

## Capítulo 1: Diagnóstico de diabetes mellitus y enfermedad renal crónica

### Chapter 1: Diagnosis of diabetes mellitus and chronic kidney disease

Joaquín González<sup>1</sup>, Claudia Barada<sup>2</sup>, Alejandro Dain<sup>3</sup>, Carolina Gómez Martín<sup>4</sup>, Javier Robaina Sindín<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico, Hospital Universitario, Docente de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, UNCuyo, Mendoza, Argentina

<sup>2</sup> Auditoría Médica DAMSU, UNCuyo, Médica Nefróloga, CLIDIAL, Mendoza, Argentina

<sup>3</sup> Doctor en Medicina y Cirugía, especialista en Medicina Interna, Diabetología y Nutrición Clínica, experto en Diabetes, especializado en Obesidad y Diabetes, Córdoba, Argentina

<sup>4</sup> Especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Codirectora del Centro Integral de Endocrinología y Diabetes (CENDIA), Concordia, Entre Ríos, Argentina

<sup>5</sup> Médico de la División Nefrología, Hospital de Clínicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autor responsable: Joaquín González

E-mail: joapgv@yahoo.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** El Dr. Joaquín González se desempeña como disertante en los laboratorios: Novo Nordisk, Boehringer, AstraZeneca, Craveri, Eurofarma, Abbott, Medtronic y Casasco. El Dr. Alejandro Dain es asesor científico de los laboratorios: Roche Diabetes Care, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, y disertante de los laboratorios: Roche Diabetes Care, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Craveri, Eurofarma, Abbott, Medtronic y Casasco. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (5-10)

#### Diagnóstico de diabetes mellitus en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por la presencia de alteraciones en la estructura y/o en la función renal por un período mayor de 3 meses y con implicancias para la salud<sup>1,2</sup>.

La categoría del filtrado glomerular (FG) se establece en cinco estadios (del E1 al E5); el E3 se subdivide en E3a y E3b, según la tasa del FG (TFG) esté entre 59 a 45 o entre 44 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente.

Además, se deberá categorizar la albuminuria para cualquier grado de FG. Para simplificar la evaluación y el pronóstico, se propusieron tres categorías de albuminuria: A1, A2 o A3, según resulte: A1 <30, A2 30-300 o A3 >300 mg/g. Las

equivalencias en mg/mmol son A1 <3, A2 3-30 y A3 >30, y en albuminuria en orina de 24 horas (h) son A1 <30, A2 30-300 y A3 >300 mg/24 horas (Tabla 1).

La clasificación adecuada de la ERC debe considerar la causa, las categorías de la TFG (E1-E5) y en ausencia de otros marcadores de daño renal, la excreción urinaria de albúmina en forma persistente (A1-A2-A3).

La ERC es una complicación microvascular que se presenta en aproximadamente el 20-40% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y DM2, con variabilidad geográfica, etaria y étnica. El aumento de su prevalencia se relaciona con la creciente epidemia de DM representando la principal causa de ERC e insuficiencia renal en la mayoría de los países, incluyendo Argentina.

KDIGO 2012 Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) Categorías, descripción y rangos			Albuminuria (mg/g)* Categoría, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal o ligeramente aumentada	Moderadamente elevada	Severamente elevada
			>30	30-300	≥300
E1	Normal o elevado	90-104			
E2	Ligeramente disminuido	60-74			
E3A	Ligera o moderadamente disminuido	45-59			
E3B	Moderada o gravemente disminuido	30-44			
E4	Gravemente disminuido	15-29			
E5	Falla renal	<15			

Colores: blanco: riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios alterados clínicos o estructurales; naranja claro: riesgo moderado; celeste: riesgo alto; verde: riesgo muy alto.

\*La albuminuria se expresa como índice albuminuria/creatininuria. Adaptado de referencia 1.

**Tabla 1:** Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria. Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, progresión y riesgo cardiovascular.

## ¿Cómo hacer *screening* de DM en la ERC?

### ¿En todos los estadios es igual?

Se debe pesquisar la DM en todos los pacientes con algún grado de enfermedad renal (ER), pero especialmente en los siguientes grupos de riesgo:

- Adultos mayores de 35 años.
- Pacientes con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥25 kg/m<sup>2</sup>).
- Antecedentes familiares de DM de primer grado.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV).
  - Antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (FRCV): hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, tabaquismo, sedentarismo.
- Ciertos subgrupos raciales/étnicos (afroamericanos, indios americanos, hispanos/latinos y asiáticos americanos).
  - Pacientes con enfermedades autoinmunes (celiaquía, hipotiroidismo, etc.).
  - DM inducida por fármacos: corticoides, inhibidores de la calcineurina, antirretrovirales, antipsicóticos, etc.
    - DM postrasplante de órganos (DMPT).
    - Antecedentes de DM gestacional (DMG).
    - Antecedentes de prediabetes.

- Síndrome de ovario poliquístico u otros indicadores de insulinoresistencia (acantosis *nigricans*, acrocordones).

- Pacientes sintomáticos: astenia, polidipsia, poliuria, pérdida de peso, etc.
  - Infecciones urinarias recurrentes.
  - Cambios cognitivos, estado confusional, demencia, deterioro funcional y depresión.
  - Cociente triglicéridos/HDL colesterol ≥3,0 en adultos como marcador de insulinoresistencia<sup>3</sup>.

### Métodos de detección y criterios diagnósticos

Los métodos de detección de la DM serán los mismos que para los pacientes sin ERC<sup>4</sup>:

- Glucemia en ayunas.
- Glucemia a las 2 h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). En personas en hemodiálisis, la glucemia 2 h poscarga fue más sensible para diagnosticar DM que la glucemia en ayunas<sup>4</sup>.
  - Glucemia al azar con síntomas de DM.
  - Hemoglobina glicosilada (HbA1c).
  - No se recomienda la medición de insulinemia por su alta variabilidad ni el HOMA, ya que requeriría por lo menos el promedio de tres determinaciones.

- Para realizar el diagnóstico de DMPT, la glucemia capilar aleatoria vespertina  $\geq 200$  mg/dL es más sensible que la glucemia en ayunas. No se recomienda el uso de HbA1c en los primeros 6 a 12 meses del trasplante<sup>6</sup>.

## **Criterios diagnósticos<sup>4</sup> (Tabla 2)**

*Variables que interfieren en la determinación de la HbA1c*

Es importante reconocer que la HbA1c es una medida indirecta de los niveles promedio de glucosa en sangre y se deben tener en cuenta otros factores que pueden afectar la glicación de la hemoglobina independientemente de la glucemia, como la ferropenia, la hemodiálisis, el embarazo, el tratamiento del VIH, la terapia con eritropoyetina, la pérdida de sangre reciente o transfusión, la edad, etnicidad, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías, etc. (Tabla 3)<sup>7,8</sup>.

Su determinación tiene baja confiabilidad en estadios avanzados E4-E5, por lo que es necesario evaluar, antes de indicar su realización, algunas de las variables que interfieren en su determinación (Tabla 3). La precisión y exactitud declinan en estas etapas, especialmente en la diálisis. Por lo antedicho, se recomienda no utilizar la HbA1c como criterio diagnóstico en E4-E5.

### *¿Cómo hacer detección de la ERC en DM?*

En personas con DM el tamizaje de la ERC debería comenzar al momento del diagnóstico de la DM2 y en el caso de DM1, luego de los 5 años del comienzo de la enfermedad o en la pubertad. En este último grupo de personas es importante considerar grupos clínicos de alta vulnerabilidad, por ejemplo, adolescentes, mal control metabólico con otras complicaciones microvasculares, alta variabilidad glucémica, entre otros. En estos casos es conveniente el testeo antes de los 5 años<sup>9</sup>.

### *Métodos de pesquisa*

Los métodos de pesquisa de la ERC en la DM consisten en la valoración de la TFG y la determinación de la albuminuria, en ausencia de otros marcadores de daño renal<sup>10</sup>.

La TFG puede estimarse (TFGe) por fórmulas matemáticas a partir del valor de la creatinina plasmática con método estandarizado, especialmente en pacientes con filtrados por debajo de  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ya que el "clearance de creatinina medido" sobrestima su valor a medida que progresa la ERC.

Actualmente se recomienda la fórmula CKD-EPI 2021, que es más precisa que la MDRD, tanto para el valor antes mencionado como para el filtrado  $>60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y en mujeres<sup>1,10</sup>.

Deben tenerse en cuenta las limitaciones del cálculo de TFGe por CKD-EPI en enfermedades neuromusculares, caquexia, anorexia nerviosa, desnutrición, obesidad, pacientes sometidos a cirugía bariátrica, entre otras situaciones clínicas<sup>11</sup>.

La importancia de medir la albuminuria se debe a que es un marcador precoz de lesión renal, así como pronóstico de la progresión de ERC; también es un predictor de ECV y de mortalidad CV. Si no se trata adecuadamente, predice en el 80% de los pacientes el desarrollo de ERC en el transcurso de los siguientes 20 años<sup>5</sup>.

La *National Kidney Foundation* (NKF) recomienda el uso de la relación albuminuria/creatininuria (RAC) en una muestra aislada de orina (primera micción de la mañana-chorro medio), lo que disminuye errores en la recolección y reduce la variabilidad. Se considera positiva una excreción urinaria de albúmina definida como RAC  $\geq 30$  mg/g, en 2 de 3 muestras tomadas durante un período de 3 a 6 meses<sup>12</sup>.

Debe remarcar que valores de RAC mayores a 5 mg/g, usualmente considerados "normales" según algunos trabajos, ya marcarían un aumento del riesgo CV<sup>13</sup>.

Al momento de realizar la recolección de orina se deben tener en cuenta factores que pueden afectar los resultados, como la descompensación metabólica, la infección urinaria, la HTA descompensada, la insuficiencia cardíaca (IC) congestiva descompensada, la fiebre, el ejercicio físico intenso (no realizar ejercicio el día previo a la recolección), la ingesta aumentada de proteínas, la contaminación con flujo vaginal o sangre, o las drogas que alteran la hemodinamia renal (AINE, IECA, ARA II, etc.)<sup>4</sup>.

### *¿Qué complicaciones o comorbilidades debemos pesquisar y con qué frecuencia en los pacientes con DM y ERC?*

En la Tabla 4 se describen las complicaciones/comorbilidades más frecuentes o habituales asociadas a la ERC y la DM, los métodos para realizar su pesquisa y tratamiento a tiempo, y su frecuencia de realización.

- ECV: es la complicación más frecuentemente asociada a la ERC en personas con DM, siendo a su vez la principal causa de mortalidad. Las entidades más relevantes son: patología isquémica trombótica (angina estable e inestable, infarto agudo de

miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV], etc.), IC, arritmias y muerte súbita. Hay una relación estrecha entre la TFG y la albuminuria con la mortalidad CV. Pacientes con FG <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (especialmente aquellos <45ml/min) y/o con albuminuria ≥30 mg/g tienen alto riesgo CV<sup>14,17</sup>.

- Microvasculopatías: retinopatía diabética (RD), polineuropatía diabética sensitivo-motora (PND)<sup>15</sup>.

- Pie diabético: debido a su doble origen vascular y neuropático, es fundamental la evaluación del pie de manera rutinaria. En caso de infección o lesiones, requiere el seguimiento estrecho de un equipo multidisciplinario<sup>18</sup>.

- Depresión, ansiedad y trastornos neurocognitivos<sup>15-17</sup>.

- Deterioro del estado nutricional, sarcopenia y caquexia<sup>15-17</sup>.

- Osteoporosis y riesgo de fracturas.

- Enfermedad hepática no alcohólica (EHNA)<sup>15-18</sup>.

- Otras patologías renales asociadas: hiperuricemia y litiasis renal, infecciones urinarias, etc.

La frecuencia del seguimiento y los parámetros específicos de la ER pueden variar según la edad, la duración de la DM, el control glucémico y las comorbilidades. Además, es importante individualizar el cuidado de cada paciente. La detección temprana de las complicaciones y las comorbilidades, junto con un manejo médico adecuado y un estilo de vida saludable, son pilares esenciales en la atención integral de las personas con DM y ER para prevenir complicaciones graves y mejorar su calidad de vida.

Variable	Normoglucemia	Prediabetes	Diabetes
Glucemia en ayunas	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	≥126 mg/dl
Glucemia 2 h pos PTOG	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	≥200 mg/dl
Glucemia al azar + síntomas*			≥200 mg/dl
HbA1c	<5,7%	5,7-6,4%	≥6,5%

\*Síntomas: poliuria, polidipsia y/o pérdida de peso.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de pruebas anormales de la misma muestra o en dos muestras de pruebas separadas. Adaptado de referencia 4.

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

**Tabla 2:** Criterios diagnósticos de diabetes mellitus.

Valores subestimados	Valores supraestimados
Hemorragias y pérdidas recientes de sangre Algunos tipos de anemia. Hemólisis Hemoglobinopatías Terapia con eritropoyetina*, hierro, vitamina B12, vitamina E, vitamina C Transfusiones Disminución de la vida media de eritrocitos* Esplenomegalia Hipertigliceridemia Antirretrovirales	Carbamilación de la HbA1c* Acidosis urémica* Deficiencia de hierro*, vitamina B12 Alcoholismo, opiáceos Incremento de la vida media de los eritrocitos Esplenectomía Hiperbilirrubinemia

\*Variables a considerar en E4-E5 de enfermedad renal crónica.

**Tabla 3:** Variables que interfieren en la confiabilidad de los resultados de la HbA1c.

Patología asociada	Método de pesquisa	Frecuencia sugerida
Enfermedad cardiovascular	Electrocardiograma, ecocardiograma, PEG. Control de la PA y de los lípidos	Anual o según riesgo cardiovascular
Retinopatía diabética	Examen de fondo de ojo	Anual o más frecuente si fuera necesario
Neuropatía diabética	Examen de sensibilidad táctil y vibratoria. ROT. Examen clínico de los pies	Anual o más frecuente si fuera necesario
Pie diabético	Examen clínico de los pies, detección de pulsos arteriales. Ecodoppler o Doppler arterial de MMII	Anual o más frecuente si fuera necesario
Depresión y ansiedad	Evaluación de síntomas psicológicos, cuestionarios de depresión y ansiedad, estudios neurocognitivos	En cada visita de seguimiento. Opcional VNC >65 años/ adulto mayor frágil
Hiperuricemia y gota	Niveles de ácido úrico en sangre. Ecografía renal	Regularmente, especialmente en enfermedad renal avanzada (cada 3 o 6 meses)
Osteoporosis	DMO/metabolismo óseo-mineral/RX columna dorsal y lumbar	Periódicamente según filtrado glomerular, especialmente en mujeres posmenopáusicas (DMO cada 2 años), hasta estadio 3b se evalúa como población general
Enfermedad hepática no alcohólica	Pruebas de función hepática, ecografía abdominal	En pacientes con factores de riesgo, como obesidad o dislipidemia, ECV. FIB-4. Elastografía (si corresponde)
Alteración nutricional: obesidad/desnutrición	Examen clínico y antropométrico, bioimpedancia*, fuerza prensora*	En cada visita de seguimiento
Anemia y ferropenia	Hemograma, saturación de transferrina	E3 anual, E4-5 cada 6 meses. Enfermedad renal estadio 3-5 con anemia cada 3 meses

\*Según se tenga disponible.

PEG: prueba de esfuerzo graduado; PA: presión arterial; ROT: reflejos osteotendinosos; RX: radiografía; MMII: miembros inferiores; VNC: valoración neurocognitiva; DMO: densidad mineral ósea; Estadio 3b: enfermedad renal crónica con filtrado glomerular entre 30-44ml/min/1.73m<sup>2</sup>; ECV: enfermedad cardiovascular; FIB-4: índice para valorar fibrosis hepática; E3: enfermedad renal crónica estadio 3; E4-5: enfermedad renal crónica estadio 4 y 5.

**Tabla 4:** Comorbilidades, métodos de detección y frecuencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;3:S1-S150.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 2):S1-S266.
- Chauhan A, Singhal A, Goyal P. TG/HDL Ratio: a marker for insulin resistance and atherosclerosis in prediabetics or not? *J Family Med Prim Care* 2021 Oct;10(10):3700-3705
- Standards of Care in Diabetes. 2023 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. *Clin Diabetes* 2023;41(1):4-31.
- Elbert A, Schreier L, Galli C, et al. Prevalence of impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes in hemodialyzed patients when applying new diagnostic criteria. *J Ren Nutr* 2006;16:300-303.
- Torres-Ramírez A, Rodríguez-Rodríguez AE, Porrini E. Diabetes tras el trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/298>. Última actualización: junio 2023.
- Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl.1):S15-S33.
- Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl.1):S17-S38.
- Sridhar VS, Limonte CP, Groop PH, Heerspink HJL, Pratley RE, Rossing P, Skyler JS, Cherney DZI. Chronic kidney disease in type 1 diabetes: translation of novel type 2 diabetes therapeutics to individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2024 Jan;67(1):3-18. doi: 10.1007/s00125-023-06015-1.
- Tuttle K, Bakris G, Bilous RW, et al; Diabetic Kidney Disease. A report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37(10):2864-2883.
- Ebert N, Bevc S, Bökenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, Mariat C, Eriksen BO, Palsson R, Rule AD, van Londen M, White C, Schaeffner E. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J* 2021 Feb 22;14(8):1861-1870
- Stevens P, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3:S1-S150.

13. Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N, Perna A, Ilieva AP, Iliev IP, Dodesini AR, Trevisan R, Bossi A, Sampietro G, Capitoni E, Gaspari F, Rubis N, Ene-lordache B, Remuzzi G; BENEDICT Study Investigators. Measurable urinary albumin predicts cardiovascular risk among normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012 Oct;23(10):1717-24.
14. Birkeland KI, Bodegard J. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020 Sep;22(9):1607-1618.
15. Hussain S, Chowdhury TA. The impact of comorbidities on the pharmacological management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2019 Feb;79(3):231-242.
16. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, et al. Burden of chronic kidney disease by KDIGO categories of glomerular filtration rate and albuminuria: a systematic review. *Adv Ther* 2021 Jan;38(1):180-200.
17. Forbes A, Gallagher H. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. *Clinical Medicine* 2020 Mar;20(2):128-132.
18. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Sep;18(9):525-539. doi: 10.1038/s41574-022-00690-7.