



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**AMILOIDOSIS RENAL AA EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS TIPO 2**

**TESIS**

**QUE PRESENTA**

**DR. RAMÓN ANTONIO DÍEZ GRAJALES**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**TUTOR: DRA. MARÍA VIRGILIA SOTO ABRAHAM**



**México, D.F.**

**Agosto 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.

---

---

**Dr. José Fernando Guadalajara Boo**  
**Director de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

---

---

**Dra. Magdalena Madero Rovalo**  
**Jefe del Departamento de Nefrología**  
**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

---

---

**Dra. María Virgilia Soto Abraham**  
**Médico Adscrito al Departamento de Patología**  
**Tutor de Tesis**  
**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>II.</b>	<b>Antecedentes científicos</b>	<b>5</b>
	<b>a. Fisiopatología</b>	<b>5</b>
	<b>b. Espectro clínico</b>	<b>6</b>
	<b>c. Amiloidosis renal y productos finales de glucosilación avanzada</b>	<b>7</b>
<b>III.</b>	<b>Planteamiento del problema</b>	<b>9</b>
	<b>a. Pregunta de investigación</b>	<b>9</b>
	<b>b. Hipótesis</b>	<b>9</b>
	<b>c. Objetivos</b>	<b>9</b>
<b>IV.</b>	<b>Material y métodos</b>	<b>10</b>
	<b>a. Descripción general del estudio</b>	<b>10</b>
	<b>b. Criterios de selección y exclusión</b>	<b>11</b>
	<b>c. Tamaño de muestra</b>	<b>12</b>
	<b>d. Definición de las variables</b>	<b>13</b>
	<b>e. Análisis estadístico</b>	<b>18</b>
<b>V.</b>	<b>Aspectos éticos</b>	<b>19</b>
<b>VI.</b>	<b>Recursos humanos, físicos y financieros</b>	<b>19</b>
<b>VII.</b>	<b>Resultados</b>	<b>20</b>
<b>VIII.</b>	<b>Discusión</b>	<b>29</b>
<b>IX.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>30</b>
<b>X.</b>	<b>Referencias</b>	<b>31</b>

## I. RESUMEN

La amiloidosis AA (AAA) es secundaria a enfermedades infecciosas e inflamatorias no infecciosas. Se ha sugerido que en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), los productos finales de glucosilación avanzada (AGES) pueden estar involucrados en la amiloidogénesis, por lo que es necesario identificar la asociación entre DM2 y la amiloidosis renal AA (ARAA).

Objetivos: Identificar la frecuencia de ARAA en pacientes con DM2 y determinar los factores implicados en esta asociación.

Material y métodos: Se analizaron 330 muestras de tejido renal, provenientes de autopsias de pacientes con DM2 atendidos en el Hospital General de México. Se efectuó inmunohistoquímica a través de la técnica de inmunoperoxidasa indirecta con el anticuerpo primario AA y se interpretó el resultado como positivo o negativo.

Análisis estadístico: Las variables continuas se describieron como medias, medianas y desviaciones estándar. Las categóricas con frecuencias y porcentajes. Se realizó chi cuadrada y razones de momios para determinar los factores asociados a la presencia de ARAA, con el paquete estadístico STATA versión 8.

Resultados: Se detectaron 30 casos de amiloidosis renal AA (9%). Cuando se realizó el estudio postmórtem por primera vez (sin el anticuerpo primario AA) el diagnóstico de ARAA se hizo únicamente en 6 pacientes (1.8%). Los factores asociados a ARAA fueron: cardiopatía isquémica crónica (OR=4.59 IC 95% 2-10.4); infarto de miocardio (OR= 3.4 IC 95% 1.5-7.6); aterosclerosis aórtica (OR=4.7 IC 95% 1-20); aterosclerosis coronaria (OR= 3.1 IC 95% 1.1-8.4); aterosclerosis renal (OR=3.8 IC 95% 1.4-10) y esclerosis nodular renal (OR=11 IC 95% 2-59).

Conclusiones: Existe una prevalencia del 9% de ARAA en los pacientes con DM2 estudiados. Los factores asociados a la presencia de ARAA en estos pacientes, sugieren que la inflamación crónica derivada de la DM2 participan en la amiloidogénesis.

## II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La amiloidosis es una enfermedad metabólica, por almacenamiento, que resulta del depósito de proteínas fibrilares insolubles o fragmentos proteicos aberrantemente distribuidos en una variedad de tejidos, pudiendo comprometer múltiples órganos con reemplazo tisular y disfunción orgánica que comprometa la vida.<sup>1</sup>

La clasificación de la amiloidosis se basa en las proteínas precursoras que forman las fibrillas amiloides<sup>2</sup> y en la distribución del depósito amiloide; sea éste depositado local o sistémicamente.<sup>3</sup>

Dentro de las formas sistémicas de la enfermedad se encuentra la amiloidosis AA, la cual es secundaria a enfermedades infecciosas y enfermedades inflamatorias no infecciosas. Es la amiloidosis sistémica más frecuente a nivel mundial. Su precursor es el amiloide sérico A (SAA), un reactante de fase aguda sintetizado por el hígado bajo la influencia de la interleucina 6 (IL-6) secundario al proceso inflamatorio y mediado por incrementos en la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) Se requiere la elevación prolongada de estas citocinas para el depósito fibrilar, que usualmente se deposita en riñones, hígado y bazo. La mayor morbilidad y mortalidad está relacionada con la enfermedad renal.<sup>4</sup>

### 2.1 FISIOPATOLOGÍA

El proceso de mal ensamblaje proteico ocasiona la agregación de proteínas tóxicas que se depositan en los tejidos en agregados de proteína fibrilar de hoja beta (consistente en bandas polipeptídicas en formación zigzag con estructura predominantemente antiparalela- los grupos N- y C- terminales están orientados en direcciones opuestas). Estas variantes amiloidogénicas tienen la propiedad de ser termodinámicamente inestables, lo que las hace susceptibles a disociarse, posteriormente a autoagregarse y a ensamblarse en fibrillas. La desestabilización es necesaria pero probablemente no suficiente para conferirle

a la proteína la propensión amiloidogénica. Todos los factores que alteran la estructura tridimensional como pH bajo, oxidación, incremento de la temperatura, proteólisis limitada y cambios mediados por osmoles pueden cambiar el equilibrio hacia un estado amiloidogénico, parcialmente ensamblado<sup>5</sup>.

El depósito de amiloide ocurre bajo una de las tres siguientes circunstancias: primero, cuando una proteína estructuralmente normal está presente por el tiempo suficiente en una anormalmente alta proporción- por ejemplo la proteína SAA y la  $\beta$ 2 microglobulina durante la inflamación crónica y la insuficiencia renal, respectivamente; segundo, en presencia de una proteína aberrante con altas propiedades amiloidogénicas como ciertas cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales o formas genéticamente variables de la cadena A alfa del fibrinógeno; y tercero, cuando una proteína débilmente amiloidogénica con estructura normal está presente a concentraciones normales por un tiempo prolongado, como la transtiretina plasmática en la amiloidosis cardiaca senil<sup>6</sup>.

El requisito para exista amiloidosis AA es la elevación crónica del SAA. Esta elevación ocurre bajo influencias de las citocinas producidas por macrófagos, leucocitos y células endoteliales cuando existe inflamación. Al mismo tiempo, estas citocinas (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$ , interferon  $\gamma$ , IL-11, entre otras) inducen una respuesta hepática de fase aguda, que favorece la síntesis incrementada de SAA, proteína C reactiva y proteínas del complemento; mientras que otras proteínas como la insulina tienen efectos inhibitorios. Esta elevación crónica del SAA favorece el microambiente necesario para el malensamblaje proteico que finalmente se depositará en una gran variedad de tejidos, entre éstos el renal.<sup>7</sup>

## 2.2 ESPECTRO CLÍNICO

Los niveles de SAA en individuos sanos son muy bajos, manteniéndose entre 1-5 $\mu$ g. Sin embargo, en respuesta a la lesión, los niveles de SAA de fase aguda pueden incrementar tanto como 1000 veces su valor normal y las elevaciones sostenidas o recurrentes debidas a inflamación o debida a infecciones crónicas

pueden llevar al desarrollo de amiloidosis AA. Las condiciones que se sabe predisponen al desarrollo de amiloidosis AA incluyen artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal, fiebres periódicas hereditarias y tuberculosis.<sup>8</sup> A pesar de que previamente se ha establecido que la prevalencia de amiloidosis en el contexto de artritis reumatoide oscila entre el 5% y 11%<sup>9,10</sup>, existen estudios en los que se ha demostrado que la prevalencia real puede ascender hasta el 30% cuando se reexaminan intencionalmente los tejidos de autopsia y además esta prevalencia se asocia con el incremento en los niveles de reactantes de fase aguda, lo cual pone de manifiesto que la amiloidosis permanece indetectada en pacientes con artritis reumatoide y que el estado de inflamación influye en esta asociación.<sup>11</sup> Más aún, existen reportes de series de casos de la coexistencia de amiloidosis AA en pacientes con lupus eritematoso sistémico,<sup>12</sup> lo cual apoya la asociación entre el incremento de inflamación (evidenciado por niveles altos de SAA, IL-6 y proteína C reactiva) y la presencia de amiloidosis AA.<sup>13</sup>

La amiloidosis se debe sospechar en pacientes con enfermedad renal inexplicable y se manifiesta clínicamente como síndrome nefrótico. Aunque este síndrome puede ser una manifestación común de otras enfermedades sistémicas, el diagnóstico diferencial se debe deducir por el hecho de que en la amiloidosis la proteinuria masiva a menudo se acompaña de riñones normales o escasamente incrementados de tamaño.<sup>14</sup>

### 2.3 AMILOIDOSIS RENAL Y PRODUCTOS FINALES DE GLUCOSILACION AVANZADA

El compromiso renal clínicamente evidente ocurre tanto en amiloidosis AA como amiloidosis AL.<sup>15</sup> Las manifestaciones clínicas de la enfermedad renal varían dependiendo del sitio involucrado, siendo comunes la proteinuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal en amiloidosis AA. De esta forma, se pueden



encontrar depósitos de amiloide en glomérulo,<sup>16</sup> limitados en vasos con estrechamiento de las asas capilares,<sup>17</sup> menos común en túbulo originando signos de disfunción tubular como acidosis tubular renal distal o poliuria debido a diabetes insípida nefrogénica<sup>18</sup> o puede generar la formación de medias lunas con la consecuente glomerulonefritis rápidamente progresiva.<sup>19</sup>

Los productos finales de glucosilación avanzada (AGES) están implicados en el desarrollo de nefropatía diabética y vasculopatía.<sup>20,21</sup> Estos productos son generados por la glucosilación secuencial no enzimática y oxidación de los grupos amino en las proteínas viejas, lípidos y ácidos nucleicos, mediante una serie de reacciones que forman los productos de Amadori.<sup>22,23</sup> La glucosilación es una modificación post-transuccional de las proteínas, que resulta de la condensación de azúcares reductores con los grupos ε-amino de los residuos lisina de las proteínas. Estas proteínas glucosiladas sufren deshidratación progresiva, oxidación y un reordenamiento que forma los AGES.<sup>24</sup> La tasa de formación de AGES es proporcional a los niveles séricos altos de glucosa por periodos largos<sup>25</sup> y están implicados en el incremento en la liberación de citocinas y factores de crecimiento (interleucina-1α, interleucina-1β, TNF e IL-6) que se hacen más evidentes en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal.<sup>26</sup>

Además se ha sugerido que los AGES pueden estar involucrados en la amiloidogénesis o complicaciones asociadas al depósito amiloide; ya que se ha observado la presencia de AGES en cápsulas de discos intervertebrales y de la articulación de cadera en asociación con la presencia de amiloide;<sup>27</sup> además de observarse asociación entre AGES y depósito renal de amiloide en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar. Esto sugiere que los AGES pueden estar asociados a otros tipos de amiloidosis sistémica.<sup>28</sup>

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el entendido de que la Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad en la que, derivado de la hiperglucemia, existe incremento de diferentes citocinas proinflamatorias<sup>29</sup> (algunas de las cuales amiloidogénicas) y al haberse demostrado que los AGES se asocian con la presencia de amiloide en diferentes tejidos (incluido riñón), surge nuestra intención de identificar la asociación existente entre la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 y la presencia de amiloide en tejido renal proveniente de autopsias y determinado mediante estudio de inmunohistoquímica a través de la técnica de inmunoperoxidasa indirecta con el empleo de anticuerpo anti-amiloide sérico A.

#### 3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de amiloidosis AA, definida por la positividad para el anticuerpo anti-amiloide sérico A mediante inmunoperoxidasa indirecta, en tejido renal proveniente de autopsias en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2?  
¿Cuáles son los factores asociados a amiloidosis renal AA en estos pacientes?

#### 3.2 HIPÓTESIS

Existirá amiloidosis AA en tejido renal proveniente de autopsias de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

#### 3.3 OBJETIVOS

Identificar la frecuencia de amiloidosis AA en tejido renal proveniente de autopsias de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Identificar los factores asociados a la presencia de amiloidosis renal AA en estos pacientes.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Diseño de estudio: Estudio de casos y controles

Población de estudio: Se analizaron muestras de tejido renal, fijado en formol al 10% e incluido en parafina, provenientes de autopsias de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General de México. Dichas autopsias fueron colectadas durante el periodo comprendido entre enero de 2001 y diciembre de 2011.

### **HISTOPATOLOGÍA**

Para la evaluación microscópica de cada muestra, el tejido fue fijado en formal al 10% e incluido en parafina. Se realizaron cortes a 3 micras los cuales fueron teñidos con: hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS), tricrómico de Masson y metenamina de plata con la técnica de Jones. Los cortes fueron evaluados por dos patólogos para determinar si existieron cambios de nefropatía diabética tales como: 1) Cambios inespecíficos o leves en la microscopía de luz; 2) Expansión mesangial leve; 3) Expansión mesangial severa; 4) Esclerosis nodular –lesión Kimmelstiel-Wilson; 5) Glomerulosclerosis diabética avanzada. Todo esto, de acuerdo con la Clasificación Patológica de la Nefropatía Diabética de 2010.<sup>30</sup>

Posteriormente se buscó intencionadamente la presencia de material glomerular, intersticial y/o vascular sugestivo de amiloide, caracterizado por ser extracelular, amorfo y eosinófilo. Mismo que se corroboró con el dicroísmo “verde manzana” de la polarización de la tinción del Rojo Congo y con tinción de Tioflavina T.

Independientemente de la positividad con Rojo Congo y Tioflavina T, se efectuó inmunohistoquímica a través de la técnica de inmunoperoxidasa indirecta. Para lo anterior, se efectuaron cortes a 2 micras del bloque de parafina y se llevó al cabo la técnica convencional utilizando el complejo streptavidina-biotina-peroxidasa (ABC) (StreptABCComplex/HRP DAKO Corporation, Carpintería, CA,

USA; Lot: K0377) con el anticuerpo primario: AA. Como testigo negativo de la técnica, los tejidos problema se incubaron con suero normal de carnero. Como testigo positivo de la muestra se utilizó un fragmento de hígado con diagnóstico previo de amiloidosis AA, ya conocido.

La evaluación de la técnica de inmunoperoxidasa indirecta se efectuó por dos patólogos y se interpretó como positivo o negativo.

Se consultaron los protocolos de autopsia de dichos pacientes, así como los expedientes clínicos para el registro de variables demográficas (edad, sexo); clínicas (tiempo de evolución de Diabetes Mellitus, fármacos antidiabéticos, hipertensión, fármacos antihipertensivos) y de laboratorio (glucosa sérica, creatinina sérica, nitrógeno de urea).

#### 4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

1. Casos de autopsias del Hospital General de México, con diagnóstico clínico de Diabetes mellitus tipo 2 que hayan sido estudiados en el periodo comprendido entre enero de 2001 a diciembre de 2011.
2. Casos que cuenten con tejido renal suficiente para la técnica de inmunoperoxidasa indirecta, en bloque de parafina.

Criterios de no inclusión:

1. Casos con diagnósticos previos de bronquiectasias, tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico.

2. Casos con diagnóstico histopatológico de amiloidosis primaria (por inmunoamiloide)

Criterios de eliminación:

1. Casos con material en mal estado de fijación o de procesamiento en el bloque de parafina.

#### 4.3 TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizó muestreo no probabilístico de las autopsias recabadas durante el periodo de enero de 2001 a diciembre de 2011 de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, que cumplieron con los criterios de inclusión. Se utilizó la fórmula general para estimación de tamaño de muestra para determinar prevalencias:

$$n = z_{\alpha}^2 pq / d^2$$

Bajo los siguientes supuestos:

$$z_{\alpha}^2 = 1.96$$

$$p = 0.5$$

$$q = 0.5$$

$$d = 0.05$$

$$n = (1.96)^2 (0.5)(0.5) / (0.05)^2$$

$$n = (3.84)(0.25) / 0.0025$$

$$n = 0.96 / 0.0025$$

$$\mathbf{n = 384}$$

#### 4.4 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

##### VARIABLES UNIVERSALES

###### **Sexo**

Definición conceptual: Condición orgánica, masculina o femenina de los animales y las plantas.

Definición operativa: División del género humano en dos grupos (hombre o mujer) de acuerdo a la apariencia externa.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica: Masculino (1), Femenino (0)

###### **Edad**

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona.

Definición operativa: Tiempo de vida del paciente al inicio de los síntomas.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Contínua (años)

##### VARIABLES DE ESTUDIO

###### **Amiloidosis renal AA**

Definición conceptual: Enfermedad que resulta del depósito renal de proteína amiloide A, de estructura no inmunoglobulínica, que deriva de un precursor plasmático de síntesis hepática que actúa como reactante de fase aguda, el precursor sérico de la proteína amiloide sérico A.

Definición operativa: Positividad para la detección de amiloide sérico A mediante inmunoperoxidasa indirecta en tejido obtenido del bloque de parafina.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica. Presencia (1)/Ausencia (0)

### **Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus**

Definición conceptual: Magnitud física con la que se mide la duración de la Diabetes Mellitus tipo 2

Definición operativa: Duración en años de la Diabetes Mellitus tipo 2 desde el momento de la emisión del diagnóstico registrado en el protocolo de autopsia y/o expediente clínico.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Contínua (años)

### **Tiempo de evolución de Hipertensión arterial**

Definición conceptual: Magnitud física con la que se mide la duración de la hipertensión arterial.

Definición operativa: Duración en años de la hipertensión arterial desde el momento de la emisión del diagnóstico registrado en el protocolo de autopsia y/o expediente clínico.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Contínua (años)

### **Tratamiento farmacológico**

Definición conceptual: Conjunto de sustancias químicas empleadas para controlar y prevenir manifestaciones de una enfermedad.

Definición operativa: Tipo de fármacos antidiabéticos y antihipertensivos empleados en el tratamiento médico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

### **Glucosa sérica**

Definición conceptual: Monosacárido con fórmula molecular  $C_6H_{12}O_6$ , utilizado por los tejidos como forma de energía al combinarlo con el oxígeno, que es medida en sangre

Definición operativa: Concentración del carbohidrato presente en sangre periférica, determinado mediante método enzimático (hexoquinasa)

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Contínua (mg)

### **Creatinina sérica**

Definición conceptual: Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatinina, normalmente filtrada y excretada en orina.

Definición operativa: Cantidad de la proetina contenida en sangre y medida mediante reacción de Jaffe.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Contínua (mg/dL)

### **Nitrógeno de urea**

Definición conceptual: Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo, producto del metabolismo proteico y eliminado por vía renal.

Definición operativa: Concentración del nitrógeno medido en sangre mediante reacción de diacetil monoxima.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Contínua (mg/dL)

### **Causa de muerte**

Definición conceptual: Enfermedad o condición clínica que ocasionó la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático y por consecuencia generó el término de la vida.



Definición operativa: Condición que de acuerdo al expediente clínico en conjunto con el estudio de necropsia generó la pérdida de la vida

Tipo de variable: Cuanlitativa.

Escala de medición: Nominal, politómica.

### **Nefropatía diabética**

Definición conceptual: Principal causa de insuficiencia renal crónica avanzada en países de occidente que puede generarse como consecuencia de Diabetes Mellitus tipos 1 y 2; así como por otras formas de Diabetes Mellitus.

Definición operativa: Clasificación glomerular de nefropatía diabética, acorde con la clasificación patológica de nefropatía diabética del 2010.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, politómica.

### **Cardiopatía isquémica crónica**

Definición conceptual: Disminución paulatina del flujo sanguíneo del miocardio a través de las arterias coronarias, que condiciona cambios en la estructura miocárdica.

Definición operativa: Fibrosis del intersticio miocárdico con atrofia de fibras miocárdicas.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

### **Infarto de miocardio**

Definición conceptual: Muerte celular de las miofibrillas causada por falta de aporte sanguíneo a una zona del corazón que es consecuencia de la oclusión aguda y total de la arteria que irriga dicho territorio.

Definición operativa: Zonas de miocardio con necrosis coagulativa del tejido.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

### **Aterosclerosis aórtica**

Definición conceptual: Entidad anatomoclínica producida como consecuencia de un proceso reactivo a la lesión endotelial del lecho de la arteria aorta, con proliferación de células musculares lisas y depósitos de lipoproteínas plasmáticas.

Definición operativa: Porcentaje de superficie de la arteria aorta con lesiones en su pared.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal.

De acuerdo a la extensión de la arteria aorta afectada.- I: Menos del 25% de la superficie.

II: Entre el 26-50% de la superficie III: Superficie mayor al 50%

De acuerdo a la gravedad de las lesiones.- A: Estrías lipídicas y nódulos. B: Calcificaciones. C: Ulceraciones, fisuras o trombosis.

### **Aterosclerosis coronaria**

Definición conceptual: Entidad anatomoclínica producida como consecuencia de un proceso reactivo a la lesión endotelial del lecho de la arteria coronaria, con proliferación de células musculares lisas y depósitos de lipoproteínas plasmáticas.

Definición operativa: Porcentaje de superficie de la arteria coronaria con lesiones en su pared.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal.

De acuerdo a la extensión de la arteria coronaria afectada.- I: Menos del 25% de la superficie.

II: Entre el 26-50% de la superficie III: Superficie mayor al 50%

De acuerdo a la gravedad de las lesiones.- A: Estrías lipídicas y nódulos. B: Calcificaciones. C: Ulceraciones, fisuras o trombosis.

### **Aterosclerosis renal**

Definición conceptual: Entidad anatomoclínica producida como consecuencia de un proceso reactivo a la lesión endotelial del lecho de la arteria renal, con proliferación de células musculares lisas y depósitos de lipoproteínas plasmáticas.

Definición operativa: Porcentaje de superficie de la arteria renal con lesiones en su pared.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal.

De acuerdo a la extensión de la arteria renal afectada.- I: Menos del 25% de la superficie.

II: Entre el 26-50% de la superficie III: Superficie mayor al 50%

De acuerdo a la gravedad de las lesiones.- A: Estrías lipídicas y nódulos. B: Calcificaciones. C: Ulceraciones, fisuras o trombosis.

### **4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables continuas se describieron como medias, medianas, desviaciones estándar, valores mínimos y máximos. Las categóricas con frecuencias y porcentajes. El porcentaje esperado de amiloidosis AA en tejido renal fue calculado a partir de la fórmula de general para estimación de tamaño de muestra para una prevalencia. Dado que no existen antecedentes en la literatura que sugieran una proporción, asumimos una prevalencia del evento del 50% con fines de maximización del tamaño de muestra. Durante el desarrollo de nuestro proyecto, no nos fue posible completar el tamaño de muestra debido a falta de material de autopsia, por lo que el total de autopsias analizadas fue de 330 (tamaño de muestra calculado de 384). Las medidas de asociación se realizaron mediante el estadístico de prueba chi cuadrada (para

determinar diferencias de proporciones) y razones de momios para determinar los factores asociados a la presencia de amiloidosis renal AA.

## **V. ASPECTOS ÉTICOS**

Este fue un estudio descriptivo, en el cual no se realizó ninguna intervención terapéutica o quirúrgica. La única maniobra que se realizó es el análisis de tejido renal obtenido mediante autopsia de pacientes con Diabetes Mellitus. El estudio permitió identificar la proporción de pacientes con amiloidosis renal AA cuando existe Diabetes Mellitus y los factores que se relacionan con a la aparición de la misma.

En el estudio se siguieron los principios éticos emitidos en la declaración de Helsinki, las pautas establecidas por la Organización Mundial de la Salud y lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. El estudio se consideró de riesgo menor al mínimo.

## **VI. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS**

Este estudio se realizó en un centro de atención a la salud de tercer nivel: el Hospital General de México. La toma de tejido renal ha sido colectado por la Dra. Virgilia Soto y el análisis de inmunoperoxidasa se realizó en el mismo Hospital por dos patólogos cegados para el estudio. La recolección de la información clínica la realizó el residente de Nefrología Ramón Antonio Díez Grajales. Se utilizaron fondos propios del Servicio de Patología del HGM así como la infraestructura para los estudios patológicos.

## VII. RESULTADOS

Se analizaron un total de 330 pacientes mediante el estudio postmórtem. El 53% de los mismos fueron hombres, en promedio de 61 años de edad. Cerca del 60% de los pacientes no tuvo nunca apego farmacológico antidiabético, de acuerdo a lo reportado en el expediente clínico. El 66% de los pacientes tuvo diagnóstico en vida de hipertensión arterial sistémica, de los cuales, cerca del 60% no tuvo nunca apego farmacológico antihipertensivo, de acuerdo a lo consignado en el expediente clínico. Comparativamente, se observó que los pacientes con Amiloidosis Renal AA (ARAA) tuvieron, en promedio, un mayor tiempo de evolución de la DM, consumieron en mayor proporción metformina y propranolol. El resto de las características clínicas estudiadas fue similar entre ambos grupos.

Del total de los pacientes (n=330), se había realizado el diagnóstico de amiloidosis renal AA en únicamente 6 (1.8%) cuando se realizó el estudio postmórtem por vez primera. Una vez que el tejido renal fue sometido al anticuerpo primario AA, se detectaron 30 casos de amiloidosis renal AA (9%). En todos los casos de amiloidosis se descartó (mediante la revisión del expediente clínico y la revisión de la necropsia) la presencia de: Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, gota, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por HIV/SIDA, neoplasias linfoides y/o sanguíneas, así como neoplasias de órganos sólidos; bronquiectasias, tuberculosis, osteomielitis, pielonefritis crónica y vasculitis sistémicas. Las características de la población estudiada se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de la población

	Total	Con ARAA	Sin ARAA	p
<b>n</b>	<b>330</b>	<b>30</b>	<b>300</b>	
Edad (años)	61.2 ± 13.1	63.7 ± 12.6	61 ± 13.1	0.27
Hombres (%)	53	60	52.3	0.42
Evolución DM (años)	12 ± 9.5	17.5 ± 13	11.4 ± 9	0.01
Sin apego farmacológico antidiabético(%)	56.9	50	56.6	0.73
Fármacos	%			
Glibenclamida	24.5	30	24	0.73
Metformina	17.5	33.3	16	0.04
Insulina	10.9	13.3	10.6	0.76
Hipertensión (%)	66	73.3	65.6	0.39
Evolución HAS (años)	4.5	5.5 ± 8.8	4.4 ± 7.8	0.44
Tipo antihipertensivo	%			
Sin apego a fármaco ni dieta	55.4	43.3	56.6	0.16
Dieta	26.6	23.3	27	0.66
Captopril	6.3	10	6	0.39
Nifedipino	4.2	6.6	4	0.49
Enalapril	2.1	6.6	1.6	0.07
Losartán	1	3.3	0.6	0.14
Prazosina	0.9	0	1	0.58
Propranolol	0.6	6.6	0	0.000
Amiloidosis renal AA (%)	9			
Amiloidosis renal AA en primer evaluación (%)	1.8			

La principal causa de muerte de la población fue por complicaciones asociadas a sepsis, seguida de enfermedades neoplásicas, complicaciones asociadas a uremia e isquemia cardiaca ó cerebral. Comparativamente, en nuestra población se observó que los pacientes con ARAA murieron, en mayor proporción, como consecuencia de complicaciones asociadas a uremia; como se ejemplifica en la tabla 2.

**Tabla 2. Causas de muerte de la población**

	Total (%)	Con ARAA	Sin ARAA	p
Infecciosa	45.8	36.6	46.6	0.29
Neoplasia	17.6	0	19	0.32
Complicaciones uremia	14.8	26.6	13.6	0.05
Isquemia cardiaca/cerebral	7.9	13.3	7.3	0.24
Sangrado digestivo	3.9	3.3	4	0.85
EPOC	3.9	10	3.3	0.07
Enfermedad valvular cardiaca	2.4	3.3	2.3	0.73
EVC hemorrágico	2.2	3.3	2	0.62
Cirrosis hepática	1.5	0	1.6	0.22

Cerca del 80% de la población tuvo nefropatía diabética (ND); el tipo más frecuentemente encontrado fue la glomerulosclerosis diabética avanzada, seguido de la expansión mesangial severa. Menos del 0.3% de los casos tuvo cambios inespecíficos en la microscopía de luz. La población con ARAA tuvo más frecuentemente ND y específicamente del tipo esclerosis nodular. Los años transcurridos entre el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y el tipo de ND fueron mayores para las formas más severas de la ND; como se puede observar en las tablas 3, 4 y en el gráfico 1.

**Tabla 3. Tipo de nefropatía diabética**

	Total (%)	Con ARAA	Sin ARAA	p
Sin nefropatía diabética	22.13	6.6	23.6	0.034
<b>Con nefropatía diabética*</b>	<b>77.87</b>	<b>93.3</b>	<b>73.3</b>	<b>0.032</b>
Tipo I (Cambios inespecíficos o leves en ML)	0.3	0	0.33	0.751
Tipo IIa (Expansión mesangial leve)	6.6	0	7.3	0.125
Tipo IIb (Expansión mesangial severa)	17.2	16.6	17.3	0.927
Tipo III (Esclerosis nodular)	1.8	10	1	0.000
Tipo IV (Glomerulosclerosis diabética avanzada)	51.8	66.6	50.3	0.088

ML: Microscopía de luz

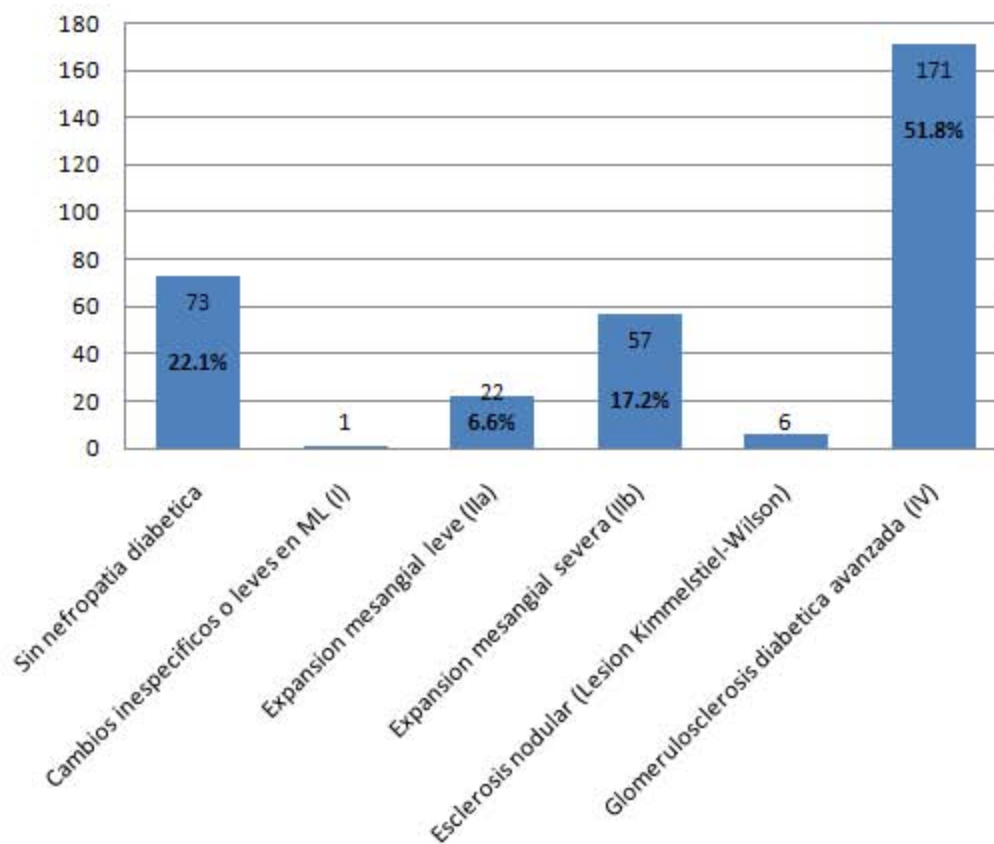
\*De acuerdo a la clasificación patológica de la nefropatía diabética 2010

Tabla 4. Tiempo de evolución de acuerdo a tipo de ND

	(años)
Sin nefropatía diabética	6.2
Cambios inespecíficos o leves en ML (I)	1
Expansión mesangial leve (IIa)	5.8
Expansión mesangial severa (IIb)	10
Esclerosis nodular (Lesión Kimmelstiel-Wilson)	14.6
Glomerulosclerosis diabética avanzada (IV)	15.8

ND: Nefropatía diabética

Gráfico 1. Tipo de nefropatía diabética





Existieron lesiones renales no diabéticas en cerca del 40% de los pacientes estudiados. La lesión más frecuente dentro de los pacientes que tuvieron nefropatía diabética fue la glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFyS) secundaria, nefritis intersticial (NTI), infartos renales y papilitis necrosante. Las menos frecuentes fueron el carcinoma renal, la amiloidosis renal no AA y la glomerulonefritis postinfecciosa. No se halló entre los pacientes con nefropatía diabética ninguna lesión de tipo necrosis fibrinoide, nefropatía membranosa, ni nefropatía por cilindros.

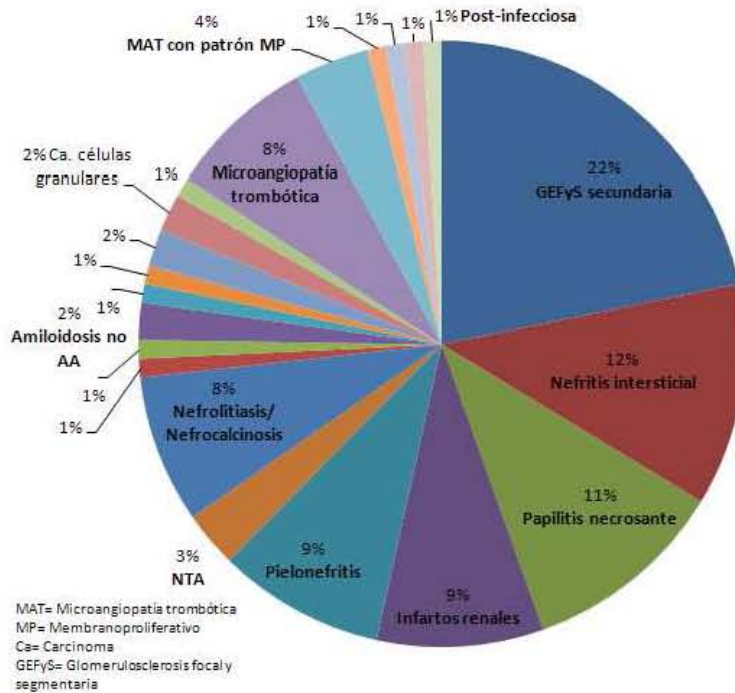
Dentro de los pacientes sin nefropatía diabética, la lesión renal más frecuente fue necrosis tubular aguda, seguida de GEFyS secundaria, NTI, microangiopatía trombótica y pielonefritis; como se puede observar en la tabla 5 y en los gráficos 2 y 3.

Tabla 5. Enfermedad renal no diabética en pacientes diabéticos

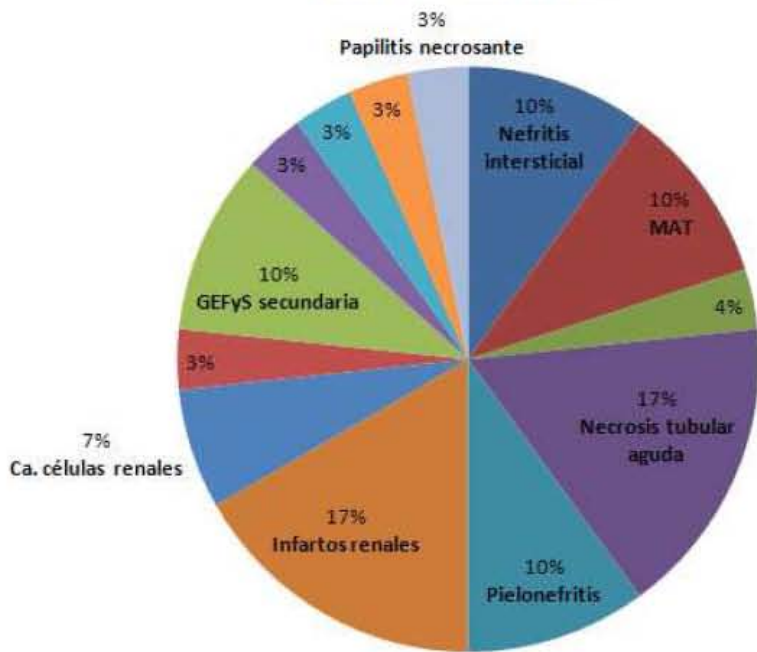
	ND= 257		Sin ND= 73		Total= 330
	n	%	n	%	
Sin hallazgos	156	60.7	43	58.9	199
Glomerulosclerosis focal y segmentaria secundaria	22	8.5	3	4.1	25
Nefritis intersticial	12	4.6	3	4.1	15
Papilitis necrosante	11	4.2	1	1.3	12
Infartos renales	9	3.5	5	6.8	14
Pielonefritis aguda/crónica	9	3.5	3	4.1	12
Necrosis tubular aguda	3	1.1	5	6.8	8
Nefrolitiasis/nefrocalcinosis	8	3.1	0	0	8
Infiltración renal por LAL-L2	1	1.1	0	0	1
Carcinoma de células renales convencional	1	1.1	2	2.7	3
Carcinoma de células granulares	2	0.7	0	0	2
GEFyS variedad de la punta	1	1.1	1	1.3	2
GEFyS variedad celular	1	1.1	0	0	1
Agenesia renal y glomerulomegalia	2	0.7	0	0	2
Amiloidosis renal no AA	2	0.7	0	0	2
Nefropatía por pigmentos	1	1.1	0	0	1
Microangiopatía trombótica	8	3.1	3	4.1	11
MAT con patron membranoproliferativo	4	1.5	0	0	4
GMN membranoproliferativa	1	1.1	1	1.3	2
GMN postinfecciosa	1	1.1	0	0	1
GMN proliferativa endocapilar	1	1.1	0	0	1
Nefritis lupica III-S	1	1.1	0	0	1
Nefropatía por cilindros	0	0	1	1.3	1
Necrosis fibrinoide	0	0	1	1.3	1
Nefropatía membranosa	0	0	1	1.3	1

MAT= Microangiopatía trombótica GMN= Glomerulonefritis

**Gráfico 2. Lesiones renales no diabéticas en presencia de nefropatía diabética**



**Gráfico 3. Lesiones renales no diabéticas en pacientes sin nefropatía diabética**



En cerca del 50% de la población se documentó mediante el estudio de necropsia, hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), en el 33% cardiopatía isquémica crónica y en el 18.2% infarto de miocardio. Más de tres cuartas partes de los pacientes tuvieron aterosclerosis aórtica de diversos grados de severidad (tabla 6)

La aterosclerosis coronaria se evidenció en el 66.3% de los pacientes y la aterosclerosis intrarrenal se encontró en el 8.7% de la población estudiada (tablas 7 y 8)

**Tabla 6. Hallazgos cardiovasculares**

		%
Hipertrofia concentrica VI		46.6
Dilatación aurícula derecha		15.4
Dilatación aurícula izquierda		10.3
Cardiopatía isquémica crónica		33
Infarto de miocardio		18.2
Aterosclerosis aórtica		76.3
	A	7.5
IA		3.9
IIA		3
IIIA		0.6
	B	24.3
IB		0.3
IIB		15.3
IIIB		8.7
	C	44.5
IC		0
IIC		4.2
IIIC		40.3

**Tabla 7. Aterosclerosis coronaria**

		%
<b>Total</b>		<b>63.6</b>
<b>A</b>		<b>12.7</b>
IA		10.3
IIA		2.4
IIIA		0
<b>B</b>		<b>25.1</b>
IB		1.2
IIB		20
IIIB		3.9
<b>C</b>		<b>25.8</b>
IC		0
IIC		2.1
IIIC		23.7

**Tabla 8. Aterosclerosis intrarrenal**

		%
<b>Total</b>		<b>8.7</b>
<b>A</b>		<b>0.3</b>
IA		0.3
IIA		0
IIIA		0
<b>B</b>		<b>1.8</b>
IB		0
IIB		1.8
IIIB		0
<b>C</b>		<b>6.6</b>
IC		0
IIC		0
IIIC		6.6

Existieron algunas variables que resultaron diferentes entre el grupo de pacientes diabéticos con amiloidosis renal y los pacientes diabéticos sin amiloidosis renal (tabla 9)

**Tabla 9. Características distintivas de los pacientes**

Con amiloidosis renal AA (ARAA)		Sin ARAA		p	
	n	%	n		%
	30	9	300	91	
Hombres	18	60	157	52.3	0.42
Sin apego antidiabético	15	50	170	56.6	0.73
Hipertensión	22	73.3	197	65.6	0.39
Nefropatía diabética	28	93.3	229	76.3	0.032
I	0	0	1	0.3	0.75
IIa	0	0	22	7.3	0.12
IIb	5	16.6	52	17.3	0.927
III	3	10	3	1	0.000
IV	20	66.6	151	50.3	0.088
Cardiopatía isquémica	20	66.6	91	30.3	0.000
Infarto de miocardio	12	40	49	16.3	0.001
Aterosclerosis aórtica	28	93.3	224	74.6	0.022
IIA	2	6.6	8	2.6	0.223
IIB	3	10	47	15.6	0.409
IIC	2	6.6	12	4	0.49
IIIB	1	3.3	28	9.3	0.26
IIIC	20	66.6	113	37.6	0.002
Aterosclerosis coronaria	25	83.3	185	61.6	0.019
IA	3	10	31	10.3	0.95
IIA	1	3.3	7	2.3	0.73
IIB	6	20	60	20	1
IIC	1	3.3	6	2	0.62
IIIC	14	46.6	64	21.3	0.002
Aterosclerosis renal	7	23.3	22	7.3	0.003
IIB	0	0	6	2	0.43
IIIC	7	23.3	13	4.3	0.000

De la misma forma, se encontraron algunos factores asociados al incremento del riesgo de ARAA (tabla 11)

**Tabla 10. Factores de riesgo para Amiloidosis Renal AA**

Factor de riesgo	OR	(IC 95%)	p
CI crónica	4.59	(2.02-10.42)	0.0001
Infarto de miocardio	3.41	(1.52-7.64)	0.0015
Aterosclerosis Ao	4.75	(1.09-20.69)	0.02
Aterosclerosis Ao IIIC	3.30	(1.47-7.41)	0.002
Aterosclerosis coronaria	3.10	(1.14-8.43)	0.018
Aterosclerosis coronaria IIIC	3.22	(1.47-7.04)	0.001
Aterosclerosis renal	3.84	(1.46-10.09)	0.003
Aterosclerosis renal IIIC	6.71	(2.37-19.03)	0.0000
Nefropatía Diabética	4.34	(0.99-18.9)	0.03
Esclerosis nodular	11	(2.04-59.16)	0.0004
GED avanzada	1.97	(0.88-4.37)	0.08

CI= Cardiopatía isquémica Ao= Aórtica

GED= Glomerulosclerosis diabética avanzada

## VIII. DISCUSIÓN

En este trabajo se identificó la prevalencia de amiloidosis renal AA en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. En nuestra población encontramos que 9 de cada 100 pacientes diabéticos tuvo depósito amiloide a nivel glomerular; prevalencia similar a la que existe en otras condiciones de carácter inflamatorio crónico como la Artritis Reumatoide.<sup>31</sup> En esta última enfermedad, se ha reportado que la amiloidosis AA es más frecuente si el paciente está expuesto a una actividad inflamatoria duradera y continua.<sup>32</sup> Algo similar se observó en los pacientes estudiados en nuestro trabajo, en el cual, a pesar de que no contamos con marcadores serológicos suficientes para definir un estado inflamatorio, sí pudimos obtener un análisis postmórtem extenso con datos duros que apoyan que esta inflamación crónica existió (cardiopatía isquémica, aterosclerosis aórtica, coronaria e intrarrenal). Tanto el inicio como la progresión de la

aterosclerosis en el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2, es resultado (entre otros) de la inflamación;<sup>33</sup> la cual es provocada por el estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia y mediada por citocinas y factores de transcripción (IL-1, NF-κB)<sup>34</sup> Nuestros datos sugieren que la Diabetes Mellitus tipo 2 puede contribuir a la presencia de amiloidosis AA en tejido renal, por un mecanismo inflamatorio en el que participan moléculas amiloidogénicas y que de forma concomitante genera grados severos de aterosclerosis. Las fortalezas de nuestro estudio son: contar con un tamaño de muestra amplio de pacientes con DM tipo 2, contar con la descripción minuciosa de todos los órganos mediante el estudio de necropsia (lo que permite identificar datos duros). Las limitantes del mismo son: no contar con estudios bioquímicos que en su momento pudiesen evidenciar serológicamente el estado inflamatorio (proteína C reactiva), no contar con estudios suficientes para caracterizar la tasa de filtrado glomerular estimada ni calculada, ni proteinuria; así como la limitante propia del diseño de nuestro estudio (transversal) que nos impide inferir la posible causalidad explicada por la temporalidad de las variables. Consideramos que deberán realizarse más estudios que apoyen nuestros hallazgos y la significancia clínica del depósito amiloide en tejido renal deberá estudiarse con un diseño prospectivo.

## **IX. CONCLUSIONES**

Existe una prevalencia del 9% de amiloidosis renal AA en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Los factores asociados a la presencia de ARAA en los pacientes diabéticos incluidos al estudio son: cardiopatía isquémica, infarto de miocardio y aterosclerosis en distintos lechos vasculares. Deberán comprobarse nuestros hallazgos en otras poblaciones con Diabetes Mellitus para en un futuro determinar la significancia clínica del depósito amiloide.

## X. REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Brunt E, Tiniakos D. Metabolic storage diseases: amyloidosis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 915-30
- <sup>2</sup> Sipe J, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 101-4
- <sup>3</sup> Dember L. Emerging treatment approaches for the systemic amyloidoses. *Kidney Int* 2005; 68: 1377-90
- <sup>4</sup> Buxbaum J. Treatment and prevention of the amyloidoses. *Neurology* 2006; 66: S110-S113
- <sup>5</sup> Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96
- <sup>6</sup> Gillmore J, Hawkins P. Drug insight: emerging therapies for amyloidosis. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2: 263- 70
- <sup>7</sup> Jensen L, Whitehead A. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J* 1998; 334: 489-503
- <sup>8</sup> Husby RA. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 173-80
- <sup>9</sup> Mladenovic J et al. Incidence of amyloidosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1975; 4:39-03
- <sup>10</sup> El Mansoury TM et al. Screening for amyloid in subcutaneous fat tissue of Egyptian patients with rheumatoid arthritis: clinical and laboratory characteristics. *Annn Rheum Dis* 2002; 61: 42-7
- <sup>11</sup> Koivuniemi R, et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2008; 15: 262-8
- <sup>12</sup> Singh N, et al. Renal and systemic amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Renal failure* 2003; 24: 671-5
- <sup>13</sup> Orellana C, et al. When does amyloidosis complicate systemic lupus erythematosus? *Lupus* 1995; 4: 415-7
- <sup>14</sup> Khan M.F., Falk RH. Amyloidosis. *Postgrad Med Journal* 2001; 77: 686-93
- <sup>15</sup> Dember L. Amyloidosis associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3458-71
- <sup>16</sup> Uda H, et al. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1282-7
- <sup>17</sup> Falck HM, et al. Predominantly vascular amyloid deposition in the kidney in patients with minimal or no proteinuria. *Clin Nephrol* 1983;19:137-42
- <sup>18</sup> Neugarten J, et al. Amyloidosis in subcutaneous heroin abusers ("skin poppers' amyloidosis") *Am J Med.* 1986;81(4):635-40
- <sup>19</sup> Moroni G, et al. Extracapillary glomerulonephritis and renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1996;28:695-9
- <sup>20</sup> Lobato L, et al. Familial amyloid polyneuropathy type I (Portuguese): distribution and characterization of renal amyloid deposits. *Am J Kidney Dis* 1998;31:940-6
- <sup>21</sup> Ruderman N, et al. Glucose and diabetic vascular disease. *FASEB J* 1992;6:2905-14
- <sup>22</sup> Singh R, et al. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129-46
- <sup>23</sup> Brownlee M, et al. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315-21
- <sup>24</sup> Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43:836-41
- <sup>25</sup> Brownlee M, et al. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984; 101:527-37
- <sup>26</sup> **Am J Kidney Dis** 2003;35: 365-80
- <sup>27</sup> Foitschik T, et al. Advanced glycation end products in intervertebral discs and hip joint capsules: Correlation with senile amyloid? *Amyloid* 2005; 12: 167-73
- <sup>28</sup> Matsunaga N, et al. Advanced glycation end product is implicated in amyloid-related kidney complications. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 263-272
- <sup>29</sup> Esposito K, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. Role of oxidative stress. *Circulation.* 2002; 106: 2067-72
- <sup>30</sup> Tervaert W.C. et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):556-63
- <sup>31</sup> Boers M, et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 658-63
- <sup>32</sup> Tiitinen S, et al. Amyloidosis - Incidence and Early Risk Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 158-61
- <sup>33</sup> Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26
- <sup>34</sup> Creager M, et al. Diabetes and Vascular Disease Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527-32