



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
Facultad de Medicina

Facultad de Medicina



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

**TESIS
RELACION ENTRE
HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA Y
MICROALBUMINURIA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A

Ana Cecilia Uribe Wiechers

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Dr. Daniel Cuevas Ramos

MÉXICO, D.F.

2012





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez.

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán (INCMNSZ)

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Jefe del departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Profesor titular del curso y residencia de Endocrinología
Director De Tesis.

Dr. Daniel Cuevas Ramos

Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Asesor de Tesis.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia en especial mi esposo Fernando y mi hija Isabel, por ser la alegría de mi vida y darme la motivación para seguir adelante.

A mis padres, hermanos y familia política quienes me han brindado tanta paciencia y comprensión y han hecho posible que continúe con mis estudios.

A mis maestros, tutores y colegas, en especial al Dr. Francisco Gómez Pérez, Dr. Daniel Cuevas, Dr. Raúl Rivera Moscoso, Dr. Alfredo Reza, Dr. Israel Lerman que me han apoyado, enseñado, mentoreado en mi formación como médico especialista.

A todas mis amistades que me han apoyado y me han brindado paciencia y cariño en esta etapa de mi vida.

INDICE

Introducción	4
Planteamiento del problema	11
Justificación	12
Hipótesis	12
Objetivos	12
Pacientes y métodos	13
Resultados	18
Discusión	22
Conclusiones	24
Referencias bibliográficas	25
Anexos	28

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal a nivel mundial. Es una de las principales complicaciones microvasculares y es la segunda causa de muerte en pacientes diabéticos.³ En los últimos 10 años, la nefropatía diabética se ha incrementado en un 150% en América y Europa. En el Norte de América el 40% de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal padecen nefropatía diabética. Los pacientes con diabetes mellitus, que inician diálisis, tienen 22% mayor mortalidad en el primer año y 15% en los siguientes 5 años, que aquellos pacientes sin diabetes.¹

La evidencia clínica más temprana de nefropatía diabética es el desarrollo de microalbuminuria, la cual se define como una excreción urinaria de albúmina de 30 a 300 mg/día en una orina colectada de 24 h. La microalbuminuria afecta del 15 al 40% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen una evolución de 10 a 15 años. La progresión a macroalbuminuria (> 300 mg/día) o proteinuria nefrótica (> 3 gr/día) ocurre en el 20 al 40% de los pacientes diabéticos que tienen una duración de diabetes de 15 a 20 años. Una vez que se manifiesta la macroalbuminuria o proteinuria nefrótica, la función renal disminuye progresivamente, a una tasa de 10 a 12 ml/min por año en los pacientes sin tratamiento.^{1,2}

El desarrollo de nefropatía diabética se caracteriza por hiperfiltración glomerular y engrosamiento de la membrana basal, la cual progresa a expansión de la matriz mesangial extracelular con incremento de la excreción urinaria de albúmina. La manifestación inicial es con microalbuminuria. La nefropatía diabética finalmente progresa a esclerosis glomerular con disfunción renal y síndrome nefrótico.²

La microalbuminuria refleja el daño vascular subclínico del riñón y otros territorios vasculares. El riñón es susceptible al daño producido por las especies reactivas de oxígeno

y de los productos de glucosilación avanzada (AGE, por su siglas en inglés *Advanced Glycosilated End Products*).³ Los AGEs inducen la muerte celular por apoptosis e incrementan los niveles de factor de crecimiento del endotelio (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*) en células mesangiales cultivadas. Además se ha demostrado que los AGEs estimulan la expresión de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1, *Monocyte chemoattractant protein-1*) en las células mesangiales, lo cual induce inflamación y contribuye al daño microvascular.² Se ha detectado la presencia de AGEs en tejido renal y su concentración se ha correlacionado con la severidad de la nefropatía diabética. Los AGEs incrementan la liberación de factor β transformante del crecimiento (TGF- β , *Transforming Growth Factor Beta*), el cual estimula la síntesis de colágeno de los componentes de la matriz mesangial y de esta manera contribuye al engrosamiento de la membrana basal glomerular⁵

En los pacientes diabéticos existe una inadecuada protección antioxidante y una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno. El incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno contribuye a la glucosilación no enzimática de proteínas y la autoxidación de glucosa que se desarrolla en un ambiente hiperglucémico, lo que conlleva a la oxidación de lípidos y proteínas. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno incrementa la formación de AGEs.^{3,4}

Diversos estudios han demostrado incremento de los marcadores de estrés oxidativo a nivel renal en pacientes con nefropatía diabética. Vicentini y colaboradores demostraron niveles significativamente más elevados de marcadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos en comparación con pacientes no diabéticos, encontrando niveles 3.3 veces mayores de AGEs, en el grupo de pacientes diabéticos. Además demostraron una correlación positiva ($r = 0.72$, $p < 0.0001$) entre los marcadores de estrés oxidativo y hemoglobina glucosilada; así como una correlación positiva entre AGEs y niveles de microalbuminuria.³ De la misma manera Aslan y colaboradores encontraron una correlación positiva ($r = 0.567$) entre microalbuminuria y el índice de estrés oxidativo en pacientes con nefropatía diabética y una correlación negativa entre microalbuminuria y capacidad antioxidante ($r = -0.161$).⁶

La bilirrubina ha sido considerada por muchos años como un potente antioxidante endógeno, ya que confiere protección en contra de los radicales libres. En 1987, Stocker y colaboradores demostraron que bajo condiciones anaeróbicas la bilirrubina suprime la peroxidación de lípidos de manera más eficiente que el α -tocoferol.⁷

La bilirrubina es el producto final del catabolismo de la molécula de hemoglobina, de la cual se forman dos compuestos: heme y globina. La heme oxigenasa (HO) rompe el anillo de tetrapirrol del grupo heme para formar biliverdina (soluble en agua), la cual es reducida a bilirrubina (insoluble al agua), mediante la biliverdina reductasa. La bilirrubina liberada, circula unida a albúmina (bilirrubina indirecta) y es transportada al hígado para ser metabolizada, mediante la glucuroniltransferasa, a un compuesto soluble en agua (bilirrubina directa) para poder ser eliminada a través de la vía biliar.⁸

Las potentes acciones fisiológicas antioxidantes de la bilirrubina reflejan la amplificación de un ciclo en donde la bilirrubina (antioxidante) se oxida a biliverdina y después se recicla mediante la biliverdina reductasa (BVR) nuevamente a bilirrubina.⁹ Esto explica como la bilirrubina a pesar de circular en concentraciones bajas, a nivel nanomolar, puede revertir hasta 10,000 veces las concentraciones de oxidantes.

Sedlak y colaboradores demostraron que la bilirrubina y el glutatión tienen papeles antioxidantes complementarios. Mientras que el glutatión, que es hidrofílico, protege contra la oxidación de proteínas, la bilirrubina que es lipofílica, protege contra la peroxidación de lípidos. De esta manera se encontró que la bilirrubina posee mayor capacidad antioxidante en contra la peroxidación de lípidos, ya que la depleción de bilirrubina mediante el bloqueo de HO o deleción de BVR incrementa la peroxidación de lípidos de membranas celulares. Estos efectos antioxidantes tienen un impacto en la sobrevivencia celular, ya que se observó mayor muerte celular por apoptosis en las células privadas de bilirrubina.¹⁰

En condiciones fisiológicas los niveles séricos de bilirrubina son menores a 17 $\mu\text{mol/L}$ (1mg/dL), de los cuales más del 75% es bilirrubina indirecta.⁸ De todas las causas de hiperbilirrubinemia indirecta, el síndrome de Gilbert es por mucho la causa más común y

más inocua. El síndrome de Gilbert ocurre en el 2 al 7% de la población. Los hombres se afectan más frecuentemente que las mujeres (12.4 y 4.5% respectivamente). Esta condición se define y se caracteriza por hiperbilirrubinemia indirecta intermitente con ictericia acompañante y ausencia de hemólisis o enfermedad hepática de base. En la mayoría de los pacientes, la hiperbilirrubinemia se manifiesta durante la adolescencia o la vida adulta.

Como se había mencionado previamente la bilirrubina procede de la conjugación de ácido glucurónico (llevándose a la formación de bilirrubina di-glucurónico). La isoforma hepática 1A1 de glucuronil transferasa (UGT1A1), contribuye principalmente a la formación de bilirrubina a través de la glucuronidación. En el síndrome de Gilbert, la actividad hepática de glucuronidación se encuentra reducida aproximadamente a un 30% de lo normal. Esta reducción de la glucuronidación resulta en un incremento en la proporción de la bilirrubina indirecta.⁸ En la población caucásica, la mutación más frecuente es el polimorfismo homocigoto TA₇TAA en la región promotora del gen que codifica para UGT1A1. Esta mutación es el resultado de la inserción de un dinucleótido en la caja TATA del gen promotor de UGT1A1. El promotor más común contiene la secuencia TA₆TAA, la inserción de un nucleótido extra disminuye la expresión del gene UGT1A1 en un 20 a 30% de los valores normales.^{8, 11} La frecuencia del alelo TA₇TAA, también conocido como UGT1A1*28, en la población caucásica es del 35%.⁸

La forma de presentación característica del síndrome de Gilbert es hiperbilirrubinemia indirecta intermitente que inicia durante la adolescencia o vida adulta. Los niveles de hiperbilirrubinemia indirecta por lo general exceden el límite superior de lo normal después del ayuno prolongado, la deshidratación, infecciones, cirugías, ejercicio extremo o ingestión alcohólica. Las concentraciones séricas de bilirrubina indirecta fluctúan entre 20 y 50 $\mu\text{mol/L}$ (1.16 y 2.92 mg/dl respectivamente) pero rara vez exceden a 85 $\mu\text{mol/L}$ (4.97mg/dl).

El diagnóstico de síndrome de Gilbert es de exclusión y se realiza al demostrar hiperbilirrubinemia indirecta intermitente en varias ocasiones, ausencia de evidencia de hemólisis (biometría hemática, cuenta de reticulocitos, prueba de Coombs, deshidrogenasa

láctica, haptoglobina en valores normales), pruebas de función hepática normales y ausencia de otras condiciones que incrementen los niveles de bilirrubina indirecta. Se considera hiperbilirrubinemia indirecta cuando hay niveles elevados de bilirrubina indirecta y menor que el 20% de bilirrubina directa.^{8,11}

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre niveles elevados de bilirrubina y enfermedades relacionadas con estrés oxidativo, en particular la enfermedad aterosclerótica. En 1994 Schwertner y colaboradores demostraron una relación inversa entre las concentraciones de bilirrubina y enfermedad coronaria. La asociación fue estadísticamente significativa en análisis univariados y multivariados. La fuerza de la asociación fue comparable con el riesgo atribuible a tabaquismo y presión sistólica.¹² Los niveles plasmáticos de bilirrubina tienen una correlación inversa con placas de ateroma en carótidas.¹³

Vitek y colaboradores encontraron que la prevalencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con síndrome de Gilbert es de 2% comparado con 12.1% de la población general. Asimismo, encontraron que los niveles plasmáticos de bilirrubina, HDL y capacidad total antioxidante fueron mayores en pacientes con síndrome de Gilbert.¹⁴

En un estudio prospectivo de los descendientes del estudio de Framingham se encontró que las concentraciones elevadas de bilirrubina estaban asociadas con una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria y de infarto del miocardio. En este estudio de 24 años de seguimiento, se demostró que existe una disminución significativa de enfermedad cardiovascular y coronaria en sujetos con el genotipo UGT1A1*28. Los sujetos con este genotipo tuvieron la tercera parte del riesgo para enfermedad coronaria y cardiovascular. Por cada 0.1 unidad en el incremento en los niveles de bilirrubina total los riesgos de enfermedad cardiovascular, coronaria y de infarto agudo del miocardio disminuyeron 10%, 13% y 13% respectivamente.¹⁵

En un meta análisis de 11 estudios epidemiológicos que evaluaron la relación entre niveles séricos de bilirrubina y enfermedad aterosclerótica se demostró una relación inversa de la

dosis-respuesta entre los niveles de bilirrubina y el proceso aterosclerótico desde el desenlace subclínico a el clínico.¹⁶

Se han sugerido varios mecanismos para explicar la disminución de enfermedad cardiovascular en el síndrome de Gilbert. La bilirrubina podría inhibir la oxidación de lípidos, debido a sus propiedades antioxidantes y citoprotectoras. Las lipoproteínas, particularmente LDL son sensibles a la oxidación de lípidos. En un estudio se observó que los pacientes con síndrome de Gilbert tuvieron una fase de recuperación de estrés oxidativo más rápida que los controles. Además se encontró una correlación significativa entre los niveles de bilirrubina indirecta y la susceptibilidad de las LDL a ser oxidadas.¹⁷

Para profundizar el concepto de oxidación de lipoproteínas como efecto cardioprotector en pacientes con síndrome de Gilbert, se realizó un estudio donde se investigaron los niveles de LDL pequeñas y densas (sd-LDL), LDL oxidadas (ox-LDL) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) en 42 sujetos con síndrome de Gilbert y 52 controles sanos. Se observó que la bilirrubina no conjugada tuvo una correlación negativa con sd-LDL, ox-LDL y hs-CRP, ($r = -0.594$, $p < 0.001$; $r = -0.249$, $p = 0.016$ $r = -0.373$, $p < 0.001$). Las sd-LDL tuvieron una correlación positiva con ox-LDL ($r = 0.373$, $p = 0.003$). Estas observaciones podrían explicar la disminución de enfermedad cardiovascular descrita en los pacientes con síndrome de Gilbert.¹⁸

Para evaluar si la hiperbilirrubinemia afecta el desarrollo de complicaciones vasculares en pacientes con diabetes y síndrome de Gilbert, Inoguchi y colaboradores realizaron un estudio en donde evaluaron a 5080 pacientes diabéticos de los cuales 96 tenían síndrome de Gilbert y los compararon con 426 pacientes diabéticos sin síndrome de Gilbert. En este estudio se encontraron niveles de presión arterial sistólica, c-LDL, colesterol total y hemoglobina glucosilada (HbA1c) significativamente menores y niveles más altos de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) en los pacientes diabéticos con síndrome de Gilbert en comparación con los controles.¹⁹ En modelos de regresión logística se encontró una asociación significativa entre síndrome de Gilbert y retinopatía, macroalbuminuria, enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular.

La hiperbilirrubinemia podría tener un efecto protector en contra del desarrollo de nefropatía diabética. Fuji y colaboradores demostraron que las ratas con hiperbilirrubinemia hereditaria (ratas Gunn j/j), que desarrollaron diabetes, tuvieron menor excreción urinaria de albumina en comparación con ratas no hiperbilirrubinémicas que desarrollaron diabetes. Asimismo, estas ratas tuvieron protección renal en contra de la expansión mesangial acompañada de normalización en la expresión de TGF- β y fibronectina. Además estas ratas tuvieron normalización de los marcadores de estrés oxidativo en tejido renal. Estos hallazgos sugieren que las ratas hiperbilirrubinémicas que desarrollan diabetes tuvieron protección en contra de nefropatía diabética.

En un estudio de 633 pacientes diabéticos, la elevación de la bilirrubina plasmática mostró una correlación negativa entre el grado de albuminuria y una correlación positiva con la tasa de filtración glomerular (TFG), lo que sugiere que la bilirrubina tiene un papel protector contra la nefropatía diabética.²¹ Sin embargo, en otro estudio de 13,184 pacientes se encontró que las concentraciones más elevadas de bilirrubina se asociaron a una disminución en la TFG.²² Cabe mencionar que ambos estudios excluyeron a pacientes con bilirrubinas > 22.23 $\mu\text{mol/L}$ (>1.3 mg/dl).

En un estudio de 93,909 pacientes se encontró que los niveles de bilirrubina tuvieron una correlación inversa con la prevalencia de diabetes mellitus en hombres y mujeres. La correlación con diabetes fue más fuerte en hombres, en comparación con mujeres, después de ajustar para múltiples variables. Los niveles elevados de bilirrubina se asociaron con una disminución en los niveles de resistencia a insulina y proteína C reactiva. Además, los niveles elevados de bilirrubina se asociaron a una menor prevalencia de diabetes y nefropatía diabética en hombres y mujeres.²³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de diabetes mellitus en la población mexicana se ha incrementado desde 6.7% a un 14% (incremento de más del 50% en un periodo de 7 años). Se estima que cerca de 11.7 millones de mexicanos tendrán diabetes mellitus para el año 2025.²⁴

La nefropatía diabética es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes. Constituye la causa más común de insuficiencia renal crónica terminal. Más del 50% de los pacientes en terapia sustitutiva renal padecen diabetes como causa de insuficiencia renal. Se estima que alrededor de un 25 a 40% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desarrollará nefropatía diabética a los 20 a 25 años de inicio de diabetes.¹

Se ha demostrado que la hiperbilirrubinemia está asociada a una menor prevalencia de enfermedad cardiovascular.¹⁶ Además, los pacientes diabéticos con síndrome de Gilbert, presentan una prevalencia menor de complicaciones microvasculares y macrovasculares.¹⁹

A pesar de que se ha documentado que los pacientes con hiperbilirrubinemia tienen menor incidencia de nefropatía diabética,²³ no está claro el papel de la hiperbilirrubinemia con la presencia de albuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

JUSTIFICACION

Conocer el efecto que pueda tener el nivel de bilirrubinas en el desarrollo de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo que puede permitir entender mejor la fisiopatología de este padecimiento. Además, se puede encontrar un grupo de sujetos con un factor protector para el desarrollo de nefropatía diabética.

HIPOTESIS

H₀: La hiperbilirrubinemia indirecta en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no esta asociada a un menor nivel de microalbuminuria (mg/día).

H_A: La hiperbilirrubinemia indirecta en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 si esta asociada a un menor nivel de microalbuminuria (mg/día).

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentan niveles elevados de bilirrubina indirecta tienen menor nivel de microalbuminuria (mg/día) en comparación con aquellos pacientes diabéticos con niveles normales de bilirrubina indirecta.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la prevalencia de hiperbilirrubinemia indirecta en una población específica de pacientes con diabetes tipo 2 del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.
- Describir la frecuencia de síndrome metabólico en los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperbilirrubinemia indirecta en comparación con el grupo sin hiperbilirrubinemia.
- Determinar si existen diferencias en otros parámetros bioquímicos (ej: HbA1c, c-LDL, presión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), tasa de filtración glomerular (TFG),

ácido úrico, aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotrasnferasa (ALT) en pacientes con diabetes tipo 2, con y sin hiperbilirrubinemia indirecta.

- Determinar si los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta tienen menor prevalencia de complicaciones microvasculares (neuropatía diabética, pie diabético, retinopatía), que los pacientes controles.

PACIENTES Y METODOS

a) Diseño del Estudio:

Estudio comparativo, observacional, transversal y retrolectivo.

b) Participación de los investigadores:

Estudio observacional.

c) Universo de Estudio:

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que se atienden en la consulta externa de diabetes del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de 18 a 80 años de edad, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de al menos 4 años de evolución.

Los pacientes deben tener mediciones de HbA1C, perfil de lípidos, glucosa, BUN, creatinina, microalbuminuria (en orina colectada de 24 horas) y pruebas de función hepáticas.

Grupo con hiperbilirrubinemia indirecta:

Bilirrubina indirecta ≥ 1.2 mg/dl y bilirrubina directa $<$ del 25% de bilirrubinas totales, en al menos una medición, sin evidencia de enfermedad hepática, hemólisis o infección por el virus de VIH.

Grupo control:

Bilirrubina total < 1 mg/dl sin evidencia de enfermedad hepática, hemólisis o infección por el virus del VIH.

Criterios de exclusión

- Pacientes con evidencia de daño renal no relacionado a diabetes mellitus (ej. glomerulonefritis distinta a la ocasionada por diabetes mellitus, daño renal por fármacos, enfermedad renal congénita).
- Pacientes sin mediciones de microalbuminuria en orina de 24 horas.
- Pacientes con otros tipos de diabetes distintos a diabetes mellitus tipo 2.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no hayan tenido consulta de diabetes o medicina interna en los últimos 5 años.

d) Descripción del Estudio:

De la base de datos de la consulta de diabetes del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán, que incluye a más de 2500 pacientes, se seleccionaron a sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que cumplieran con los criterios de inclusión, con bilirrubina total ≥ 1.3 mg/dl, bilirrubina indirecta ≥ 1.2 mg/dl y que la bilirrubina indirecta fuera $> 75\%$ de la bilirrubina total. Una vez seleccionados estos sujetos se analizaron, en forma retrolectiva, sus respectivos expedientes del archivo del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán. En todo paciente a quien se le detectara hiperbilirrubinemia indirecta, se analizaba su expediente, aquellos pacientes con evidencia de enfermedad hepática (cirrosis alcohólica, virus de la hepatitis B

o C, cirrosis biliar, hepatitis autoinmune) o hemólisis (reticulocitos elevados, anemia normocítica normocrómica, deshidrogenasa láctica (DHL) elevada, historia de hemólisis por autoinmunidad) fueron descartados. En este trabajo no se realizó ninguna maniobra o intervención en particular, únicamente recolección de datos.

Una vez que se seleccionaron a los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta, se buscó en la base de datos de diabetes del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán, a sus respectivos controles. Los controles se seleccionaron de acuerdo a un método de pareamiento por año de diagnóstico de diabetes y género, tratando de equilibrar los grupos en estas características. Se excluyeron a los pacientes que no tuvieran diabetes mellitus tipo 2, aquellos que no estuvieran activos en la consulta (por lo menos 5 años), o que tuvieran datos incompletos. De la misma manera que con los sujetos con hiperbilirrubinemia indirecta, se analizaron los expedientes de los sujetos seleccionados en forma retrolectiva del archivo del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán.

e) Tamaño de la muestra:

Se utilizó la fórmula para comparar medias, utilizando una DE de 55 mg/día²⁵, con un alfa de 0.05 y un poder del 80%. La delta fue de 30 mg/día de microalbuminuria.

$$n: \frac{2s^2 (Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2}$$

$$n: \frac{2s^2 (Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2} = \frac{2(55)^2 (7.84)}{(30)_2} = 52$$

N = 52 por grupo.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó estadística descriptiva con promedio y desviación estándar para variables paramétricas o mediana e intervalo intercuartilar para variables no paramétricas. Las variables cualitativas se compararon con chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher según correspondía. Las variables cuantitativas paramétricas fueron comparadas con la prueba t de Student o U de Mann Whitney para las no paramétricas. Se utilizaron modelos de regresión lineal para buscar la asociación independiente entre hiperbilirrubinemia indirecta con la presencia de albuminuria, ajustado para edad, IMC, TAS, TAD y TFG. Además, se realizaron modelos de regresión logística binaria para determinar la asociación independiente entre hiperbilirrubinemia indirecta con la presencia de retinopatía, neuropatía y síndrome metabólico. Éste análisis también se ajustó a edad, IMC, HbA1c, TAS, TAD y TFG. No se ajustó para género y duración de diabetes dado que los grupos estaban pareados para éstas características. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Se utilizó el programa de estadística SPSS.

Definición de las variables:

Género: femenino o masculino expresado en porcentaje.

Edad: expresado en años.

Duración de la diabetes: expresado en años (del diagnóstico de diabetes a la fecha de revisión del expediente).

IMC: kg/m^2 : < 18.5 peso bajo, $18.5 - 24.99$ peso normal, $\geq 25 - 30$ sobrepeso, ≥ 30 obesidad ($\geq 30 - 34.1$ obesidad grado I, $\geq 35 - 39.9$ obesidad grado II, ≥ 40 obesidad grado III).

HbA1C (%).

Bilirrubina total (BT): mg/dl . ≥ 1.3 mg/dl hiperbilirrubinemia, < 1 mg/dl bilirrubina normal.

Bilirrubina indirecta (BI): mg/dl . ≥ 1.2 mg/dl hiperbilirrubinemia indirecta, < 0.9 mg/dl bilirrubina indirecta normal.

Glucosa: mg/dl .

Albuminuria en orina colectada de 24 horas: Normal < 30 mg/día , microalbuminuria $30 - 300$ mg/día , macroalbuminuria > 300 mg/día , proteinuria > 3000 mg/día .

Tasa de filtración glomerular (TFG): mediante la fórmula Cockcroft-Gault.

Nefropatía diabética: presencia de microalbuminuria > 30 mg/día en cualquier medición, aunque esta ya no esté presente en el momento de la revisión.

Estadios de nefropatía de acuerdo a KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Estadio 1: > 90 , Estadio 2: $60 - 89$, Estadio 3: $30 - 59$, Estadio 4: $15 - 29$, Estadio 5 < 15).

Síndrome metabólico: presencia de al menos tres criterios según ATP III: obesidad abdominal ($IMC \geq 30$), triglicéridos ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl, presión arterial $\geq 130/85$ mmHg, glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dl. Se utilizó el IMC como sustituto de la medición de circunferencia de cintura ($r=0.7$).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

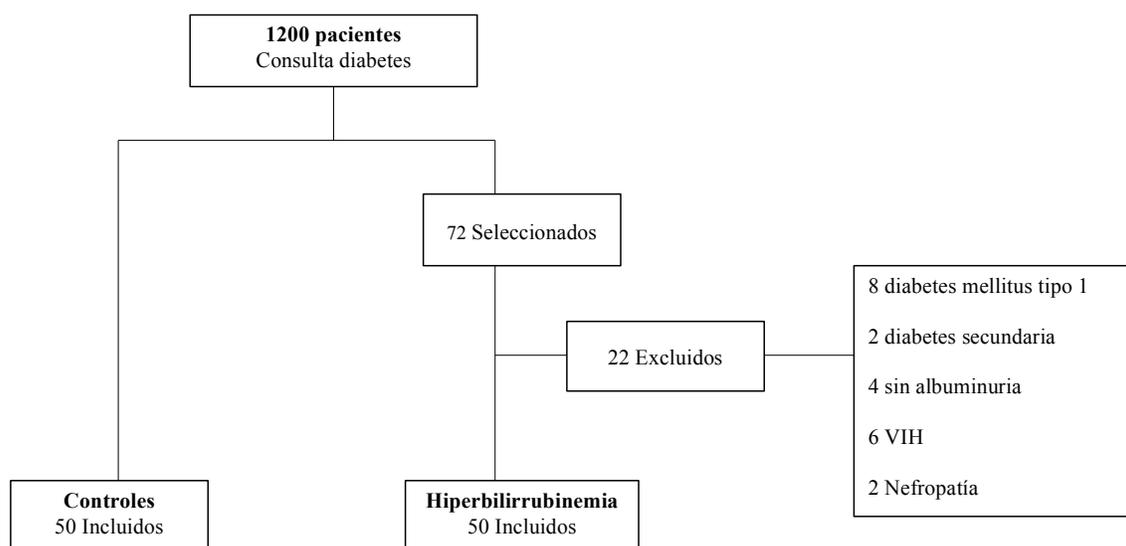
Dado que se realizó únicamente revisión de expedientes clínicos, no se consideró que hubiera riesgos para el paciente (por tal motivo no fue necesario la implementación del consentimiento informado).

Los beneficios consisten en describir si existe relación entre hiperbilirrubinemia indirecta y microalbuminuria. Esto nos permitirá conocer mejor la fisiopatología de la hiperbilirrubinemia y encontrar a una población (pacientes con síndrome de Gilbert) que pudiesen tener algún efecto protector contra el desarrollo de microalbuminuria.

No existió costo por llevar a cabo este estudio retrolectivo, tampoco hubo incentivos o ningún otro tipo de compensación

RESULTADOS

Se revisaron 1200 pacientes de la base de datos de la consulta externa de diabetes del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán. De los 1200 pacientes se detectaron 72 con hiperbilirrubinemia indirecta que no tuvieron evidencia de enfermedad hepática o hemólisis; aquellos pacientes con documentación de enfermedad hepática o hemolítica no fueron incluidos. Se excluyeron 22 pacientes, 8 de los cuales padecían diabetes mellitus tipo 1 y estaban mal clasificados, 2 padecían diabetes secundaria (ambos secundaria a pancreatitis, uno por pancreatitis alcohólica y la otra paciente por pancreatitis biliar con formación de pseudoquiste), 4 pacientes no tuvieron mediciones de microalbuminuria de 24 horas y 6 pacientes tenían infección por VIH. Finalmente se alcanzó una muestra de 50 pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta a los cuales se les denominó como síndrome de Gilbert. Se seleccionaron a 50 pacientes controles, pareados para género y fecha de diagnóstico de diabetes.



De los 50 pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta 30 fueron hombres y 20 mujeres, el grupo control tuvo la misma proporción en cuanto al género. La edad promedio para los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta fue de 60 ± 9.6 y para los controles fue de 60 ± 9.2 . La duración de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 14 ± 6.5 en ambos grupos (en la tabla 1 se muestran las características basales). No hubo diferencias estadísticas en estos parámetros.

El peso en los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta fue de 71.9 ± 14.6 y para los controles fue de 77.2 ± 13.8 ($p=0.06$). El índice de masa corporal fue de 27.8 ± 5.16 para el grupo de hiperbilirrubinemia y 28.9 ± 5.17 para el grupo control ($p=0.26$). La presión arterial sistólica fue diferente entre los grupos (124.9 ± 18 mmHg para el grupo de hiperbilirrubinemia vs. 132.7 ± 14 para el grupo control, $p=0.01$). Como era de esperarse, la bilirrubina total fue estadísticamente más alta en el grupo con hiperbilirrubinemia en comparación con el grupo control (1.6 ($1.4 - 1.8$) vs. 0.5 ($0.42 - 0.7$), $p<0.001$), así como la bilirrubina indirecta (1.4 ($1.2 - 1.6$) vs. 0.4 ($0.2 - 0.6$), $p<0.001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto ALT y AST.

La glucosa tuvo una mediana de 147 (123-195) en el grupo control y 137 (107 a 168) para el grupo con hiperbilirrubinemia indirecta, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros del perfil de lípidos, aunque el valor plasmático de c-HDL tuvo una tendencia a estar más alto en el grupo con hiperbilirrubinemia indirecta (45 en comparación con 41, $p=0.14$) y los triglicéridos tuvieron una tendencia a estar más elevados en el grupo control (172 en comparación con 140, $p=0.12$).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el valor de creatinina sérica en el grupo con hiperbilirrubinemia en comparación con el control, 0.7 ($0.6-0.9$) vs 0.9 ($0.7 - 1.3$) con un valor de $p=0.03$. La tasa de filtración glomerular fue de 87 ± 40 en el grupo control y 94 ± 26 en el grupo con hiperbilirrubinemia indirecta, aunque esto no alcanzó una

diferencia estadísticamente significativa. De manera interesante, se encontró una marcada diferencia para microalbuminuria entre el grupo control y el grupo con hiperbilirrubinemia, 80 (8-408) vs. 8.5 (4.3 – 23) respectivamente ($p < 0.001$). El resto de características basales se describen en la Tabla 1.

En cuanto a las complicaciones microvasculares de diabetes, se encontró que el grupo con hiperbilirrubinemia tuvo menor prevalencia de nefropatía diabética que el grupo control, (26% vs. 68% respectivamente, $p < 0.001$). Asimismo, los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta tuvieron menor prevalencia de microalbuminuria que los pacientes controles (20% vs. 65%, $p < 0.001$). El 80% de los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta tuvieron normoalbuminuria (< 30 mg/día) en comparación con el 36% de pacientes para el grupo control. El grupo con hiperbilirrubinemia indirecta tuvo una prevalencia de microalbuminuria tres veces menor en comparación con el grupo control (12% vs. 36%, $p < 0.001$). Finalmente, el 3% de los casos con síndrome de Gilbert tuvo macroalbuminuria, en comparación con el 14% del grupo control. Es de hacer notar que sólo un paciente (2%) con síndrome de Gilbert presentó proteinuria en comparación con 7 casos (14%) del grupo control ($p < 0.001$). Los pacientes en el grupo control tuvieron mayor porcentaje de estadios avanzados de nefropatía en comparación con el grupo de hiperbilirrubinemia indirecta. Ningún paciente con hiperbilirrubinemia indirecta tuvo estadio 4 o 5 de KDOQI, en comparación con 1 y 2 casos, respectivamente, en el grupo control. El 56% de los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta se encontraban en estadio 1 en comparación con 48% de los controles (todas con $p < 0.04$). Asimismo, los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta tuvieron menor prevalencia de retinopatía (Tabla 2). El 75% de los casos con síndrome de Gilbert no tuvieron retinopatía, en comparación con 37% de los controles. Un total de 9 pacientes (19%) con hiperbilirrubinemia indirecta tuvieron retinopatía diabética no proliferativa en comparación con 20 (52%) controles y solo 3 pacientes (6%) tuvieron retinopatía diabética proliferativa en comparación con 4 pacientes (11%) controles (todas con valor de $p < 0.03$). De la misma manera, los pacientes en el grupo control tuvieron mayor prevalencia de neuropatía 52% en comparación con 32% de los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta ($p = 0.04$), (Tabla 2).

A pesar de que 4 pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta tenían antecedente de pie diabético en comparación con 8 pacientes del grupo control, esto no alcanzó diferencia estadística. Se observó, también, que los pacientes en el grupo control tuvieron mayor prevalencia de síndrome metabólico (86%) en comparación con los pacientes con hiperbilirrubinemia (52%) ($p < 0.001$), (Tabla 2).

Inicialmente se identificó una correlación negativa entre la albuminuria y los niveles de bilirrubina indirecta ($r = -0.27$, $p = 0.003$, figura 1). Posteriormente, se realizaron modelos de regresión lineal para identificar los parámetros con asociación independiente con albuminuria. El primer modelo identificó a la hiperbilirrubinemia indirecta como el único parámetro con asociación independiente para determinar la presencia de albuminuria, con un valor beta de -411 mg/día. En el segundo modelo se identificó que la hiperbilirrubinemia indirecta tuvo una asociación independiente para determinar la TFG en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 3). Estos modelos fueron ajustados para edad, HbA1C, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, triglicéridos y síndrome metabólico (Tabla 3).

Se utilizaron modelos de regresión logística binaria para identificar los parámetros que determinaron la presencia de retinopatía diabética, neuropatía y síndrome metabólico en nuestra población. Se encontró que el síndrome de Gilbert tuvo una asociación independiente con retinopatía diabética (OR=0.23, IC95% 0.084 - .662, $p = 0.006$). También se encontró que el síndrome de Gilbert tiene asociación independiente con el síndrome metabólico (OR=0.212 IC95% 0.056 - 0.802, $p = 0.02$), (Tabla 4). No se identificó asociación independiente entre síndrome de Gilbert con neuropatía diabética (OR=0.59, IC95% 0.23-1.49, $p = 0.27$). Sin embargo, el nivel de HbA1c (OR=1.3, IC95% 1.06-1.7, $p = 0.01$) y la TFG (OR=0.97, IC95% 0.95-0.99, $p = 0.02$) fueron parámetros que determinaron el desarrollo de neuropatía diabética de forma independiente.

DISCUSION

En este estudio se evaluó la relación entre hiperbilirrubinemia indirecta y microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se encontró que los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta tuvieron menor microalbuminuria que los pacientes con bilirrubinas dentro de parámetros normales. Asimismo, se encontró una menor prevalencia de nefropatía diabética y presencia de microalbuminuria en pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta. Los pacientes con bilirrubinas normales tuvieron estadios más avanzados de nefropatía diabética en comparación con los pacientes con síndrome de Gilbert. De hecho, en este estudio ningún paciente con hiperbilirrubinemia indirecta se encontraba en terapia sustitutiva renal.

De la base de datos de 1200 pacientes, se encontraron 50 pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta sin evidencia de hemólisis o enfermedad renal, encontrando una prevalencia en esta población de 4.16% de síndrome de Gilbert. De estos pacientes, existió tres veces menor prevalencia de nefropatía diabética en comparación con aquellos sujetos con bilirrubinas normales. Estos pacientes tuvieron estadios más tempranos de enfermedad renal en comparación con los sujetos controles. Además, se encontró menor nivel de albuminuria que los pacientes con bilirrubinas normales. De la misma manera, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el nivel de creatinina basal entre los grupos y una mayor tasa de filtración glomerular en pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta en comparación con los sujetos controles.

Inoguchi y colaboradores habían reportado una menor prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes y síndrome de Gilbert, así como disminución en los niveles de estrés oxidativo y marcadores de inflamación.¹⁹ En el presente estudio se corrobora una menor prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta y diabetes, particularmente se identificó menor frecuencia de retinopatía diabética. El 25% de los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta presentaban retinopatía diabética en comparación con 63% de los controles. Esta asociación fue independiente al impacto de parámetros como TFG, HbA1c, presión arterial e IMC.

La bilirrubina es un potente antioxidante endógeno capaz de disminuir la peroxidación de lípidos. Estudios en ratas han demostrado que la hiperbilirrubinemia disminuye de manera significativa la excreción urinaria de albumina y confiere protección contra nefropatía diabética.²⁰ En este estudio se demuestra, en modelos de regresión lineal, que la hiperbilirrubinemia indirecta presenta un impacto protector para reducir la albuminuria hasta alrededor de 400 mg/día (Tabla 3). Por ello, la hiperbilirrubinemia indirecta podría conferir protección contra el desarrollo de nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado una relación inversa entre las concentraciones séricas de bilirrubina y la presencia de enfermedad cardiovascular.^{12, 13, 14} Se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico una disminución en los marcadores de estrés oxidativos y una menor concentración de LDL oxidadas. Tapan y colaboradores demostraron una disminución en la concentración de LDL pequeñas y densas, LDL oxidadas y proteína c reactiva de alta densidad en pacientes con síndrome de Gilbert en comparación con sujetos sanos.¹⁸ Este mismo mecanismo podría explicar una menor prevalencia de enfermedad renal en pacientes con síndrome de Gilbert y diabetes. Además, resulta interesante que la hiperbilirrubinemia indirecta tuvo una asociación independiente con síndrome metabólico. Los pacientes con síndrome de Gilbert y diabetes mellitus tipo 2 tienen 80% menos asociación con síndrome metabólico en comparación con los sujetos sin hiperbilirrubinemia indirecta (Tabla 4). Estos resultados confirman el papel protector, posiblemente antioxidante y citoprotector, de la bilirrubina indirecta que pudiera reducir la frecuencia de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, esto es motivo de estudios longitudinales a futuro.

Las limitantes de este estudio son las inherentes al diseño transversal y retrolectivo, la falta de control para tratamiento médico, las mediciones realizadas y la variabilidad de las evaluaciones y manejo en el contexto de la consulta externa. Sin embargo, los resultados van en la misma tendencia que estudios previos lo cual apoya la necesidad de estudiar a fondo el papel protector de la hiperbilirrubinemia indirecta en este tipo de población.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró una menor prevalencia de nefropatía diabética y menor albuminuria en pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta en comparación con pacientes con bilirrubinas plasmáticas normales. La hiperbilirrubinemia indirecta determinó menor asociación con retinopatía diabética y síndrome metabólico, además de estadios menos avanzados de nefropatía diabética. Esta asociación fue independiente del papel de la presión arterial, IMC, edad y HbA1c.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2002; 346 : 1145 – 1151.
2. Yamagishi S, Fukami K, Ueda S, Okuda S. Molecular Mechanisms of Diabetic Nephropathy and Its Therapeutic Intervention. *Current Drug Targets.* 2007; 8: 952-959
3. Vicentini J, Valentini J, Grotto D, et al. Association Among Microalbuminuria and Oxidative Stress Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes. *J Investig Med* 2011;59: 649 – 654.
4. Piperi C, Adamopoulos C, Dalagiorgou G, et. al. Crosstalk between Advanced Glycation and Endoplasmic Reticulum Stress: Emerging Therapeutic Targeting for Metabolic Disases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2231–2242.
5. Ahmed, N. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2005; 67: 3-21
6. Aslan M, Sabuncu T, Kocygit A, et. al. Relationship between total antioxidant status and severity of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease.* 2007; 17: 734-740.
7. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF. Bilirubin is an Antioxidant of Possible Physiological Importance. *Science.* 1987; 235: 1043-1046.
8. Hirshfield GM, Alexander GJ. Gilbert’s Syndrome: an overview for clinical biochemists. *Ann Clin Biochem.* 2006; 43: 340-343.
9. Barañano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: A major physiologic cytoprotectant. 2002. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (25): 1693 – 1698.
10. Sedlak TW, Masomeh S, et al. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (13): 5171-5176.
11. Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O. Gilbert Syndrome. *Eur J Pediatr.* 2012; 171:11–15.
12. Schwertner HA, Jackson WG, Toaln G. Association of Low Serum Concentrations of Bilirubin with Increased Risk of Coronary Artery Disease. *Clin Chem* 1994; 40 (1): 18-23.

13. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Yamakado M, Hashimoto H. High Serum Bilirubin Level Is Inversely Associated With the Presence of Carotid Plaque. *Stroke* 2001;32:580-583.
14. Vitek L, Jirsa M, et al. Gilbert Syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002; 160: 449-456.
15. Lin JP, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, et al. Association Between the UGT1A1*28 Allele, Bilirubin Levels, and Coronary Heart Disease in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;114:1476-1481.
16. Novotny L, Vitek L. Inverse Relationship Between Serum Bilirubin and Atherosclerosis in Men: A Meta-Analysis of Published Studies. *Exp Biol Med*. 2003; 228: 568-571.
17. Yesilova Z, Serdar M, Ercin CN, et al. Decreased oxidation susceptibility of plasma low density lipoproteins in patients with Gilbert's syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 23: 1556–1560.
18. Tapan S, Karadurmus N, et al. Decreased small dense LDL levels in Gilbert's syndrome. *Clin Biochem* 2011; 4: 300-303.
19. Inoguchi T, Sasaki S, et al. Relationship between Gilbert syndrome and prevalence of vascular complications in patients with diabetes. *JAMA* 2007; 199: 390-396.
20. Fuji M, Inoguchi T, Sasaki S, et al. Bilirubin and biliverdin protect rodents against diabetic nephropathy by downregulating NADPH oxidase. *Kidney International*. 2010; 78: 905-919.
21. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, et al. Relationship between serum bilirubin and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Kidney International*. 2008; 74: 1197-1201.
22. Targher G, Bosworth C, Kendrick J, et al. Relationship of serum bilirubin concentrations to kidney function and albuminuria in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47 : 1055-1062.
23. Han SS, Na KY, Chae DW, et al. High Serum Bilirubin Is Associated with the Reduced Risk of Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. *Tohoku J Exp Med*. 2010; 221: 133-140.

24. Aguilar CA, Velázquez O, Gómez-Pérez FJ, et al. Characteristics of Patients with Type 2 Diabetes in Mexico. *Diabetes Care*. 2003; 26 : 2021-2026.
25. Grauw WJC, van de Lisdonk EH, van Gerwen HEM, et al. Microalbuminuria in patients with Type 2 diabetes mellitus from general practice: course and predictive value. *Diabetic Medicine*. 2001; 18: 139-143.

ANEXOS

Tabla 1 Características basales de los pacientes estudiados.

Diabetes mellitus tipo 2			
	Hiperbilirrubinemia (n=50)	Grupo control (n=50)	P
Genero (%)			
Hombre	30 (60)	30 (60)	0.20
Mujer	20 (40)	20 (40)	
Edad	60 ± 9.6	60 ± 9.2	0.91
Duración de DM 2	14 ± 6.5	14 ± 6.5	0.98
Peso	71.9 ± 14.6	77.2 ± 13.8	0.06
IMC	27.8 ± 5.16	28.9 ± 5.17	0.26
TAS	124.9 ± 18	132.7 ± 14	0.01
TAD	75.5 ± 11	79 ± 8.8	0.08
HbA1C	8.4 ± 1.8	8.9 ± 1.8	0.19
BT	1.6 (1.4 – 1.8)	0.5 (0.42 – 0.7)	0.00
BI	1.4 (1.2-1.6)	0.4 (0.2-0.6)	0.00
ALT	22 (17-34)	21.5 (17 -31)	0.72
AST	17 (13-22)	21 (18-31)	0.59
Glucosa	137 (107-168)	147 (123-195)	0.21
BUN	17 (13-22)	21.5 (13-31)	0.07
Cr	0.7 (0.6-0.9)	0.9 (0.7-1.3)	0.03
Triglicéridos	140 (108-186)	172 (111-231)	0.12
Colesterol	179 ± 37	185 ± 34	0.35
HDL	45 ± 29	41 ± 24	0.14
LDL	105 ± 29	111 ± 24	0.28
Microalbuminuria	8.5 (4.3-23)	80 (8-408)	0.00
TFG	94 ± 26	87 ± 40	0.32

Variables paramétricas expresadas como media ± DE, variables no paramétricas mediana (intervalo intercuartilar) y n (%).

Abreviaciones: duración de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 expresado en años

IMC: índice de masa corporal (kg/m²), TAS: tensión arterial sistémica mmHg, TAD: tensión arterial diastólica mmHg,

HbA1C: hemoglobina glucosilada, BT: bilirrubina total mg/dl, BI: bilirrubina indirecta mg/dl,

Cr: creatinina mg/dl, TFG: Tasa de filtración glomerular medida por Cockcroft-Gault

Tabla 2 Comparación de la prevalencia de complicaciones crónicas de DM2 entre los grupos.

Diabetes mellitus tipo 2			
	Hiperbilirrubinemia (n=50)	Control (n=50)	P
Microalbuminuria	10 (20)	32 (65)	0.00
Nefropatía diabética	13 (26)	34 (68)	0.00
Albuminuria			
Normal	40 (80)	18 (36)	
Microalbuminuria	6 (12)	18 (36)	0.00
Macroalbuminuria	3 (6)	7 (14)	
Proteinuria	1 (2)	7 (14)	
KDOQI			
Estadio 1	28 (56)	24 (48)	
Estadio 2	19 (38)	15 (30)	
Estadio 3	3 (6)	8 (16)	0.04
Estadio 4	0 (0)	1(2)	
Estadio 5	0 (0)	2 (4)	
Retinopatía:			
Normal	35 (75)	14 (37)	
RDNP	9 (19)	20 (52)	0.03
RDP	3 (6)	4 (11)	
Neuropatía	16 (32)	26 (52)	0.04
Pie Diabético	2 (4)	4 (8)	0.67
Síndrome Metabólico	26 (52)	43 (86)	0.00

N (%)

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

RDNP: Retinopatía no proliferativa, RDP: Retinopatía proliferativa

RDP: Retinopatía diabética

Tabla 3 Modelos de regresión lineal para identificar los parámetros con asociación independiente con albuminuria (modelo 1) y tasa de filtración glomerular (modelo 2).

Variable	β	β Estandarizada	t	p
Modelo 1: Albuminuria				
Edad	- 10.94	- 0.103	- 0.896	0.37
HbA1C	- 1.16	- 0.02	- 0.020	0.98
Presión arterial sistólica	5.89	- 0.10	0.734	0.46
Presión arterial diastólica	1.16	- 0.012	0.095	0.92
Índice de masa corporal	- 17.03	- 0.089	- 0.805	0.42
Triglicéridos	0.73	- 0.068	0.596	0.55
Síndrome metabólico	- 71.90	- 0.034	- 0.247	0.80
Bilirrubina indirecta	- 414.11	- 0.27	- 2.46	0.01
Modelo 2: Tasa de Filtración glomerular				
Edad	- 1.4	- 0.392	- 4.66	0.00
HbA1C	2.4	0.135	1.77	0.08
Presión arterial sistólica	- 0.181	- 0.089	- 0.894	0.37
Presión arterial diastólica	0.397	0.117	1.28	0.20
Índice de masa corporal	2.79	0.422	5.25	0.00
Triglicéridos	0.002	0.005	0.61	0.95
Síndrome metabólico	5.62	0.076	0.796	0.44
Bilirrubina indirecta	9.87	0.187	2.33	0.02

Parámetros de Modelo 1 - F: 1.25, r^2 0.10, p: 0.275

Parámetros de Modelo 2 - F: 12.40, r^2 0.52, p: 0.00

Tabla 4. Modelos de regresión logística binaria para determinar los parámetros con asociación independiente para retinopatía diabética (modelo 1) y síndrome metabólico (modelo 2).

Variable	β	OR (IC 95%)	p
Modelo 1: Retinopatía diabética			
Hiperbilirrubinemia indirecta	-1.4	.232 (.084-.662)	0.006
Edad	- 0.009	.991 (.924-1.062)	0.795
Índice de masa corporal	- 0.014	.986 (.880-1.106)	0.815
Presión arterial sistólica	- 0.017	1.017 (.982-1.053)	0.348
Presión arterial diastólica	- 0.023	.977 (.921-1.03)	0.444
HbA1C	0.243	1.275 (.967-1.682)	0.157
Tasa de filtración glomerular	- 0.016	.984 (.963-1.006)	0.157
Modelo 2: Síndrome metabólico			
Hiperbilirrubinemia indirecta	- 1.5	0.212 (.056-.802)	0.02
Edad	- 0.048	0.954 (.882-1.030)	0.22
Índice de masa corporal	0.69	1.07 (.926-1.239)	0.35
Presión arterial sistólica	0.104	1.11 (1.03-1.192)	0.00
Presión arterial diastólica	0.040	1.04 (0.964-1.123)	0.30
HbA1C	0.035	1.03 (.746-1.438)	0.83
Tasa de filtración glomerular	0.016	1.016 (.987-1.046)	0.28

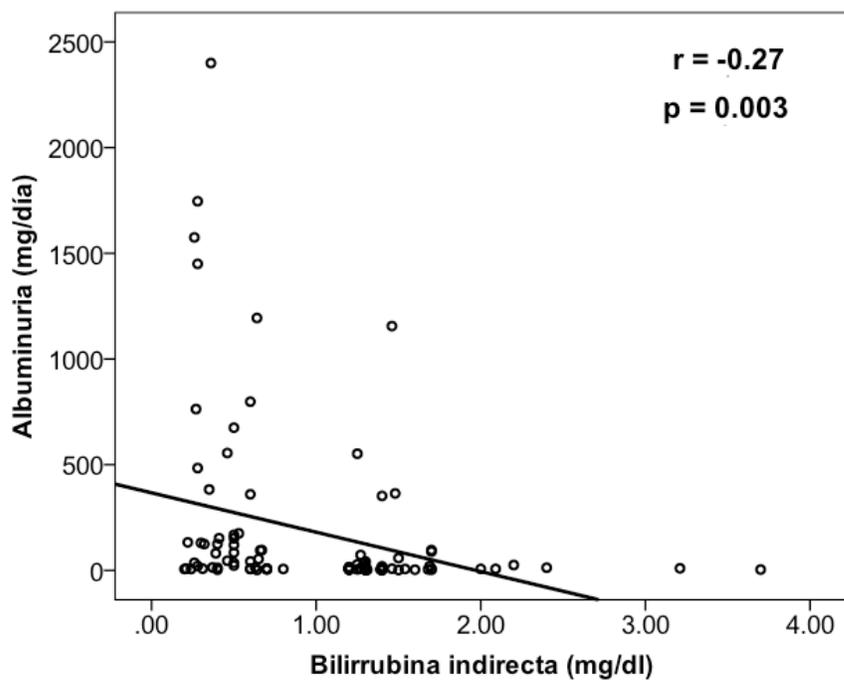


Figura 1. Correlación bilirrubina indirecta con albuminuria.