

¿Es superior el nivel de creatinina respecto de la presencia de albuminuria en su asociación con eventos cardiovasculares en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Is superior the creatinine level regarding to the presence of albuminuria in their association with cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus?

Guillermo Dieuzeide¹, Claudio Daniel González²

RESUMEN

Introducción: la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal constituyen la mayor causa de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por lo cual es importante conocer el valor relativo del nivel de creatinina y la presencia de albuminuria en la predicción de eventos cardiovasculares (ECV).

Objetivos: conocer la fuerza de la asociación entre los niveles de creatinina y albuminuria, y la presencia de ECV en pacientes con DM2.

Materiales y métodos: en 270 pacientes (138 hombres y 132 mujeres) con DM2 y una edad promedio X: $66 \pm 10,2$ años se determinaron el promedio de las tres últimas mediciones de creatinina (método de Jaffe cinético modificado) y las tres últimas determinaciones del cociente albuminuria/creatininuria (nephelometría) en orina matinal. Se documentaron ECV mayores. Se determinó como enfermedad aterosclerótica cardiovascular los antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho, angioplastia y/o cirugía de revascularización miocárdica y/o de miembros inferiores, y accidente cerebrovascular. Y como enfermedad cardiovascular no aterosclerótica, los antecedentes de insuficiencia cardíaca y de arritmias.

Resultados: el 31,5% de los pacientes tuvo algún ECV. En el análisis univariado se registró una asociación significativa entre los valores de creatininemia y ECV en la curva ROC, con un valor de corte igual a 1,42 mg/dl (AUC: 0,595; $p < 0,001$). Un valor de albuminuria mayor a 88 mg/g se asoció con un mayor número de ECV ($p < 0,01$), aunque la curva ROC fue no significativa.

Conclusiones: en el análisis multivariado, por regresión logística ajustando otras variables, la creatininemia, la edad y los niveles de colesterol HDL se asociaron significativamente con eventos (aumento del riesgo del 178% para creatininas iguales o superiores a 1,42 mg/dL), mientras que la albuminuria no resultó significativamente asociada a los mismos.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2; creatinina; albuminuria; eventos cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: the cardiovascular disease and the kidney disease constitute the main cause of mortality in type 2 diabetics patients so it matters to know the relative value of the creatinine level and the presence of albuminuria in the prediction of cardiovascular events (CVE) in them.

Objectives: to know the strength of association between creatinine levels and the presence of albuminuria with CVE in type 2 diabetics patients.

Materials and methods: in 270 type 2 diabetic patients (138 men and 132 women), average age X $66 \pm 10,2$ years, we determine the average of the last three determinations of creatinine (modified Jaffe method) and the quotient albuminuria/creatininuria by nephelometry in the first urine sample. Major CVEs were documented. A history of myocardial infarction, angina pectoris, angioplasty and/or myocardial and/or lower limb revascularization surgery, and cerebrovascular accident were determined as cardiovascular atherosclerotic disease. And as non-atherosclerotic cardiovascular disease the history of heart failure and arrhythmias.

Results: 31,5% of the patients had some CVE. In the univariate analysis was registered a significant association between the creatinine values and CVE in the ROC curve, with a cut off value of 1,42 mg/dl (AUC:0,595; $p < 0,001$). A cut off value of albuminuria/creatininuria more than 88 mg/g was associated with more numbers of CVE although the ROC curve was not significant.

Conclusions: in the multivariate analysis by logistic regression, adjusting other variables, the creatinine level, age and cholesterol HDL levels were significantly associated with CVE (178% increased risk for creatinine levels equal or over 1,42 mg/dl) while the albuminuric levels were non significantly associated with CVE.

Key words: type 2 diabetes mellitus; creatinine; albuminuria; cardiovascular adverse events.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (23-33)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (23-33)

¹ Doctor en Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), especialista en Endocrinología y Diabetes, Miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), Centro de Atención Integral en Diabetes, Endocrinología y Metabolismo, Chacabuco, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Guillermo Dieuzeide

E-mail: dieuzeideg@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 12/1/24

Fecha de trabajo aceptado: 25/3/24

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal constituyen la primera causa de mortalidad en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Dentro de los marcadores bioquímicos de enfermedad renal por DM se cuentan dos que habitualmente se usan en la práctica clínica: el nivel de creatinina y la presencia de albuminuria.

La medición ideal del filtrado glomerular debería realizarse por métodos de *clearance* de inulina, TCDTPA99, Cr EDTA 51, iodotalamato I125, hipuran o iohexol no radioactivo. Sin embargo, estos métodos no están disponibles en la práctica clínica habitual dado su alto costo y complejidad¹. De esta manera, la creatinina surge como un marcador útil de estimación del filtrado glomerular, aunque considerando sus limitaciones como la etnia, la masa muscular (sujeta a errores con índice de masa corporal [IMC] <19 kg/m² o >35 kg/m²), la presencia de amputaciones, drogas que afectan la secreción tubular de creatinina como la cimetidina, el fenofibrato y trimetoprima o la interferencia de algunas sustancias (p. ej., bilirrubina, cetonas, drogas o glucosa). Los criterios consensuados internacionales requieren hoy que la determinación de creatinina se realice a través de un método específico de trazabilidad adecuada a los estándares internacionales, con mínima desviación respecto de un método de referencia como la espectrometría de masa por dilución isotópica (*isotopic dilution mass spectrometry*, IDMS). En este sentido, los métodos colorimétricos (Jaffe cinético compensado o adaptado trazable a IDMS) o enzimáticos son los que deberían emplearse para estimar el filtrado glomerular². La medición de cistatina, si bien es altamente específica en la determinación del filtrado glomerular en combinación con la creatinina evitando la disparidad racial³, actualmente no está disponible en todos los laboratorios bioquímicos para estimar el filtrado glomerular.

Dada la complejidad de recolección de orina de 24 horas, las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) indican que la estimación del filtrado glomerular debería realizarse a través de índices validados, como las ecuaciones del *Chronic Kidney disease epidemiology collaboration* (CKD-EPI) o la fórmula *Modification of diet in renal disease* (MRDR), disponibles en el sitio web: www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator o en la aplicación de la *National Kidney Foundation*⁴.

La albuminuria, por su parte, expresada en la práctica como cociente albuminuria/creatininuria, resulta un biomarcador sensible de enfermedad renal por DM, y es un predictor independiente de eventos cardiovasculares (ECV) y de mortalidad en DM⁵. La presencia de albuminuria incrementa el riesgo de ECV mayores, mortalidad global y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con y sin DM⁶.

La presencia de albuminuria se ha relacionado con complicaciones específicas como hipoalbuminemia, dislipidemia, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, mientras que el incremento de la creatinina se ha asociado a alteraciones del estado ácido base, neuropatía, complicaciones metabólicas y hormonales en el metabolismo fosfocálcico, y mayor toxicidad por drogas. Ambos marcadores, sin embargo, comparten complicaciones comunes, como mayor asociación a enfermedad cardiovascular, sobrecarga hídrica, anemia, malnutrición, mayor riesgo de infección, deterioro cognitivo y fragilidad⁷. Diversos estudios demostraron que la ocurrencia de ECV, en particular de insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal, acelera la progresión de la enfermedad renal sugiriendo una relación bidireccional entre el deterioro de la función renal, la alteración de la estructura vascular y el empeoramiento de la función cardiovascular constituyendo así el llamado "síndrome cardiorrenal"^{8,9}.

En 1983, Mogensen et al. conceptualizaron un modelo de desarrollo de enfermedad renal en el paciente diabético que comienza con una etapa de hiperfiltración glomerular, seguida por la aparición de albuminuria en rangos de 30 a 300 mg/g, posteriormente por el incremento de los niveles de albuminuria a valores superiores a 300 mg/g y que finalmente culmina con la caída del filtrado glomerular¹⁰. Este modelo, si bien es útil en la interpretación del curso de la insuficiencia renal en pacientes con DM1, demostró ser insuficiente en el caso de aquellos con DM2 en quienes la fisiopatología parece más compleja.

Diferentes estudios realizados en esta población demostraron que al menos el 50% de los pacientes con DM2 no presenta albuminuria como primera manifestación de nefropatía diabética y que, por el contrario, el deterioro del filtrado glomerular expresado por el aumento de la creatinina puede preceder el advenimiento de albuminuria^{11,12}. En la serie *National Health and Nutrition*

Examination Survey III (NHANES III), el 52% de los pacientes presentó normoalbuminuria¹³, y más del 80% de los pacientes con DM2 con filtrado glomerular menor de 60 ml/min tuvo normoalbuminuria o microalbuminuria en el estudio NEFRON realizado en Australia¹⁴. En el registro Nacional de Diabetes en Suecia, que evaluó 3.667 pacientes con DM2 durante 5 años, el 11% desarrolló insuficiencia renal, pero de ellos solo el 30% manifestó insuficiencia renal en presencia de albuminuria¹⁵.

Por otra parte, se conoce que los pacientes con DM2 y enfermedad renal son más proclives a morir de otras causas, predominantemente cardiovasculares, antes de alcanzar los estadios finales de la enfermedad renal de acuerdo a la clasificación KDIGO. La mayoría de estos pacientes suele presentar una complicación macrovascular (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, accidente cerebrovascular) antes del alcanzar un estadio final (estadio 5) de diálisis o trasplante renal¹⁶. En un seguimiento de 4 años de 1.177.896 pacientes diabéticos sin enfermedad cardiorrenal conocida al comienzo, la insuficiencia cardíaca fue una de las primeras manifestaciones de la complicación en el 24% de los casos¹⁷.

Por lo tanto, resulta de interés conocer en esta población cuál de las dos estimaciones (albuminuria o creatinina) se asocia mayormente a la presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2.

OBJETIVOS

En un estudio de naturaleza transversal y observacional, el objetivo fue evaluar si la presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 se asoció mayormente a un incremento de la creatinina plasmática o a la presencia de albuminuria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal y observacional, que evaluó a 270 pacientes con DM2 asistidos habitualmente en el Centro de Atención Integral en Diabetes, Endocrinología y Metabolismo de la Ciudad de Chacabuco (CAIDEM) y el Hospital Ntra. Sra. del Carmen, Provincia de Buenos Aires. Luego de la firma de un consentimiento informado, se realizó un interrogatorio dirigido para conocer la presencia de enfermedad cardiovascular o un ECV aterosclerótico confirmándolos en los registros de historia clínica de los pacientes asistidos.

Se definió enfermedad cardiovascular a la presencia de un evento documentado de enfermedad

cardiovascular aterosclerótica o no aterosclerótica. Se determinó como *enfermedad cardiovascular aterosclerótica* los antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM), angina de pecho, angioplastia o cirugía de revascularización coronaria y/o de miembros inferiores o accidente cerebrovascular isquémico, y *enfermedad cardiovascular no aterosclerótica* los antecedentes de insuficiencia cardíaca (u hospitalización a causa de la misma) y de arritmia cardíaca.

Los criterios de inclusión fueron ser diabético conocido con más de 180 días desde el diagnóstico de la enfermedad y tener más de 18 años. Se consideró criterio de exclusión el diagnóstico de DM1 o antecedentes conocidos de enfermedad cardíaca congénita u otra cardiopatía no isquémica conocida.

En todos los pacientes se evaluaron los promedios de las tres últimas determinaciones de creatinina (método de Jaffe cinético modificado) y las últimas tres determinaciones del cociente albuminuria/creatininuria (albuminuria determinada por el método nefelométrico) en la primera orina matinal. En la recolección de las muestras se excluyeron pacientes que habían recogido las mismas en días posteriores a ejercicios físicos intensos, que cursaran infecciones urinarias o que tomaran medicamentos que pudieran interferir con el dosaje de albuminuria o creatinina, pacientes amputados o con hipertensión arterial severa no controlada o cursando descompensación hiperglucémica aguda.

Asimismo, se registraron las tres últimas mediciones de HbA1c determinada por inmunoturbidimetría (hemoglobina glicosilada), colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos, y presión arterial sistólica y diastólica.

Análisis estadístico

Las variables de naturaleza cuantitativa se sintetizaron a través de medias aritméticas, sus medianas, desvíos estándar y los rangos intercuartílicos (percentil 25-percentil 75). Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes. Las diferencias entre datos cualitativos se examinaron con la prueba de chi-cuadrado con corrección de Yates. En los casos apropiados, se aplicó el test de tendencia lineal a efectos de explorar las posibles asociaciones del tipo "dosis/respuesta". Las diferencias entre grupos de datos cuantitativos se exploraron a través de la aplicación de ANOVA de una vía (prueba *post hoc* de Bonferroni). Las asociaciones entre los valores de cada una de las pruebas (creatininemia y albuminuria) y la presencia de en-

fermedad cardiovascular se estudiaron de manera univariada a través de la construcción de sendas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*), calculando los puntos de corte correspondientes. El error estándar correspondiente al área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) ROC se calculó según el método de De Long.

Se realizó un análisis multivariado por regresión logística múltiple introduciendo la variable dicotómica "enfermedad cardiovascular" como variable dependiente, y los covariados independientes que por razones estadísticas (asociación univariada con enfermedad cardiovascular en el análisis univariado) o por razones biológicas (edad, niveles lipídicos, hábito de fumar, hipertensión, etc.) resultaran de interés en el ajuste por confusores. Para el análisis estadístico se utilizó el *software* MedCalc v22.009, y se consideró como significativo todo valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 270 pacientes (138 hombres y 132 mujeres) con DM2 y una edad de (X) 66 ± 10 años.

La media de años de evolución de la DM fue de (X) 11 ± 10 años, el índice de masa corporal (IMC) medio de los pacientes fue de (X) $31,7 \pm 5,4$, la HbA1c media (X) fue de $7 \pm 1,3\%$. La media (X) de colesterol fue de $164,8 \pm 38$ mg/dl, el colesterol HDL (X) fue de $45,7 \pm 12,3$, el colesterol LDL (X) fue de $91,3 \pm 34,3$ mg/dl y el nivel de triglicéridos promedio fue de (X) $144,5 \pm 100,8$ mg/dl. La presión sistólica media de los pacientes fue de (X) $130,5 \pm 10$ mmHg y la diastólica media de (X) $80,2 \pm 3,8$ mmHg. La creatinina media fue de (X) $1,1 \pm 0,42$ mg/dl y la albuminuria/creatininuria media de (X) $97,7 \pm 246$ mg/g. Ciento trece (113) de los 270 pacientes (41%) fumaban o habían fumado en algún momento. En la Tabla 1 se mencionan las características de los pacientes estudiados.

En la Tabla 2 se observan la distribución y las características de los pacientes en relación con el nivel de albuminuria/creatininuria promedio de las últimas tres determinaciones. Los pacientes con DM2 en el grupo con normoalbuminuria (Nalb) presentaron un valor promedio de una relación albuminuria/creatininuria (X): $11,9 \pm 7,7$ mg/g, los que se hallaban en el grupo de microalbuminuria (Malb) tuvieron un medio de X: $80,6 \pm 55,4$ mg/g y los que se encontraban en el grupo de rango macroproteinúrico (MP) X: $736,7 \pm 548,8$ mg/g (grupo Nalb versus Malb: $p < 0,04$; grupo Nalb versus MP: $p < 0,0001$; grupo Malb versus MP: $p < 0,0001$).

En la Tabla 3 se detalla la distribución de los pacientes considerando los niveles de creatinina mayores o menores a 1,4 mg/dl para varones, y mayores y menores a 1,5 mg/dl para mujeres.

El 31% (84 pacientes) de los pacientes con DM2 tuvo algún antecedente de enfermedad cardiovascular. La distribución de los pacientes diabéticos, teniendo en cuenta su nivel de creatinina y agrupándolos de acuerdo a la clasificación KDIGO de deterioro de la función renal, fue la siguiente: 39 se hallaban en estadio G1 (14,4%), 99 en estadio G2 (36,6%), 79 en estadio G3A (29,2%), 37 en estadio G3B (13,7%) y 16 en estadio EG4 (5,9%) (Gráfico 1).

Teniendo en cuenta esta distribución, observamos que el 21% de los pacientes situados en el estadio G1 (8 de 39), el 26% (26 de 99) en el estadio G2, el 22% (17 de 22) en el estadio G3A, el 56% (19 de 37) en el estadio G3B y el 56% en el estadio G4 (9 de 16) todos presentaron un ECV asociado.

Como puede apreciarse en el Gráfico 2, la mayor frecuencia de distribución del ECV se constató en pacientes que se encontraban en los estadios 2, 3A y 3B de deterioro de la función renal de acuerdo a la clasificación KDIGO, aunque el porcentaje de los mismos aumentó considerablemente en los estadios 3B y 4.

Ciento veinticuatro (124; 46%) de los 270 pacientes estudiados presentaron normoalbuminuria (NA: < 30 mg/g), 127 (47%) microalbuminuria (MA: 30 a 300 mg/g) y 19 (7%) macroalbuminuria (MP: > 300 mg/g). Las razones de prevalencia de ECV fueron: a) en el grupo NA: 33 episodios/124 pacientes (26%) (RP: 1, referencia); b) grupo MA: 42 eventos/127 pacientes (33%) (RP: 1,24 IC 95%: 0,85-182); c) grupo MP: 10 eventos/18 pacientes (55%) (RP: 2,09 IC 95%: 1,26-3,46). Los respectivos OR fueron: NA: 1 (referencia), MA: 1,36 (IC 95%: 0,79-2,35), MP: 3,45 (IC 95%: 1,25-9,48). Chi 3,3096 (g.l:2) $p: 0,0426$. Prueba de tendencia lineal: $p: 0,024$ (Gráfico 3).

En el análisis univariado se registró una asociación significativa entre los valores de creatinemia y enfermedad cardiovascular en la curva ROC, con un valor de corte igual a 1,42 mg/dl (AUC: 0,595; $p < 0,001$) (Gráfico 4).

Un nivel de corte de albuminuria mayor a 88 mg/g se asoció con mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular ($p: < 0,01$), aunque la curva ROC fue no significativa (AUC: 0,570; $p: 0,07$) (Gráfico 5).

En los pacientes con DM2 que tenían creatinina plasmática por encima de 1,42 mg/dl, el por-

centaje de aquellos que tuvo un ECV fue superior a los que no lo presentaron (22 de 35; 62,8%), mientras que en los pacientes con albuminuria mayor a 88 mg/g se dio una situación inversa: los pacientes con valores por encima de este nivel y que tuvieron ECV, fueron en número inferior a los que no los tuvieron (25 de 60; 41,6%).

En el análisis multivariado por regresión logística, ajustando otras variables (IMC, hábito de

fumar, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, HDL y triglicéridos), la creatininemia, la edad y los niveles de colesterol HDL se asociaron significativamente con eventos (aumento del riesgo de ECV 178% para creatininas iguales o superiores a 1,42 mg/dL), mientras que la albuminuria no resultó significativamente asociada con enfermedad cardiovascular (OR: 1.49; p=0,298) (Tabla 4).

	N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DS
Albuminuria/creatinina mg/g	268	0,01	2600,0	97,75	32,250	246,98
Años de evolución	270	1,00	50,00	11,00	7,50	10,01
IMC	267	20,60	50,30	31,75	31,50	5,46
Colesterol mg/dl	269	98,00	312,00	164,85	161,0	38,32
Creatinina mg/dl	267	0,60	3,40	1,14	1,0	0,42
Edad/años	270	40,00	88,00	66,06	67,0	10,22
HbA1c%	266	4,90	14,70	7,00	6,70	1,39
HDL mg/dl	269	16,00	97,00	45,77	44,0	12,3
LDL mg/dl	259	25,00	215,00	91,30	88,0	34,3
PAD mm Hg	268	60,00	120,00	80,23	80,0	3,85
PAS mm Hg	269	80,00	190,00	130,58	130,00	10,05
Triglicéridos mg/dl	266	21,00	843,00	144,50	122,00	100,8

IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; DS: desvío estándar.

Tabla 1: Características de los pacientes estudiados.

	Normoalbuminuria (Nalb)	Microalbuminuria (Malb)	Macroproteinuria (MP)	p
	0-30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g	
Pacientes	124 pacientes	127 pacientes	19 pacientes	
Edad años X	66±9,8	66,4±10,3	65,1±10,6	NS
Sexo	53M/71 F	65M/57 F	13 M/5F	0,03#
Años de evolución X	9,2±8,9	11,1±10,4	18,4±8,3	P<0,0005 i,ii,iii
HbA1c % X	7,1±1,6	6,8±1,1	7,1±0,99	NS
IMC X	32,5±5,4	31,7±5,6	33,4±3,8	NS
PAS mmHg X	130,2±11	129±7,9	138±13	0,0012*
PAD mmHg X	82,3±9,9	79,6±3	82±5,09	0,003&
Hábito de fumar	Sí 39/no 85 (31%)	Sí 60/no 61 (49,5%)	Sí 11/no 8 (57%)	0,02´
Colesterol total mg/dl X	165±36,4	163,1±38,5	174±47,8	NS
HDL mg/dl X	43,8±12,6	44,2±12,3	46,3±12,6	NS
Triglicéridos mg/dl X	137,2±63,5	130,8±64	211±63,5	0,00001+,++,+++
LDL mg/dl X	84,7±30,8	95,6±39,8	90,4±36,2	0,055

IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; F: femenino.

NS: no significativo. Sexo: # grupo Nalb versus MP: p<0,03. Años de evolución: i: grupo Nalb versus Malb: NS, ii: grupo Nalb versus MP: 0,0004, iii grupo Malb versus MP: NS. PAS: *grupo Nalb versus MP: 0,0085. PAD: & grupo Malb versus MP: 0,003. Hábito de fumar: ´ grupo Nalb versus Malb: 0,02. Triglicéridos: + grupo Nalb versus Malb: NS, ++: grupo Nalb versus MP: 0,0001, +++: grupo Malb versus MP: 0,0001.

Tabla 2: Distribución de los pacientes de acuerdo al cociente albuminuria/creatininuria en las últimas tres determinaciones.

	Varones		p	Mujeres		p
	Creatinina <1,4 mg/dl	Creatinina > 1,4 mg/dl		Creatinina <1,5 mg/dl	Creatinina >1,5 mg/dl	
Número	102 pacientes	25 pacientes		136 pacientes	8 pacientes	
Edad X años	63,9±9,9	73,2±7,2	0,0001	65,8±10	69,1±7	NS
Años evolución X	9,01±8,5	15,3±10,4	0,0001	11,3±10,6	13,1±10,3	NS
Hba1C %X	6,9± 1,2	6,8±0,0	NS	6,9±0,01	6,6±0,0	NS
PAS X mmHg	128,6±8,5	131,9±16,4	NS	133,1±12,2	128,7±3,3	NS
PAD X mmHg	79,5±4,6	80,7±4,7	NS	81,4±5,5	80±0,0	NS
Col tot mg/dl X	138,6±37	162,1±46,2	NS	180±39,1	156,3±26,8	NS
HDL mg/dl X	42,8±11,2	44,0±12,3	NS	50,8±16	43,2±9,1	NS
Triglicéridos mg/dl x	132,2±80,5	163±144,8	NS	148±4,8	137,2±44,8	NS
Col LDL mg/dl X	92,2±34,8	95,2±35,6	NS	91±37,1	94,2±29,9	NS
IMC X	31,02±4,4	31,0±5,5	NS	32,5±5,5	31,9±4,6	NS
Hábito de fumar	Sí 53/no 49(59,1%)	Sí 16/no 10 (61%)	NS	Sí 38/no 98 (37,2%)	Sí 3/no 5 (37,5%)	NS

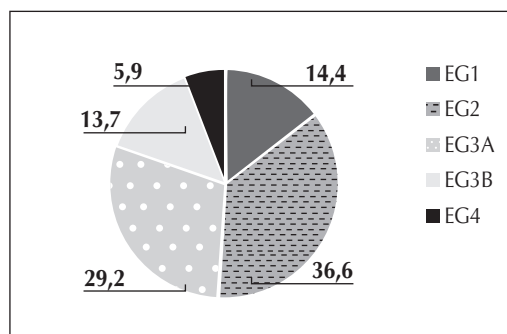
IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; NS: no significativo.

Tabla 3: Distribución de los pacientes según niveles de creatinina mayores o menores a 1,4 mg/dl para varones, y mayores y menores a 1,5 mg/dl para mujeres.

Variable	Odds ratio	IC 95%
Albuminuria (dicotómica)	1,48	0,70 to 3,15
IMC	0,95	0,89 to 1,02
Creatinina (dicotómica)	2,77	1,10 to 6,96
Edad	1,03	1,00 to 1,07
Hábito de fumar	1,74	0,89 to 3,39
HbA1c	0,96	0,75 to 1,24
HDL	0,95	0,92 to 0,98
LDL	0,99	0,98 to 1,02
Sexo	1,63	0,80 to 3,31
PAD	1,01	0,90 to 1,13
PAS	1,00	0,96 to 1,04
Triglicéridos	0,99	0,99 to 1,00

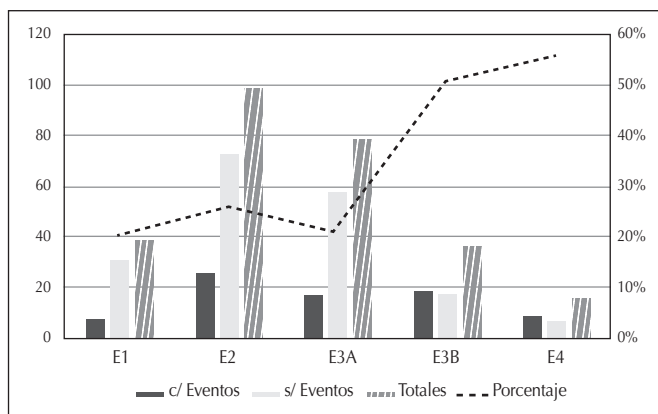
IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 4: Análisis multivariado.



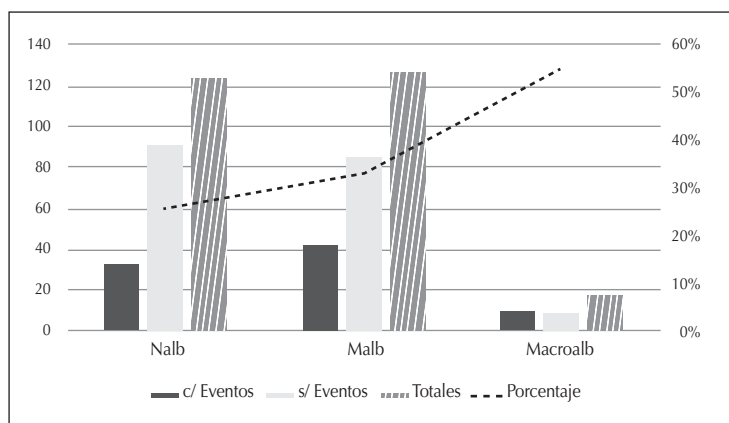
EG: estadio G.

Gráfico 1: Porcentaje de distribución de pacientes de acuerdo a la clasificación KDIGO (estadios G1, G2, G3A, G3B, G4).



En el eje X se observa el estadio de la función renal en el que se encontraban los pacientes de acuerdo a la clasificación KDIGO: clearance de creatinina estimado E1: >90 ml/min/1,73 m²; E2: 60 a 89 ml/min/1,73 m²; E3A: 45 a 59 ml/min/1,73 m²; E3 B:30 a 49 ml/min/1,73 m²; E4:15 a 29 ml/min. En el eje vertical Y de la izquierda se observa el número absoluto de eventos: gris oscuro pacientes con eventos, columna gris claro pacientes sin eventos, columna a rayas blancas oblicuas, pacientes totales. En la columna Y' de la derecha (línea punteada) el porcentaje de eventos en cada grupo.

Gráfico 2: Frecuencia de eventos cardiovasculares en relación a nivel de creatinina (clasificación KDIGO).



En el eje horizontal X se observan los pacientes distribuidos de acuerdo a los niveles de albuminuria normales (<30 mg/g), microalbuminuria (30 a 300 mg/g) o macroalbuminuria (>300 mg/g). En el eje vertical Y de la izquierda el número absoluto de eventos: columna gris oscuro pacientes con eventos, columna gris claro pacientes sin eventos, columna a rayas blancas oblicuas, pacientes totales. En el eje vertical de la derecha Y' (línea punteada), el porcentaje de eventos en cada grupo.

Gráfico 3: Frecuencia de eventos cardiovasculares en relación con el nivel de albuminuria/creatininuria.

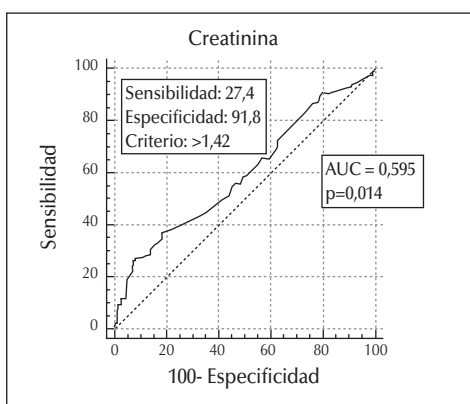


Gráfico 4: Curva ROC en relación al nivel de creatinina y la presencia de eventos cardiovasculares.

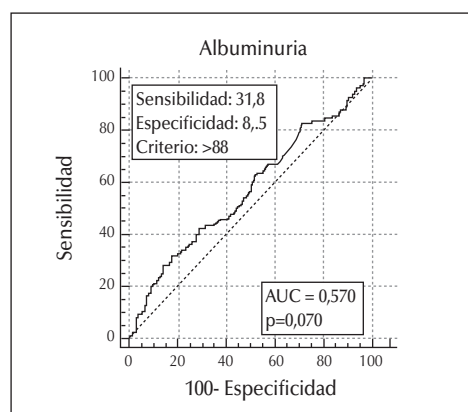


Gráfico 5: Curva ROC en relación a la albuminuria y la presencia de eventos cardiovasculares.

DISCUSIÓN

En la población de pacientes con DM2 y enfermedad renal por DM, la presencia de ECV adversos precede habitualmente la complicación de falla renal terminal¹².

En los pacientes con DM2 de la población argentina registrados en el estudio CAPTURE, el 65% con enfermedad cardiovascular establecida presentaba un filtrado glomerular >60 ml/min/1,73 m² (G1-G2 de la clasificación KDIGO de enfermedad renal por DM), el 29,4% tenía un filtrado glomerular entre 20 y 59 ml/min/1,73 m² (estadio G3), mientras que solo el 5,3% se hallaba en estadio G4 y G5 (<29 ml/min/1,73 m²) confirmando que la mayoría de los ECV en esta población ocurre en estadios tempranos de deterioro de la función renal¹⁸. No obstante, también de acuerdo con los datos del estudio CAPTURE internacional, en los estadios G4 y G5 la mitad de los pacientes padece un ECV adverso asociado¹⁹.

En el estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), con una media de seguimiento de 15 años de 4.006 pacientes con DM2 en quienes se habían registrado ambos parámetros (creatinina y albuminuria), 1.532 (38%) desarrollaron albuminuria y 1.132 (28%) insuficiencia renal crónica, pero de ellos el 51% (575) no había presentado albuminuria previa a su declinación del filtrado glomerular. Por lo tanto, en esta población el patrón habitual de deterioro de la función renal no coincide habitualmente con lo clásicamente descrito por Mogensen et al. Esto implica que la mitad de los pacientes no tenía un patrón clásico de enfermedad renal por DM²⁰. En la serie NHANES 1988-1994, la incidencia de mortalidad estandarizada a 10 años de los pacientes con DM y enfermedad renal fue de 31% versus el 11,5% en los pacientes con DM sin enfermedad renal. En esta serie, si bien la incidencia de la mortalidad fue superior (47%) en aquellos que presentaban albuminuria más deterioro del filtrado glomerular, en aquellos con deterioro del filtrado glomerular sin albuminuria, la mortalidad fue superior (23,9%) que quienes presentaban exclusivamente albuminuria sin deterioro del filtrado glomerular (17,8%)²¹.

Estos datos sugieren dos fenotipos diferentes de enfermedad renal en la DM: por un lado, el descrito clásicamente con albuminuria y afectación glomerular predominante y, por el otro, aquel en el cual el deterioro del filtrado glomerular ocurre independientemente de este factor, posiblemente relacionado a la disfunción endotelial, hipertensión

arterial, enfermedad arterial macroangiopática aterosclerótica, lesión del túbulo intersticial, estrés oxidativo y/u otro factor, en el cual el incremento de la creatinina aparece como la primera manifestación clínica de esta entidad.

En un extenso metaanálisis y revisión sistemática que abarcó 31 estudios, incluyendo la información de 148.350 participantes con DM, no se encontró interacción entre la presencia de albuminuria y la declinación del filtrado glomerular en la predicción de ECV y el deterioro de la función renal, concluyendo que ambas variables pueden ser independientes una de la otra en su asociación con la mortalidad global, cardiovascular y la insuficiencia renal²².

Por lo tanto, teniendo en cuenta estas consideraciones previas, parece pertinente la pregunta de si la creatinina es superior al nivel de la albuminuria en su asociación con la presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes que presentan enfermedad renal en la DM, ajustando por otros factores de riesgo clásicos.

En nuestra población de pacientes, se observó la presencia de ECV mayores en todos los estadios de declinación del filtrado glomerular de acuerdo a la clasificación KDIGO, siendo más frecuentes en los estadios G2 y G3. No obstante, coincidiendo con las observaciones del estudio CAPTURE internacional, en el estadio G4 (que representó solo el 5,9% de la muestra estudiada) el 50% de los pacientes presentó un ECV adverso.

En nuestra investigación, si bien en la curva ROC ambas determinaciones (albuminuria y creatinina) tuvieron una sensibilidad relativamente baja, el nivel de creatinina presentó una relación de asociación con la presencia de enfermedad cardiovascular mucho más fuerte que la presencia de albuminuria. La sensibilidad y especificidad del nivel de creatinina en relación con la presencia de ECV en la curva ROC tuvo un valor de corte de 1,42 mg/dl (AUC: 0,595; p<0,001).

Por su parte, en el caso de la albuminuria, el 26% de nuestros pacientes presentó ECV con niveles de albuminuria normales (<30 mg/g), el 33% con niveles de entre 30 y 300 mg/dl y el 55% con niveles de albuminuria >300 mg/dl. En el análisis univariado esto representó un incremento significativo de la presencia de ECV con un nivel de corte de albuminuria de 88 mg/g (p<0,01). No obstante, en el análisis multivariado, esto no fue significativo. En este último análisis, ajustando otros factores de riesgo, solo tres factores tuvieron una

relación significativa con la presencia de ECV en esta población de pacientes con DM2: la edad, un nivel de creatinina por encima de 1,42 mg/dl y un nivel bajo de colesterol HDL. Un nivel de creatinina superior a 1,42 mg/dl se asoció a un riesgo 178% superior de presentar un ECV adverso.

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de un fenotipo alternativo de enfermedad renal por DM, lo cual puede tener un impacto significativo en el abordaje del síndrome cardiorenal en estos pacientes y que muchas veces pasa inadvertido como diagnóstico clínico. En una serie de 1.984 pacientes adultos con DM2 seguidos en el Steeno center en Dinamarca²³ durante 3,7 años, en donde prácticamente la mitad no presentaba albuminuria, la pendiente de declinación del filtrado glomerular al alcanzar el estadio G3 tuvo al menos dos patrones diferentes: una pendiente más lenta y otra mucho más acelerada. En este segundo patrón de progresión hubo una asociación significativa con menor uso de agentes hipolipemiantes, bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona y/o uso de otras drogas antihipertensivas, sugiriendo que en este grupo de pacientes hubo tratamientos que estuvieron por debajo de los estándares de cuidado clínico que sugieren las guías de tratamiento actuales²⁴.

En el estudio *Renal Insufficiency and Cardiovascular Events* (RIACE study)²⁵ que involucró 15.773 individuos con DM2 seguidos durante 9 años en Italia, se asignó a los sujetos a cuatro grupos: aquellos con albuminuria negativa y función preservada (*clearance* de creatinina >60 ml/min/1,73 m² sup. corporal (DKD-/alb-), aquellos con albuminuria positiva pero con función renal normal (DKD-/alb+), aquellos con reducción del filtrado glomerular (<60 ml/min/1,73 m² sup. corporal) pero con albuminuria negativa (DKD+/alb-), y aquellos con albuminuria positiva y función renal reducida (DKD+/alb+). En quienes presentaban reducción del filtrado glomerular, el 54,6% fue normoalbuminúrico constituyéndose de esta manera en el fenotipo predominante en esta población europea. Estos sujetos eran mayoritariamente mujeres, más ancianos, no fumadores, con menos prevalencia de retinopatía y menor HbA1c que aquellos con albuminuria y deterioro de la función renal. La mayor mortalidad correspondió a los diabéticos con deterioro de la función renal y albuminuria (DKD+/alb+) (54%). Sin embargo, el grupo con deterioro del filtrado glomerular sin albuminuria

(DKD+/alb-) presentó una mortalidad superior al grupo con albuminuria positiva, pero sin deterioro de la función renal (DKD-/alb+). Los pacientes con un patrón no albuminúrico y deterioro del filtrado glomerular, en particular por debajo de 45 ml/min/1,73 m², tuvieron un riesgo de mortalidad por todas las causas similar a los pacientes con albuminuria en rango macroproteinúrico (>300 mg/g albuminuria). Los autores sugieren que el fenotipo de deterioro de la función renal/albuminuria negativa (DKD+/Alb-) es un fenotipo diferente en el cual la macroangiopatía aterosclerótica predomina sobre la microangiopatía como entidad fisiopatológica subyacente. En estos sujetos, además de la hiperglucemia, otros factores como la hipertensión arterial no controlada, la dislipidemia, la obesidad central y la edad pueden contribuir independientemente a la insuficiencia renal. En ellos, por lo tanto, un control riguroso de los factores de riesgo clásicos podría contribuir a una reducción más efectiva de su morbimortalidad desde un enfoque más integral del síndrome cardiorenal. De interés en este estudio, el nivel de colesterol HDL bajo fue otro determinante de mortalidad, similar a lo observado en nuestros pacientes con ECV.

En el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), en un seguimiento a 8 años de 10.185 pacientes con DM2, si bien la tasa de declinación del filtrado glomerular fue inferior en los pacientes con el patrón no albuminúrico de deterioro de la función renal en comparación con los pacientes con albuminuria, el riesgo de presentar ECV adversos mayores (*major adverse cardiovascular events*, MACE) y de muerte fue 44% superior en este grupo que en aquellos pacientes con DM2 sin enfermedad renal concomitante²⁶.

En contradicción a estos datos, un estudio japonés²⁷ encontró que el riesgo de mortalidad global y/o enfermedad cardiovascular o de declinación de la pendiente del filtrado glomerular no fue superior en el grupo con deterioro del filtrado glomerular sin albuminuria que en el resto de los fenotipos. Coincidentemente, el 50,6% de los pacientes con deterioro del filtrado glomerular eran normoalbuminúricos, subrayando que este pareciera ser el patrón más frecuente encontrado en la población de pacientes con DM2. Los pacientes con disminución del filtrado glomerular y macroalbuminuria (2,9%), si bien son los menos frecuentes, fueron los que presentaron peor pronóstico en cuanto a

mortalidad global, cardiovascular y velocidad de caída del filtrado glomerular. Probablemente en esta población influyen factores genéticos no similares a los presentados en la población caucásica del estudio RIACE.

Nuestra población presentó más afinidad con la población caucásica del estudio RIACE, ya que en Argentina existe una alta prevalencia de ascendencia europea.

Entre las limitaciones de nuestro trabajo, debemos señalar que se trata de un estudio observacional, transversal, en el que no hubo un seguimiento longitudinal de los pacientes. Asimismo, su tamaño muestral es acotado dado que los datos se obtuvieron de dos centros de investigación, por lo cual se requieren estudios con un mayor número de pacientes.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio observacional y transversal, el deterioro del filtrado glomerular, expresado a través de un ascenso de los niveles de creatinina mayores a 1,42 mg/dl, tuvo una fuerza de asociación significativamente superior en comparación con la presencia de albuminuria en relación a la presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2. Este patrón fenotípico debería detectarse precozmente a fin de iniciar medidas terapéuticas integrales que contribuyan a controlar los factores de riesgo y la progresión de la enfermedad cardiovascular en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Loredo J, Lavorato C, Negri A. Tasa de filtración glomerular medida y estimada: numerosos métodos de medición (parte I). *Rev Nefrol Dial Traspl* 2015;35(3):153-164.
- Benusan T. Detección de la enfermedad renal por diabetes. *Rev Soc Arg Diab* 2017;51(3):72-75.
- Inker L, Eneyana N, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, Crews D, Doria A, Estrella M, Froissart M, Grams M, Greene T, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New creatinine and cystatin C based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021;385:1737-1749. doi: 10.1056/NEJMoa2102953.
- Kidney disease. Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012: clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3(Suppl1):1-150.
- Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, Kaneko S. The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all cause mortality and renal events in diabetic patients: metaanalysis. *Plos One* 2013;8(8):e71810.
- Gerstein H, Mann J, Yi Q, Zinman B, Dinneen S, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf M; HOPE study investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
- Levey A, Grams M, Inker L. Uses of GFR and albuminuria levels in acute and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022;386:2120-8.
- Sud M, Tangri N, Pintilie M, Levey AS, Naimark D. Risk of end stage kidney disease and death after cardiovascular events in chronic kidney disease. *Circulation* 2014;130:458-65.
- Sud M, Tangri N, Pintilie M, Levey AS, Naimark D. ESDR and death after heart failure in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:715-22.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32 (suppl 2):64-78
- Porrini E, Ruggerenti P, Mogensen CE, Barlovic D, Praga M, Cruzado J, Hojs R, Abbate M, de Zeeuw D; ERA-EDTA Diabetes Working Group. Non proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:382-391
- Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2003;289:3273-3277
- Mottl AK, Kwon KS, Mauer M, Mayer-Davis EJ, Hogan SL, Kshirsagar AV. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S population. *J Diabetic Complications* 2013;27:123-27
- Thomas MC, Mac Isaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, Atkins RC. Non albuminuric renal impairment in type 2 diabetes and in the general population (National Evaluation of the frequency of renal impairment coexisting with NIDDM) NEFRON study. *Diabetes Care* 2009;32:1497-502.
- Alghahi H, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjornsdottir S, Hadimeri H, Svenson MK. Risk factor for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes. The Swedish National Register Nephrol. *Dial Transplant* 2011;26:1236-43.
- Keith D, Nichols G, Gullon Ch, Brown B, Smith D. Longitudinal follow up and outcomes among patients with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-663.
- Birkeland K, Bodegard J, Eriksson J, Norhammar N, Haller H, Linssen G, Bannerjee A, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk association with type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diab Obs Metab* 2020;22(9):1607-1618.
- Dieuzeide G, Waitman J, Pugnali-Rodríguez Rodríguez MV, Nardone L, Oviedo; en representación del grupo de Estudio CAPTURE Argentina. Estudio CAPTURE: resultados argentinos sobre prevalencia de enfermedad cardiovascular en diabéticos tipo 2. *Medicina (Bs As)* 2022;82:398-407.
- Russo G, Alguwaihes A, Bayram F, Darmon P, Davis T, Eriksen K, Hong T, Kaltof M, Lengyel C, Arenas Leon JL, Mosenzon O, Rhee N, Shirabe S, Urbancova K, Vencio S, Dieuzeide G; for the CAPTURE international investigation group. Prevalence of cardiovascular disease and medication use by CKD risk groups in people with type 2 diabetes: a *post hoc* analysis from CAPTURE. Oral presentation in the 2020 annual meeting of the American Society of Nephrology Philadelphia. *Journal of the American Society of Nephrology Abstrac* 2020;(suppl).
- Reinakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factor for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK prospective diabetes study 74. *Diabetes* 2006;55(6): 1832-1839.
- Afkarian M, Sachs M, Kestenbaum B, Hirsch I, Tuttle K, Himmlerbarb J, de Boer I. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):302-308.
- Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, Kanejo S, Wada T. The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all cause mortality and renal events in diabetic patients: metaanalysis. *Plos One* 2013;8(8):e71810.
- Vistisen D, Andersen G, Hulman A, Persson F, Rossin P, Jorgensen M. Progressive decline in estimated glomerular filtration rate in patients with diabetes after moderate loss in kidney function-even without albuminuria. *Diabetes Care* 2019;42:1886-1894.

24. Navaneethan D, Zoungas S, Caramori L, Chan L, Heerspink H L, et al.; KDIGO 2022. Clinical practice guidelines for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International* 2022;102:55.
25. Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Lamacchia O, Scardapane M, Nicolucci A, Pugliese A; for the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) study group. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study. *Diabetologia* 2018;61:2277-2289.
26. Buyadaa O, Magliano D, Salim A, Koye D, Shaw J. Risk of rapid kidney function decline, all cause mortality and major cardiovascular events in nonalbuminuric chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:122-129.
27. Yokoyama H, Araki S, Kawai K, Yamazaki K, Shirabe S, Sugimoto H, Minami M, Miyazawa I, Maegawa H; for the JDDM study group. The prognosis of patients with type 2 diabetes and normoalbuminuric diabetic kidney disease is not always poor: implications of the effects of coexisting macrovascular complications (JDDM4). *Diabetes Care* 2020;43:1102-1110.