The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large circular emblem. It features a central figure, likely a saint or historical figure, surrounded by various symbols including a cross, a lion, and architectural elements. The Latin motto "CETERA ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACACIA COACTEMAL ENDIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

BETA 2 MICROGLOBULINA EN DIABETES MELLITUS

Estudio prospectivo sobre la utilización de la beta 2 microglobulina
como índice temprano de la nefropatía diabética, efectuado
en el Hospital General "San Juan de Dios"
durante el mes de agosto de 1985

LUIS ALFREDO QUIROA NORIEGA

Guatemala, Octubre de 1985

INTRODUCCION

En Guatemala, el problema de diabetes mellitus, lo encontramos en un 4.4 o/o de la población total; por lo cual los pacientes que padecen diabetes mellitus están en riesgo de desarrollar las complicaciones renales producidas por el estado metabólico alterado.

La nefropatía diabética, en nuestros hospitales, no recibe la importancia que se merece, principalmente por lo difícil que es demostrarla en sus primeras fases; cuando las pruebas funcionales renales convencionales no se han alterado y su diagnóstico generalmente solo se realiza cuando el daño renal es irreversible.

La nefropatía diabética, es la causa principal de defunción en el paciente diabético; cuando su presentación ya es clínica, es completamente irreversible, siguiendo el curso natural en todos los individuos.

Para el diagnóstico temprano de las alteraciones glomerulares que presenta el paciente diabético; actualmente se cuenta con la determinación sérica de la beta 2 microglobulina, que determina la tasa de filtración glomerular.

En nuestros pacientes diabéticos, el conocimiento de su enfermedad y de las complicaciones de la misma; especialmente de las complicaciones renales, es insuficiente, por lo que no llevan en su totalidad el tratamiento que se les especifica, cursando durante varios meses del año descompensados, sin lograr la normoglucemia.

En nuestro estudio, se buscó la determinación de la beta 2 microglobulina sérica como índice fidedigno de función renal, en los pacientes con diabetes mellitus, sin signos de fallo renal; que consultan al hospital General San Juan de Dios; con el requisito específico que los niveles séricos de creatinina se encontrarán entre el rango de la normalidad, para correlacionar entre estas dos pruebas de funcionamiento renal, cuál es la más específica del daño renal. —

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

En diabetes mellitus, el riñón es un órgano que sufre los cambios microvasculares; estos cambios en el riñón ocurren tempranamente, llevando a una disminución del filtrado glomerular (1,2,3,5, 12,13,14,16,19,25,30).

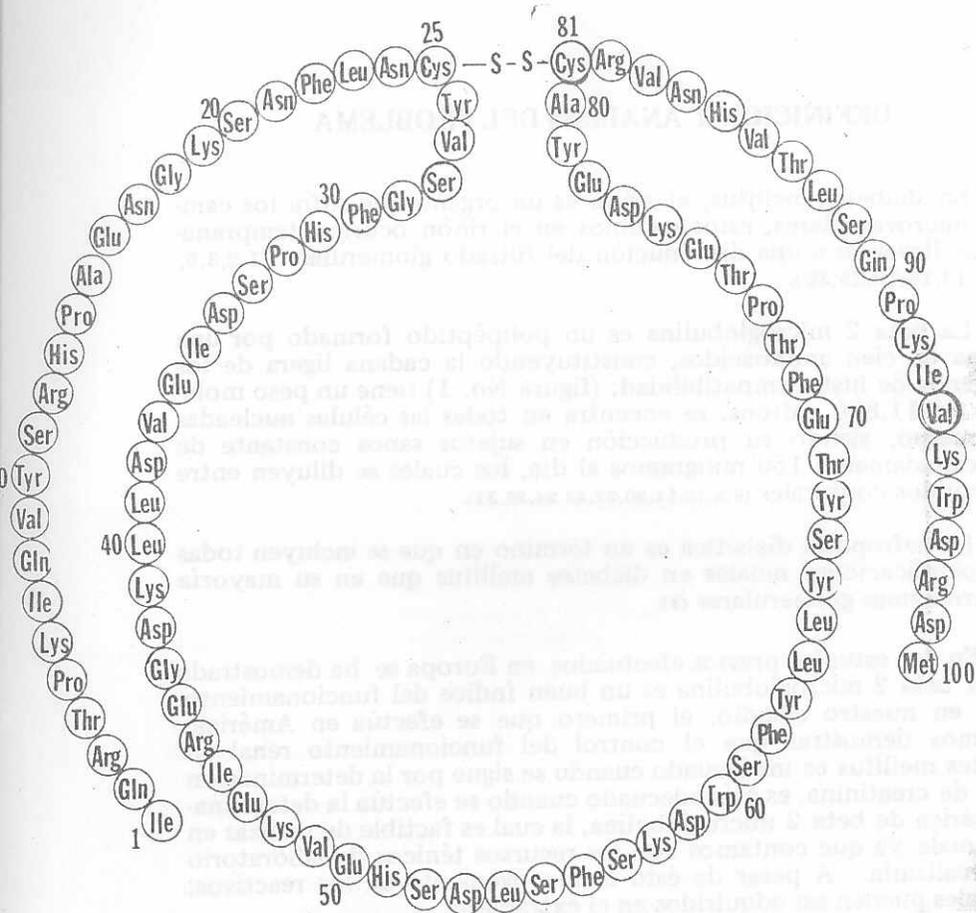
La beta 2 microglobulina es un polipéptido formado por una cadena de cien aminoácidos, constituyendo la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad; (figura No. 1) tiene un peso molecular de 11,800 daltons; se encuentra en todas las células nucleadas del cuerpo, siendo su producción en sujetos sanos constante de aproximadamente 150 miligramos al día, los cuales se diluyen entre los líquidos corporales (6,8,10,11,20,22,23,24,26,31).

La nefropatía diabética es un término en que se incluyen todas las complicaciones renales en diabetes mellitus que en su mayoría son problemas glomerulares (3).

En los estudios previos efectuados en Europa se ha demostrado que la beta 2 microglobulina es un buen índice del funcionamiento renal; en nuestro estudio, el primero que se efectúa en América, deseamos demostrar que el control del funcionamiento renal en diabetes mellitus es inadecuado cuando se sigue por la determinación sérica de creatinina; es más adecuado cuando se efectúa la determinación sérica de beta 2 microglobulina, la cual es factible de realizar en Guatemala ya que contamos con los recursos técnicos de laboratorio para realizarla. A pesar de esto el inconveniente de los reactivos; los cuales pueden ser adquiridos en el extranjero.

En nuestro estudio, los reactivos fueron administrados por la casa Pharmacia Internacional AB, Suecia, siendo cada muestra analizada, por radioinmunoanálisis con un costo en reactivos de US\$ 2.85 (dólares-americanos).

Figura 1



Estructura de la BETA₂ MICROGLOBULINA

REVISION BIBLIOGRAFICA

La beta 2 microglobulina es producida por todas las células nucleadas del organismo (6,8,10,11,22,23,24,26,31), aunque se produce predominantemente por los linfocitos; especialmente de la subpoblación T (8,24).

En el suero se encuentra elevada cuando su producción aumenta principalmente en desórdenes linfoproliferativos (correlacionándose con el tamaño de la masa tumoral y/o el recambio aumentado de la población de linfocitos (8,11,24,31) y en los casos en que la filtración glomerular está disminuida (11,22,23,26).

Su metabolismo es principalmente renal; se filtra en un 100 o/o y es reabsorbida y catabolizada en las células tubulares proximales en un 99.9 o/o (10,11,22,23,26); encontrándose trazas insignificantes en la orina (20).

Para la determinación sérica de la beta 2 microglobulina se utiliza el método del radioinmunoensayo, por ser el método en donde se determina directamente su presencia en pequeñas cantidades; siendo específico, sensible, de fácil interpretación y necesita muestras pequeñas (7).

La concentración sérica de beta 2 microglobulina, es una variable apreciable de la tasa de filtración glomerular; existiendo una correlación negativa con la depuración de inulina y del ácido etildiaminotetracético marcado con cromo⁵¹ (EDTA Cr⁵¹)(22,26,27); no existiendo una correlación con la depuración de creatinina en sujetos normales; ya que la creatinina es excretada también por secreción tubular (4).

La concentración sérica de la creatinina varía con la edad y la dieta (4,22,26); también la beta 2 microglobulina presenta cierta variación con la edad (22).

Como regla general la beta 2 microglobulina está aumentada cuando la filtración glomerular es inferior a 80 mililitros/minuto/1.73 metros² (22,26,27); siendo sus valores normales para el adulto en el suero de 1.5 miligramos/litro ± 0.30 hasta 2.4 miligramos/litro (6,22).

En la orina la beta 2 microglobulina se degrada en el túbulo proximal y su elevación se traduce en una alteración tubular; por ejemplo secundario a exposición a metales pesados, aminoglucósidos, antiinflamatorios y en problemas infecciosos de las vías urinarias (20,22); y también se eleva en la orina cuando la concentración séri-

ca es superior a 4 miligramos/litro ya que existe una saturación de la capacidad de reabsorción (22).

El riñón es el órgano blanco de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, provocando cambios importantes en la función capilar glomerular, que causa el apareamiento de una intensa proteinuria, con una notable disminución del filtrado glomerular (1,2,3,5,12,13,14,16,19,25,30).

Los mecanismos que provocan la nefropatía diabética son multifactoriales (figura No. 2). La existencia de la enfermedad renal en el paciente diabético tiene un papel devastador en la sobrevida; especialmente en el insulinodependiente, en quien inicialmente se presenta como proteinuria intermitente que puede durar un promedio de quince años, y luego es seguido por el apareamiento de daño renal irreversible, el que cursa a insuficiencia renal terminal en seis a ocho años (2,5,13,14,16,25).

Las anomalías renales ocurren muy tempranamente en el individuo diabético, que puede ser en los primeros meses, semanas o aún días (25).

Estos cambios que se han encontrado en la nefropatía diabética se han clasificado en tres fases de la forma siguiente:

Fase I Funcional:

- Hiperfunción, hiperfiltración
- Microproteinuria
- Nefromegalia

Fase II Estructural:

- Engrosamiento de la membrana basal
- Proliferación mesangial
- Cambios en la arteriola glomerular

Fase III Clínica:

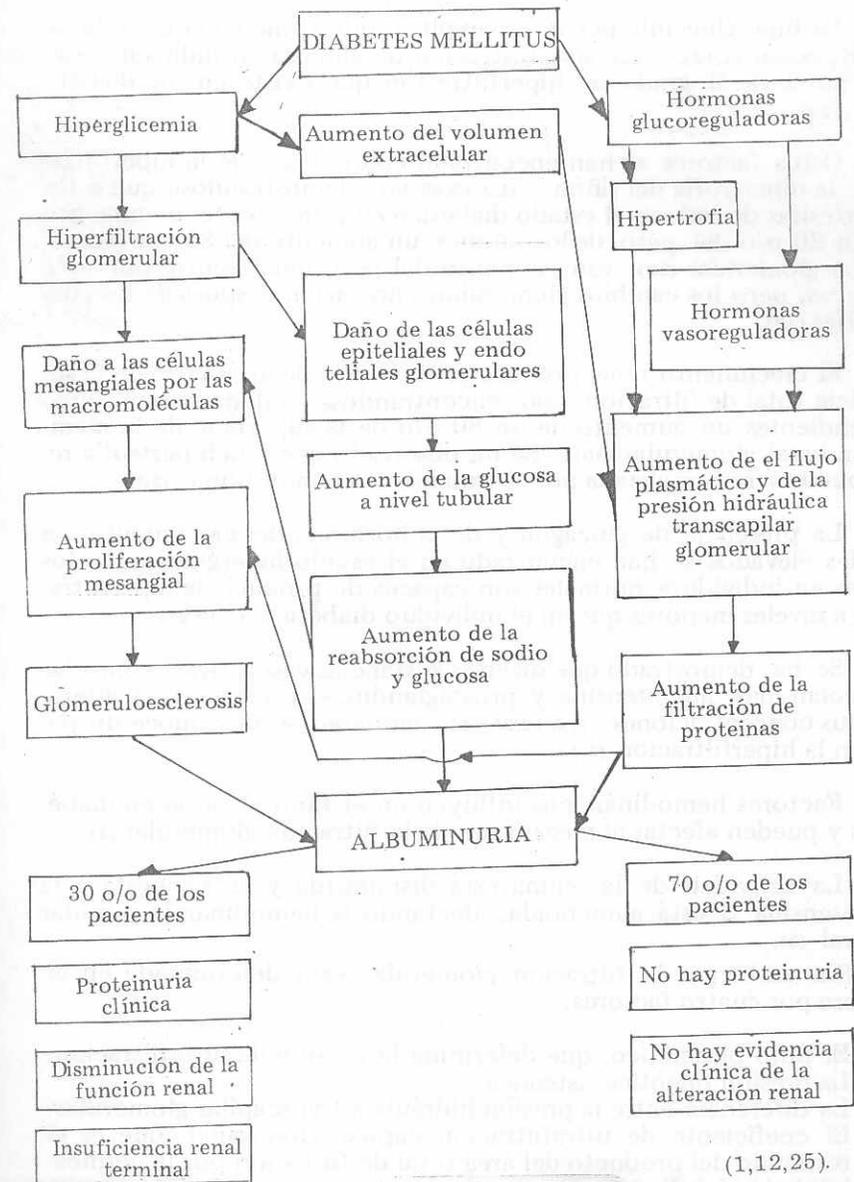
- Macroproteinuria
- Hipertensión arterial
- Disminución del funcionamiento renal
- Insuficiencia renal progresiva (25)

HIPERFILTRACION

La hiperfiltración glomerular se caracteriza por el estado hiperglicémico tanto en el hombre y en animales (1,2,12,14,16,25,20) determinando un aumento de la tasa de filtración glomerular (12).

Al disminuir los niveles séricos de glucosa con la terapia con in-

Figura 2



sulina, la hiperfiltración disminuye en el transcurso de las horas a valores normales (1,2,12,14,16,25,30).

La hiperglucemia per se, no explica todo el incremento de la hiperfiltración (3,12). La administración de glucosa en individuos sanos no lleva al grado de hiperfiltración que existe en los diabéticos (12).

Otros factores se han encontrado como causa de la hiperfiltración; la hipertrofia del riñón (1,3,12,25,30), demostrándose que a los cuatro días de inducir el estado diabético en ratas, existe un aumento de un 20 o/o del peso de los riñones, un aumento del 35 o/o del volumen glomerular (30); este aumento del peso renal ocurre por siete semanas, pero los cambios glomerulares no varían después de los cuatro días (30).

El crecimiento renal produce un aumento de un 35 o/o de la superficie total de filtración (30), encontrándose en diabéticos insulino-dependientes un aumento de un 80 o/o de la superficie de la membrana basal glomerular (30). Se ha observado que esta hipertrofia renal puede ser normalizada por el tratamiento con insulina (30).

La presencia de glucagón y de la hormona del crecimiento, en niveles elevados se han encontrado en el estado hiperglucémico, los cuales en individuos normales son capaces de producir la hiperfiltración a niveles menores que en el individuo diabético (1,12,25).

Se ha demostrado que diversas sustancias vasoactivas, como las catecolaminas, angiotensina y prostaglandinas se encuentran alteradas sus concentraciones (1,3,12,25); sin embargo se desconoce un papel en la hiperfiltración (3,12).

Factores hemodinámicos influyen en el flujo al riñón en diabéticos y pueden afectar el mecanismo de la filtración glomerular (3).

La actividad de la renina está disminuída y la respuesta a la angiotensina II está aumentada; afectando la hemodinamia vascular general (3).

Sin embargo, la filtración glomerular esta determinada en el hombre por cuatro factores:

El flujo plasmático, que determina la presión de ultrafiltración. La presión oncótica sistémica. La diferencia entre la presión hidráulica transcápilar glomerular. El coeficiente de ultrafiltración capilar glomerular, que es el resultado del producto del área total de filtración por la permeabilidad hidráulica capilar glomerular (3,12).

En el paciente diabético, la hiperglucemia se asocia a un aumento del flujo plasmático (1,3,12,16,25,30), existiendo una aumentada vasodilatación intrarenal de las arteriolas aferentes y eferentes (3,12).

El gradiente de presión hidráulica transcápilar glomerular se encuentra aumentado en el diabético (3,12).

La hiperfiltración se acompaña de un aumento de la filtración de agua y de proteínas plasmáticas (12); pero la presión oncótica sistémica no se encuentra alterada (3,12).

Existe un aumento del área de filtración (2,3,12,30), que altera el coeficiente de ultrafiltración capilar glomerular (3,12,14).

MICROPROTEINURIA

El desarrollo de una proteinuria en diabetes es extremadamente lento, y parece estar relacionado al grado de control metabólico (3).

La albuminuria, que se encuentra en la fase inicial, puede ser secundaria por el aumento de la filtración glomerular (3,12,25), la que en esta fase es mínima, demostrándose únicamente por métodos de radioinmunoensayo (21,25,28,29); aunque su causa es por alteraciones glomerulares, existe también cierto compromiso tubular, el que se ha demostrado por una elevación de las concentraciones de beta 2 microglobulina en la orina de los pacientes diabéticos (21,25,28,29).

Otro factor que se ha demostrado en la etiología de la microproteinuria es el ejercicio; donde las cantidades en orina de albúmina aumentan más que en los individuos normales (21,28); sin embargo los niveles de beta 2 microglobulina no se alteran (21).

La duración de esta microproteinuria se desconoce (25); pero está influída por el buen control metabólico y la administración de insulina, las cuales pueden revertirla (25,28,29).

NEFROMEGALIA

La hipertrofia renal se encuentra tempranamente en diabetes, causada por los cambios de la hipertrofia glomerular y por hiperplasia celular; sin embargo la nefromegalia esta relacionada al nivel de glucosa sérica, y puede ser disminuída con el tratamiento adecuado (25).

ENGROSAMIENTO DE LA MEMBRANA BASAL

Los cambios histológicos, que caracterizan la fase dos de la nefropatía diabética no se ha demostrado su reversibilidad (25).

La patogénesis de las alteraciones estructurales en diabetes mellitus se ha teorizado varios mecanismos, en las que se incluye la persistencia de una placa fibrosa en todos los vasos sanguíneos, depósito de lípidos intracelular y extracelular, proliferación de las células del músculo liso de las arteriolas; el cual requiere de un factor plaquetario desencadenante (9).

Las plaquetas en diabetes mellitus tienen un potente estímulo para su agregación y adhesión, como es la lesión endotelial; que libera el factor de la proliferación de las células del músculo liso (9); liberación de sustancias con actividad similar a las prostaglandinas se han demostrado también (9,14).

El metabolismo de las prostaglandinas (figura No. 3) se encuentra alterado también en diabetes mellitus, con una pérdida de la relación de prostaciclín/tromboxano A₂; por una disminución del prostaciclín y un aumento del tromboxano; con el resultado final de un incremento de la agregación plaquetaria (9).

La hiperglucemia se ha analizado varias veces, sugiriendo factores diversos, directos e indirectos; tal como un aumento de la actividad de la vía de los polioles, un incremento del líquido intracelular, incapacidad de la célula para oxigenarse; que lleva a hipoxia tisular perpetuando el problema (9,14).

Todas estas alteraciones provocan cambios bioquímicos en la estructura normal de la membrana basal glomerular en los pacientes diabéticos (3,12,30).

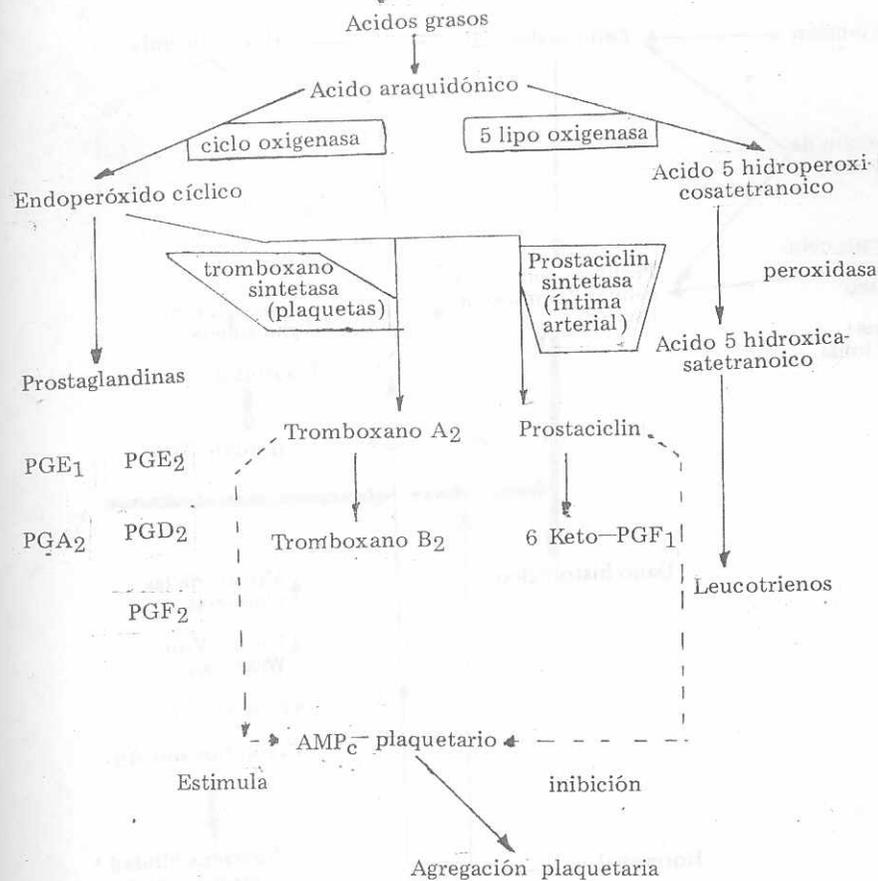
COMPOSICION QUIMICA NORMAL DE LA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR

Los análisis bioquímicos de la membrana basal glomerular demuestran que está constituida por proteínas de la colágena (3,30), presenta altos contenidos de glicina, prolina e hidroxiprolina (3,30).

La cistina, que ordinariamente está ausente en el colágeno, en la membrana basal glomerular se encuentra elevada, así mismo se encuentra la hidroxilación de la prolina y lisina (30).

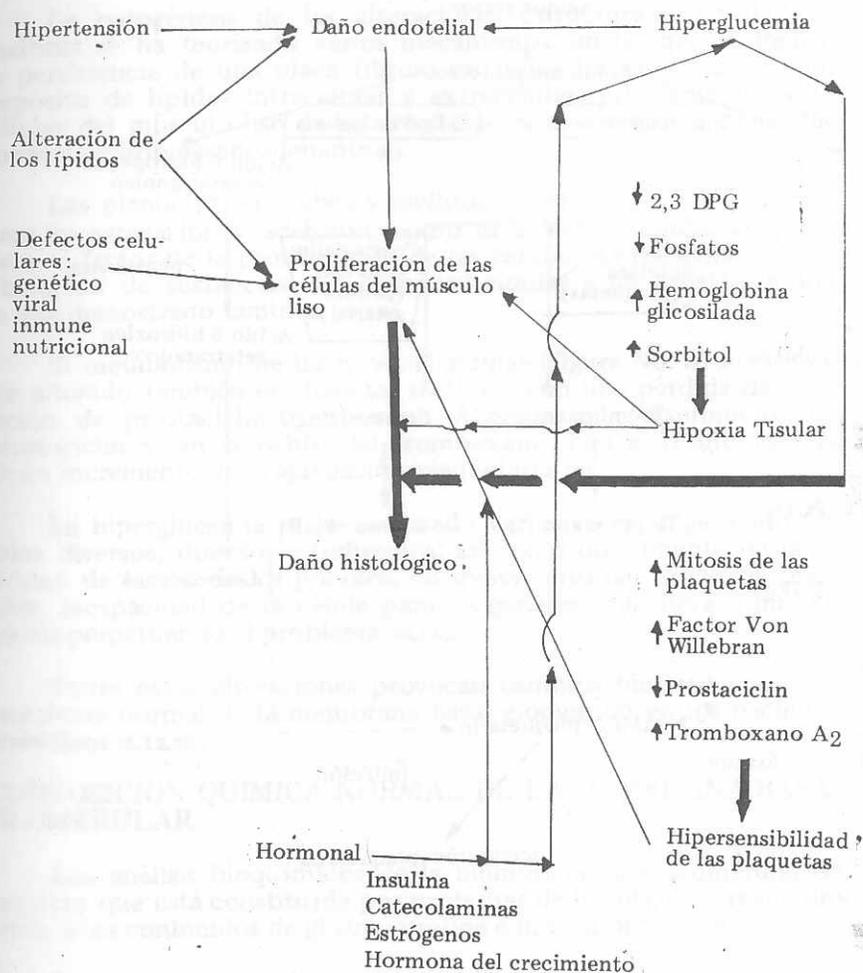
El contenido de carbohidratos es mayor, especialmente de glucosa y galactosa (30). El resto está compuesto de ácido siálico, fu-

Figura 3



(9)

Figura 4



(9)

cosa y sulfato de heparán (30).

El ácido siálico provee la carga negativa de la membrana glomerular (30).

COMPOSICION QUIMICA DE LA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR EN DIABETES MELLITUS

En el paciente diabético existe un aumento de hidroxilisina, disminución del ácido siálico y cistina (30).

Se ha demostrado que la actividad de las enzimas beta-N-acetilglucosaminidasa, beta glucoronidasa, beta galactosidasa, alfa manosidasa y alfa galactosidasa se encuentran disminuídas; siendo estas enzimas las encargadas de degradar las glicoproteínas (3,23).

También se ha demostrado una elevación de la actividad de la glucosiltransferasa y la glicosiltransferasa, encargadas de unir los carbohidratos en exceso a las proteínas, con resultado total de un aumento de las glicoproteínas, situación análoga a lo que sucede con la formación de la hemoglobina glicosilada, en la síntesis de hemoglobina (2,3,14,23,30).

Al estar alteradas estas enzimas, existe también una distribución los glicosaminoglicanos; que provocan el engrosamiento de la membrana glomerular basal (3,30).

La incorporación de lisina y prolina para formar nuevas proteínas y el aumento de la alfa 2 macroglobulina en el suero, la cual inhibe las enzimas catabolizadoras de la membrana basal, provocan el engrosamiento de la membrana glomerular (30).

La pérdida del ácido siálico que ocurre en los pacientes diabéticos alteran la carga de la membrana basal; y al perder esta barrera eléctrica muy importante para retener la albúmina en la circulación (2,3,12,14,17,30); provocan también la micro y macroproteinuria, y se deposita en la membrana basal del glomérulo extracelularmente, con resultado de engrosamiento y expansión mesangial (17).

CAMBIOS DE LA ARTERIOLA GLOMERULAR

Las alteraciones de la microcirculación influyen en el desarrollo de las complicaciones diabéticas (12).

Los cambios hialinos en las arteriolas son las lesiones que se observan en diabetes mellitus, no son únicas para la diabetes. Se han

encontrado también en hipertensión, edad avanzada o enfermedad cardíaca cianógena congénita (15); pero esta lesión solamente en diabetes mellitus afecta tanto la arteriola aferente y eferente (15).

MACROPROTEINURIA

El deterioro del funcionamiento renal en pacientes diabéticos hasta la fase clínica, ocurre solamente en un tercio de los pacientes (25).

El inicio de la proteinuria es en promedio de 17 años, su presencia es índice de mal pronóstico en la sobrevida del diabético (13,16,25).

La magnitud de la proteinuria es variable, pero es la causa mayor de síndrome nefrótico de etiología conocida (16,17).

La patogénesis de la proteinuria es desconocida (2,3,5,12,13,14,16,17,21,25,30); se ha sugerido la pérdida de la carga negativa y un aumento de la porosidad de la membrana basal glomerular, lo cual provocaría una proteinuria no selectiva y no solamente una pérdida de albúmina (3).

HIPERTENSION ARTERIAL

La incidencia de hipertensión no se ha visto mayor que la población normal y el diabético insulino dependiente en el inicio de la enfermedad (30).

Un grado moderado de hipertensión se inicia frecuentemente, coincidiendo con el apareamiento de la proteinuria (30). Un 90 o/o de los pacientes diabéticos con proteinuria desarrollan hipertensión arterial (13,30).

La hipertensión arterial en diabéticos presenta bajo niveles de renina y aldosterona (3,12,30), el mecanismo que provoca esto se ha descrito por la hialinización de la arteriola aferente, creando una barrera entre el aparato yuxtglomerular y el lumen arterial (3,14,30).

Una observación interesante sobre la hipertensión en el riñón del paciente diabético se ha encontrado en individuos con estenosis unilateral de la arteria renal; en que el riñón expuesto a los altos niveles de presión arterial desarrolla más rápido glomeruloesclerosis que el expuesto a una normotensión, protegido por la estenosis (12,14,30).

DISMINUCION DEL FUNCIONAMIENTO RENAL

Cuando la proteinuria aparece, la filtración glomerular disminuye aproximadamente 1 ml/minuto/por mes (14). Apareciendo a los dos años insuficiencia renal leve y en cuatro años insuficiencia renal severa con creatininas promedio de 8.5 mg/ 100 ml (13).

El promedio de sobrevida después del apareamiento de la insuficiencia renal severa es de seis meses (13).

El edema es uno de los primeros signos que aparece en la insuficiencia renal, a menudo antes que los niveles de albúmina sérica varíen (13,14).

La insuficiencia renal se presenta en ocasiones en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes mellitus; pero no se les demuestra una intolerancia a la glucosa (18).

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se efectuó en el Hospital General San Juan de Dios, en una población de 44 pacientes diabéticos que asisten a la consulta externa; se estudió también en un grupo control de 67 individuos sanos los valores séricos de beta 2 microglobulina.

Los pacientes diabéticos estudiados debían cumplir con los siguientes requisitos:

1. Ser diabético tipo II.
2. No utilizar drogas nefrotóxicas.
3. No presentar problemas linfoproliferativos.
4. No tener una duración del problema de diabetes mellitus mayor de 20 años.
5. No presentar procesos infecciosos asociados.
6. Tener como exámenes dentro los límites normales, niveles séricos de creatinina, examen simple de orina normal, y no presentar proteinuria en una muestra de orina; detectándola con tiras marcadoras.

De los pacientes diabéticos que cumplieron estos requisitos, se determinó por método del azar cual se incluiría al estudio.

Las variables de la edad, sexo, tratamiento, glucemia, control metabólico alcanzado en los últimos meses, nuestro estudio se consideró que es independiente; ya que nos interesaba demostrar la ineficacia de valor el funcionamiento renal de la creatinina en el paciente diabético.

Asimismo en nuestro estudio se llevó un grupo control de individuos sanos los cuales debieron de cumplir los siguientes requisitos:

1. No ser diabético, no tener antecedentes familiares de diabetes mellitus.
2. Presentar una glucemia postprandial normal.
3. No presentar procesos linfoproliferativos.
4. No presentar procesos infecciosos sobreagregados.
5. No utilizar drogas nefrotóxicas.
6. No haber presentado previamente cuadros clínicos de enfermedades que alteren el funcionamiento renal.
7. Exámenes de laboratorio de niveles séricos de creatinina y orina simple normales.

Utilizando boletas diseñadas para el efecto (anexo No. 1 y 2) se procedió a la recolección de la muestra para el estudio. A los pacientes diabéticos previamente se les había solicitado examen de crea-

tinina sérica, hematología, frote periférico, orina simple; inclusive a los en que no se les efectuó el estudio.

La toma de la muestra de sangre, para la obtención de suero para la determinación de beta 2 microglobulina se realizó durante el mes de agosto de 1985.

Este suero se procesó según las instrucciones de Pharmacia Diagnostics, casa productora del Pharmacia 100 B₂-micro RIA, reactivos con los que se determinó por radioinmunoensayo la concentración sérica de beta 2 microglobulina.

La técnica utilizada en esta determinación corresponde a la llamada de doble anticuerpo en fase sólida (DSP):

En una muestra desconocida en que existe la sustancia a determinar, se agrega un antígeno marcado con Iodo¹²⁵, luego se añade un anticuerpo contra la sustancia desconocida y la marcada con iodo. Se aplica después un segundo anticuerpo unido a un núcleo factible de depositarse; este segundo anticuerpo es contra el primer anticuerpo aplicado. Se determina la radioactividad presente en la muestra, siendo esta misma en una relación logarítmica inversa, a la concentración de la sustancia desconocida.

Para darle mayor confiabilidad a la técnica y sus resultados las muestras de suero se sometieron dos veces consecutivas para la determinación de la beta 2 microglobulina; siendo el resultado final el promedio de ambas.

El personal de laboratorio que manejó todos los sueros, únicamente obtuvo información de las muestras a través de una numeración correlativa que se les aplicó. En ningún momento obtuvieron información si la muestra era control o del paciente diabético.

PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES DIABETICOS, DEL ESTUDIO BETA 2 MICROGLOBULINA EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS AGOSTO DE 1985

EDAD (años)	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
31 - 40	2	4.54	4	9.09	6	13.63
41 - 50	0	0.00	8	18.18	8	18.18
51 - 60	1	2.27	11	25.00	12	27.27
61 - 70	1	2.27	14	31.81	15	34.09
71 - 80	2	4.54	1	2.27	3	6.81
TOTAL	6	13.63	38	86.36	44	100.00

Fuente: Datos obtenidos de boleta de estudio (anexo No. 1).

Nota: La edad promedio de los pacientes diabéticos es de 55 años, con desviación estandar de 11 años.

CUADRO No. 2

EDAD Y SEXO DEL GRUPO CONTROL DEL ESTUDIO DE
BETA 2 MICROGLOBULINA EN EL HOSPITAL
GENERAL SAN JUAN DE DIOS,
AGOSTO DE 1985

EDAD (años)	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
21 - 30	17	25.37	14	20.89	31	46.26
31 - 40	5	7.46	7	10.45	12	17.91
41 - 50	4	5.97	2	2.98	6	8.95
51 - 60	9	13.43	5	7.46	14	20.89
61 - 70	2	2.98	2	2.98	4	5.97
TOTAL	37	55.22	30	44.78	67	100.00

Fuente: Datos obtenidos de boleta de estudio (anexo No. 2).

Nota: La edad promedio del grupo control es de 37 años con una desviación estándar de 6 años.

CUADRO No. 3

DURACION DE LA DIABETES Y SEXO DE LOS PACIENTES
DIABETICOS DEL ESTUDIO BETA 2 MICROGLOBULINA
EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS,
AGOSTO DE 1985

DURACION (años)	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
0 - 1	0	0	10	22.72	10	22.72
1 - 5	3	6.81	16	36.36	19	43.18
6 - 10	3	6.81	5	11.36	8	18.18
11 - 15	0	0.00	3	6.81	3	6.81
16 - 20	0	0.00	4	9.09	4	9.09
TOTAL	6	13.63	38	86.36	44	100.00

Fuente: Datos obtenidos de boleta de estudio (anexo No. 1).

Nota: La edad de duración de la diabetes mellitus en cada paciente parte de la fecha cuando se efectuó el diagnóstico clínico.

CUADRO No. 4

GLUCEMIA DE LOS PACIENTES DIABETICOS AL MOMENTO
DEL ESTUDIO DE BETA 2 MICROGLOBULINA EN EL
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS,
AGOSTO DE 1985

GLUCEMIA (mg/dl)	No.	o/o
80 - 100	6	13.63
101 - 200	23	52.27
201 - 300	10	22.72
301 - 400	1	2.27
401 - 500	2	4.54
501 - y más	1	2.27
TOTAL	44	100.00

Fuente: Datos obtenidos de boleta de estudio (anexo No. 1).

CUADRO No. 5

DEPURACION DE CREATININA EN LOS PACIENTES
DIABETICOS AL MOMENTO DEL ESTUDIO BETA 2
MICROGLOBULINA EN EL HOSPITAL
GENERAL SAN JUAN DE DIOS,
EN AGOSTO DE 1985

DEPURACION (ml/minuto/1.7 mt ²)	No.	o/o
50 - 60	4	9.09
61 - 70	6	13.63
71 - 80	7	15.90
81 - 90	9	20.45
91 - 100	5	11.36
101 - 110	7	15.90
111 - 120	6	13.63
TOTAL	44	100.00

Fuente: Datos obtenidos de boleta de estudio (anexo No. 1).

CUADRO No. 6

NIVELES SERICOS DE BETA 2 MICROGLOBULINA EN LOS
 PACIENTES DIABETICOS AL MOMENTO DEL ESTUDIO DE
 BETA 2 MICROGLOBULINA EN EL HOSPITAL
 GENERAL SAN JUAN DE DIOS,
 AGOSTO DE 1985

BETA 2 MICROGLOBULINA (mg/litro)	No.	o/o
1.00 - 1.30	2	4.54
1.31 - 1.50	4	9.09
1.51 - 1.70	5	11.36
1.71 - 1.90	3	6.81
1.91 - 2.10	5	11.36
2.11 - 2.30	3	6.81
2.31 - 2.50	1	2.27
2.51 - 2.70	7	15.90
2.71 - 2.90	2	4.54
2.91 - 3.10	0	0.00
3.11 - 3.30	3	6.81
3.31 - 3.50	2	4.54
3.51 - 3.70	1	2.27
3.71 - 3.90	1	2.27
3.91 y más	5	11.36
TOTAL	44	100.00

Fuente: Datos obtenidos de boleta de estudio (anexo No. 1).

CUADRO No. 7

NIVELES SERICOS DE BETA 2 MICROGLOBULINA EN EL
 GRUPO CONTROL DEL ESTUDIO BETA 2 MICROGLOBULINA
 EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS,
 AGOSTO DE 1985

NIVELES DE BETA 2 MICROGLOBULINA (mg/litro)	No.	o/o
1.00 - 1.30	8	11.94
1.31 - 1.50	11	16.42
1.51 - 1.70	10	14.92
1.71 - 1.90	10	14.92
1.91 - 2.10	10	14.92
2.11 - 2.30	9	13.43
2.31 - 2.50	3	4.48
2.51 - 2.70	4	5.97
2.71 - 2.90	2	2.98
TOTAL	67	100.00

Fuente: Datos obtenidos de boleta de estudio (anexo No. 2).

CUADRO No. 8

NIVELES SERICOS DE BETA 2 MICROGLOBULINA Y
DEPURACION DE CREATININA DE LOS PACIENTES
DIABETICOS AL MOMENTO DEL ESTUDIO
BETA 2 MICROGLOBULINA EN EL HOSPITAL
GENERAL SAN JUAN DE DIOS,
AGOSTO DE 1985

BETA 2 MICRO- GLOBULINA (miligramos/litro)	DEPURACION DE CREATININA mililitros/minuto/1.73 mts ²						
	50-60	61-70	71-80	81-90	91-100	101-110	111-120
1.00 - 1.50	0	1	2	0	0	3	0
1.51 - 2.00	0	0	0	3	3	0	2
2.01 - 2.50	0	0	1	3	1	1	0
2.51 - 3.00	2	4	1	0	1	2	2
3.01 - 3.50	1	1	1	2	0	1	0
3.51 - 4.00	1	0	0	1	0	0	0
4.01 - 4.50	0	0	0	0	0	0	0
4.51 - 5.00	0	0	1	0	0	0	0
5.01 - y más	0	0	1	0	0	0	2
TOTAL	4	6	7	9	5	7	6

Fuente: Datos obtenidos de boleta de estudio (anexo No. 1).

CUADRO No. 9

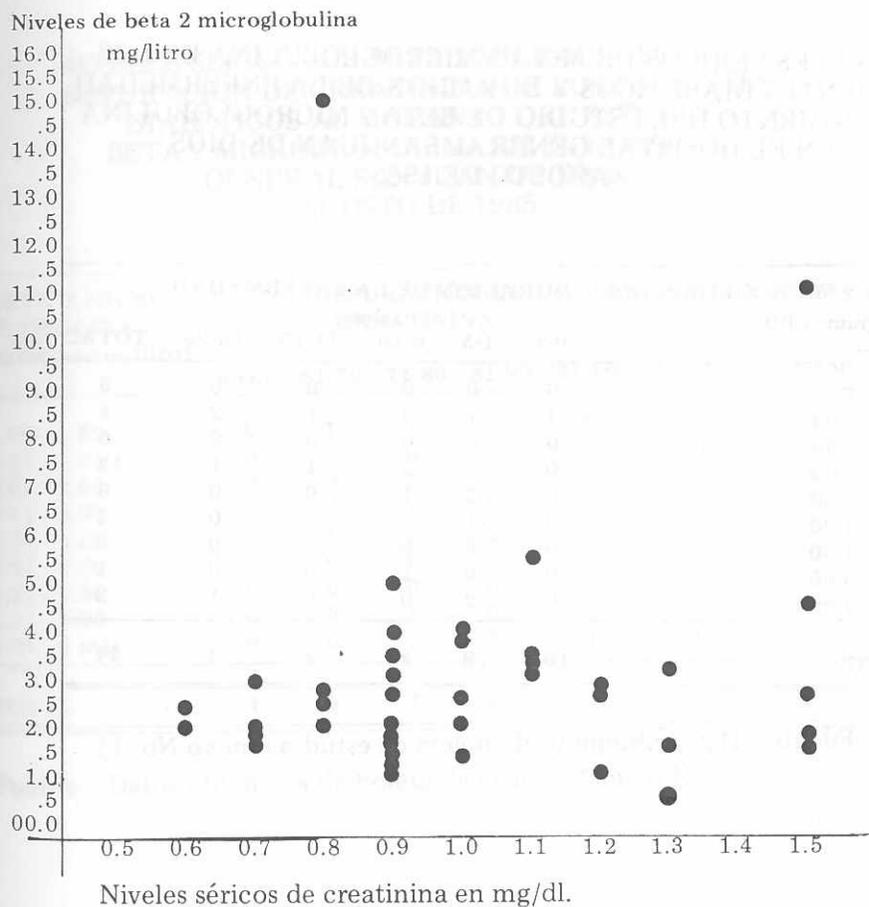
NIVELES SERICOS DE BETA 2 MICROGLOBULINA DE LOS
PACIENTES DIABETICOS Y DURACION DE LA ENFERMEDAD
AL MOMENTO DEL ESTUDIO DE BETA 2 MICROGLOBULINA
EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS,
AGOSTO DE 1985

BETA 2 MICROGLOBULINA (miligramos/litro)	DURACION DE LA ENFERMEDAD (años)					TOTAL
	0-1	1-5	6-10	11-15	16-20	
1.00 - 1.50	6	0	0	0	0	6
1.51 - 2.00	4	1	0	1	2	8
2.01 - 2.50	0	6	0	0	0	6
2.51 - 3.00	0	7	3	1	1	12
3.01 - 3.50	0	2	4	0	0	6
3.51 - 4.00	0	1	0	1	0	2
4.01 - 4.50	0	0	0	0	0	0
4.51 - 5.00	0	0	1	0	0	1
5.01 - y más	0	2	0	0	1	3
TOTAL	10	19	8	3	4	44

Fuente: Datos obtenidos de boleta de estudio (anexo No. 1).

GRAFICA No. 1

CORRELACION ENTRE NIVELES SERICOS DE BETA 2 MICROGLOBULINA Y CREATININA EN LOS PACIENTES DIABETICOS AL MOMENTO DEL ESTUDIO DE BETA 2 MICROGLOBULINA EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, AGOSTO DE 1985



Fuente: Datos obtenidos de boleta de estudio (anexo No. 1).

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El presente estudio se efectuó para buscar si existe una correlación entre la creatinina, depuración de creatinina, para evaluar el funcionamiento renal en el paciente diabético, contra una prueba de específica del funcionamiento glomerular; como lo es la concentración sérica de beta 2 microglobulina.

Obtuvimos que en los pacientes diabéticos que aún presentan una creatinina normal, con depuración de creatinina normal, el funcionamiento glomerular ya está comprometido, encontramos que un 68 o/o de los pacientes ya se le encuentran valores séricos elevados de beta 2 microglobulina, esto lo podemos explicar que la creatinina presenta secreción a nivel tubular; por lo que sus valores aún se conservan dentro del rango normal.

No encontramos una correlación significativa ($r = 0.24$) entre estas dos pruebas.

Encontramos que de los pacientes que elevaron la beta 2 microglobulina sérica, el 41 o/o (18 casos) están en el grupo en que el diagnóstico de diabetes mellitus se efectuó en menos de cinco años antes. Asimismo es de hacer notar que el 22.7 o/o (10 casos) son pacientes diabéticos en los que el diagnóstico se efectuó en los últimos meses; los pacientes no tienen ni un año de duración de su enfermedad, y éstos no elevaron los niveles de beta 2 microglobulina.

En el grupo de pacientes diabéticos, el 84 o/o de los mismos tienen una duración menor de 10 años de su enfermedad.

En este estudio observamos que existen pacientes diabéticos que su depuración de creatinina están abajo de lo normal, en estos pacientes un 6.8 o/o (3 casos) presentaban beta 2 microglobulina normal.

Nuestra muestra control consistió en 67 individuos sanos, en los cuales determinamos la beta 2 microglobulina, obteniendo un promedio de 1.79 miligramos/litro, aunque con un rango de 1 a 2.78 los valores mayores los encontramos en la población control de mayor edad.

En los pacientes diabéticos estudiados un 66 o/o presentaban glucemias menores de 200 miligramos/ decilitro.

CONCLUSIONES

1. Los niveles séricos de beta 2 microglobulina son un buen índice del funcionamiento renal en los pacientes diabéticos.
2. La creatinina sérica no es un buen índice del funcionamiento renal en los pacientes diabéticos.
3. Un 68 o/o de los pacientes diabéticos estudiados presentan una alteración del funcionamiento glomerular, lo que es compatible con un diagnóstico ni nefropatía diabética.
4. La población más afectada son los pacientes diabéticos con más de un año de evolución de la diabetes mellitus.
5. El 41 o/o de los pacientes estudiados, con afección glomerular, tienen menos de cinco años de evolución de su enfermedad.
6. La concentración sérica de beta 2 microglobulina para una población guatemalteca es de 1.79 miligramos/litro, hasta un máximo de 2.78 miligramos por litro.

RECOMENDACIONES

1. A los pacientes diabéticos se les deben efectuar pruebas específicas del funcionamiento glomerular, ya que las pruebas de creatinina sérica son inespecíficas para llevar el control y diagnóstico de la nefropatías diabéticas.
2. A los pacientes diabéticos se les debe proporcionar una adecuada información sobre la complicación renal de la diabetes, para que lleven adecuadamente el tratamiento que se instaure.
3. En esta población estudiada se les debe efectuar un control de beta 2 microglobulina luego de que les readecúen el tratamiento que han llevado, para demostrar si la nefropatía ya presente es aun reversible.

RESUMEN

El presente estudio de carácter prospectivo se efectuó durante el mes de agosto de 1985 en el servicio de consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.

La población estudiada correspondió a un total de 44 pacientes diabéticos, los cuales fueron seleccionados al azar de un grupo que cumplió los requisitos de tener una creatinina normal, sin presentar otra patología más que diabetes mellitus.

Al mismo tiempo también se escogió una muestra poblacional de control para determinar los valores normales de beta 2 microglobulina en una población guatemalteca.

Se determinó por medio del radioinmunoensayo los niveles séricos de beta 2 microglobulina, tanto para la muestra de control y los pacientes diabéticos.

Se determinó que un 68 o/o de los pacientes diabéticos ya presentaban elevación de la beta 2 microglobulina, lo que es compatible con daño glomerular y asimismo con nefropatía diabética, a pesar de tener valores de creatinina sérica dentro los límites normales.

ANEXO No. 1

Boleta de estudio:

PACIENTE DIABETICO:

No.

Datos generales:

Iniciales del paciente _____ Edad _____ años

Sexo _____ Peso en Kg. Estatura _____ mts.

P/A _____ mm.Hg. Duración de la enfermedad _____

Tratamiento que utiliza para su control del estado metabólico.

Insulina _____

Dieta _____

Hipoglucemiantes orales _____

Control metabólico que ha llevado en los últimos seis meses:

Glicemia actual _____

Promedio de glicemia: _____

100 a 150 mg/dl _____

151 a 200 mg/dl _____

201 a 250 mg/dl _____

251 a 300 mg/dl _____

Más de 300 mg/dl _____

Ha presentado estados de descompe-
sación agudos en el último año NO. _____

SI _____

Cetoacidosis _____

Hiperosmolar _____

Laboratorios:

Creatinina sérica _____

Nitrógeno de urea _____

Depuración de creatinina _____

Niveles séricos de Beta-2-microglobulina _____

Utiliza otro tipo de drogas NO _____

SI _____ Cual _____ Tratamiento de _____

ANEXO No. 2

Boleta de estudio

GRUPO CONTROL No.....

Datos generales:

Iniciales del paciente _____ Edad _____ años
Sexo _____ Peso en Kg. _____ Estatura _____ mts.
P/A _____ mm.Hg.

Glicemia actual _____

Laboratorios:

Creatinina sérica _____

Nitrógeno de urea _____

Depuración de creatinina _____

Niveles séricos de Beta-2-microglobulina _____

Utiliza algún tipo de drogas No _____

SI _____ Cual _____ Tratamiento de _____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Beenner B.M. et al. The role of glomerular hyperfiltration in the initiation and progression of diabetic nephropathy. *Acta Endocrinol* 1981 Feb; 97(242):7-10
2. Bogusky, R.T. Diabetic nephropathy. *Postgrad Med* 1983 Oct; 74(4):339-349
3. Brown, D.M. et al. Kidney complications. *Diabetes* 1982 Apr; 31(1):71-81
4. Carrie, B.J. et al. Creatinine :an inadequate filtration marker in glomerular diseases. *Am J Med* 1980 Aug; 69(2); 177-182
5. Ellis, S.G. et al. Diabetic nephropathy in adolescence : appearance during improved glycemic control. *Pediatrics* 1983 May; 71(5):824-829
6. Evrin, P.E. et al. Radioimmunoassay of B-2microglobulin in human biological fluids. *Scand J Clin Lab Invest* 1971 Aug; 28:439-443
7. Feld, S.E. et al. When radioimmunoassay is the test of choice. *Patient Care* 1973 Aug 1; 7(14):86-98
8. Francioli, P. et al. Beta-2-microglobulin in acquired immune deficiency syndrome. *Antibiot Chemother* 1984 Mar; 32(3): 147-152
9. Ganda, O.P. Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes* 1980 Nov; 29(5):931-942
10. Goebel, D.F. et al. Zur früherkennung der diabetischen nephropathie :beta-2-mikroglobulin im serum. *Klin Wochenschr* 1983 Ver; 61(7):1209-1215
11. Grieco, M.H. et. al. Elevated B-2-microglobulin and lysozyme levels in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1984 Apr; 32(4):174-184
12. Hostetter, T.H. et al. El debate sobre la hipertensión intrarrenal en la iniciación y progresión de la glomerulopatía diabética y de otros tipos. *Am J Med* 1982 Mar; 15(3):153-158

13. Kussman, M.J. et al. The clinical course of diabetic nephropathy. *JAMA* 1976 Oct 18; 263(16):1861-1863
14. Mauer, S.M. et al. The kidney in diabetes. *Am J Med* 1981 Mar; 70(3):603-612
15. Mauer, S.M. et al. Development of diabetic vascular lesions in normal kidney transplant into patients with diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1976 Oct 2; 295(17):916-920
16. McCrary, R.F. et al. Diabetic nephropathy: natural course, survivorship and therapy. *Am J Nephrol* 1981 May; 23(1) 206-218
17. Michael, A.F. et al. Increased concentration of albumin in kidney basement membranes in diabetes mellitus. *Diabetes* 1981 Oct; 30(8):843-846
18. Nash, D.A. et al. Diabetic glomerulosclerosis without glucose intolerance. *Am J Med* 1975 Aug. 59(2):191-198
19. O'Neill, W.M. et al. Hematuria and red cell cast in typical diabetic nephropathy. *Am J Med* 1983 Mar; 74(3):389-395
20. Peterson, P.A. et al. Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of B-2-microglobulin, albumin, and total protein. *J Clin Invest* 1969 Jul; 48:1189-1198
21. Poortmans, J.E. et al. Urinary excretion of total proteins, albumin and B-2-microglobulin during rest and exercise in diabetic adolescents with and without retinopathy. *Diabetes Care* 1982 Nov; 5(6):617-623
22. Schlienger, J.L. et al. La bêta-2-microglobuline interêt en diabétologie. *Sem Hôp Paris* 1982 Avr 2; 58(16):959-962
23. Tarui, S. et al. Serum level of B-N-acetylglucosaminidasa and B-2-microglobulin in diabetic nephropathy. *Sumitomo Hospital Kyoto* 1983 Nov; 20(11):107-116
24. Tenny, C. et al. Decreased B/T lymphocyte ratios and B-2-microglobulin levels. *American Association of Blood Banks Annual Meeting* 1983 Oct; 45(1):87-107
25. Viberti, G.C. et al. Genesis and evolution of diabetic nephropathy. *J Clin Pathol* 1981 Nov; 34(11):1261-1266
26. Viberti, G.C. et al. Beta-2-microglobulinaemia: a sensitive index of diminishing renal function in diabetes. *Br Med J* 1981 Jan 10; 282(6258):95-98
27. Viberti, G.C. et al. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. *Am J Med* 1983 Feb; 74(2):256-263
28. Viberti, G.C. et al. Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and B-2-microglobulin in insulin dependent diabetes. *N Eng J Med* 1979 Mar 22; 300(12): 638-641
29. Viberti, G.C. et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982 Jun 26; 1(8287):1430-1432
30. Westberg, N.G. Diabetic nephropathy. Pathogenesis and prevention. *Acta Endocrinol* 1980 Jan; 94(238):85-101
31. Zolla-Pazner S. et al. Quantitation of B-2-microglobulin and other immune characteristics in a prospective study of men at risk for acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984 Jun 8:251(22):2951-2955

no Br
Y. Auguier

Universidad de San Carlos de Guatemala
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
 OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:


Dr. **Manolo Mazariegos Fernandez**
ASESOR.

DR. MANOLO MAZARIEGOS FERNANDEZ
MEDICO Y CIRUJANO
Colg. No. 5261

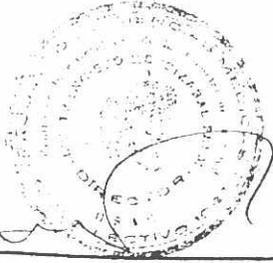
SATISFECHO:


Dr. **Francisco Sáenz Bran**

REVISOR.

Dr. **Francisco Sáenz Bran**
Médico y Cirujano
Colegiado No. 1047

APROBADO:



DIRECTOR DEL CICS


PRIMASE:
Dr. **Mario René Moreno Cámara**
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U.S.I.C. U.S.A.C.
GUATEMALA

Guatemala, 23 de *septiembre* de 1986