

ASOCIACIÓN ENTRE MICROALBUMINURIA Y GRADO DE CONTROL GLICÉMICO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2, PROCEDENTES DEL HOSPITAL “DR. DIEGO CARBONELL”, CARIACO, ESTADO SUCRE, VENEZUELA

ASSOCIATION BETWEEN MICROALBUMINURIA AND DEGREE OF GLICEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES, COMING FROM THE HOSPITAL “DR. DIEGO CARBONELL”, CARIACO, SUCRE STATE, VENEZUELA

LUZBELIS J. HERNÁNDEZ, HENRY DE FREITAS, LUZ C. MUJICA

Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre. Escuela de Ciencias. Departamento de Bioanálisis.

e-mail: lucimalave@yahoo.com

RESUMEN

La microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina de 20 a 200 mg/l) es un signo clínico característico de nefropatía incipiente. Estudios recientes han establecido que esta alteración se presenta con frecuencia en pacientes diabéticos, por lo que se creyó conveniente evaluar la asociación entre algunos parámetros de la función renal (microalbuminuria y creatinina) con respecto al grado de control glicémico, en diabéticos tipo 2. Para ello se determinaron los niveles séricos de creatinina, presencia de microalbuminuria, insulina basal y hemoglobina glicada (HbA1c) por los métodos de Jaffé, Micraltest, ELISA, y microcromatografía de afinidad, respectivamente, en 40 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, masculinos y femeninos, con edades comprendidas entre 26 y 58 años, que acudieron a la consulta de Medicina Interna del Hospital “Dr. Diego Carbonell” de la población de Cariaco, estado Sucre. El grado de control glicémico fue establecido como bueno, aceptable y malo, según los niveles de HbA1c (HbA1c < 6,5%; < 7,5%; > 7,5%G, respectivamente). La prueba Chi-cuadrado arrojó una asociación estadísticamente significativa entre los parámetros evaluados, grado de control glicémico y el tratamiento hipoglicemiante ($p < 0,05$). Se halló una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los valores de microalbuminuria y los niveles de HbA1c de los pacientes estudiados. Los resultados hallados en el presente estudio sostienen la hipótesis que la alteración en la excreción urinaria de albúmina puede tener su origen en un mal control glicémico en los pacientes diabéticos.

PALABRAS CLAVE: Hemoglobina glicada, microalbuminuria, función renal.

ABSTRACT

The microalbuminuria (urinary excretion of albumin of 20 to 200 mg/l) it is a characteristic clinical sign of incipient nephropathy. Recent studies have established that this alteration is frequently presented in diabetic patients, so that we wished to evaluate the association among the parameters of the renal function (microalbuminuria and creatinine) with regard to the grade of glycemic control, in type 2 diabetes. Serum creatinine, presence of microalbuminuria, basal insulin and glycosylated hemoglobin (HbA1c) for the methods of Jaffé, Micraltest, ELISA, and likeness microchromatography, respectively, were determined in 40 patients of both sexes with type 2 diabetes mellitus, with ages from 26 to 58 years, that attended to the consultation of Internal Medicine of the Hospital “Dr. Diego Carbonell” in Cariaco, Sucre state. The degree of glycemic control was established as good, acceptable and bad, according to the levels of HbA1c (HbA1c < 6,5%; < 7,5%; > 7,5%G, respectively). The Chi-square test showed statistically significant association among the valued parameters, degree of glycemic control and the hypoglycemic treatment ($p < 0,05$). A statistically significant correlation was found ($p < 0,05$) between the microalbuminuria values and the HbA1c levels of the studied patients. Our results suggest that the alteration in the urinary excretion of albumin could be due to a poor glycemic control in the diabetic patients.

KEY WORDS: Glicated hemoglobin, microalbuminuria, renal function.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética puede ser la forma de presentación de la diabetes, y se manifiesta como una disfunción endotelial, en la cual los capilares glomerulares

experimentan un engrosamiento de su membrana basal, por depósitos mesangiales de glucoproteína, y cambios tempranos en sus funciones como hiperfiltración glomerular y albuminuria. La hiperglicemia puede afectar la permeabilidad capilar glomerular, permitiendo

el paso de proteínas a través de la cápsula de Bowman al producir lesiones tóxicas que traen como consecuencia un aumento en la excreción urinaria de albúmina. La microalbuminuria es definida como excreción urinaria de albúmina superiores a lo normal, >30 mg/24horas, pero menor al límite de detección de proteinuria masiva, <300 mg/24 horas o >20 mg/l y <200 mg/l en la primera orina (Greenspan y Forsham 1998; Ritz 2003; Halimi *et al.*, 2007; Bleyer 2008). La microalbuminuria ocurre tanto en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 como en aquellos tipo 2, con pobre control metabólico, pudiendo desaparecer o prorrogar su evolución al instaurar regímenes estrictos de control (Ritz 2003).

En los pacientes con DM tipo 2, el desarrollo de microalbuminuria ha sido correlacionado con factores como la hiperglicemia característica del proceso diabético y más recientemente con la alteración específica de la hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}), planteándose además, que los niveles de microalbuminuria pueden estabilizarse si se reducen los valores de esta última (Chacín 2002; Bleyer 2008). La hemoglobina glicada total (HbA_1), es un elemento sanguíneo que forma parte de la hemoglobina normal del adulto y está compuesto de subgrupos: HbA_{1a1} , HbA_{1a2} , HbA_{1b} , y HbA_{1c} ; siendo los tres primeros, las fracciones que se glican en forma reversible, pudiendo afectarse por cifras de glicemia de las últimas horas, por lo que no reflejan fielmente el control glicémico a largo plazo; mientras que el subgrupo HbA_{1c} se sintetiza de forma irreversible durante toda la vida del eritrocito, por lo que su medición ha sido propuesta como un buen indicador de las concentraciones crónicas de glicemia en los pacientes diabéticos, debido a que permite determinar el promedio glicémico de los 2 a 3 meses previos (Chacín 2002).

Por otra parte, la insulina, que en fase temprana de la DM tipo 2 se halla aumentada por insulinoresistencia, pudiera estar asociada con el desarrollo de microalbuminuria, y con la presencia de hipertensión arterial (Cooper y Johnston 2000; Sahay y Sahay 2003; Pérez 2005). En este orden de ideas surgió el interés de evaluar la presencia de microalbuminuria y niveles de creatinina como indicadores de la función renal, a fin de indagar su asociación con los parámetros del control glicémico en los pacientes con DM tipo 2; con lo cual, se pretendió establecer la importancia que tiene el control glicémico en la prevención de complicaciones renales en los pacientes con DM, basándose en el hecho que el desarrollo de microalbuminuria persistente, en los pacientes con DM, ha sido atribuido a un control inadecuado de sus niveles de glicemia.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó de acuerdo con lo indicado por la buena práctica clínica de la Declaración de Helsinki y las Normas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas en Poblaciones Humanas (CIOMS 1993). Participaron en este estudio 40 pacientes con diagnóstico clínico de DM tipo 2, masculinos y femeninos, con edades comprendidas entre 26 y 58 años, que acudieron a la consulta de Medicina Interna del Hospital “Dr. Diego Carbonell” de la población de Cariaco, estado Sucre.

La determinación de creatinina se llevó a efecto mediante un método colorimétrico según la reacción de Jaffé, cuyos valores de referencia son de 0,6 a 1,4 mg/dl. Para la valoración de la excreción urinaria de albúmina, se aplicó el método inmunológico semicuantitativo Micral Test II, basado en la detección inmunológica de la albúmina humana presente en la orina del paciente (Marre y Krempf 1987). La glicemia se cuantificó según el método de Trinder (1969), el cual se fundamenta en que la glucosa presente en la muestra es oxidada enzimáticamente por la glucosa oxidasa (GOD) a ácido glucónico y peróxido de hidrógeno, y cuyo intervalo de referencia es 60-110 mg/dl (Kaplan y Pesces 1991). Los niveles de insulina se determinaron por el método de inmunoensayo enzimático colorimétrico de doble fase microELISA, en el cual se dirigen dos anticuerpos monoclonales contra el determinante antigénico presente en la molécula de insulina; siendo los valores de referencia: 2-25 μ IU/ml (Flier *et al.*, 1979). La cuantificación de la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) se realizó a través del método de microcromatografía de afinidad, basado en el empleo de una columna que contiene una resina de celulosa insoluble a la cual está unido un grupo dihidroxiboril, cuya propiedad incluye una afinidad por el grupo cis-diol presente en la molécula de carbohidrato que está ligada a la hemoglobina de la muestra (Little, 1992). Una vez realizada las mediciones de los parámetros de glicemia y HbA_{1c} se determinó la frecuencia de pacientes, según los criterios: control bueno (HbA_{1c} <6,5%), control aceptable (HbA_{1c} <7,5%) y control malo (HbA_{1c} >7,5%); según lo establecido por la European NIDDM Policy Group (1993).

Los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis de correlación lineal simple para medir la asociación entre los niveles de creatinina y microalbuminuria con los parámetros glucídicos: glicemia, insulina, HbA_{1c} . También se aplicó la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) para comparar el control glicémico y el tratamiento hipoglicemiante con todos los parámetros analizados. Todos los análisis fueron

realizados a un nivel de confiabilidad del 95% (Sokal y Rohlf 1979).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tabla 1 muestra el resumen estadístico de la prueba de correlación lineal entre los niveles séricos de creatinina y los valores de glicemia, insulina y HbA_{1c}, en los pacientes diabéticos tipo 2 evaluados, la cual arrojó una asociación estadística no significativa ($r=0,07$; $0,09$; $0,26$, respectivamente, con $p>0,05$). Lo que indica, que los niveles de creatinina sérica no fueron afectados por variaciones en los parámetros glicémicos en los pacientes analizados.

Una creatinina sérica anormal en la DM tipo 2 se presenta frecuentemente por una enfermedad arterial renal y/o a un tratamiento con diuréticos de una insuficiencia cardíaca más que debida a una nefropatía diabética (American Diabetes Association, 2001).

En la tabla 1 también se presenta el resumen estadístico del análisis de correlación lineal de los valores de microalbuminuria frente a los niveles de glicemia, insulina y HbA_{1c}, en los pacientes diabéticos tipo 2; encontrándose, ausencia de relación lineal significativa entre los valores de microalbuminuria y los niveles de glicemia e insulina ($r=0,15$; $-0,03$, respectivamente; con $p>0,05$); mientras se observó correlación lineal significativa entre los valores de microalbuminuria y los niveles de HbA_{1c} ($r=0,36$; $p<0,05$). Lo que permite señalar, que existe asociación importante entre el incremento de la HbA_{1c} y la alteración de la excreción urinaria de albúmina.

Con los resultados obtenidos se evidencia que, en presencia de un mal control metabólico expresado por la HbA_{1c}, se establece alteración de la función renal; coincidiendo con lo planteado por Grafoor *et al.* (2004),

quienes realizaron un estudio cuyo objetivo consistió en investigar el papel de la microalbuminuria como indicador de la función renal en pacientes con DM; encontrando que el daño renal puede evitarse si se logra un buen control glicémico, al hallar asociación estadística significativa de los valores de microalbuminuria de un grupo diabético con respecto a un grupo control. Es importante resaltar que la microalbuminuria es un hallazgo clínico importante, porque no sólo está asociado con riesgo de progresión de proteinuria y fallo renal, sino también a eventos cardiovasculares. Se ha demostrado que un nivel de microalbuminuria igual o mayor a 20 mg/l y menor de 200 mg/l es indicativo de nefropatía incipiente y que, además, la duración media entre el diagnóstico de microalbuminuria y la nefropatía clínica se ha establecido entre 5 y 10 años para los pacientes diabéticos (Araki *et al.*, 2007; Jerums y MacIsaac 2002).

Con respecto a la asociación significativa obtenida para los valores de HbA_{1c} y la concentración de albúmina en orina, estos resultados refutan los obtenidos por un estudio realizado con pacientes diabéticos, en los cuales se investigó la relación del control glicémico a largo plazo y la nefropatía diabética, mediante la comparación de dos métodos de determinación de microalbuminuria (orina de 24 horas y primera orina de la mañana), obteniéndose asociación estadística significativa al correlacionar el control glicémico con la microalbuminuria por la técnica de orina de 24 horas; por el contrario, estadísticamente no se halló asociación entre los niveles de la hemoglobina glicada y la excreción urinaria de albúmina por el método de la primera orina de la mañana; siendo la limitante de este estudio, el parámetro evaluado para determinar el grado de control glicémico, HbA₁ total (McCance *et al.*, 1992). Actualmente se ha considerado que ésta carece de especificidad, debido a que su determinación implica la cuantificación de varios tipos de hemoglobinas, entre ellas la Hb lábil.

Tabla 1. Correlación lineal entre los niveles séricos de creatinina y de excreción de microalbuminuria con los parámetros glicémicos (glicemia, insulina y HbA_{1c}), en pacientes con DM tipo 2, procedentes de la consulta de medicina interna del Hospital "Dr. Diego Carbonell" de la población de Cariaco, estado Sucre.

	Glicemia (r)	Insulina (r)	HbA _{1c} (r)
Creatinina	0,07 ns	0,09 ns	0,26 ns
Microalbiminuria	0,15 ns	- 0,3 ns	0,36 *

ns: no significativo ($p>0,05$). r: coeficiente de Sperman

*significativo ($p<0,05$); ns: no significativo ($p>0,05$). r: coeficiente de Sperman.

Tabla 2. Asociación de los niveles de HbA_{1c} con el tratamiento hipoglicemiante y el control glicémico en pacientes con DM tipo 2, procedentes de la consulta de medicina interna del Hospital “Dr. Diego Carbonell” de la población de Cariaco, estado Sucre.

Niveles de HbA _{1c}	Si (N)		Tratamiento hipoglicemiante		Total (N)	%
	N	%	NO (N)	%		
Bueno	3	100,0	0	0,0	13	
Aceptable	5	100,0	0	0,0	5	100,0
Malo	12	54,5	10	45,5	22	
Total	30	75,0	10	25,0	40	100,0

N: Número de pacientes.

Tabla 3. Asociación de los niveles de creatinina con el tratamiento hipoglicemiante y el control glicémico en pacientes con DM tipo 2, procedentes de la consulta de medicina interna del Hospital “Dr. Diego Carbonell” de la población de Cariaco, estado Sucre.

Tto hipog glicemico	Si				No			
	Creat Nor. (N)	%	Creat Alt. (N)	%	Creat Nor. (N)	%	Creat Alt. (N)	%
Bueno	12	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Aceptable	4	80,00	1	20,00	0	0,00	0	0,00
Malo	13	56,52	0	0,00	7	30,43	3	13,04
Total	29	72,50	1	2,50	7	17,50	3	7,50

Tto hipog: Tratamiento hipoglicemiante; Creat Nor: Creatinina Normal; Creat Alt: Creatinina Alterada; N: número de pacientes.

El análisis estadístico por regresión logística binaria (Tabla 2) de la relación que existe entre los niveles de HbA_{1c} y el tratamiento hipoglicemiante, demuestra una asociación estadística significativa ($p < 0,05$), evidenciándose, de esta forma, que parte del éxito de un buen control glicémico de los pacientes diabéticos evaluados está asociado al tratamiento con antidiabéticos orales, lo cual indica que la terapia farmacológica permite mantener y mejorar el metabolismo glicémico en estos individuos.

En la Tabla 3, se presenta la asociación del control glicemico, medida por los niveles de HbA_{1c} con el tratamiento hipoglicemiante y los niveles de creatinina, encontrándose que existe una asociación significativa entre los dos primeros factores, analizados por regresión logística binaria ($p < 0,05$). Se puede apreciar que en la totalidad ($n=12$) de pacientes con buen control, que cumplían tratamiento hipoglicemiante, no se halló ningún individuo que presentase valores de creatinina sérica alterada (0/12); sin embargo, en los pacientes que mostraban mal control, se halló una mayor frecuencia (3/23) de éstos, con alteración de los niveles de creatininemia.

Se evidenció una asociación estadísticamente significativa

($p < 0,05$) para los valores de microalbuminuria, respecto al tratamiento hipoglicemiante y el control glicémico (Tabla 4) encontrándose que de los pacientes que recibían tratamiento y presentaban buen control, el 83,3% poseían niveles de albuminuria normal en contraste con un 16,67% que la mostraron alterada (microalbuminuria), a su vez todos los pacientes que no recibían tratamiento (10) tenían mal control y en su mayoría (26,09%) presentaron niveles de microalbuminuria alterados, comparado con un 17,39% que presentaron albuminuria normal. Todo ello indica, que existe una tendencia positiva en los pacientes evaluados de no presentar microalbuminuria si se cumple estrictamente con un adecuado control metabólico.

Estos resultados demuestran que el tratamiento hipoglicemiante tiene una importante influencia sobre la regulación del metabolismo glicémico; pues, se halló que la mayor frecuencia de pacientes tratados mantenían un control entre bueno y regular. Por lo tanto, resulta importante señalar que un control estricto de la concentración de glicemia puede influir de manera positiva en la obtención de niveles de HbA_{1c} dentro del rango de buen control, minimizando a su vez la presencia y formación de complicaciones y con esto una mejor calidad de vida.

Tabla 4. Asociación de microalbuminuria con el tratamiento hipoglicemiante y el control glicémico en pacientes con DM tipo 2, procedentes de la consulta de medicina interna del Hospital "Dr. Diego Carbonell" de la población de Cariaco, estado Sucre.

Tto hipo	Si				No				
	Control glicemico	MA Nor. (N)	%	MA Alt. (N)	%	MA Nor. (N)	%	MA Alt. (N)	%
Bueno		10	83,33	2	16,67	0	0,00	0	0,00
Aceptable		3	60,00	2	40,00	0	0,00	0	0,00
Malo		8	34,78	5	21,74	4	17,39	6	26,09
Total		21	52,50	9	22,50	4	10,00	6	15,00

Tto hipoglic: Tratamiento hipoglicemiante; MA Nor: Microalbuminuria normal; MA Alt: Microalbuminuria alterada; N: Número de pacientes.

CONCLUSIONES

En la presente investigación se halló asociación significativa entre la presencia de microalbuminuria y el grado de control glicémico; lo que permite concluir, que el control estricto de los niveles de glicemia y HbA_{1c} podría evitar o retardar la aparición de complicaciones renales en los pacientes diabéticos tipo 2, y con ello las consecuencias fatales que conlleva esta situación clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2001. Diabetic Nephropathy, Clinical Practice Recommendations. *Diab. Care.*, 24 (Supl 1):S69-S72.

ARAKI S., HANEDA M., KOYA D., HIDAKA H., SUGIMOTO T., ISONO M., ISSHIKI K., CHIN-KANASAKI M., UZU T., KASHIWAGI A. 2007. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 6(6):1727-1730.

BLEYER A., SEDOR J., FREEDMAN B., O'BRIEN A., RUSSELL G., GRALEY J., SCHELLING JR. 2008. Risk factors for development and progression of diabetic kidney disease and treatment patterns among diabetic siblings of patients with diabetic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 51(1):29-37.

CHACÍN L. 2002. *Diabetes 2001*. Segunda Edición.

Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. 453.

CIOMS. 1993. Normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos. Publicación Científica 563, Organización Panamericana de la Salud, Washington.

COOPER M., JOHNSTON C. 2000. Hipertensión y Diabetes tipo 2. *JAMA*, 28: 3117- 3179.

EUROPEAN NIDDM POLICITY GROUP. 1993. Manual for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus. Mainz: Kirchheim.

FLIER J., KAH C., ROTH J. 1979. Receptor, antireceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance. *N. Engl. J. Med.*, 300 (8): 413-419.

GRAFOOR F., BANO K., MAHMOOD S., KAN M. 2004. Microalbuminuria like indicative of the renal function in diabetics. *J. Coll. Med. Surg. Pak.*, 14: 670-2.

GREENSPAN F., FORSHAM P. 1998. *Endocrinología Básica y Clínica*. Segunda Edición. Editorial El Manual Moderno, S. A. México, D.F. 539.

HALIMI J., HADJADI S., ABOYANS V., ALLAERT F., ARTIGOU J., BEAUFILS M., BERRUT G., FAUVEL J., GIN H., NITENBERG A., RENVERSEZ J., RUSCH E., VALENSI P., CORDONNIER D. 2007. Microalbuminuria and urinary albumin excretion: clinical practice guidelines. *Nephrol. Ther.*, 3(6):384-91.

- JERUMS G., MACISAAC R. 2002. Treatment in patient with diabetes jags type 2 with microalbuminuria. *Trate. Endocrinol.*, 1: 163-73.
- KAPLAN K., PESCES A. 1991. *Química Clínica. Médica Panamericana*. Buenos Aires, Argentina. 1739.
- LITTLE R. 1992. Cuantificación de hemoglobina glicada A_{1c}. *Clinic. Chemis.*, 38: 2472-2478.
- MCCANCE D., HADDE D., ATKINSON A., JOHNSTON H., KENNEDY, E. 1992. La relación del control glicémico a largo plazo y la nefropatía diabética. *J. Med. Jan.*, 82(297): 53-61.
- MORGENSE C. 1984. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Eng. J. Med.*, 310: 356-360.
- PÉREZ M. 2005. Nefropatía diabética incipiente en una población mediterránea: análisis del riesgo cardiovascular y estudio de intervención farmacológica sobre la progresión a nefropatía avanzada. Universidad de Barcelona. <http://www.tesisexarxa.net/TDX-1114106-163509/index>."Google"(30/01/05).
- RITZ L. 2003. Nefropatía Diabética, Curso "Actualización en Nefrología". Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina, Departamento de Nefrología. <escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/TemasMedicinaInterna/DM.PDF>"Gloogle" (30/01/08).
- SAHAY B., SAHAY R. 2003. Hypertension in diabetes. *J. Indian. Med. Assoc.*, 101: 12-44.
- SOKAL R., ROHLF J. 1979. *Biometría. Principios y Métodos Estadísticos en la Investigación Biológica*. Editorial W. Freeman y Co. San Francisco. 776.
- TRINDER P. 1969. Determination of glucose in blood using oxidase with on alternate oxygen acceptor. *Am. Clin. Biochem.*, 6: 24-27.