRC con el objetivo de enlentecer su progresión.(2)

El tratamiento contra la progresión de la IRC, está insertado en la implementación de medidas para disminuir la hiperfiltración y en la disminución de los factores de riesgo cardiovascular. Los cuidados de los pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal o hemodiálisis son similares a los de un portador de nefropatía crónica más la implementación de una dieta hiperproteica, además de brindarle una adecuada dosis de diálisis y control del acceso dialítico. El trasplante renal es el tratamiento principal de la IRC terminal. Como lo atestiguan los resultados de varios estudios 4,5, la presencia de un filtrado glomerular menor de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> se asocia a un aumento significativo de riesgo cardiovascular (infarto miocardio, accidente cerebro vascular), de hospitalización y de mortalidad.(3,4)

De ahí la importancia entonces de detectar y tratar tempranamente la IRC con el objeto no solo de enlentecer su progresión, sino de disminuir su riesgo cardiovascular. Es así que la expectativa de vida de un paciente de 49 años con IRCT es Ademes, el costo de la terapia sustitutiva renal consume una gran parte de los presupuestos sanitarios. Por último, el trasplante renal, que constituye el tratamiento de fondo de la IRCT, tiene todavía el problema de que la

disponibilidad de órganos es escasa y que las listas de espera son largas.(5,6)

No se han identificado las variables bioquímicas que permiten determinar precozmente el daño nefropático en los pacientes diabéticos tipo 2 que condicionen una conducta terapéutica con el fin de evitar complicaciones crónicas. Motivados por la problemática y teniendo en cuenta que aún hay divergencia de criterios en cuanto al aporte de los distintos factores de riesgo en la aparición de la Nefropatía Diabética decidimos realizar la siguiente investigación, para identificar las variables bioquímicas que permitan determinar precozmente el daño renal en los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a la consulta externa de endocrino del Hospital Provincial "Saturnino Lora" en el período comprendido para este estudio y que permitan establecer una conducta terapéutica con el fin de evitar estas complicaciones.

**MÉTODO**

Se realizó un estudio transversal para Identificar las variables bioquímicas que permitan determinar precozmente el daño renal en los pacientes diabéticos tipo II atendidos en la consulta de externa del Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba desde diciembre de 2016 hasta febrero de 2017.

La muestra estuvo constituida por 61 pacientes diabéticos con más de cinco años de evolución de la enfermedad que asisten a la consulta de Endocrinología del Hospital Provincial "Saturnino Lora", diagnosticados con diabetes tipo 2. Se excluyeron los pacientes con enfermedades asociadas con determinantes renales (Enfermedades renales, Hipertensión Arterial, Enfermedades autoinmunes y otras enfermedades endocrinas). Antes de comenzar la investigación se solicitará a cada paciente el consentimiento de participar en la misma.

En la investigación se utilizaron tres tipos de variables; Variables Demográficas (Edad y Sexo), Variables Bioquímicas (Glicemia, Hemoglobina Glicosilada, Eritrosedimentación, Transaminasa Glutámico Pirúvico (TGP), Albumina, Proteína C reactiva, Filtrado Glomerular, Creatinina, Microalbuminuria).

La información obtenida se procesará mediante el sistema estadístico SPSS v20 para Windows, utilizándose el por ciento como medida de resumen. Los resultados se presentarán en tablas de contingencia y gráficos ilustrativos. Se procedió al análisis de toda la información obtenida, realizando las comparaciones con otros estudios, y la bibliografía consultada llegándose a conclusiones y emitiendo las recomendaciones pertinentes.

**RESULTADOS**

Los pacientes diabéticos estudiados fueron 61, predominando el sexo femenino con 35 pacientes (57%) y el sexo masculino con 26 (43%), según muestra la tabla 1. Estos resultados coinciden con algunos estudios donde predomina el sexo femenino con más del 61% de los casos estudiados con una incidencia y presencia de la DM2 entre

1,4 a 1,8 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, siendo en nuestra muestra de 1,85 veces más frecuente en mujeres que en hombres.(7,8,9)

**Tabla 1.** Diabéticos tipo 2 según el edad y la sexo.

Grupos Etarios	Sexo				TOTAL	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
40 - 44 años	2	3	1	2	3	5
45 - 49 años	4	7	5	8	9	15
50 - 54 años	9	15	6	10	15	25
55 - 59 años	7	11	17	28	24	39
60 y más años	4	7	6	10	10	16
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>43</b>	<b>35</b>	<b>57</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

Esto también está relacionado con los resultados de que Cuba alcanzó en el período 2005-2007 una esperanza de vida al nacer de 77,97 años para ambos sexos, 76,00 para hombres y 80,02 para mujeres.(10)

En el presente trabajo uno de los límites de exclusión fue la presencia de complicaciones, sin embargo al analizar la tabla 1 el comportamiento de los grupos de edades de 60 y más años es el tercer grupo en número de casos, a pesar de ser el grupo etario de mayor frecuencia en el censo del año 2011, esto hace suponer que también es el grupo con mayor prevalencia de complicaciones; lo que se corrobora en dicho censo al notificar que la diabetes mellitus fue la cuarta causa de muerte en las edades de 60-69 años, con 275 fallecidos y una tasa mortalidad de 55,8 por cada 100 000 individuos de dicho grupo etario.(11)

El estatus metabólico de los pacientes incluidos se estudió con las determinaciones de glicemia, hemoglobina glicosilada e Insulina. Las determinaciones de Glicemia mostraron que el 89% de los casos presentaron cifras elevadas (54 pacientes) lo cual se corresponde con un descontrol de la enfermedad a corto plazo. Tabla 2 La descripción en la literatura de una segunda fase de la evolución de la DM tipo 2 se caracteriza por intolerancia a la glucosa, con hiperinsulinemia de ayuno persistente relacionada con los cambios Microangiopáticos, estos resultados son comparables con otros estudios sin embargo en nuestros casos no se encontró correlación estadísticamente significativa con el tiempo de evolución de la enfermedad.(12)

**Tabla 2.** Diabéticos tipo 2 según cifras de Glicemia.

Glicemia	Pacientes	%
≤ 6,2 mmol/L (Normal)	7	11
> 6,2 mmol/L (Elevada)	54	89
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

Las cifras de Hemoglobina glicosilada reflejan una tendencia al descontrol con un 67% de los casos con cifras elevadas (40 pacientes) sugiriendo que el descontrol metabólico es de más de cuatro meses atrás. Tabla 3 Las cifras de hemoglobina glicosilada son el reflejo de un descontrol metabólico a largo plazo y evidencia de glicosilación no enzimática a un conjunto de proteínas del organismo.

**Tabla 3.** Diabéticos tipo 2 según cifras de Hemoglobina glicosilada.

Hemoglobina Glicosilada	Pacientes	%
< 8,0 % (Control metabólico)	20	33
> 8,0 % (Descontrol metabólico)	40	67
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Se pudo observar a través del test Chi cuadrado de Pearson que 29 pacientes tuvieron cifras de hemoglobina glicosilada por encima del valor medio del grupo y que de 24 pacientes que mantuvieron cifras de glicemia por encima de la media del grupo, más del 91,7% (22 pacientes) se ubicaron en el grupo de pacientes que también tuvieron cifras de hemoglobina glicosilada por encima de la media del grupo, es decir, existe relación de dependencia significativa ( $p < 0.001$ ) entre estas variables. Tabla 4 (13,14,15,16)

**Tabla 4.** Diabéticos según promedios de Glicemia y Hb glicosilada.

Glicemia	Hemoglobina Glicosilada				TOTAL	%
	< Media	%	> Media	%		
< Media	30	81,1	7	18,9	37	60,7
> Media	2	8,3	22	91,7	24	39,3
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>52,5</b>	<b>29</b>	<b>47,5</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

En el caso de la determinación de Insulina se muestra que los resultados confirman la fisiopatología de la DM tipo2 donde se encontró insulinoresistencia e intolerancia a la glucosa ya que no se observan valores disminuidos de Insulina, el 70 % de los mismos se mostraron valores normales y el resto valores elevados. Tabla 5

**Tabla 5.** Diabéticos tipo 2 según cifras de Insulina.

Insulina	Pacientes	%
< 17,80 pmol/L	0	0
17,80 - 173,00 pmol/L	43	70
> 173,00 pmol/L	18	30
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

Por otra parte 20 pacientes tienen un tiempo de evolución por encima de la media del grupo, exactamente la mitad (50%), tienen la insulina por encima de la media lo que pone en evidencia que existe relación entre ambas variables en ese grupo de diabéticos siendo el resultado significativo con  $p < 0.001$  según el Test Chi cuadrado de Pearson. Por tanto, los niveles de insulina de una persona con Diabetes Mellitus tipo 2 pueden ser normales, pero no son suficientes para contrarrestar la hiperglicemia y la insulinoresistencia. (17,18,19,20)

La determinación de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos, Eritrosedimentación, en estos pacientes mostró un incremento en el 28% de los casos con un porcentaje mayor en el sexo masculino.

Al aplicar el test de correlación lineal se pudo observar una correlación moderada directa (0,31) estadísticamente

significativa con los niveles de Hemoglobina Glicosilada; que permitió sugerir que la glicosilación espontánea contribuye a el aumento de la viscosidad de la sangre y por ende una disminución del flujo sanguíneo debido a la agregación eritrocitaria como describe la literatura.(21,22,23)

La determinación de creatinina arrojó que 52 pacientes (85%) presentaron cifras por debajo del rango de normalidad y el resto (15%) en el rango normal. Igualmente 25 pacientes tuvieron cifras de creatinina en sangre por encima del valor medio del grupo y que de 24 pacientes que mantuvieron cifras de glicemia por encima de la media del grupo, más del 62,2% (15 pacientes) se ubicaron en el grupo de pacientes que también tuvieron cifras creatinina sangre por encima de la media del grupo, es decir, existe relación de dependencia entre estas variables en los pacientes de esta muestra, siendo el resultado significativo con  $p < 0.01$  según el test Chi cuadrado de Pearson.

La determinación de albúmina en estos pacientes mostró alteraciones de su concentración pues ninguno de los pacientes manifestó cifras disminuidas de esta proteína; la gran mayoría presentó cifras normales, 44 pacientes (72%) y solo 17 pacientes (28%) presentaron cifras por encima de lo normal. No se encontró en el estudio ninguna relación o correlación de este parámetro con otras variables estudiadas.

Se describen valores de TGP en los que la mayoría de los pacientes presentan cifras normales de esta enzima 59 (97%) y solo dos pacientes tienen un ligero aumento de la transaminasa (3%) No se observó relación significativa con otras variables.

La determinación de Proteína C reactiva (PCR) en los pacientes estudiados presentó cifras normales en el 84% de los pacientes y 10 pacientes (16%) presentaron cifras elevadas.

Los resultados coinciden con la literatura en que solo en los pacientes en fases más avanzada de daño renal muestra alteraciones de la PCR producto del aumento en la concentración plasmática de IL-6 que es producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T, como también lo hacen los adipocitos.(21,22,23)

El estudio del Filtrado Glomerular (FG) nos permite conocer el estado funcional del riñón en específico la filtración, en los casos estudiados se encuentra, que el 77% de los pacientes presentaron cifras normales, pero un 23 % mostró incremento.

A pesar de encontrarse un Coeficiente de correlación débil (0,25) para  $\alpha < 0.05$  estadísticamente significativo con el tiempo de evolución, 20 pacientes tienen un tiempo de evolución por encima de la media del grupo exactamente (55%) con filtrado glomerular por encima de la media lo que pone en evidencia que exista relación significativa entre ambas variables ( $p < 0.05$ ) según el test Chi cuadrado de Pearson.

Además, 22 pacientes tuvieron cifras de filtrado glomerular por encima del valor medio del grupo y de 28 pacientes

que mantuvieron cifras de insulina por encima de la media del grupo, más del 21,4% (6 pacientes) se ubicaron en el grupo de pacientes que también tuvieron cifras de filtrado glomerular por encima de la media del grupo, es decir, existe relación de dependencia significativa entre estas variables ( $p < 0.05$ ) según el test Chi cuadrado de Pearson.

La determinación cuantitativa de Albúmina en orina mostró que no hubo pacientes con resultados negativos, 50 de ellos (82%) presentó Microalbuminuria y el 18% Macroalbuminuria.

De esta manera, 20 pacientes que tienen un tiempo de evolución por encima de la media del grupo exactamente (45%) tienen Microalbuminuria por encima de la media lo que pone en evidencia que exista relación entre ambas variables en ese grupo de diabéticos, siendo el resultado significativo con  $p < 0.001$  según el test Chi cuadrado de Pearson.

Además de esto, se encontró un coeficiente de correlación lineal moderado directo (0,35) estadísticamente significativo entre los niveles de glicemia y los de Albúmina en orina para  $p < 0,005$  resultados que permiten suponer que la pérdida de esta proteína en la orina es un signo

temprano de daño renal progresivo asociado a los altos niveles de glucosa y a la glicosilación espontánea, como afirman algunos autores cuando plantean que la elevada excreción urinaria de Albúmina es un signo temprano de complicación, causada por una permeabilidad anormal de la membrana glomerular y un incremento de la presión de filtración glomerular o combinación de ambos factores, todo consecutivo a la Hiperglicemia no controlada.

### CONCLUSIONES

El Filtrado glomerular y la Microalbuminuria son útiles en la evaluación precoz de la Nefropatía diabética asociados a los parámetros de control metabólico de la enfermedad.

Las determinaciones de Eritrosedimentación, creatinina y transaminasa pueden ser utilizados en la evaluación de la función renal del paciente diabético que ha presentado valores alterados de Microalbuminuria y Filtrado glomerular, con el fin de evaluar grado de afectación del riñón.

Las alteraciones de los niveles de Proteína C reactiva y Albumina sérica responden a un paciente con una Nefropatía.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen MP. et al. System in the DB/db mouse model of diabetic nephropathy. *Exp Nephrol* 1998; 6: 226 - 233.
2. Grzeszc Zak W. et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphisms: Relationship to nephropathy in patients with non - insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1664 - 1669.
3. Hoogeveen EK. et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. *Kidney Int.* 1998; 53: 203 - 209.
4. Hoogenberg EK. et al. Exogenous norepinephrine induces an enhanced microproteinuric response in microalbuminuric insulin - dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 643 - 654.
5. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int.* 1996, 50: 684 - 692.
6. Ismail, N.; and Becker, B. N. Treatment options and strategies in Uremia: Current trends and future directions. *Sem Nephrol* 1994; 14 (3): 282 - 299.
7. Regla Carolino ID. et al. Factores de Riesgo en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. *Rev Latino-am Enfermagem* 2008 março-abril; 16(2): 425-432.
8. Medina López OM. et al. Percepción de salud y su efecto en pacientes con diabetes. *Avances en Enfermería.* 2009. 12963-13997.
9. Mejía Medina JJ. et al. Asociación de factores de riesgo con el descontrol metabólico de Diabetes Mellitus, en pacientes de la clínica oriente del ISSSTE. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 12(2), mayo-agosto, 2007, pp. 25-30.
10. Prieto O. y Vega E. La atención al anciano en Cuba. *Desarrollo y perspectivas.* La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2008.
11. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. *Anuario estadístico de salud 2011.* La Habana: MINSAP; 2012.
12. Salama Benarrochi I y Adolfo Sánchez G. Factores de riesgo y complicaciones crónicas en el diagnóstico reciente de la diabetes tipo 2. *Rev. Cubana Endocrinología;* 2010, 12(2):76-81
13. Jacobsen P. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 53: 1002 - 1006.
14. Kelly KD. et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827 - 837.
15. Kimura H. et al. Polymorphisms of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor - 1 genes in diabetes and macroangiopathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1659 - 1669.
16. Sociedad Brasileña de Diabetes. *Tratamiento y seguimiento Diabetes Mellitus- Rio de Janeiro: Editorial Diagrapi, 2007.*
17. Stumvoll M, Goldstein BJ and van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005 Apr 9-15;365(9467):1333-46.
18. WHO. World Health Organization. Ginebra, Suiza: WHO, 2011.
19. IDF. International Diabetes Federation. Bruselas, Belgica : International Diabetes Federation, 2011.
20. Hossain P, Kavar B and El Nahas, M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):213-5.
21. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587 - 593.
22. Trevisan R, Vedovato M and Tiengo, A. The epidemiology of diabetes mellitus. *Nephrol dial Transpl* 1998; 13 (Suppl 8): 2 - 5.
23. Farkas G. et al. Albuminuria after fetal pancreatic islet transplantation: a 10-year follow - up. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2899 - 2904.

## **Early Biochemical Markers in the Diagnosis of Diabetic Nephropathy**

### **ABSTRACT**

Diabetes Mellitus is one of the most frequent metabolic endocrine disorders, which is capable of causing abnormalities in the blood vessels causing complications such as diabetic nephropathy. In the present work, variables were studied that allowed to identify this complication early. A descriptive cross-sectional study was carried out in 61 type 2 diabetic patients, with more than 5 years of evolution, attended in the outpatient department of the endocrinology service of the "Saturnino Lora" provincial teaching hospital in Santiago de Cuba between February 2016 until February of 2017. In the sample studied, the female sex prevailed and the ages between 55 and 59 years of age, 89% of the cases presented high levels of glycemia, in addition 67% metabolic control when presenting high levels of glycosylated hemoglobin. These variables were related to 23% of patients who had altered figures of glomerular filtration rate and 18% with high numbers of microalbuminuria. This allows us to suggest that glomerular filtration and micro albuminuria may be useful in the early evaluation of diabetic nephropathy associated with the parameters of metabolic control of the disease such as glycemia and glycosylated hemoglobin.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Diabetic Nephropathy.

---