

Relación de los niveles séricos de Homocisteína con parámetros urinarios del funcionalismo renal en pacientes diabéticos Tipo 2 - Unidad de Diabetes de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET).

Julio César González, Lisseth Pérez, Yésica Pérez, Jessica Quevedo, Nabija Escalante, Nidia González, Leticia Figueira

Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Unidad de Diabetes, Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".CIMBUC Laboratorio Clínico González Martínez.

Correspondencia: J.C. González
Email: Labrefgm@telcel.net.ve.

Recibido: abril 2004
Aprobado: noviembre 2004

RESUMEN

Relación de los niveles séricos de homocisteína con parámetros urinarios del funcionalismo renal en pacientes diabéticos Tipo 2 (DM2) que acuden a la consulta de la Unidad de Diabetes de la "Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera" (CHET). Periodo 2002-2003.

La Diabetes Mellitus es un síndrome crónico producido por una deficiencia de insulina o por una insensibilidad de los tejidos periféricos. Actualmente se conoce que es una enfermedad que incide con mayor frecuencia en personas mayores de 40 años. A fin de establecer la relación que puede existir entre los niveles séricos de Homocisteína con parámetros urinarios del funcionalismo renal (Depuración de Creatinina, Microalbúminuria y β_2 Microglobulina) se estudiaron los pacientes DM2 que acudieron a la Unidad de Diabetes de la CHET. La muestra estuvo constituida por 50 pacientes con más de cinco años de evolución de la enfermedad y 24 sujetos aparentemente sanos de ambos géneros (controles). Se determinaron los niveles séricos de homocisteína por inmunoensayo de polarización de la fluorescencia y los parámetros urinarios fueron realizados en orinas de 24 horas por métodos nefelométricos y colorimétricos. La creatinina por la reacción de Jaffe y la hemoglobina glicosilada A1c por cromatografía. En cuanto a los resultados, se obtuvieron las siguientes cifras promedios: Glicemia: 198,3

$\pm 97,4$ mg/dL, β_2 Microglobulina: $0,2182 \pm 0,1319$ mg/L, Microalbúminuria $20,14 \pm 20,45$ mg/L, Hb-glicosilada A1c: $7,653 \pm 2,019\%$, Homocisteína: $8,444 \pm 2,081$ μ mol/L. Se concluye que aunque los valores de homocisteína séricos estuvieron dentro del rango normal, esta puede jugar un papel importante en el daño renal, en los pacientes (DM2) a través del tiempo.

Palabras Clave: Diabetes, Homocisteína, β_2 Microglobulina, Microalbúmina, Depuración urinaria

SUMMARY

Relationship between Homocysteine Serum Levels and Urinary Parameters of Renal Function in Type 2 Diabetic Patients (DM2) Attending the Diabetes Unit at the "Hospital City Dr. Enrique Tejera" (CHET). 2002-2003.

Diabetes mellitus is a chronic syndrome caused by a deficiency of insulin or by a lack of sensitivity of peripheral tissue. It is known to be an illness affecting more frequently people over 40 years old. In order to establish the possible relationship between homocysteine serum levels and urinary parameters of renal function (Creatinine Clearance, Microalbuminuria and β_2 Microglobuline), DM 2 patients attending CHET's Diabetes Unit were studied. The sample consisted of 50 patients with more than five years of evolution of the disease, and 24 apparently healthy subjects of both genders (control). Homocysteine serum levels were determined by fluorescence polarization immunoassay, and urinary parameters were done in 24-hour urine collection by nephelometric and calorimetric methods. Creatinine by Jaffe's reaction and glycosilated hemoglobin A1c by chromatography. The following results were obtained: Glycemia: 198.3 ± 97.4 mg/dL, β_2 Microglobulin: 0.2182 ± 0.1319 mg/L, Microalbuminuria 20.14 ± 20.45 mg/L, glycosilated Hb A1c: $7.653 \pm 2.019\%$, Homocysteine: 8.444 ± 2.081 μ mol/L. It is concluded that although serum homocysteine values were within normal range, it could play an important role on renal damage in DM2 patients over time.

Key words: Diabetes, Homocysteine, β_2 -Microglobulin, Microalbuminuria, Creatinine Clearance.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un Síndrome Crónico producido por una deficiencia absoluta o relativa de insulina, o por una insensibilidad de los tejidos periféricos a la acción insulínica, la cual trae como consecuencia una hiperglicemia persistente, acompañada de alteraciones en el

metabolismo lipídico y proteico, que posteriormente, pueden producir lesiones vasculares afectando a grandes y pequeños vasos (1)

Actualmente se conoce que la Diabetes Mellitus Tipo 2 - DM2 (anteriormente llamada no-Insulino Dependiente - DMNID) es una de las enfermedades que incide con mayor frecuencia en personas de edad avanzada (mayores de 40 años), especialmente cuando existen antecedentes familiares y en personas obesas. Se caracteriza clínicamente por presentar resistencia a la insulina y e hiperlipidemia, (colesterol, triglicéridos y fosfolípidos y sus proteínas transportadoras (2).

La Diabetes es la tercera causa de Insuficiencia Renal terminal. Esta ocurre en el 30-40% de los casos y es más frecuente si la enfermedad comenzó antes de los 20 años de edad. Por razones no bien conocidas, sólo determinados pacientes son susceptibles de sufrir complicaciones renales, aunque la prevalencia aumenta cada año (3)

La primera estructura que se afecta en la Diabetes a nivel glomerular es el mesangio, que es la matriz de sostén de las estructuras del glomérulo, el cual comienza a engrosarse por depósito de material similar al de la membrana basal glomerular; esta lesión se caracteriza por depósito de eosinófilos a nivel del mesangio. En los últimos estadios de la enfermedad, el coeficiente de filtración disminuye en forma muy importante, por descenso del número de capilares con capacidad de filtración, debido a las alteraciones de la membrana basal, los glomérulos aparecen reemplazados por tejido fibroso, habiendo perdido completamente su funcionamiento (4)

En la Diabetes Mellitus se ha observado aumento de los niveles de Homocisteína (Hcy) detectándose en los pacientes la presencia de enfermedades macro y microvasculares, hipertensión, microalbuminuria (MA), o enfermedad renal, por lo que es necesario realizar pruebas de función del órgano, entre las que se pueden mencionar: Las pruebas de aclaración o depuración de Creatinina (DC), la cual se define como el volumen de plasma depurado totalmente de esa sustancia por unidad de tiempo, y mide el índice de filtración glomerular (4). Otra prueba es la determinación de la β_2 -microglobulina (β_{2M}) en orina, utilizada para medir la función tubular renal en forma libre. Su pequeño tamaño le permite atravesar el glomérulo renal pero normalmente menos del 1% de la filtración es excretada por la orina debido a que se reabsorbe y cataboliza en los túbulos proximales del riñón (5)

Es importante que la población conozca sobre la enfermedad, los factores de riesgo y que existe un diagnóstico temprano de la Diabetes, que permite prevenir complicaciones como Insuficiencia Renal (6)

Para conocer cómo se podía relacionar el aumento de homocisteina con el daño renal en los pacientes Diabéticos Tipo 2 procedimos a establecer la relación que puede existir entre los niveles séricos de Hcy con parámetros Urinarios del Funcionalismo Renal en pacientes Diabéticos Tipo 2 (pacientes DM2) que acuden a la Consulta de la Unidad de Diabetes de la “Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera” (CHET).

METODOLOGIA

Población y muestra

La población estuvo constituida por Adultos Diabéticos con edades comprendidas entre 45-65 años que asistieron a la consulta de triaje de la Unidad de Diabetes de la CHET, en la Ciudad de Valencia durante los meses de marzo a junio del 2003. A partir de esta población se conformó el grupo que representó la muestra en estudio. La selección procedió inicialmente a realizarse con una revisión de las Historias Clínicas, de los pacientes que consultaban la Unidad de Diabetes de la CHET, de Valencia. De esa revisión se obtuvo información que permitió identificar a los pacientes DTII, con más de cinco años de evolución de la enfermedad, que asistieron a las mencionadas consultas.

La muestra estuvo constituida por 50 pacientes y el grupo control por 24 sujetos aparentemente sanos de ambos sexos, el grupo control presentó los siguientes criterios de inclusión: No Diabético, No Fumador, Normopeso, Normotenso, Normolipémicos y sin Patologías Renales. Los pacientes que participaron en la investigación recibieron las instrucciones pertinentes en cuanto a las condiciones requeridas para la recolección de las muestras de sangre y orina, así como el día y la hora que debieron asistir a la consulta de triaje para la recepción y toma de la muestra. Los datos de los pacientes relacionados con edad, sexo, peso, talla, tiempo de evolución de la enfermedad, así como cualquier otra información que durante la investigación se consideró relevante al estudio, fue registrada en un instrumento elaborado a tal fin.

Muestra Sanguínea: Se obtuvieron 6 mL de la sangre de los sujetos seleccionados mediante punción venosa con aguja calibre 21 x 1mm, previo ayuno, en tubos de vidrio sin anticoagulante, se dejó formar el coágulo, luego se centrifugó a 2500 rpm por 10 min, y posteriormente se separó el suero y se congeló a -70°C .

Muestra de orina: La determinación de Microalbúmina, β_2 -Microglobulina y la Depuración de Creatinina se realizó en orina de 24 horas, la cual fue recolectada por el paciente.

Métodos bioquímicos.

- **Determinación de Glicemia:** método de la Glucosa-Oxidasa.(7)
Valores de Referencia, glicemia en Ayunas: 70-110 mg/dL
- **Determinación de Homocisteína sérica (Hcy)(8):** Se realizaron mediante una técnica automatizada, el sistema Imx ABBOTT de Hcy. Esta determinación se basa en la tecnología de Inmunoensayo de Polarización de la Fluorescencia (FPIA). Para ello, la Hcy unida (forma oxidada) se reduce a Hcy libre y ésta se convierte enzimáticamente en S-adenosil-L-Homocisteína (SAH). Esto ocurre mediante dos procesos: a) Proceso de Reducción: La Hcy y las formas de Hcy como Disulfuro mixto y unidas a proteínas presentes en la muestra se reducen y forman Hcy libre utilizando el Ditiotreitól (DTT); b) Proceso de Conversión Enzimática: la Hcy Total Libre se convierte en S-adenosil-L-Hcy (SAH) utilizando SAH Hidrolasa y exceso de Adenosina. Luego un trazador marcado con fluoresceína compete con la SAH para unirse a un anticuerpo monoclonal. La intensidad de la luz fluorescente polarizada se mide por el medidor óptico del sistema IMX. Valores de Referencia: 5 μ mol/L a 15 μ mol/L
- **Determinación de Creatinina:** se realizó por el método de la Reacción de Jaffé(9) Valores de Referencia: Mujer: 0,7 a 1,2 mg/dL, Hombre: 0,8 a 1,4 mg/dL Para la determinación de creatinina en orina se hizo una dilución de 1:50 y se utilizó el mismo método. Y para calcular la Depuración de Creatinina se aplicó la fórmula establecida:

$$\text{Depuración de creatinina (mL/min/superficie corporal)} = \frac{O \times V}{P} \times \frac{1.73}{A}$$

Valores de Referencia: Adulto: 70 a 115 mL/min/1.73m²

- **Determinación de Microalbúminuria (MA)(7):** método Colorimétrico "Pirogalol Rojo" (marca LABKIT). Valores de Referencia: Orina: 10 a 30 mg/L
- **Determinación de β_2 -Microglobulina (β_{2m}):** método nefelométrico (marca LABKIT)(5): Valores de Referencia: 0,10 - 0,30 mg/L

- Determinación de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c):** Se utilizó el instrumento Automático DE5 (casa comercial Drew) el cual es un analizador basado en la Cromatografía de Intercambio Iónico, conjuntamente con un gradiente de elusión para separar la Hemoglobina Humana de acuerdo a sus subtipos, a partir de una sangre hemolisada. Las fracciones de Hemoglobina separada son evaluadas por absorción de la luz a 415 nm. El Cromatograma obtenido es registrado y almacenado en la memoria del computador; un programa analiza el cromatograma y genera un reporte de resultados en la pantalla líquida y en la impresora. Valor de Referencia: 4 a 6%

Análisis estadístico: Los obtenidos fueron sometidos a un análisis descriptivo y se les determinó Promedio, Desviación Estándar (media \pm DE), se utilizó la t de Student para comparar los resultados de las muestras de pacientes con las muestras del grupo control y el coeficiente de Pearson para correlacionar las variables estudiadas; se utilizó el programa SPSS 10,0 en una computadora PC Pentium IV.

RESULTADOS

Las características de los pacientes que conformaron las muestras se presentan en la tabla I. La edad del grupo control fue de $54,3 \pm 4,9$ años y de $56,2 \pm 5,6$ años la del grupo de pacientes diabéticos

Tabla 1. Distribución según género y edad de Pacientes Diabéticos Tipo 2 y sujetos controles.

	Control		Diabéticos	
	n	%	n	%
Mujeres	16	75	40	80
Hombres	6	25	10	20

Se puede ver que los grupos son comparables en edad y sexo. La preponderancia de mujeres se puede atribuir a las características de la consulta. Del total de la muestra pacientes diabéticos tipo 2 (50) 40 eran mujeres, (80%) y 10 (20%) eran hombres con una edad promedio del grupo de $56,2 \pm 5,63$ años mientras el grupo control estuvo constituido por 24 sujetos de los cuales 18 (75%) eran mujeres y 6 (25%) eran hombres con una edad promedio del grupo de $54,3. \pm 4,99$ años.

En la tabla I se presentan los valores estadísticos de las variables estudiadas en el grupo de pacientes DM2 en los cuales se obtuvo un promedio para la Glicemia de $198,3 \pm 97,4$ mg/dL.

Tabla I. Distribución de los Valores Promedios de las Variables Bioquímicas Estudiadas de Pacientes DM2, Indicando % y N de valores normales y anormales

	media	DE	Rango	Valores anormales	N	%	Valores normales	N	%
Depuración de creatinina mL/min/1,73 m ²	100,63	21,32	41,6-138,3	<70	3	6	>70	47	94
Glicemia (mg/dL)	198,3	97,4	60-421	>110	38	76	<110	12	24
microglobulina (mg/L)	0,2182	0,1319	0,05-0,92	>0,30	2	4	<0,30	48	96
microalbúmina (mg/dL)	20,14	20,45	3,3-112,3	>30	8	16	<30	42	84
Hb glicosilada (%)	7,653	2,019	4,0-13,1	>6	25	70	<6	15	30
Homocisteina (mmol/L)	8,444	2,081	5,0-14,8	>15	0	0	<15	50	100

Estos valores evidencian la condición diabética de los sujetos; no obstante cabe referir la condición de diabéticos tratados que caracterizó la muestra del estudio; con respecto a la HbA1C, se obtuvo un promedio para los pacientes DM2 $7,65\% \pm 2,01\%$, el cual el 70 % arrojó valores anormales.

La DC promedio dio como resultado para los pacientes DM2 de $100,6 \pm 21,3$ mL/min/1,73m², valores dentro del rango de referencia. Los pacientes DM2 presentaron un promedio de MA de $20,1 \pm 20,4$ mg/24h. Estos resultados indican una ligera alteración de sus valores por encima de los de referencia.

Los pacientes DM2 presentaron un valor promedio de β_{2m} , de $0,21 \pm 0,13$ mg/dL Respecto a la Hcy obtuvo un promedio de $8,4 \pm 2,1$ μ mol/L. Estos resultados indican que no existe ninguna elevación de la misma por encima de los valores referenciales.

En la Tabla II se presentan la distribución de los valores promedios de las Variables bioquímicas estudiadas del grupo y su comparación con los valores encontrados en el grupo de pacientes con DM2

Tabla II, Distribución de los valores promedios de las variables estudiadas en sujetos controles y comparación de Medias de las variables estudiadas con los pacientes DM2 con t de Student.

	media	DE	rango	t	p
DC (mL/min/1.73m ²)	102,33	10,1	83-122	0,47	0,642
Glicemia (mg/dL)	75,38	15,27	69-87	8,7	0,0001
β2-microglobulina (β2m-orina-mg/L)	0,177	0,079	0,11-0,28	0,49	0,62
microalbúmina (MA - orina-mg/dL)	18,62	0,049	0,11-0,28	0,49	0,62
HbA1c (%)	4,767	0,663	3,3-5,8	9,13	0,0001
Hcy (□mol/L)	8,704	1,348	5,10-10,30	-2,64	0,053

Como era de esperarse, los valores de glicemia y Hb glicosilada de este grupo de sujetos Control están dentro de los valores de referencia y son inferiores al de los pacientes

Tratando de relacionar las variables en estudio de los pacientes con DM2, se calculó el coeficiente r de Pearson y se calculó la significancia estadística. Los resultados se pueden ver en la Tabla III

Tabla III. Correlación entre valores de Homocisteína, Microalbúmina, β2- Microglobulina, Hb-Glicosilada, Glicemia, y Depuración de Creatinina de los Pacientes DM2 y controles.

	DC	Hcy	MA	□22m	HbA1c
Hcy	-0,361 (p = 0,01)				
MA	0,060 (p=0,681)	0,288 (p=0,042)			
β2m	0,152 (p=0,292)	0,159 (p=0,270)	-0,060 (p=0,681)		
HbA1c	0,119 (p=0,409)	-0,07 (p=0,959)	-0,038 (0,794)	0,132 (p= 0,360)	
Glicemia	0,156 (p=0,280)	-0,087 (p=0,550)	0,102 (p=0,481)	0,095 (p=0,514)	0,028 (p=0,848)

Como puede observarse, al correlacionar la Hcy con β_{2m} , HbA1C y la Glicemia, se ve que no existe correlación significativa. En contraposición a esto, al correlacionar la Hcy con la DC y MA se observa baja correlación (r:-0,361; 0,288) respectivamente.

DISCUSION

Los pacientes diabéticos son considerados dentro de la población un grupo susceptible de sufrir complicaciones renales; por consiguiente se debe realizar la determinación de diferentes pruebas para evaluar el funcionalismo renal.

Es útil recordar que luego del diagnóstico de la diabetes se instauro el tratamiento, el cual dependerá del tipo de Diabetes y cuyos objetivos son: eliminar la sintomatología hiperglicémica, normalizar el metabolismo de los hidratos de carbono, prevenir las complicaciones, conseguir una buena adaptación psicosocial (10)

En la mayoría de los casos se acepta que un buen control metabólico es aquel que lleva los índices tan cerca de lo normal como sea posible en todo momento, sin efectos colaterales de importancia. Un grado de control metabólico pobre sería aquel que mantiene la glicemia en ayunas entre 150 y 200 mg/dL (7)

Ahora bien, en atención al planteamiento anterior y dado que en la presente investigación el cuarenta por ciento (40%) de los pacientes presentaron valores de Glicemia sobre 200 mg/dL, adicionalmente un setenta y seis por ciento (76%) de ellos mostró valores de glucosa mayor a 110 mg/dL (Tabla I) y el 68% mayor de 130 mg/dL (datos no mostrados), cabe considerar, que el grado de control metabólico que presentan los pacientes estudiados puede acelerar la aparición de las complicaciones agudas y crónicas de la DM2

El control metabólico se refiere a la vigilancia y regulación de los índices bioquímicos medidos por procedimientos rutinarios de laboratorio, entre los que se encuentran la HbA_{1c}; la cual es de gran utilidad en el monitoreo de los pacientes Diabéticos, todo ello para establecer el grado de control metabólico utilizándose límites precisos que permitan clasificarlo de bueno, aceptable o pobre (10).

De los 50 pacientes estudiados, 35 (70%) presentaron HbA_{1c} por encima del valor normal (Tabla I). Al comparar los promedios de glucosa y HbA_{1c} con los controles hay diferencias significativas ($p < 0,05$) (Tabla II).

Según estudio realizado por Ueland y cols. en una población constituida por 60 pacientes DM2 se les determinó HbA_{1c} dando como resultado que 50 (83,3%) pacientes presentaron valores alterados (11) . Otro estudio con resultados similares al nuestro es el realizado por Wollesen y cols. en 40 pacientes DM2, se obtuvo como resultado que 30 (75%) estuvieron por encima de los valores de referencia . (8).

En cuanto a los marcadores del deterioro de la función renal: la DC de las 50 muestras analizadas, 3 (6%) (Tabla 2) están por debajo de los valores referenciales, indicando que aparentemente no existe daño del riñón a nivel glomerular en la mayoría de los pacientes estudiados.

En el estudio realizado por Cockcroft a 35 pacientes DM2, arrojó como resultado que 5 (14,3%) estaban por debajo del valor normal para DC y 30 (85,7%) estaban dentro de los valores referenciales. (9). En otra investigación realizada a 60 pacientes DM3 se obtuvo sólo 10 (16,7%) por debajo del valor normal y 50 (83,3%) dentro de los valores de referencia (8).

Con respecto a la MA de las 50 muestras analizadas 8 (16%) estaban por encima de los valores normales (Tabla I). Se ha demostrado que un incremento ligero de MA puede ser predictivo de la nefropatía clínica en pacientes diabéticos (12). Se ha postulado que la hiperglicemia puede incrementar la presión intraglomerular induciendo la pérdida de las cargas negativas en la membrana de la base glomerular y produciendo la salida de la MA (13); cabe mencionar que de los 8 pacientes con MA elevada, a 7 (85,3%) se les encontró hiperglicemia; lo cual apoya esa hipótesis.

En otras investigaciones se han encontrado mayor número de pacientes alterados: Lanfredini y col. al estudiar 40 pacientes DM2 encontraron que 15 (37,5%) presentaron valores por encima de los valores de referencia para MA, y 25 (62,5%) presentaron valores normales (14). Otra investigación donde se tomó como muestra 50 pacientes DTII; 20 (40%) presentaron valores de MA por encima de los normales y 30 (60%) estaban dentro del rango de referencia (15)

Con relación a la β_{2m} encontramos 2 pacientes (4%)(Tabla I) que estaban por encima de los valores normales; es decir, la mayoría se encuentran dentro de los valores que oscilan de 0,1-0,3 mg/dL, valores de referencia según estudios nacionales e internacionales (16).

Otros investigadores han encontrado mayor cantidad de pacientes con anomalías en los valores de la β_{2m} como Tassis y Col. (17) que estudiaron 45 pacientes DM2 y 6 (13,3%) estaban por encima de los valores referenciales. Wibell y col. en una investigación realizada en una población de DM2 representada por 50 pacientes, al determinar la β_{2m} obtuvo que de los 50 pacientes 7 (14%) estaban por encima de lo normal (18).

Con respecto a la Hcy, de las muestras analizadas, 100% (Tabla I) están dentro del rango de referencia internacional (19); igualmente no hay diferencias significativas ($p < 0,05$) al comparar los valores promedios con los controles; sin embargo los valores arrojados por los pacientes DM2 son mayores y no existen en la literatura nacional valores referenciales para nuestra población. Según estudios realizados, sobre la Hcy con un grupo de pacientes, se obtuvo, un valor promedio de $8,9 \pm 4,63 \mu\text{mol/L}$ (19). En todo caso, el promedio es superior a lo reportado en esta investigación, esto podría explicarse por los múltiples factores que afectan los niveles séricos de Hcy.

Los resultados de la correlación (tabla III) de DC y Hcy en suero ($r = 0,361$), concuerda con Hoogeveen y col. (20) que indican que sí existe relación en pacientes DTII, y la disminución del valor de la DC se debe a la pérdida de la integridad del nefrón.

Al relacionar la Hcy, con las otras variables estudiadas se observa que existe correlación baja, con la MA ($r = 0,288$) y este hallazgo es similar al encontrado por Hong y col. (21) en un estudio realizado entre los valores de Hcy y otras variables medidas entre ellas la MA, donde se observó relación entre las mismas, detectándose la presencia de MA y en consecuencia enfermedad renal. También existe concordancia con el trabajo de Davies y col. , el cual concluye que las relaciones entre Hcy, MA y DC en pacientes DM2 son grandes debido a los cambios asociados en la función renal (22). Aunque es necesario señalar que en todos estos trabajos citados la Hcy sérica promedio es mayor (fuera de los rangos de referencia) que el encontrado en esta investigación. La vía fisiopatológica donde se relaciona los niveles de la Hcy y el riesgo de microalbuminuria se desconoce. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que la hiperhomocisteinemia aumenta el stress oxidativo, el cual podría inducir la disfunción celular debido al daño endotelial y mesangial (23). Jager y col. (24) postulan que la relación entre MA y Hcy puede ser indirecta a través del aumento de la presión sanguínea, aunque se necesitaría trabajos de tipo experimental para confirmar tal aseveración. Sin embargo, González y col. concluyen que no existe relación entre MA y Hcy en pacientes DM2 (25).

Recientemente se reportó una relación entre los niveles de Hcy en suero, ingestión de proteínas y riesgo de MA. En una población basada en 680 sujetos estratificados, de acuerdo a edad, sexo, y tolerancia a la glucosa; la Hcy Total en suero, estuvo positivamente asociada con la presencia de MA. Por cada 5 $\mu\text{mol/L}$ de aumento en suero de la Hcy, los riesgos de MA comienzan a presentarse cerca de un 30% (20).

Al correlacionar la HbA_{1c} con la Hcy, no se observó variación entre las mismas. En contraposición a este hallazgo, en un estudio realizado se admite que existe una gran relación entre la Hcy y la HbA_{1c} que se debe al rol de la hiperglicemia que afecta la Hcy (20).

Al correlacionar a la MA con la DC, la β_{2m} , HbA_{1c} y la glicemia (Tabla 5); podemos observar que no existe relación entre ninguna de ellas; ya que solamente 2 (4%) pacientes presentaron alteradas la β_{2m} , DC y MA indicando un manifiesto daño renal con valores bajos de Hcy. Igualmente se llevó a cabo una revisión sobre los estudios en 42 pacientes DM2 no encontrando relación entre la MA y la DC en estos grupos (21).

Al relacionar la β_{2m} , con la DC, HbA_{1c} , y glicemia, no observamos correlación (Tabla III). Neri y col. midieron la β_{2m} y la DC en 50 pacientes DTII y 24 pacientes controles, no encontrando diferencia significativa entre ambos grupos. (26). Igualmente en una investigación realizada, en 60 pacientes DM2 no se encontró relación entre β_2 -microglobulina, Hcy y MA (27).

Al correlacionar la Glicemia con las variables estudiadas, se observó que no existe asociación. De la misma manera Munshi y col. tampoco encontraron relación entre los niveles de Glucosa en ayunas, Hcy en suero, MA y β_{2m} en un grupo de 45 pacientes DM2 (28). Zinneman y col. estudiaron 40 pacientes DM2, observando que no existía relación entre la Glicemia y la DC, MA y β_{2m} (29).

Estos datos sugieren que aunque los niveles de Hcy en los pacientes DM2 estudiados se encontraron en los rangos de referencia, la Hcy puede tener un papel importante a través del tiempo en el daño renal debido a la relación con DC y MA (Microalbuminuria) encontrado en este estudio y que afecta a la mayoría de los pacientes DM2. Por lo tanto, es necesario introducir la determinación de Hcy en el perfil de laboratorio de este tipo de pacientes y así obtener mas datos que nos permitan conocer el papel que juega la Hcy en nuestro medio.

BIBLIOGRAFIA

1. Cortés A. **Diabetes Mellitus**. 1^º Edición (1997) Caracas, Venezuela. Pag.101-109..
2. Steiner G. .The dyslipoproteinemias of Diabetes. Atherosclerosis.1994; **110**: 527-533.
3. Farreras R. **Nefropatía Diabética**. En: farreras, R. Medicina Interna. 8^{va} Edición. (1997) Buenos Aires:1033 – 1110.
4. Theuma P, Fonseca V.A. Novel Cardiovascular risk factors and macrovascular and microvascular complications of diabetes. Curr. Drug. Targets. 2003; **4** (6):477-486
5. Bernier G. B₂ Microglobulin a Marker of Renal Homograft Survival. Nephron 1995; **1** (15):176-179.
6. Islas S, Damián M. **Diabetes Mellitus**. En: Islas, S. Y Lifshitz. Diabetes. 1^{ERA} Edición (1993) México. 176-179.
7. Cedeño R. **Frecuencia de microalbuminuria en pacientes con Diabetes Mellitus tipo I y II**. (1996).
8. Wollesen F, Brattstrom L , Refsum H, Ueland PM , Berglund L. Berne C. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. Kidney.Int. 1999; **55**:1028-1035.
9. Cockroft DW. y Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine Nephron 1997; **16**: 31-41.
10. American Diabetes Association (ADA) Diabetes Care 1997; **20**: S24-S27.
11. Ueland PM., Refsum H., Stabler SP., Malinow MR., Anderssson A. y Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum : methode in clinical applications. Clin Chem.1993; **39**: 1764-1779.
12. Smulders YM., Raki M., Slaats EH., Treskes M., SijbrandE EJ., Odekerken DA., Stehouwer CD. y Silberbusch J. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM: Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria and cardiovascular disease. Diabetes Care. 1999 **22**: 125-132.
13. Ljungman,S. .Microalbuminuria essential hypertension. Am.J.Hipertens 1990; **3**:956-960.
14. Lanfredini M., Fiorina P., Peca MG., Veronelli A., Mello A., Astorri E., Dall Aglio P. y Craverri A. Fasting and post-methionine load homocysteine values are correlated with microalbuminuria and could contribute to worsening vascular damage in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. Metabolism.1998; **47**:915-921.
15. Hofmann MA, Amiral J, Kohl B, Fiehn W, Zumbach MS, Ziegler R, Borcea V, Wahl P, Bierhaus A, Nawroth PP, Henkels M.: Hyperhomocysteinemia and endotelial dysfunction in IDDM. Diabetes Care 1998; **20**:1880-1886.
16. Márquez y Mendoza, **Diabetes Mellitus**. 167 – 187. (1993).
17. Tassis BM, Trespidi L , Tirelli A., Pace E., Boschetto C. y Nicolini U. B₂-microglobulin in fetuses with urinary tract anomalies, Am.J.Obstet.Gynecol. 1997 **176**: 54-57.
18. Wibell L., Evrin E, BerggardY. Serum β₂-microglobulina in Renal Disease, Nefron. 1995; **10**:320-331. \

19. Ravnskov B. Plasma Homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 1997. **47**: 686 – 689.
20. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, Heine RJ, Jakobs C, Bouter LM, Donker AJ, Stehouwer, CD. Serum Homocysteine and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. *Kidney Int* 1998; **55**: 203-209.
21. Hong, C. y Chia K.. Markers of Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Complications*. 1998; **12** (1): 43-60.
22. Davies, L., Wilmshurst, E.G., McElduff, A., Gunton, J., Clifton-Bligh, P. Y Fulcher, G.R. The relationship among homocysteine, creatinine clearance, albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24** (10):1805-1809. \
23. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsich CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1994; **91**:6369-6373. .
24. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Donker A J, Stehouwer C. Serum homocysteine levels are associated with the development of (Micro)albuminuria. The Hoorn study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; **21**:74-81.
25. González, JM, Mitjavila J, Galdon J, Ortega J, Caixas A , Gimenez GI, Mauricio D. Plasma Homocysteine is not increased in Microalbuminuric patients with type 2 diabetes without clinical cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2003; **25**(3):632-633.
26. Neri S, Bruno C. β_2 -Microglobulin Plasmática y Soggetti with Diabetes Mellitus non Insulin-dependente/plasma β_2 -Microglobulin in patients with non insulin-dependente diabetes mellitus. *Minerva Med.* 1995; **86**(1):11-15.
27. Nitta K, Tsutsui T, Ozu H, Horita S, Naito T., Yumura W. β_2 -Microglobulin as an Indicator of Intertitial Cell Infiltration in IgA Nephropathy. *Nephron* 1996; **74**: 219-20.
28. Munshi MN, Stone A, Fink L, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. *Metabolism* 1996; **45**:133-135.
29. Zinneman HH., Nuttal FQ. y Goetz FC. Effect of endogenous insulin on human amino acid metabolism. *Diabetes* 1996; **15**: 5-8.