

Determinación de Cistatina C como factor pronóstico de la función renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Determination of Cystatin C as a Predictor of Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Zúñiga Romero NE, * Ponce Rosas ER, ** Jiménez Galván I,***
Acevedo Giles O, **** Vicenteño Ayala H. *****

* *Especialista en Medicina Familiar. Clínica Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez" – ISSSTE. México.* ** *Profesor de la Subdivisión de Medicina Familiar. Facultad de Medicina. UNAM. México.* *** *Técnica Académica Subdivisión de Medicina Familiar. Facultad de Medicina. UNAM. México.* **** *Especialista en Medicina Familiar. Clínica Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez" – ISSSTE. México.* ***** *Especialista en Medicina Interna. Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" – ISSSTE. México.*

Correspondencia: Dra. Norma Eugenia Zúñiga Romero. **Correo electrónico:** isaac@campus.iztacala.unam.mx
Recibido: 10-03-16 Aceptado: 22-04-16

Resumen

Objetivo. Determinar niveles de cC plasmática en pacientes con Diabetes Mellitus. **Material y Métodos:** *Diseño del estudio:* prospectivo, transversal, comparativo y observacional. Muestra no aleatoria, 111 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, dos grupos: hospital y clínica, consulta externa. *Variables:* medición de la función renal y asociados de control metabólico. *Mediciones:* determinaciones séricas de cC. *Análisis:* descriptivo e inferencial (t de student, U de Mann-Whitney), coeficiente de correlación de Pearson. **Resultados:** Existieron diferencias significativas en los valores de cC en favor de los pacientes con adecuado control metabólico y en los de la clínica comparados con los del hospital: Hemoglobina Glucosilada (p=0.015), Colesterol Total (p=0.030) y triglicéridos (p=0.001). Asociación inversa moderada entre cC y depuración de creatinina, (Correlación de *Pearson*= -0.436, p=0.018). **Conclusiones:** La edad y el control metabólico son marcadores importantes para determinar daño renal inicial en pacientes asintomáticos. La cC es un marcador pronóstico de daño renal prematuro en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, comparado con el *gold estándar* (depuración de creatinina).

Palabras clave: Cistatina C, Diabetes Mellitus tipo 2, Falla Renal.

Abstract

Objective: To determine plasma levels of cC in patients with Diabetes Mellitus. **Methods:** *Study Design:* prospective, cross-sectional, comparative and observational. *Sample:* nonrandom, 111 patients with type 2 diabetes, two groups: hospital and clinic, outpatient. *Variables:* measurement of renal function and metabolic control partners. *Measurement:* serum determinations of cC. *Analysis:* descriptive and inferential (student T test, U of Mann-Whitney). Pearson correlation. **Results:** There were significant differences in values for cC in patients with adequate metabolic control and in the clinic compared with hospital: Glycosylated hemoglobin (p = 0.015), total cholesterol (p = 0.030) and triglycerides (p = 0.001). Moderate inverse association between cC and creatinine clearance (Pearson correlation = -0.436, p = 0.018). **Conclusions:** The age and metabolic control are important markers for determining initial kidney damage in asymptomatic patients. cC is a prognostic marker of early renal damage in patients with type 2 diabetes, compared with the gold standard (creatinine clearance).

Key Words: Cystatin C, Type 2 Diabetes, Kidney Failure.

Introducción

La cistatina C (cC) es una proteína de baja masa molar cuyo estudio ha despertado un interés creciente desde el año 1985 cuando Simonsen¹, demostró que su concentración en suero presentaba una correlación negativa con la tasa de filtrado glomerular. El paso de la cC a través de la barrera glomerular se ve favorecido por la masa molar de la proteína. En las células tubulares proximales, la cC se reabsorbe y se cataboliza prácticamente en su totalidad, de manera que su concentración final en orina es del orden de 0.03 a 0.30 mg/L¹.

La cC se considera el inhibidor fisiológico más importante de las proteasas de cisteína endógenas¹. Se cree que el papel de la cC es el de modular la actividad de las proteasas secretadas o liberadas de células dañadas o en proceso de necrosis, siendo por tanto las cistatinas fundamentales para los procesos de regulación y prevención del potencial daño proteolítico local²⁻³.

Es sabido que la creatinina sérica es un marcador para estimar la función renal³, su mayor utilidad es en insuficiencia renal aguda, sin embargo, existen factores que la elevan, entre ellos: raza, edad, sexo, dieta, masa muscular y nivel de bilirrubina⁴⁻⁷. Se han encontrado otras ventajas del uso de cC, además de identificar daño renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, se ha reportado su utilidad en pacientes con trasplante de órgano, enfermedad coronaria, artritis reumatoide, así como insuficiencia hepática^{4-5,8}.

La cC no es modificada con factores como dieta, nutrición, proceso inflamatorio y masa muscular⁴. Debido a la necesidad de detectar precozmente el inicio de la nefropatía en pacientes diabéticos, se señala a la cC como un prometedor marcador de la aparición precoz de la enfermedad renal teniendo más exactitud que la creatinina, que la estimación por la fórmula de Cockcroft – Gault y que la depuración de creatinina⁵⁻⁸.

La enfermedad crónica renal es una de las enfermedades degenerativas más comunes en todo el mundo⁸. Actualmente la recolección de orina de 24 horas para calcular el aclaramiento de creatinina es

el método más utilizado universalmente en la práctica clínica para medir la función renal, pero es sabido que está sujeta a problemas en relación con su correcta recolección y que se hace engorrosa fuera del ambiente hospitalario⁹.

En el año 2003, el grupo de investigadores integrado por Keren – Happuch Martínez Islas, del laboratorio clínico en el Centro Médico ABC de la Ciudad de México, determinan los valores de referencia de cC en individuos *sanos* por grupos de edad¹⁰. La cC, puede ser aplicable en pacientes geriátricos que cuentan con poca masa muscular¹⁴⁻¹⁵.

Al reconocer la importancia de este marcador, la factibilidad de poder usarse en primer nivel de atención e identificar daño renal en pacientes con Diabetes Mellitus en sus primeras fases, puede ser de gran utilidad aún sin presentarse datos clínicos y complicaciones crónicas de la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue determinar los niveles de cC plasmática en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, que acudieron al servicio de consulta externa de un hospital regional y de una clínica de primer nivel de atención.

Material y Métodos

Estudio prospectivo, transversal, comparativo y observacional. Se realizó en la unidad de Medicina Familiar “Dr. Ignacio Chávez”, y en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE, Ciudad de México. El estudio se realizó de noviembre del 2012 a julio del 2013. Población de referencia: pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, y que acudieron a la consulta externa de estas unidades de salud. La muestra de estudio fue no aleatoria y no representativa de 120 pacientes.

Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, derechohabientes del ISSSTE, mayores de 20 años de edad, ambos sexos, participación voluntaria y con apego a las normas éticas mexicanas en materia de investigación en salud. Se excluyeron a los pacientes con trasplante renal, enfermedad de origen tiroideo, neoplasia, no derechohabientes al ISSSTE y en tratamiento con -

esteroides. Se eliminaron nueve pacientes que fallecieron durante el proceso de evaluación y muestras séricas que durante la toma o el procesamiento no cumplieran los estándares de calidad.

Se dividieron en cuatro grupos: 1. Demográficas (edad, género, años de padecer la enfermedad), 2. Asociados de la función renal (creatinina sérica, índice de filtración glomerular, depuración de creatinina en orina de 24 horas, cC), 3. Asociados de control metabólico (hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, Índice de Masa Corporal), 4. Familia (tipo de familia, etapa del ciclo vital familiar). A cada paciente se le realizó toma de muestra de sangre periférica, exploración física e interrogatorio. El análisis químico de las muestras sanguíneas se realizó en el laboratorio clínico del Hospital Regional. En la tabla 1 se muestran los valores de referencia normales de cC publicados por Martínez y colaboradores¹⁰.

Tabla 1. Valores normales de cc y creatinina sérica (crs) por rangos de edad

Edad (años)	Niveles de cC Normal	Niveles de CrS Normal
20 – 29	0.70 ± 0.07	1.0 ± 0.16
30 – 39	0.70 ± 0.10	1.0 ± 0.15
40 – 49	0.73 ± 0.10	1.0 ± 0.17
50 – 59	0.74 ± 0.09	1.0 ± 0.16
60 – 69	0.78 ± 0.10	1.0 ± 0.14
> 70	0.80 ± 0.08	0.9 ± 0.13

Los valores normales de referencia de *hemoglobina glucosilada*, de acuerdo a la ADA³ son en porcentaje menores o iguales a 6.5%.

Los niveles normales de la *depuración de creatinina en orina de 24 horas*, oscilan entre 70 – 110 ml/min. Los valores de referencia del índice de filtración glomerular (IFG), calculados de acuerdo a la fórmula de Cockcroft – Gault en unidades ml/min por 1.73 m² de superficie corporal total, establecen los siguientes valores: estadio 1: ≥ 90 normal, estadio 2: 60 – 89, estadio 3: 30 – 59, estadio 4: 15 – 29 y estadio 5: < 15 candidato a diálisis.

Índice de masa corporal (IMC): peso/talla² en metros. La cifra normal se encuentra en rangos de 18.5 – 24.9, sobrepeso: 25 – 29.9; obesidad grado I: 30 – 34.9; obesidad grado II: 35 – 39.9; obesidad grado III: mayor a 40. Los niveles de colesterol y triglicéridos medidos en sangre, valoran el riesgo aterogénico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Los valores normales de triglicéridos son <150 mg/dL, colesterol total <200 mg/dL, colesterol HDL en mujeres >50 mg/dL, colesterol HDL en hombres >40 mg/dL, colesterol LDL <100 mg/dL.

Análisis descriptivo e inferencial. Para comparar los valores entre los grupos, se utilizaron la prueba t de Student, U de Mann-Whitney. Para establecer la correlación entre cC y depuración de creatinina, el coeficiente de Correlación de Pearson. El análisis se hizo en el programa estadístico SPSS v20.0
Mediciones: determinaciones séricas en ambos grupos de pacientes.

Resultados

Se estudiaron 111 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. Un total de 82 pacientes de la clínica, con un porcentaje de 73.9%, así mismo, 29 pacientes del hospital, con un porcentaje de 26.1%.

La edad promedio de los pacientes fue de 59.7 años, mínima 30 años y máxima 78 años, sexo femenino 70.3% y masculino 29.7%. IMC: sobrepeso (40.5%), obesidad grado I (29.7%), normal (13.5%), obesidad grado III (9.0%) y obesidad grado II (7.2%).

Ciclo vital familiar (*Geyman*), el mayor porcentaje se encontraba en fase de independencia (35.1%), y fase dispersión (31.5%).

Tipo de familia de acuerdo al Consenso Académico en Medicina Familiar; nuclear simple (33.3%), y monoparental (23.4%).

En las tablas 2 a 5 se describen los resultados de las determinaciones séricas de los pacientes.

Tabla 2. Determinaciones séricas de los pacientes del estudio y pruebas de funcionamiento renal (variables con distribución normal)

VARIABLE	TIPO DE PACIENTE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	t de Student	p
Años de padecer Diabetes Mellitus tipo 2	*CMF I. Ch.	9.3	6.99	- 1.270	0.207
	**H.R.L.A.L.M.	11.3	8.55		
Valores de Hemoglobina Glucosilada	CMF I. Ch.	6.6	1.16	- 2.563	0.015
	H.R.L.A.L.M.	7.7	2.22		
Índice de Filtración Glomerular	CMF I. Ch.	97.5	25.76	- 0.946	0.350
	H.R.L.A.L.M.	104.9	39.61		
Colesterol Total	CMF I. Ch.	194.8	40.13	- 2.197	0.030
	H.R.L.A.L.M.	213.5	37.55		
Colesterol HDL	CMF I. Ch.	49.3	12.00	0.950	0.097
	H.R.L.A.L.M.	44.9	12.34		
Colesterol LDL	CMF I. Ch.	111.4	36.04	0.467	0.157
	H.R.L.A.L.M.	122.9	41.36		

*Clínica de Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez"

**Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos"

Tabla 3. Determinaciones séricas de los pacientes del estudio y pruebas de funcionamiento renal (variables con distribución no normal)

VARIABLE	TIPO DE PACIENTE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	U de Mann – Whitney	p
Valores de Cistatina C	*CMF I. Ch.	53.3	4376.5	973.5	0.140
	**H.R.L.A.L.M.	63.4	1839.5		
Valores de Creatinina Sérica	CMF I. Ch.	53.5	4394.0	991.0	0.184
	H.R.L.A.L.M.	62.8	1822.0		
Triglicéridos	CMF I. Ch.	50.1	4109.5	706.5	0.001
	H.R.L.A.L.M.	72.6	2106.5		

*Clínica de Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez"

**Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos"

Tabla 4. Comparación de cc por grupos de edad en los pacientes estudiados

EDAD	VALOR PROMEDIO NORMAL DE cC	VALOR OBTENIDO DE cC		PRUEBA t de Student GRUPOS INDEPENDIENTES	p
		GRUPO	VALOR		
30 – 49 años	0.70	*CMF I. Ch.	1.1	1.32	0.243
		**H.R.L.A.L.M.	0.70	-	-
30 – 49 años	0.73	CMF I. Ch.	1.1	1.22	0.275
		H.R.L.A.L.M.	0.70	-	-
50 – 59 años	0.74	CMF I. Ch.	0.82	1.94	0.06
		H.R.L.A.L.M.	0.93	2.072	0.06
60 – 69 años	0.78	CMF I. Ch.	0.81	1.028	0.312
		H.R.L.A.L.M.	0.86	0.892	0.402
>70 años	0.80	CMF I. Ch.	0.945	1.52	0.159
		H.R.L.A.L.M.	0.944	1.33	0.232

*Clínica de Medicina Familiar “Dr. Ignacio Chávez”

**Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”

Tabla 5. Comparación de cc por grupos de edad en pacientes controlados y no controlados

EDAD	VALOR PROMEDIO NORMAL DE cC	VALOR OBTENIDO DE cC		PRUEBA t de Student GRUPOS INDEPENDIENTES	p
		GRUPO	VALOR		
30 – 49 años	0.70	Controlados	0.825	2.611	0.08
		No controlados	1.333	1.000	0.423
30 – 49 años	0.73	Controlados	0.825	1.984	0.141
		No controlados	1.333	0.953	0.441
50 – 59 años	0.74	Controlados	0.830	2.148	0.042
		No controlados	0.855	1.798	0.087
60 – 69 años	0.78	Controlados	0.79	0.514	0.613
		No controlados	0.86	1.329	0.205
>70 años	0.80	Controlados	0.801	0.029	0.978
		No controlados	1.036	2.296	0.045

La correlación entre cC y depuración de creatinina en orina de 24 horas fue moderada y significativa, mostrando una relación inversa. *C de Pearson* - 0.436, $p = 0.018$. Las pruebas de funcionamiento renal favorecieron a los pacientes de la clínica. Las determinaciones de cC, favorecieron a los pacientes controlados, tanto de la clínica como del hospital.

Discusión

Diversos estudios han comprobado desde el año 2002, que la cC es un marcador pronóstico de daño renal prematuro en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2¹⁰⁻¹². Se observó un aumento de la cC en los no controlados en el rango de 30 – 49 años, lo cual correlaciona con lo señalado por Martínez¹⁰, donde se menciona que la tasa de filtrado glomerular se reduce 1ml/min/año después de los 30 años.

La edad y el control metabólico son marcadores importantes para determinar daño renal inicial en pacientes asintomáticos, sobre todo, en aquellos no controlados mayores de 70 años, donde además existe una disminución fisiológica del filtrado glomerular asociado con la edad señalado por Martínez¹⁰. Yang¹², correlacionó factores demográficos en asociación con daño renal, encontró que la edad ($p = 0.04$) y el IMC ($p = 0.01$) fueron significativos. Los valores de cC se incrementan considerablemente en pacientes mayores de 50 años que padecen Diabetes Mellitus tipo 2, a pesar de estar metabólicamente controlados con una $p = 0.042$, el rango normal de acuerdo a la edad es de 0.74, observando un incremento en estos pacientes de 0.83. Mussap¹¹ añade que la edad es significativa a partir de los 61 años de edad.

Los factores de riesgo, asociados a riesgo cardiovascular que incluye la propia Diabetes Mellitus, los niveles de colesterol total ($p = 0.030$), triglicéridos ($p = 0.001$) y hemoglobina glucosilada ($p = 0.015$), son marcadores de vital importancia, para el adecuado control metabólico en los pacientes. Sarnak¹³ menciona la importancia del colesterol de baja densidad LDL ($p < 0.001$), alta densidad HDL ($p < 0.001$) y triglicéridos ($p < 0.001$) como valores que modifican las concentraciones de cC.

La asociación entre cC y depuración de creatinina se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson una asociación inversa moderada -0.436 y una $p = 0.018$, mismas que se pueden comparar con lo reali-

zado por Martínez¹⁰, con una $r = -0.98$ y una $p < 0.01$, lo que significa, que el marcador cC tiene valores más exactos para evaluar función renal y detectar leves disminuciones en la tasa de filtración glomerular. De igual forma, las determinaciones de cC, favorecieron a los pacientes controlados, tanto de la clínica como del hospital al compararse con los valores normales esperados, así mismo, es una prueba totalmente automatizada, rápida y no invasiva, características que la hacen una herramienta útil en la práctica clínica.

Agregar este marcador como indicador de laboratorio de rutina, al menos, sería de gran apoyo para el adecuado control metabólico de los pacientes diabéticos, así como un desahogo en unidades hospitalarias de segundo nivel. Consideramos que sería de gran apoyo para pacientes ambulatorios, en donde la cuantificación de orina en 24 horas, tiene muchas imprecisiones en su recolección, sobre todo, en pacientes geriátricos y/o discapacitados.

Referencias

1. Martínez-Brú C. Cistatina C. Propiedades y utilidad clínica. Ed Cont Lab Clin 2006; 9: 36-41.
2. Sánchez C, Fernández V. Diabetes Mellitus 2. Metodología en atención primaria. Centro de atención primaria, España 2010.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2013; 36. Supplement 1.
4. Jun-Yoon C, Sung-Hoon P, Seong-Kyu K. Serum Cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment. J Korean Med Sci 2010; 25: 42-8.
5. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: A comparison between serum creatinine and cystatin C – based methods. J Am Soc Nephrol 2005;16: 3763 – 3770.
6. Badimón JJ, Santos – Gallego CG, Kaski JJ, Castillo J, Torres F. Nuevas herramientas en la estratificación del riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol Supl 2011; 11(B): 21-28.
7. Rodríguez LM, Roglan PA. Diagnóstico precoz del fracaso renal agudo. Med Intensiva 2010; 34 (5): 291-293.
8. Arias MA, Pobes A, Baños M. Cistatina C. Nuevo marcador de la función renal. Nefrología 2005; 5 (3): 217-220.
9. Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M. Serum creatinine, Cystatin C and β – Trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. Clinical Chemistry 2010; 56 (5): 740-749.
10. Martínez Islas KH, Domínguez JS. Utilidad clínica de la Cistatina C como marcador de función renal. An Med Asoc Med Hosp ABC 2003; 48 (4): 216-222.
11. Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A, Varagnolo MC, Nosadini R. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. Kidney International 2002; 61: 1453-1461.
12. Sun Yang Y, Peng CH, Lin CK, Wang CP, Huang CN. Use of serum Cystatin C to detect early decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes. Internal Medicine 2007; 46.6081: 801- 806.
13. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Swords NJ, Siscovick D. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. Annals of Internal Medicine 2005; 142 (7): 497-506.
14. Coll E, Poch E, Saurina A, Vera M, Darnell A. Serum Cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. American Journal of Kidney Diseases 2000; 3 (1): 29-34.
15. Martín MV, Barroso S, Herráez O, De Sande F, Caravaca F. Cistatina C como estimador de la función renal en estadios avanzados de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2006;26(4): 433-438