

## Efecto del descontrol metabólico de la diabetes mellitus (DM) sobre el índice de resistencia (IR) de las arterias renales interlobares evaluado con Doppler pulsado

Luis Cesar Muraira-Cárdenas y Martín Barrios-Pérez\*

Departamento de Radiología e Imagen, UMAE N.o 25, IMSS, Monterrey, N.L., México

### Resumen

**Antecedentes:** La DM es una enfermedad crónica degenerativa caracterizada por una elevación de la hiperglucemia que desencadena una serie de procesos y cuyo descontrol crónico culmina en el daño celular y vascular de diferentes órganos.

**Objetivo general:** Valorar si la hemoglobina glucosilada ( $HbA1c$ ) elevada, la microalbuminuria y un tiempo de evolución de la DM (TED) mayor a 10 años se asocian con la elevación del IR de las arterias renales interlobares evaluado con Doppler pulsado en pacientes con DM en descontrol metabólico. **Material y métodos:** Estudio transversal, analítico, observacional y prospectivo, que incluyó a pacientes diabéticos que acudieron a realizarse una ecografía abdominal en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) N.<sup>o</sup> 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del 15 de octubre al 15 de noviembre de 2014, a los cuales se les realizó un Doppler pulsado para obtener el IR vascular de las arterias renales interlobares; se recabaron los siguientes datos del expediente clínico electrónico: edad, sexo,  $HbA1c$  y microalbuminuria. Se analizó la asociación entre el descontrol metabólico de la DM y la elevación del IR mediante  $\chi^2$  o prueba de Fisher, considerando significativo un valor de  $p < 0.05$ , y para evaluar la magnitud de la asociación se midió la razón de momios (RM) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. **Resultados:** Se examinaron 63 pacientes con diabetes tipo 2, con una edad promedio de  $52.3 \pm 14.2$  años. Hubo 41 (65.0%) pacientes con una edad mayor a 50 años, 26 (41.2%) con hipertensión arterial (HTA), 32 (50.8%) con niveles de  $HbA1c$  mayores de 7,35 (55.6%) con normoalbuminuria y 28 (44.4%) con microalbuminuria, y el TED fue mayor a los 10 años en 39 (61.9%) pacientes; se observó una correlación estadísticamente significativa entre el IR elevado y la microalbuminuria y un mayor TED. **Conclusión:** Las alteraciones de la microvasculatura renal condicionadas por la aparición de microalbuminuria en la nefropatía diabética y el TED se asociaron fuertemente con un IR elevado.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes. Microalbuminuria. Índice de resistencia.

### Abstract

**Background:** Diabetes mellitus is a chronic degenerative disease characterized by elevated hyperglycemia, triggering a series of processes and culminating in chronic, uncontrolled, cellular and vascular damage in different organs. **Objective:** To assess whether the elevated glycosylated hemoglobin, microalbuminuria, and the time evolution of more than 10 years of diabetes mellitus are associated with elevated resistance index of the interlobar renal arteries assessed with pulsed Doppler in patients with metabolic uncontrolled diabetes mellitus. **Material and methods:** Transversal-analytical, observational,

#### Correspondencia:

\*Martín Barrios-Pérez

Departamento de Radiología e Imagen

UMAE N.<sup>o</sup> 25

IMSS

Jardín de las Delicias, 3605

Col. Mitras Norte, C.P. 64300, Monterrey, N.L., México

E-mail: kingorboss@hotmail.com

Fecha de recepción: 26-01-2015

Fecha de aceptación: 03-02-2015

*prospective study that included diabetic patients attending UMAE abdominal ultrasound in 25 of IMSS, from October 15, 2014 to November 15, 2014, which was performed for pulsed Doppler index resistance of vascular interlobar renal arteries and was collected from electronic medical records: age, sex, glycated hemoglobin, and microalbuminuria. The association between metabolic uncontrolled diabetes mellitus was analyzed with the elevation of resistance index by  $\chi^2$  test or Fisher, being significant with a value of  $p < 0.05$ , and to assess the magnitude of the association that was measured with a response magnitude of 95%. Results: 63 patients with type 2 diabetes were examined, with an average age of  $52.3 \pm 14.2$  years, 41 were older than 50 years (65.0%), 26 with hypertension (41.2%), 32 with higher levels of glycated hemoglobin 7 (50.8%), 35 with normoalbuminuria (55.6%), 28 with microalbuminuria (44.4%), and 39 with a time evolution of diabetes of more than 10 years (61.9%). We observed a statistically significant difference between microalbuminuria and increased duration of diabetes mellitus with high resistance index. Conclusion: The alterations in renal microvasculature conditioned by the occurrence of microalbuminuria in diabetic nephropathy and the duration of diabetes are strongly associated with higher resistance index.* (Gac Med Mex. 2016;152:213-7)

**Corresponding author:** Martín Barrios-Pérez, kingorboss@hotmail.com

**KEY WORDS:** Diabetes. Microalbuminuria. Resistance index.

## Introducción

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, con grados variables de predisposición hereditaria, ya que en su desarrollo participan diferentes combinaciones de genes junto con factores ambientales. Se caracteriza por una hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas. Los principales síntomas de la hiperglucemia son los siguientes: poliuria, polidipsia, pérdida de peso, algunas veces polifagia y visión borrosa<sup>1</sup>.

El tipo de diabetes más frecuente en la población mundial y en particular en la mexicana es la tipo 2. En general, la frecuencia de la diabetes tipo 1 es del 5-10% y la de la diabetes tipo 2 varía entre el 80 y el 90% (un 5-10% corresponde a la denominada MODY y otro 5-10% se produce por diversos desórdenes genéticos<sup>2</sup>).

Según los datos reportados hasta 2001, ese año 150 millones de personas estaban afectadas en el mundo, y se estima que en el año 2025 habrá casi 300 millones de personas que la padecerán<sup>2,3</sup>. Entre 1991 y 2000, en EE.UU., el número de adultos con diabetes se incrementó un 49%: actualmente existen casi 16 millones de personas afectadas por la enfermedad, número que se incrementa en 800,000 casos por año, y se calculan unos costos anuales de 105 billones de dólares<sup>3</sup>.

La diabetes se relaciona con daños de la microcirculación, los cuales se pueden manifestar como nefropatía, neuropatía y retinopatía. La hiperglucemia crónica se asocia con el aumento en la actividad de la proteína cinasa C, la acumulación de sorbitol y la formación y

depósito de productos de glucosilación no enzimática de las proteínas<sup>4</sup>; estas alteraciones originan una insuficiencia renal crónica en el 40% de los casos. También se estima que hasta el 70% de los diabéticos sufren alguna forma de neuropatía, y se sabe que los sujetos con antecedentes familiares de HTA desarrollan de manera temprana complicaciones microvasculares. Las complicaciones que se han mencionado son similares para la diabetes tipo 1 y la tipo 2<sup>5</sup>.

Las anomalías macrovasculares se asocian con un trastorno metabólico originado por la resistencia a la insulina, más que por la hiperglucemia;<sup>20</sup> en este sentido, se ha determinado que la resistencia a la insulina induce la existencia de un 40% de pacientes con enfermedades coronarias<sup>6</sup>. En general, la enfermedad cardiovascular está vinculada a un estado de aterosclerosis acelerada y un mayor riesgo de trombosis, lo que explica que el enfermo diabético tenga una frecuencia de infarto de miocardio 2-4 veces mayor que la población normal<sup>7</sup>.

A nivel renal, el daño inicial producido por la hiperglucemia crónica mal controlada es conocido con el término de nefropatía diabética, que se propuso inicialmente para designar las lesiones que podían encontrarse en el riñón del diabético, pero en la actualidad se utiliza exclusivamente para señalar las lesiones renales originadas por una afección microangiopática o de los pequeños vasos<sup>8,9</sup>. Se trata, por ende, de una complicación vascular crónica, exclusiva de la DM, en la que se afecta la microcirculación renal, originando una serie de alteraciones funcionales y estructurales principalmente a nivel glomerular<sup>9</sup>.

Hasta la fecha, los datos de laboratorios como presencia de microalbuminuria y elevación de la creatinina sanguínea pueden indicar el nivel de daño funcional

**Tabla 1. Comparación del IR mayor o menor de 0.7 con los datos clínicos y bioquímicos de los 63 pacientes diabéticos**

	Total (n = 63)	IR > 0.7 (n = 28)	IR > 0.7 (n = 35)	RM (IC 95%)	p
Edad (años)	52.3 ± 14.2	53.8 ± 11.7	51.8 ± 12.3	–	0.521
Edad > 50 años	41 (65.0%)	21 (75.0%)	20 (57.1%)	2.2 (0.9-3.8)	0.139
Género:					
Masculino	31 (49.2%)	15 (53.5%)	16 (45.7%)	–	0.535
Femenino	32 (50.8%)	13 (46.5%)	19 (54.3%)		
HTA	26 (41.2%)	15 (53.5%)	11 (31.4%)	2.5 (0.8-3.5)	0.076
Hb1Ac	32 (50.8%)	17 (60.7%)	15 (42.8%)	2.0 (0.7-4.2)	0.158
Microalbuminuria	28 (44.4%)	17 (60.7%)	11 (31.4%)	3.3 (1.0-5.1)	0.020
TED > 10 años	39 (61.9%)	22 (78.5%)	17 (48.5%)	3.8 (1.2-5.7)	0.014

en el riñón, pero desgraciadamente esto se presenta en las etapas crónicas, y el diagnóstico final se consigue por medio de una biopsia renal, que, aunque es un procedimiento rápido, efectivo y relativamente seguro, no deja de ser invasivo. A la fecha no existen muchos estudios que valoren el deterioro de la función renal por ecografía Doppler pulsado en las arterias interlobares y arcuatas.

Nuestro objetivo fue valorar si la HbA1c elevada, la microalbuminuria y el TED mayor a 10 años se asocian con la elevación del IR de las arterias renales interlobares evaluado con Doppler pulsado en pacientes con DM en descontrol metabólico.

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, analítico, observacional y prospectivo en el Centro Médico Nacional del Noreste N.<sup>o</sup> 25 del IMSS, con apoyo del Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, en el área de ultrasonido. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de DM que acudieron a realizarse una ecografía abdominal en el periodo comprendido entre el 15 de octubre y el 15 de noviembre de 2014, a quienes se les realizó un Doppler pulsado de las arterias renales interlobares y arcuatas.

Para el análisis descriptivo se midieron frecuencias absolutas, porcentajes, medias o medianas y desviación estándar o mínimo y máximo. Para el análisis inferencial se utilizó la prueba de  $\chi^2$  o prueba de probabilidad exacta de Fisher y se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ . Para evaluar la magnitud de asociación se midió la RM con un IC 95%. Se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 18.0).

## Resultados

Fueron examinados 63 pacientes con DM tipo 2 que cumplieron con los criterios de selección ya establecidos; sus edades oscilaron entre los 34 y los 72 años de edad (promedio: 52.3 ± 14.2 años) y hubo 31 varones (49.2%) y 32 mujeres (50.8%). De los pacientes seleccionados, 41 (65.0%) tenían una edad mayor a 50 años; 26 (41.2%), HTA; 32 (50.8%), niveles de HbA1c mayores de 7; 35 (55.6%), normoalbuminuria; 28 (44.4%), microalbuminuria, y 39 (61.9%), un TED mayor a 10 años. El nivel promedio de la HbA1c fue de 7.6 ± 2.2 g/dl y el TED, de 11.0 ± 7.0 años (Tabla 1).

De los 41 pacientes que tenían más de 50 años de edad, 21 (55.5%) presentaron un IR mayor de 0.7 y 20 (57.1%) no lo tuvieron, sin encontrarse una correlación estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) entre pacientes diabéticos mayores de 50 años y el IR elevado, pero se encontró un riesgo elevado de 2.2. Así mismo, entre los 15 pacientes masculinos (53.5%) y los 13 femeninos (46.5%) que tuvieron un IR mayor de 0.7 no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

Sólo 15 (53.5%) pacientes de los 26 (41.2%) que tenían HTA sistémica tuvieron un IR mayor a 0.7 y 16 (45.7%) no lo tuvieron, sin encontrarse una correlación estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) entre los pacientes diabéticos e hipertensos y el IR elevado, pero se encontró un riesgo elevado de 2.5.

De los 32 (50.8%) pacientes que presentaron una HbA1c mayor de 7, sólo 17 (60.7%) presentaron un IR mayor de 0.7 y 15 (42.8%) tuvieron un IR menor de 0.7, sin encontrarse una correlación estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) entre el IR elevado y los

pacientes diabéticos y la HbA1c elevada, pero sí se encontró un riesgo elevado de 2.0.

La microalbuminuria estuvo presente en 28 pacientes (44.4%), de los cuales sólo 17 (60.7%) tuvieron un IR mayor de 0.7 y 11 (31.4) un IR menor de 0.7, encontrándose una correlación estadísticamente significativa entre los pacientes diabéticos que tenían microalbuminuria y el IR elevado ( $p = 0.02$ ), así como un riesgo aumentado de 3.3.

El TED fue, en promedio, de  $11.0 \pm 7.0$  años, y se observó que los pacientes que presentaron un IR mayor de 0.7 fueron 22 (78.5%) y los que tuvieron un IR menor de 0.7, 17 (48.5), encontrándose una correlación estadísticamente significativa entre los pacientes con un TED mayor de 10 años y el IR elevado ( $p = 0.014$ ), así como un riesgo aumentado de 3.8.

## Discusión

La disfunción endotelial y el daño vascular generalizado se pueden encontrar en las primarias etapas de la diabetes tipo 2, que suele ir acompañada de una microalbuminuria de tipo transitoria. Algunas investigaciones han señalado que los cambios producidos en los riñones, predominantemente en el compartimiento vascular, y los niveles de microalbuminuria están relacionados con un IR elevado en el Doppler pulsado de las arterias intrarrenales. En nuestro estudio hubo 35 pacientes diabéticos con normoalbuminuria y 28 con microalbuminuria; de estos últimos, 17 tuvieron un IR elevado, y se observó una diferencia estadísticamente significativa muy similar a la de otras investigaciones<sup>10</sup>.

Como en muchas otras enfermedades, cuanto mayor es el tiempo de evolución de la enfermedad, mayor es el daño. Los riñones de los pacientes diabéticos con mayor tiempo de evolución tienen más deterioro que los de los pacientes con menor tiempo de evolución, y se observa indirectamente un aumento de la resistencia de las arterias intrarrenales, como se ha visto en algunas publicaciones; nosotros encontramos una diferencia estadísticamente significativa con los pacientes diabéticos con un promedio de 14 años de duración de la diabetes en comparación con los pacientes con ocho años de duración de la diabetes<sup>11</sup>.

Los cambios ateroscleróticos suelen ocurrir tempranamente en los pacientes diabéticos y llegan a contribuir a la elevación de la presión arterial. Se sabe que la regulación óptima de la presión arterial es muy importante para la prevención de los cambios histopatológicos de los compartimientos vasculares. A diferencia de lo sugerido por algunas publicaciones acerca

de los cambios en los compartimientos vasculares debidos a la HTA que condicionan una elevación del IR, nosotros no encontramos una correlación estadísticamente significativa entre la HTA y el IR elevado, pero sí se observó un riesgo elevado de 2.5<sup>12</sup>.

Últimamente se ha visto la influencia que tiene la edad como factor de riesgo para el desarrollo de algunas enfermedades o su empeoramiento, debido a lo que implica el deterioro celular de cada órgano. En los pacientes diabéticos mayores de 50 años se ha visto un mayor deterioro de la función renal, hecho que va de la mano con el tiempo de evolución de la enfermedad: cuantos más años de evolución, mayor riesgo para el daño estructural y funcional. Por lo tanto, la edad juega un papel importante en muchas enfermedades crónico-degenerativas, pero no se ha visto una correlación estadísticamente significativa. Así, en diferentes investigaciones publicadas se ha observado un aumento del riesgo de nefropatía en pacientes diabéticos mayores de 50 años pero no se ha demostrado una asociación significativa. Nuestro estudio no fue la excepción: a pesar de que 41 pacientes eran mayores de 50 años, sólo 21 presentaron un IR elevado<sup>13</sup>.

En los pacientes diabéticos, el uso de la HbA1c como prueba de laboratorio para monitorizar la estabilidad de la hiperglucemia debida a un manejo adecuado, o no, del tratamiento ha sido de gran utilidad para los médicos tratantes para hacer énfasis en el apego del tratamiento. Muchas de las investigaciones publicadas coinciden en que unos valores de HbA1c mayor de 7 se relacionan con un mala estabilidad de la hiperglucemia; cuanto mayor sea ésta, mayor será su perjuicio, que culminará con el tiempo con un mayor deterioro de la función renal. Así mismo, se ha hecho mención a través de los años del factor de riesgo que implica la persistencia de una HbA1c mayor de 7 con el desarrollo de nefropatía diabética, que culminará finalmente en una nefropatía crónica<sup>14</sup>. En las investigaciones no se ha demostrado una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de HbA1c y el aumento en el IR de las arterias intrarrenales, pero sí un riesgo aumentado para su presentación. Los hallazgos de nuestra investigación fueron muy similares: a pesar de que 32 pacientes tenían una HbA1c mayor de 7 y 17 de ellos presentaron un IR elevado de las arterias renales interlobares, no se encontró un diferencia estadísticamente significativa<sup>15</sup>.

Estudios previos han demostrado una correlación significativa entre los IR de las arterias intrarrenales, la creatinina sérica y los niveles de aclaramiento de la creatinina en pacientes que presentaban una microalbuminuria

y una proteinuria clínicamente evidentes<sup>16</sup>. En nuestro estudio no se hizo énfasis en los niveles de creatinina, por lo que sería conveniente correlacionarlo en un futuro. El control de los niveles de glucemia sanguíneas y de las complicaciones de la DM tipo 2 ha demostrado ser beneficioso para los pacientes diabéticos con relación a las complicaciones microvasculares. Cuando investigamos la influencia de las variables mencionadas anteriormente, observamos que el TED y la presencia de microalbuminuria fueron covariables estadísticamente significativas en la elevación del IR de las arterias interlobulares<sup>17</sup>.

## Conclusiones

Se han implicado muchos factores como causas del desarrollo de pequeñas alteraciones en los vasos de los riñones como parte del daño vascular generalizado en la DM tipo 2. Las consecuencias de estas alteraciones pueden conllevar la elevación del IR de las arterias intrarrenales en el Doppler pulsado. Como se ha demostrado en el presente estudio, podría observarse un IR elevado en pacientes diabéticos tipo 2, incluso en las primeras etapas de la nefropatía diabética. El TED y la microalbuminuria son covariables estadísticamente significativas que influyen en la elevación del IR en las arterias renales interlobares y arcuatas.

## Bibliografía

1. Secretaría de Salud. Proyecto de modificación a la norma oficial mexicana NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. Rev Med IMSS. 2000;38(6):477-95.
2. Gerich E. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. Endocr Rev. 1998;19(4):491-503.
3. Van Tilburg J, Van Haeften T, Timon W, Pearson P, Wijmenga C. Defining the genetic contribution of type 2. J Med Gen. 2001;38(9):569-78.
4. Virtanen S, Läärä E, Hyppönen E, Reijonen H. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes. A nested case-control study of siblings of children with diabetes. Diabetes. 2000;49(6):912-7.
5. Ravussin E, Valencia M, Esparza J, Bennett P, Schulz L. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. Diab Care. 1994;17(9):1067-74.
6. Gaster B, Hirsch Y. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. Arch Intern Med 1998;158(2):134-40.
7. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. Europ J Endocrinol. 1998;138(3):233-9.
8. Wang Y, Storlien L, Jenkins B, Tapsell L. Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. Diab Care. 2000;23(4):460-4.
9. Friedman A. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. Diab Care. 1999;22 Suppl 2:B65-71.
10. Anderson S, Vora JP. Current concepts of renal hemodynamics in diabetes. J Diabetes Complications. 1995;9(4):304-7.
11. Deckert T, Felt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K. Albuminuria reflects widespread vascular damage. Diabetologia. 1989;32(4):219-26.
12. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. Diabetologia. 1999;42(3):263-85.
13. Brklic B, Mrzljak V, Drinkovic I, Soldo D, Sabljic-Matovinovic M, Hebrang A. Renal vascular resistance in diabetic nephropathy: duplex Doppler US evaluation. Radiology. 1994;192(2):549-54.
14. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. Radiology. 1994;190(2):343-6.
15. Boeri D, Derchi LE, Martinoli C, et al. Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects. Diabetologia. 1998;41(1):121-4.
16. Parving HH. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. Diabetologia. 1998;41(7):745-59.
17. Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. Kidney Int. 1997;51(6):1920-7.