



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de estudios de posgrado e Investigación

Secretaría de Salud del Distrito Federal

Dirección de Educación e Investigación

Subdirección de Posgrado e Investigación

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“Asociación de albúmina sérica con severidad de retinopatía diabética”

Investigación Clínica

Presentada por la Dra. Yazmín Moctezuma Montaño

Para obtener el grado de especialista en Medicina Interna

Directores de tesis: Dr. Juan Agustín Parra Rojas

Dra. Leticia Rodríguez López

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Asociación de albúmina sérica con severidad de retinopatía diabética

Autor: Dra. Yazmín Moctezuma Montaña

Vo.Bo

Dr. José Juan Lozano Nuevo

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL GENERAL
TICOMAN

Vo.Bo

Dr. Antonio Fraga Mouret

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

Asociación de albúmina sérica con severidad de retinopatía diabética

Autor: Dra. Yazmín Moctezuma Montaña

Vo.Bo

Dr. Juan Agustín Parra Rojas

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA ADSCRITO AL HOSPITAL GENERAL BALBUENA, SSDF

Vo.Bo

Dra. Leticia Rodríguez López

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA ADSCRITO AL HOSPITAL GENERAL TICOMAN, SSDF

DEDICATORIA

Por su cariño y apoyo incondicional

María Inés Montaña Cardoza
Wenceslao Moctezuma Castillo
Leticia Moctezuma Montaña
Basilio Moctezuma Montaña
Wenceslao Moctezuma Montaña
Armando Daniel Rivera Salcedo

INDICE

Resumen	6
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación	14
Justificación	14
Hipótesis	15
Objetivos	15
Metodología	16
Tamaño de muestra	17
Análisis estadístico	18
Resultados	20
Discusión	21
Conclusiones	22
Bibliografía	23

RESUMEN

Asociación de albúmina sérica con severidad de retinopatía diabética

OBJETIVO. Determinar si el nivel de albúmina sérica está asociado con severidad de retinopatía diabética

MATERIAL Y METODOS. Se incluyeron pacientes de la consulta externa de Medicina Interna de los hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, sin afección renal o presencia de hipertensión arterial. Se determina el nivel de albúmina sérica y se envió valoración por oftalmología para determinar la ausencia o presencia de retinopatía diabética y la severidad de la misma. Se determino de la media de albúmina y desviación estándar de cada grupo. La comparación de los grupos se realizó a través de la prueba de t de Student. Significancia estadística $p < 0.05$.

RESULTADOS. Se incluyeron un total de 74 pacientes de los cuales 40 fueron hombres y 34 mujeres. Con una edad media de 49.7 ± 9.81 años y 45.79 ± 11.01 años respectivamente. La duración de diabetes mellitus fue mayor en hombres ($p < 0.001$, IC 95% 3.85 - 8.84). El nivel de albúmina sérica fue menor en hombres que mujeres ($p = 0.002$, IC 95% 0.1451 - 0.6384). Se incluyeron 37 pacientes con retinopatía diabética y 37 pacientes sin retinopatía diabética. Se observó mayor prevalencia de hombres con retinopatía diabética, 57% de 40 hombres incluidos en el estudio. El tiempo de duración de diabetes difirió en ambos grupos, ($p < 0.0001$, IC 95% 4.56 - 9.48). El nivel de albúmina sérica fue de 3.38 ± 0.558 g/dl en grupo ausente, $2.98 \pm .4941$ g/dl en el grupo de presente, mostrando nivel más bajo en el grupo de retinopatía ($p = 0.002$; IC 95% 0.582-0.6472). La albumina menor de 3g/dl en pacientes con diabetes mellitus tipo aumenta el riesgo de presentar retinopatía (OR de 7.57; IC95% 2.39 - 22.60). Dieciséis pacientes presentaron retinopatía proliferativa comparados con aquellos que no presentaron neovascularización, no se encontró diferencia en el nivel de albúmina sérica, edad o duración de diabetes.

CONCLUSIONES.

La albúmina sérica menor de 3 g/dl, en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2, se asocia con la presencia de retinopatía.

SUMMARY

Association of serum albumin with severity of diabetic retinopathy

OBJECTIVE. To determine if serum albumin level is associated with severity of diabetic retinopathy

MATERIAL AND METHODS. We included patients from the outpatient internal medicine in the hospitals of the Ministry of Health of Mexico City with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus without renal involvement or presence of hypertension. It determines the level of serum albumin and was sent for ophthalmologic evaluation to determine the absence or presence of diabetic retinopathy and the severity of it. We determined the mean albumin and standard deviation of each group. Comparison of the groups performed through the Student t test. Statistical significance $p < 0.05$.

RESULTS. A total of 74 patients of whom 40 were men and 34 women. With an average age of 49.7 ± 9.81 years and 45.79 ± 11.01 years respectively. The duration of diabetes mellitus was higher in men ($p < 0.001$, 95% CI 3.85 - 8.84). The serum albumin level was lower in men than women ($p = 0.002$, 95% CI 0.1451 to 0.6384). We included 37 patients with diabetic retinopathy and 37 patients without diabetic retinopathy. A higher prevalence of men with diabetic retinopathy, 57% of 40 men included in the study. The duration of diabetes differed in both groups ($p < 0.0001$, 95% CI 4.56 - 9.48). The serum albumin level was 3.38 ± 0.558 g / dl in group absent, 2.98 ± 0.4941 g / dl in this group showing the lowest level in the group of retinopathy ($p = 0.002$, 95% from 0.582 to 0.6472). Albumin 3g/dl lower in patients with diabetes mellitus increases the risk of retinopathy (OR 7.57, 95% CI 2.39 - 22.60). Sixteen patients had proliferative retinopathy compared with those who did not have neovascularization, no difference was found in the serum albumin level, age or duration of diabetes.

CONCLUSION. Serum albumin less than 3 g / dl in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus is associated with the presence of retinopathy.

ANTECEDENTES

La albúmina sérica es el producto de la síntesis hepática de proteínas. En una persona sana se sintetizan 9 a 12 g/día de albumina en el hígado. La vida media es de 15 a 19 días y su catabolismo se lleva a cabo en el endotelio vascular. Los niveles de albumina pueden descender rápidamente ante estrés, trauma o Sepsis, esto se debe a una acelerada redistribución desde el espacio intravascular, una disminución en su síntesis y/o aumento en el catabolismo, por lo anterior la albumina se ha relacionado directamente con el grado de inflamación.

Las concentraciones de albúmina en plasma en pacientes que cursan una enfermedad aguda se correlacionan mas con la severidad del proceso subyacente que con parámetros nutricionales a pesar de que los niveles plasmáticos pueden descender de 1 a 1.5 g/dl en 3 a 7 días. (1) Dentro de las funciones fisiológicas de la albúmina se encuentran: efecto coloidsmótico, transporte de moléculas, inhibición de la función plaquetaria, efectos antitrombóticos, contribución de la permabilidad de la membrana capilar, depuración de radicales libres.

La hipoalbuminemia y la proteinuria se relaciona con varias situaciones tales como la severidad de la nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2 (2), así también a la microalbuminuria y el riesgo cardiovascular se relacionan significativamente, sin importar otros factores, ya que la primera es un marcador de daño endotelial. Stehouwer y sus colaboradores reportaron que la excreción urinaria de albúmina, la disfunción endotelial y la inflamación crónica en pacientes con diabetes tipo 2 fueron alteraciones relacionadas entre sí que se asociaron con riesgo de muerte cardiovascular (3). Ortega et al [4] observaron en 66 pacientes en prediálisis una prevalencia de PCR > 6 mg/L del 35%. La enfermedad aterosclerótica fue más frecuente entre los pacientes con PCR elevada, así como albúmina sérica y colesterol total más reducidos. Se ha propuesto varios marcadores de inflamación, tales como PCR, antitrombina III, IL-3, IL -6.

Se ha demostrado que un alto grado de inflamación, clínicamente expresada como un aumento moderado de reactantes de fase, tales como proteína C reactiva, fibrinógeno, proteína SAA, etc, así como citocinas que modulan estos reactantes de fase (interleucina -6 TNF, etc), es un importante determinante del desarrollo de una enfermedad cardiovascular en la población aparentemente sana. (4,5).

La prevalencia de de estos signos de inflamación es más elevada en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. (7). La insuficiencia renal es una complicación crónica macrovascular relacionada con la diabetes mellitus. En los pacientes con IRC, la inflamación la podría causar tanto la propia uremia como los procesos

comórbidos asociados, o bien factores relacionados con los distintos procedimientos de diálisis. (7). Panichi et al (8) observaron en 103 pacientes con insuficiencia renal avanzada en predialisis una prevalencia de inflamación definida como PCR superior a 5 mg/L de 42%. Así también se encontró una correlación negativa entre el CRP y albúmina sérica, que se confirma el vínculo entre la inflamación crónica y la malnutrición en los pacientes renales crónicos. Ortega et al [9] observaron en 66 pacientes en predialisis una prevalencia de PCR > 6 mg/L del 35%. La enfermedad aterosclerótica fue más frecuente entre los pacientes con PCR elevada, así como albúmina sérica y colesterol total más reducidos.

También se ha observado en la población anciana que cualquier grado de insuficiencia renal se asocia de forma independiente a un incremento de los marcadores de inflamación [7]. En varios estudios se ha observado que el antecedente de enfermedad aterosclerótica y una reducción de la albúmina sérica se relacionan con el incremento de PCR. (7, 8,10, 11). Así también, el proceso de la inflamación crónica y sistémica juega un papel importante en la patogénesis de aterosclerosis. (12).

La aterosclerosis es un proceso patológico multifactorial, que se define morfológicamente como el endurecimiento de las arterias por la formación de acúmulos lipídicos (placa ateromatosa) en la pared vascular. La placa ateromatosa es el resultado de la acumulación progresiva de material graso en la capa íntima de la pared arterial concomitantemente con el crecimiento de la capa muscular lisa y una respuesta inflamatoria localizada (16).

Se han descrito varias etapas en el proceso evolutivo de la placa ateromatosa, siendo la estría grasa la lesión más incipiente reconocible de la aterosclerosis, caracterizada por un agregado de macrófagos ricos en lípidos y linfocitos T en la capa íntima. A la estría grasa le sigue la lesión intermedia, conformada por capas de macrófagos, de células musculares lisas y matriz extracelular.

El crecimiento de las lesiones intermedias conduce a lesiones oclusivas y complejas más avanzadas llamadas placas fibrosas. La placa fibrosa final puede experimentar necrosis, calcificación, ulceración y fisuras, a lo cual se pueden sobreponer eventos trombóticos y la oclusión parcial o total del vaso sanguíneo (17). En la etiopatogenia de la aterosclerosis han sido consideradas diversas hipótesis, desde el daño al endotelio, el aumento en los niveles de colesterol y lipoproteínas plasmáticas, el aumento en la retención de partículas portadoras de apo B-100 en la íntima arterial, la presencia de agentes infecciosos en la pared arterial, el origen inmunológico de la aterosclerosis y el estrés oxidativo. Este último se ha implicado en la fisiopatología de enfermedades de diferente

índole: neurológicas (5), proliferativas (6), inmunológicas (7) y vasculares (8), así como en fenómenos de fatiga y daño muscular (18-21).

Las ERO (especies reactivas de oxígeno) es un término genérico donde se incluyen radicales libres y compuestos no radicales libres derivados del oxígeno molecular, tales como el radical anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno, entre otros, producto de la reducción incompleta del oxígeno en la cadena de transporte de electrones en la mitocondria y/o de ciertas reacciones enzimáticas. Los radicales libres, tales como el superóxido, el radical hidroxilo y el óxido nítrico (ON•), y otras ERO, como el peróxido de hidrógeno y el peroxinitrito, se forman en condiciones normales en los seres vivos. El desequilibrio entre la producción de ERO y las defensas antioxidantes puede conducir a un *estrés oxidativo*. El estrés oxidativo puede llevar a peroxidación lipídica y alteración de las propiedades de las membranas y de las proteínas allí insertadas, así como a daño proteico directo y del ADN mitocondrial (22).

Así también el stress oxidativo, ha sido propuesto como la causa subyacente del desarrollo de la resistencia a la insulina, la disfunción de las células Beta, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2. (13-15). El estrés oxidativo ha sido implicado en la fisiopatología de la aterosclerosis como factor de disfunción endotelial y mediador de la inflamación en las lesiones ateroscleróticas (55, 56). Noaki estudio la relación entre el estrés oxidativo, inflamación y cambios ateroscleróticos en las retinas la población en general. La inflamación la represento con los niveles de PCR y el estrés oxidativo con los niveles de metabolitos de reactantes e oxígeno (ROM). Encontró que los niveles PCR y ROM, están correlacionados positivamente con los cambios escleróticos encontrados en el fondo ocular, los niveles de ROM están positivamente asociados con el grado de cambios de esclerosis encontrados en el fondo ocular independientemente de la edad y de PCR. Concluyendo que el estrés oxidativo lleva a un estado inflamatorio y este promueve la aterosclerosis en las arterias retinianas en la población general (12).

La diabetes mellitus es asociada con un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares relacionadas a micro y macroangiopatías, como infarto agudo al miocardio, enfermedad arterial periférica, retino, neuro y nefropatía causando discapacidad y muerte prematura en individuos con diabetes. La disfunción endotelial, es caracterizado por un desbalance entre las sustancias vasoconstrictores y vasodilatadoras producidas, las cuales juegan un papel importante en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes.

Entre las personas con diabetes, la mayoría de las muertes se deben a las macrovasculares complicaciones cardiovasculares y las enfermedades cerebrovasculares, incluyendo la isquemia de miocardio y accidente cerebrovascular (31). Además del aumento de la mortalidad, la diabetes también se asocia con la morbilidad de enfermedades microvasculares, incluyendo la nefropatía, neuropatía y retinopatía. De hecho, la diabetes es la principal causa de enfermedad renal terminal, amputaciones no traumáticas (32), ceguera en adultos en los EE.UU.

Dentro de las complicaciones microvasculares de diabetes, se encuentran la retinopatía que es la más severa de las complicaciones oculares, la cual afecta a un 6% de los pacientes en U.S.A (30). La serie mexicana más extensa reporta una prevalencia de retinopatía de 31.6% (33). En términos de salud pública es costosa y prevalente; en algunos países desarrollados es la causa principal de ceguera, mientras en otros en vías de desarrollo se encuentra dentro de las tres primeras causas de discapacidad por afección visual. En nuestro país es una causa importante de pérdida de la visión (26). La principal complicación de la retinopatía proliferativa es la pérdida visual severa, definida como una agudeza visual menor a 5/200.

Aunque existen diversos factores que podrían participar en el desarrollo de la retinopatía diabética, el principal es la hiperglucemia crónica; adicionalmente es el único cuya modificación ha demostrado tener un impacto significativo sobre la incidencia de la retinopatía. Entre otros factores, la hiperglucemia crónica daña las células de sostén que existen en los capilares de la retina (pericitos) y conforman la barrera hemato-retiniana interna. Adicionalmente se presenta engrosamiento de la membrana basal endotelial a expensas de factores de crecimiento similares a la insulina; la combinación de ambos factores facilita el cierre capilar en las capas de la retina interna (34). La resistencia al flujo sanguíneo en zonas de cierre capilar aumenta de manera retrógrada la presión intraluminal; cuando esta presión aumenta en una zona sin la resistencia de los pericitos, origina una dilatación sacular de la pared capilar, que clínicamente se observa como una mancha roja puntiforme mediante oftalmoscopia: se trata de un microaneurisma, la primera manifestación oftalmoscópica de la retinopatía diabética (35).

Los microaneurismas indican que existe cierre capilar; la pared debilitada puede romperse, lo cual genera hemorragias, o permitir la fuga de líquido intravascular, que ocasiona edema. La competencia de las redes capilares adyacentes puede retirar el líquido extravasado, pero no las lipoproteínas (que son retiradas por fagocitosis

en forma tardía), las cuáles pueden observarse como exudados, conforme desaparece el edema. Cuando el edema retiniano se presenta en la mácula puede comprometer la región de máxima función visual; el edema macular es la causa más frecuente de pérdida visual en los pacientes diabéticos con retinopatía. Conforme aumentan las zonas de cierre capilar aumenta el número de microaneurismas, se presenta tortuosidad venosa y pueden dilatarse los plexos capilares al grado de hacerse visibles oftalmoscópicamente (anormalidades microvasculares intrarretinianas) (35).

La retina sin perfusión debido al cierre capilar libera al factor de crecimiento vascular endotelial (factor de permeabilidad vascular). Si la superficie sin perfusión es limitada esta citocina induce edema en la retina, pero si es extensa induce la formación de neovasos; el efecto de el factor de crecimiento vascular endotelial aumenta con la presencia de angiotensina. Los neovasos se forman entre la superficie interna de la retina y el vítreo; eventualmente son sustituidos por tejido glial, que tiene características contráctiles y puede ejercer tracción sobre la retina y desprenderla. En la mayoría de los casos no se desprende la retina, pero los neovasos son frágiles y al romperse causan hemorragias en el vítreo, la causa más frecuente de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética proliferativa. (35). Los signos clínicos tempranos de retinopatía son microaneurismas como bolsas en los capilares de la retina y hemorragia intracraneal. Esos signos están presentes en casi todas las personas que tiene diabetes mellitus tipo 1 por 20 años y cerca de 80 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con la misma duración. En los diabéticos tipo 2 un porcentaje significativo la presenta al momento del diagnóstico, por lo que en estos pacientes la Academia Americana de Oftalmología recomienda el examen oftalmológico en cuanto se diagnostique la diabetes. Pues se ha encontrado evidencia epidemiológica¹¹ de que el desarrollo de la retinopatía empieza por lo menos siete años antes del diagnóstico clínico de diabetes tipo (27).

La retinopatía proliferativa y otras enfermedades asociadas a angiogenesis, incrementan los niveles de citocinas, células inflamatorias, factores de crecimiento y factores angiogenicos (23). El factor de crecimiento endotelial es capaz de inducir los cambios tempranos en la retinopatía diabética, tal edema macular y progresión en la neovascularización, pues se ha encontrado en el líquido acular de pacientes con retinopatía diabética, junto con el factor de crecimiento angiogenico (36). Específicamente en la retinopatía diabética, ambos la génesis como la progresión de la retinopatía diabética proliferativa ha sido hipotetizado como resultado en el incremento de las

especies oxidativas o la asociación con el daño isquemia-perfusión en los límites de perfusión y no perfusión en la retina, los cuales principalmente incrementan especies oxidativas y neovascularización (12).

Aunque la duración de la diabetes y el adecuado control glucémico son factores de riesgo importante para la retinopatía diabética, los factores genéticos pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la retinopatía (24). Hiperglucemia puede hacer valer su principal efecto de alterar la autorregulación de la retina perfusión, dejando sin protección de los ojos de la hipertensión sistémica. De hecho, en la retina el flujo de sangre es mayor en pacientes con retinopatía diabética que en pacientes sin retinopatía y controles sin diabetes (20). Además, la dilatación arteriolar retiniana puede ser el primer signo de la retinopatía en pacientes jóvenes tipo 1 diabetes (25).

Retinopatía y nefropatía a menudo coexisten en pacientes con diabetes, por lo que la elevación de la presión arterial puede ser debido a la nefropatía y no esenciales la hipertensión. Pacientes normotensos con diabetes mellitus tipo 1 y nefropatía se han observado peores cambios en la retina que en los pacientes hipertensos con normoalbuminuria, pero si actúa de manera independiente de la presión arterial o en asociación con la nefropatía en el desarrollo de retinopatía no está claro.

La hipertensión arterial es un predictor independiente de la retinopatía diabética demostrado en varios estudios clínicos. Por otra parte, existe gran variabilidad en las pruebas que apoyan el papel de la presión arterial sistólica o diastólica en el desarrollo de la retinopatía diabética. Si la relación es continua o sólo se referían a un efecto de umbral de la hipertensión arterial la presión también es incierta (28).

En un estudio de cohorte realizado por Patricia Herold Gallego, mostro que que el aumento de la presión arterial contribuye al desarrollo temprano de retinopatía en adolescentes con diabetes tipo1 independiente de otros factores de riesgo conocidos. Tanto sistólica y la presión arterial diastólica contribuido al riesgo de retinopatía. No sólo fue el efecto independiente del control glucémico, pero es independiente de la primera elevación de la excreción de albúmina. Esto apoya la hipótesis de que actúa independientemente de la presión arterial, más que por asociación con nefropatía, en la desarrollo de retinopatía (28).

En un estudio realizado por Anila Chandy quien estudio la asociación entre nefropatía y otras complicaciones de la diabetes tipo 2 encontró que la nefropatía diabética se asoció significativamente con la

retinopatía diabética proliferativa y enfermedad arterial coronaria en los pacientes estudiados. (29). Parving y asociados encontraron que la incidencia de retinopatía proliferativa pasó de 12% en pacientes diabéticos normoalbuminuricos tipo 1 al 28%, 58% y > 90% en pacientes con microalbuminuria y macroalbuminuria avanzada insuficiencia renal, respectivamente(30).

Resumiendo, el nivel de albumina sérica bajo se asocia a la severidad de procesos inflamatorios agudos, en ausencia de estados de desnutrición. A su vez los cambios ateroscleróticos se asocian a un estado inflamatorio continuo, que puede determinarse por marcadores como PCR, IL-1, IL – 6, antitrombina III. El estrés oxidativo contribuye al daño endotelial y por lo tanto a las complicaciones macroangiopatias de la diabetes mellitus.

La albúmina sérica y la microlbuminuria se han asociado las complicaciones microvasculares de la diabetes. Como lo hizo Tomoyuki (29) y colaboradores que estudiaron la asociación entre la albumina sérica con la severidad de la retinopatía y neuropatía, además de nefropatía en pacientes Japoneses con diabetes mellitus tipo 2. Encontrando que la hipoalbuminemia fue relacionado de manera independiente a la retinopatía proliferativa y proteinuria. No así a la neuropatía. Pero si se asocio a la severidad de la proteinuria.

Lo que se presente es este estudio es relacionar el nivel de albumina sérica con la severidad de retinopatía diabética (ausencia o presencia de retinopatía y retinopatía proliferativa y no proliferativa) en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es un problema de salud pública, esta debido a las complicaciones crónicas de la mismas, que crean un alto costo económico. Dentro de las complicaciones macroangiopatias se encuentra la retinopatía diabética que una condición que produce ceguera en el 6% de los pacientes diabéticos, tipo 1 o 2. Su presentación esta relaciona con la duración de la diabetes, aunque el caso de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, un cifra considerable se presenta con disminución de la agudeza visual en el momento del diagnostico de diabetes y que previos 7 años ya se ha iniciado las alteraciones microvasculares, sin dato clínico evidente. Lo anterior se explica por un estado de inflamación crónica a la está sometido el endotelio vascular. De allí la importancia de obtener un dato ya sea clínico o serológico que nos hable de la presencia de alteraciones a nivel retina en pacientes diabéticos tipo 2 antes de que se instale la discapacidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El nivel de albúmina sérica tiene asociación con la severidad de la retinopatía diabética?

JUSTIFICACIÓN

La albúmina sérica y la albuminuria se ha asociado a la presencia de y severidad de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, tales como nefropatía y enfermedades cardiovasculares. Así mismo la concentración de albumina se ha asociado a la severidad de procesos inflamatorios agudos más que con el estado nutricional. El estrés oxidativo ha sido implicado en la fisiopatología de la aterosclerosis como factor de disfunción endotelial y mediador de la inflamación en las lesiones ateroscleróticas.

En los pacientes con diabetes mellitus la disfunción endotelial y los cambios ateroscleróticos se relacionan con la progresión de la complicaciones microangiopáticas, por lo tanto se pretende estudiar la asociación entre la albumina sérica y la severidad de las retinopatía, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mexicanos.

HIPOTESIS

El nivel de albúmina sérica si está asociado a la severidad de la retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

OBJETIVOS

General

Determinar si el nivel de albúmina sérica está asociada con la severidad de retinopatía diabética.

Específicos

- Conocer la media de albúmina sérica que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ya con retinopatía
- Conocer que la prevalencia de retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- Conocer la media de tiempo en la que se presenta la retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- Identificar otros factores que pueden influir en la severidad de la retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- Conocer el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 y antes de la presentación de la retinopatía.

METODOLOGIA

Àrea de investigació:

Biomèdica

Tipo de estudio:

Transversal analític

Definición de variables y forma de medición

VARIABLE (Índice / indicador)	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Albumina	Nivel de albúmina sérica que presenta el paciente	Cuantitativa continua	g/dl
Edad	Edad del paciente en años	Cuantitativa discontinua	18-60 años
IMC	Índice de masa corporal del paciente	Cuantitativa Continua	18-27
Retinopatía	Presencia de retinopatía diabética	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Duración diabetes	Número de años del paciente desde el diagnóstico de Diabetes mellitus.	Cuantitativa discontinua	0-50 años
Severidad	Presencia de datos de neovascularización	Cualitativa nominal	Proliferativa

Población:

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 captados de la consulta externa de medicina interna en los hospitales generales Ticomán, Xoco y Balbuena, de la SSDF

Procedimiento

Pacientes que acudan a la consulta externa de Medicina Interna de los Hospitales Balbuena, Xoco y Ticomán del SSDF, que cumplan los criterios de inclusión, se les invitara a participar en el estudio. Se les realizara determinación de albumina sérica, HbA1c, perfil de lípidos. Se enviaran a revisión oftalmológica para valorar presencia o ausencia de retinopatía diabética.

- Criterios de inclusión

Pacientes mexicanos de 18 a 60 años con diabetes mellitus tipo 2 que estén recibiendo algún tratamiento antidiabético, que deseen participar en el estudio, y que firmen una hoja de consentimiento informado

- Criterios de exclusión

Pacientes con obesidad o sobrepeso

Pacientes con hepatopatía

Pacientes con hipertensión arterial sistémica primaria o secundaria

Pacientes alcohólicos

Pacientes con insuficiencia renal crónica con o sin diálisis peritoneal o hemodialisis

Pacientes con proceso infeccioso

Pacientes con desnutrición

Paciente con diagnostico previa de retinopatía u otra enfermedad ocular

- Criterios de Eliminación

Pacientes con neoplasia

Pacientes en tratamiento con quimioterapia o radioterapia

Tamaño de la muestra

La prevalencia reportada en México de retinopatía diabética es de 31.6%.

Fórmula

$$n = \frac{(Z\alpha)^2 (p (1-p))}{d^2}$$

n= tamaño de la muestra

Z α = El nivel de confianza o seguridad (1- α). Para una seguridad del 95% = 1.96

p= prevalencia poblacional esperada para el evento reportada previamente (32%)

q= 1-p

d= Precisión (0.15)

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.32) (1-0.32)}{(0.15)^2}$$

$$n = \frac{(3.8416) (0.32) (0.68)}{(0.0225)}$$

$$n = \frac{0.835932}{0.0225} = 37$$

Se determinara el nivel de albúmina sérica en 37 pacientes con diabetes tipo 2 con retinopatía y se compara con 37 pacientes con diabetes mellitus sin retinopatía. Total de la muestra 74 pacientes.

ANALISIS ESTADISTICO

Todos los datos fueron expresados en medias y desviación estándar. La comparación de medias de cada grupo se realizo prueba de t student. La relación entre variables fue analizada por análisis de correlación estandar usando IBM SPSS statistics, versión. 19. Estudio de dos colas, con p < 0.05 considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

Se tomaron de la consulta externa de Medicina Interna de los Hospitales Balbuena, Xoco y Ticomán, pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, sin hipertensión arterial o daño renal se enviaron a valoración oftalmológica, para determinar presencia o ausencia de retinopatía diabética. Se tomaron 37 pacientes que presentaron algún grado de retinopatía diabética y en otro grupo 37 pacientes con las mismas características pero que no presentaron retinopatía diabética. Un total de 74 pacientes fueron incluidos en los estudios divididos en dos grupos, dentro de los cuales se realizó el análisis.

A cada paciente se determinó nivel de albúmina sérica, hemoglobina glucosilada, HDL, LDL. Se tomaron los datos de edad de cada paciente así como el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus.

Se estudiaron 40 hombres y 34 mujeres. Todos presentaron diabetes mellitus tipo 2, con un promedio de 6.02 ± 4.38 y 12.3750 ± 6.33 años desde el diagnóstico, mostrando diferencia significativa ($p < 0.001$, IC 95% 3.85 - 8.84). El nivel de albúmina sérica sí difirió en hombres y mujeres ($p = 0.002$, IC 95% 0.1451 - 0.6384). No se encontraron diferencias con respecto al resto de parámetros calculados. Como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los sujetos

	MUJER	HOMBRE
N	34/74	40/74
ALBUMINA SÉRICA (mg/dl)	3.39 ± 0.519	$3.00 \pm 0.538^*$
EDAD	45.79 ± 11.01	49.77 ± 9.812
LDL	107.61 ± 23.046	100.22 ± 23.708
HDL	36.55 ± 9.17900	36.47 ± 10.940
DURACION DIABETES (AÑOS)	6.02 ± 4.386	$12.37 \pm 6.335^*$
HbA1c	10.07 ± 3.110	10.20 ± 2.870

Datos son medias \pm DS. * $P < 0.01$ hombres vs mujer. * Prueba t student

Al realizar la comparación de los grupos de retinopatía ausente y retinopatía presente se obtuvieron los siguientes datos. (Tabla 2). Treintaisiete pacientes se incluyeron en cada grupo.

La edad promedio para cada grupo fue de 45.3243 ± 10.7161 años y 50.5676 ± 9.7283 años respectivamente, los pacientes con retinopatía diabética en el momento del estudio presentaron mayor edad ($p = 0.031$, IC 95% 4.99 – 9.98). Del total de mujeres incluidas en el estudio, 14 mujeres (41.1%) presento retinopatía, mientras que en el grupo de los hombres, 23 (57%) de 40 masculino, presentaron retinopatía diabética. Se observo un mayor tiempo de evolución de diabetes mellitus en los pacientes con retinopatía diabética ($p < 0.0001$, IC 95% 4.56 – 9.48). El nivel de albúmina sérica fue de 3.38 ± 0.558 g/dl en grupo ausente, $2.98 \pm .4941$ g/dl en el grupo de presente, mostrando nivel más bajo en el grupo de retinopatía ($p = 0.002$; IC 95% 0.582-0.6472).

Se tomo un punto de corte de albúmina sérica de 3 g/dl y de acuerdo a este rango de agruparon a los pacientes que presentaron retinopatía y los que no la presentaron. Del grupo que presento retinopatía, 15 pacientes tuvieron albúmina sérica mayor de 3 g/dl y 22 pacientes presentaron albúmina sérica menor de 3 g/dl. Fueron treinta un pacientes sin retinopatía con albúmina sérica mayor a 3g/dl y solo 6 pacientes presentaron albúmina sérica menor de 3g/dl. Obteniendo OR de 7.57; IC95% 2.39 – 22.60.

Tabla.2. Comparación retinopatía ausente y presente.

	RETINOPATIA AUSENTE	RETINOPATIA PRESENTE	P
N	37/74	37/74	
GENERO			
MUJER	20/34 (58.8%)	14/34 (41.1%)	
HOMBRE	17/40 (42.5%)	23/40 (57.5%)	
ALBUMINA	3.38 ± 0.5588	2.98 ± 0.4941	0.002*
EDAD	45.32 ± 10.716	50.56 ± 9.728	0.031*
LDL	107.64 ± 22.182	99.59 ± 24.460	0.142
HDL	36.86 ± 9.894	36.16 ± 10.428	0.767
DURACION DIABETES (años)	5.94 ± 4.216	12.97 ± 6.207	<0.001*
HbA1c	10.01 ± 2.994	10.27 ± 2.966	0.710

Datos son medias \pm DS. * $P < 0.05$ retinopatía ausente vs retinopatía presente.

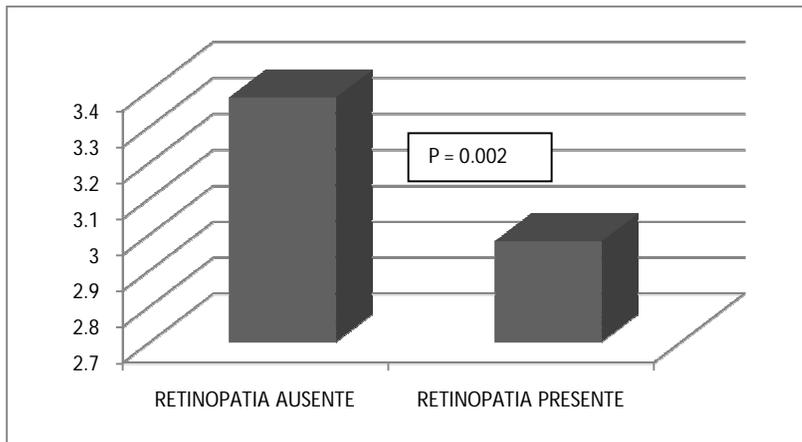


Gráfico 1. Se observa diferencia significativa en el nivel de albúmina sérica en ambos grupos.

Los pacientes con retinopatía, se agruparon como retinopatía proliferativa de acuerdo a los hallazgos de neo vascularización. Se realizó la comparación con aquellos pacientes que no lo presentaron. El grupo de retinopatía no proliferativa presentó nivel de albúmina sérica elevado con respecto al otro grupo sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. (Gráfico 2). La edad y tiempo de evolución de diabetes en ambos grupos; no se observó diferencia significativa. (Tabla 3).

TABLA 4. SEVERIDAD DE RETINOPATIA

	NO PROLIFERATIVA	PROLIFERATIVA
N	21/37	16/37
GENERO		
HOMBRE	12 (32.4%)	11 (29.7%)
MUJER	9 (24.3%)	5 (13.5%)
ALBUMINA SÉRICA (g/dl)	3.25 ± 0.4833	2.92 ± 0.5118*
EDAD (años)	48.00 ± 0.3594	50.12 ± 0.0988*
AÑOS DM (años)	9.619 ± 0.9343	12.062 ± 0.4653*

P > 0.05, Retinopatía no proliferativa vs retinopatía proliferativa

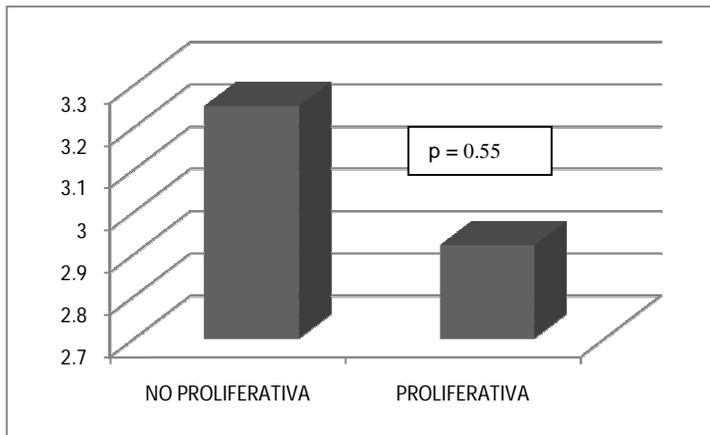


Gráfico 2. Promedio de albúmina sérica en ambos grupos no muestra diferencia significativa.

DISCUSION.

Estudios previos reportan una fuerte asociación entre albúmina sérica y las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus. En el estudio Tomoyuki, col. (29) reportó que un nivel de albúmina sérica baja se asocia con la severidad de la retinopatía en pacientes Japoneses con diabetes mellitus tipo 2, sin embargo en el presente estudio no se logró reproducir el mismo resultado, aunque el nivel de albúmina sérica fue más baja en el grupo de retinopatía proliferativa, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En los grupos de retinopatía presente y ausente el nivel de albúmina sérica sí difirió en ambos grupos, así mismo se demostró diferencia estadísticamente significativa en la edad de los pacientes y el tiempo de duración de la diabetes mellitus 2. La albúmina sérica se ha descrito como un marcador indirecto de inflamación, situación que se ha demostrado en varios estudios donde se asocia hipoalbuminemia con niveles de PCR elevados en pacientes con enfermedad aterosclerótica (7, 8,10, 11). En este estudio no se corrobora dicha relación, ya que no fue posible la determinación de PCR en los pacientes. Es de notar que el nivel promedio de albúmina sérica, en el 100% de los pacientes estudiados, fue menor a 3.5 g/dl, lo que nos podría sugerir que los pacientes cursaban con cierto grado de desnutrición, aunque solo se incluyeron pacientes con IMC dentro de límite de normalidad para evitar sesgos en cuanto a la interpretación del nivel de albúmina. Considero que un dato importante, que no se incluyó en el estudio, para poder definir puntualmente la causa de la hipoalbuminemia es el nivel de PCR de cada paciente. Situación que quedará abierta para próximos estudios. Otro factor importante a considerar es que los pacientes que sí presentaron retinopatía tuvieron mayor tiempo de evolución de diabetes mellitus, lo cual ya ha sido reportado en como factor de

riesgo para de desarrollo de complicaciones crónicas de diabetes. Como se puede observar en la tabla 2, los pacientes de ambos grupos se no presentaron buen control metabólico de acuerdo a las metas establecidas de tratamiento para diabetes mellitus tipo 2. En el presente estudio identificamos una fuerte asociación entre el nivel de albúmina sérica baja con presencia de retinopatía diabética sin embargo, las situaciones antes comentadas, no lleva a decir que el desarrollo de retinopatía diabética es un problema multifactorial. Cabe la posibilidad de nuevas investigaciones seleccionando pacientes con adecuado control metabólico.

CONCLUSIONES.

La albúmina sérica menor de 3 g/dl, en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2, se asocia con la presencia de retinopatía. Sin embargo el nivel de albumina sérica no difirió en cuanto a la severidad de retinopatía diabética. Así también la duración de diabetes mellitus, es factor importante para desarrollo de retinopatía.

RECOMENDACIONES.

Considerando que el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus es multifactorial, cabe la posibilidad de nuevas investigaciones seleccionando pacientes con buen control metabólico, igual tiempo de evolución de diabetes, determinar marcadores de inflamación y determinar la asociación con Hipoalbuminemia.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Vicent, J.L et al. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Result of the SOAP study. *Critical Care* 2005; 9.
- 2.- Leehey DJ, Kramer HJ, Daoud TM, Chatha MP, Isreb MA (2005) Progresión of kidney disease in type 2 diabetes-beyond blood pressure control: an observational study. *BMC Nephrol* 6:8.
- 3.- Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systemic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-8.
4. Ortega O, Rodríguez I, Gallar P, Carreño A, Ortiz M, Espejo B, et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1105-9
- 5.- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
- 6.- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
- 7.- Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003, 107: 87-93.
8. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Giovannini L, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002; 91: 594-600.
- 9.- Ortega O, Rodríguez I, Gallar P, Carreño A, Ortiz M, Espejo B, et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1105-9.
10. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 113-9.
11. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, Young B, Ronco C, Levin NW. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinina in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 333-40.
- 12.- Naoki Sakane, shinji Fujiwara, Yoshiko sano, Masayuki Domichi, Kokoro Tsuzaki; Oxidative Stress, Inflammation, and Atherosclerotic Changes in Retinal Arteries in the Japanese Population; Results from the Miima Study. *Endocrine Journal* 55; 485-488, 2008.

- 13.- Wright E Jr, Scism-Bacon JL, Glass LC (2006) Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycemia. *Int J Clin Pract* 60: 308-314.
- 14.- Maritim AC, Sander RA, Watkins JB 3er (2003) Diabetes, oxidative stress, and antioxidante: a review. *J Biochem Mo Toxiciol* 17: 24-38.
- 15.- Higdon JV, Frei B (2003) Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23: 365-367.
16. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-809.
- 17.- Simionescu M, Simionescu N. Proatherosclerotic events: pathobiochemical changes occurring in the arterial wall before monocyte migration. *FASEB J* 1993; 7:1359-1366.
18. Calabrese V, Lodi L, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G, Mangiameli A, Pennisi G, Stella AM, Butterfield DA. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 2005; 233:145-162.
19. Tiago T, Simão S, Aureliano M, Martín- Romero F, Gutiérrez-Merino C. Inhibition of skeletal muscle S1-myosin ATPase by peroxynitrite. *Biochemistry* 2006; 45: 3794-3804.
20. Griendling KK, Ushio-Fukai M. NADH/ NADPH oxidase and vascular function. *Trends Cardiovasc Med* 1997; 7:301-307.
21. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, Kunsch C, Rosen CA, Ahmad M, Alexander RW, Medford RM. Vascular Cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92:1866-1874.
- 22.- Calabrese V, Lodi L, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G, Mangiameli A, Pennisi G, Stella AM, Butterfield DA. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 2005; 233:145-162.
- 23.- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, Nguyen HV, Aiello LM, Ferrara N, King GL. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *Comment in: Engl J Med.* 1994 Dec 1;331(22):1519-20. *N Engl J Med* 1994; 331:1480-7.

- 24.- Jousseaume AM, Poulaki V, Qin W, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *Am J Pathol* 2002; 160:501-9.
- 25.- Ibrahim E, Donaghue KC, Rogers S, Hing S, Jenkins AJ, Chan A, et al. Retinal vascular caliber and risk of retinopathy in young patients with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2006;113:1499-503.
- 26.- González VME, González VC, Arredondo PB, Stern MP. Diabetic retinopathy in Mexico. Prevalence and clinical characteristics. *Arch Med Res* 1994; 25: 355-360.
- 27.- Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993; 16: 642-652.
28. Patricia Herold Gallego, clinical research fellow in paediatric endocrinology,1 Maria E Craig, paediatric endocrinologist,1,2,3 Stephen Hing, ophthalmologist,1 Kim C Donaghue, paediatric endocrinologist. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a918.
29. Tomoyuki Iwasaki, Yu Togashi and Yasuo Terauchi. Significant association of serum albumin with severity of retinopathy, in Japanese Type 2 Diabetic Patients. *Endocrine Journal* 2008, 55(2), 311-316.
- 30.- Zander E, Seidlin I, Herfurth S, et al. Increased prevalence of proliferative retinopathy and cardiovascular autonomic dysfunction in IDDM patients with proteinuria. *Exp Clin Endocr* 1992;99(2):102-7.
- 31.- Winer N, Sowers JR: Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol* 44:397– 405, 2004
- 32.- Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG: Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In *Diabetes in America*. Washington, D.C., National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995, p. 349–385 (NIH publ. no. 95-1468)
- 33.- Sociedad Mexicana de Oftalmología, Asociación Mexicana de Retina, Asociación Panamericana de Oftalmología. Resultados del día Panamericano de Detección de retinopatía diabética (3 de julio de 1999, Día "D"). *Rev Mex Oftalmol* 2005; 79: 88-92

34. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2003; 26: 2653-2664.
35. American Academy of Ophthalmology, Retina Panel. Diabetic Retinopathy. Preferred Practice Patterns. San Francisco, American Academy of Ophthalmology; 2003.
36. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 118 : 445-450, 1994