

Dislipidemia y microalbuminuria en niños con diabetes mellitus de tipo 1

Dyslipidemia and microalbuminuria in children presenting with type 1 diabetes mellitus

Alexander García Cabreja,^I Regino Piñeiro Lamas,^{II} Lariza Pacheco Torres,^{III} María Caridad Duarte Pérez,^{IV} María del Carmen Valdés Alonso,^V Ronelsis Martínez Martínez^{VI}

^I Especialista de I Grado en Pediatría y en Medicina General Integral. Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez». Departamento de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II} Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Titular. Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez». Departamento de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de I Grado en Pediatría y en Medicina General Integral. Instructora. Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez». Departamento de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{IV} Especialista de II Grado en Pediatría. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez». Departamento de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^V Especialista de I Grado en Endocrinología. Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez». Departamento de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{VI} Especialista de I Grado en Endocrinología. Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez». Departamento de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La diabetes mellitus de tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una deficiencia absoluta de la producción de insulina, alteraciones del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. El objetivo de nuestra investigación fue conocer la relación entre dislipidemia y lesión renal diabética, expresada por la presencia de microalbuminuria.

MÉTODOS. Se estudiaron 52 niños con diabetes mellitus de tipo 1, edades de 9 a 15 años y 2 años o más de duración de la enfermedad. A todos se les realizó lipidograma en ayunas que incluyó análisis de triglicéridos, colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y colesterol de las lipoproteínas de

alta densidad. Se realizaron pruebas de microalbuminuria mediante radioinmunoanálisis para la albúmina humana en orina y también filtrado glomerular.

RESULTADOS. Se observó dislipidemia en 30 pacientes (57 %) y disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad en todos los pacientes dislipidémicos. Se constató un aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad en 27 casos (51,9 %); el colesterol total estaba elevado en 12 (23 %) y se comprobó hipertrigliceridemia solo en 4 pacientes (7,6 %). Veintiuno de los 30 niños dislipidémicos (70 %) tenían microalbuminuria. Se encontró que los pacientes con dislipidemia tenían mayor porcentaje de microalbuminuria, pero éste no fue significativo. En todos los pacientes con dislipidemia se observó una disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad. La dislipidemia tuvo correlación positiva con la duración de la diabetes, pero no con el sexo.

CONCLUSIONES. En la diabetes mellitus de tipo 1, el colesterol total y los triglicéridos no ofrecen información suficiente y es necesario realizar estudios del colesterol de lipoproteínas de alta densidad para poder pronosticar una futura lesión renal. No sólo el control glucémico, sino también el control lipídico son necesarios para prevenir, retrasar o mejorar la lesión renal diabética.

Palabras clave: Diabetes mellitus de tipo 1, dislipidemia, microalbuminuria.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Type 1 diabetes mellitus is an autoimmune disease characterized by absolute deficiency of insulin production, glucose-metabolism disturbances, lipid, and proteins. The aim of present research was to know relation between dyslipidemia and diabetic renal injury, expressed by presence of microalbuminuria.

METHODS: Fifty two children presenting with Type 1 diabetes mellitus, aged 9-15, and a disease length of 2 years or more. In all we carried out fast lipidogram including triglyceride analysis, total cholesterol, and low- and high-density lipoprotein cholesterol. Microalbuminuria tests were performed by means of radioimmunoassay for urine-human albumin and also glomerular filtration.

RESULTS: There was dyslipidemia in 30 patients (57%) and decrease of high-density lipoprotein cholesterol in all patients dyslipidemic. We verified an increase of low-density lipoprotein cholesterol in 27 cases (51,6%); total cholesterol was high in 12 (23%), and there was hypertriglyceridemia only in 4 patients (7,6%). Twenty one of 30 dyslipidemic children (70%) had microalbuminuria. It was found that patients presenting with dyslipidemia had a greater percentage of microalbuminuria, but this one was not significant. All patients presenting with dyslipidemia there was a decrease of high-density lipoproteins cholesterol. Dyslipidemia had a positive relation with length of diabetes, but not with sex.

CONCLUSIONS: In Type 1 diabetes mellitus, total cholesterol and triglycerides there is a lack of enough information, and it is necessary to perform studies on high-density lipoprotein cholesterol to predict a future renal injury. Glycemia and lipid control is important to prevent, postpone or to improve the diabetic renal injury.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, dyslipidemia, microalbuminuria.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM tipo 1) es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una deficiencia absoluta de la producción de insulina y alteraciones del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. Las principales complicaciones a largo plazo de la DM consisten en el desarrollo de modificaciones microvasculares que provocan retinopatía, nefropatía y neuropatía. Para que exista alteración renal debe transcurrir un período de evolución de la enfermedad de más de 5 o 7 años según algunos autores y para otros, de 11 a 17 años.¹ Las alteraciones del metabolismo lipídico se encuentran frecuentemente en estos pacientes incluso desde el inicio de la enfermedad. Se ha planteado que la dislipidemia es un factor de riesgo de lesión microvascular renal² y se ha señalado que guarda relación con el mal control metabólico.¹⁻³

El objetivo de nuestra investigación fue conocer la relación entre dislipidemia y lesión renal diabética, expresada por la presencia de microalbuminuria.

MÉTODOS

Se estudiaron 52 niños y adolescentes de uno y otro sexo, de 9 a 15 años de edad, con diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 1 (DM 1) independiente de su control metabólico, atendidos en la consulta de Endocrinología del Hospital Pediátrico Docente «Juan Manuel Márquez». Los criterios de exclusión fueron el empleo de drogas nefrotóxicas en los últimos 6 meses antes del estudio, obesidad, insuficiencia renal diagnosticada o infección urinaria en el momento del estudio. En todos los casos se tomó el peso y la talla por un técnico de antropometría y los resultados se valoraron utilizando las curvas de crecimiento y desarrollo nacionales. Se consideró *obeso* a todo aquel paciente que tuviera un peso superior al 97 percentil del peso para la talla.⁴ Los pacientes fueron clasificados, dependiendo del tiempo de evolución de la diabetes, en igual o menor de 2 años y mayor de 2 años

A todos se les realizó lipidograma en ayunas que incluyó análisis de triglicéridos, colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Los triglicéridos se analizaron por determinación enzimática colorimétrica.⁵ Se consideraron valores normales en el suero 0,81,88 mmol/L en el sexo masculino y 0,461,60 mmol/L en el femenino. El HDL-C se comprobó por determinación enzimática colorimétrica,⁶ y se consideró:

- a) sin riesgo de lesión endotelial: > 1,45 mmol/L (en los varones) y > 1,68 mmol/L (en las niñas);
- b) riesgo moderado de lesión endotelial: 0,901,45 mmol/L (en los varones) y 1,15-1,68 mmol/L (en las niñas);
- c) alto riesgo de lesión endotelial: < 0,90 mmol/L (en los varones) y < 1,15 mmol/L (en las niñas).⁷

El colesterol total se comprobó mediante pruebas enzimáticas colorimétricas;⁸ y se consideraron normales los valores inferiores a 5,1.⁹ El LDL-C se obtuvo por fórmula, teniendo en cuenta los valores de triglicéridos, HDL-C y colesterol total (valores normales: 2,884,87 mmol/L).

La microalbuminuria se determinó por radioinmunoanálisis para la albúmina humana en orina, según el método de doble anticuerpo¹⁰ y se realizó en el laboratorio del hospital. Los valores se informaron en mg/L, con rango de positividad entre 50-250 mg en orina de 24 horas (dos muestras con intervalo de 2 semanas). También se realizó a todos los pacientes el filtrado glomerular.

Se solicitó consentimiento informado para la investigación. En el programa Excel se creó una base datos, que se procesó con el programa MedCalc versión 4.0. Se calcularon mediana e intervalos de confianza al 95 %. Se empleó la prueba *t* de Student y el coeficiente de correlación lineal de Pearson. En ambas pruebas de hipótesis se prefijó el nivel de significación en 0,05.

RESULTADOS

En 30 (57 %) de 52 pacientes diabéticos se identificó disminución del HDL-C y dicha alteración estuvo presente en todos los pacientes con dislipidemia. En 19 niñas, los valores del HDL-C oscilaron entre 0,73 y 1,42 mmol/L, con mediana de 1,02 mmol/L y confiabilidad del 95 %. En los varones se diagnosticó disminución del HDL-C en 11 pacientes; valores entre 0,71 a 1,34 mmol/L, con mediana de 1,06 mmol/L y confiabilidad del 95 %. El HDL-C bajo constituyó un riesgo de lesión endotelial en el 57 % de los pacientes (tabla 1).

Tabla 1. **Variables bioquímicas en diabetes mellitus de tipo 1 con dislipidemia**

Variables bioquímicas	Diabéticos (n =5 2)**		Dislipidemia**		
	Mediana	Intervalo de confianza (95 %)	n	Mediana	Intervalo de confianza (95 %)
Triglicéridos	0,70	0,60; 1,00	4	2,36	0,93; 4,73
Colesterol	4,23	3,98; 4,68	12	5,62	5,10; 6,59
LDL-C	2,74	2,09; 3,11	27	3,20	3,09; 3,71
HDL-C	1,37	1,22; 1,54	30	1,04	0,77; 1,31
• Sexo femenino	1,31	0,89; 1,50	19*	1,02	0,73; 1,42
• Sexo masculino	1,54	1,27; 1,77	11*	1,06	0,71; 1,34

LDL-CL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad;

HDL-C: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

* $p = 0,9368$; $r = 0,1033$; $p = 0,5822$

** No excluyentes

Fuente: Registro de laboratorio clínico.

No encontramos diferencias significativas entre los valores medios de HDL-C en las niñas con relación a los varones ($p > 0,05$). En el grupo de diabéticos con HDL-C disminuido, difirió significativamente ($p < 0,05$) el valor de los que presentaron

riesgo moderado de lesión endotelial (n = 16, mediana 1,32 mmol/L) del correspondiente al de alto riesgo (n = 14, mediana 0,74 mmol/L) (tabla 2).

Tabla 2. **Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad según riesgo de lesión endotelial**

Lesión endotelial	n	Mediana	Intervalo de confianza (95 %)
Riesgo moderado	16	1,32*	1,16; 1,52
Alto riesgo	14	0,74*	0,58; 0,94
Total	30	1,04	0,77; 1,31

* p = 0,0000
* No excluyentes

Fuente: Registro de laboratorio clínico.

Vale señalar que por intervención de LDL-C se diagnosticó la dislipidemia en 27 pacientes, cuya mediana de los lípidos se movió entre 3,09 a 3,51 mmol/L, con seguridad del 95 % (tabla 1). A partir de los 10 años de edad, tuvimos el mayor número de diabéticos estudiados (35 niños), con disminución del HDL-C en 23 de ellos y un intervalo de valores que osciló entre 0,74 y 1,32 mmol/L. Para todos los grupos de edades la mediana de riesgo de lesión endotelial se encontró principalmente en el grupo de riesgo moderado. Se observaron diferencias significativas en la mediana del HDL-C (mmol/L) en los pacientes que presentaron disminución de este tipo de colesterol (n=30) y los que no la presentaron; n = 22 (p < 0,05). No se evidenció correlación lineal entre la disminución del HDL-C y la edad (p > 0,05) (tabla 3).

Tabla 3. **Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad según grupos de edades**

Grupos etarios (años)	Dislipidemia (n = 30)*			Sin dislipidemia (n = 22)*		
	n	Mediana	Intervalo de confianza (95 %)	n	Mediana	Intervalo de confianza (95 %)
1-4	4	1,03	0,61; 1,44	3	1,81	1,63; 2,01
5-9	3	1,15	0,65; 1,64	7	1,93	1,59; 3,52
10 y más	23	1,02	0,74; 1,32	12	1,82	1,62; 1,98

* p = 0,0000; r = -0,0579; p = 0,7614

Fuente: Registro de laboratorio clínico.

La microalbuminuria fue positiva en 35 pacientes (67 %), en quienes los valores medios (mg/L) se encitraron entre 71,93 y 118,14, con mediana de 90,36. Constatamos que 21 (70 %) de los 30 pacientes con dislipidemia tenían microalbuminuria y 4 (13 %), alteración del filtrado glomerular. De los 22 pacientes sin dislipidemia, 12 tuvieron microalbuminuria (63 %). Se encontró que los pacientes con dislipidemia tenían mayor porcentaje de asociación con microalbuminuria, pero esto no fue significativo (p > 0,05). Observamos que por

medio del filtrado glomerular se identificó menor número de afectación renal. En los que se manifestó microalbuminuria y HDL-C disminuido (n = 21), el valor central de microalbuminuria fue de 82,24 mg/L contenido con 95 % de seguridad en el intervalo de 68,41 a 130,51 mg/L.

La mayoría de los pacientes diabéticos estudiados presentó más de 2 años de evolución de la enfermedad. La mediana de albúmina en orina (mmol/L) en los que presentaron más de 2 años de evolución de la diabetes (n = 25) fue mucho mayor que en aquellos con menos tiempo de evolución (n = 10). Por otra parte, en los que se identificó dislipidemia, la mediana de alteración lipídica (mmol/L) se comportó más o menos de modo similar de acuerdo con el tiempo de evolución de la DM 1 que se analizó (tabla 4).

Tabla 4. **Tiempo de evolución de diabetes mellitus tipo 1 según dislipidemia y alteración renal (microalbuminuria)**

Tiempo de evolución (años)	Diabéticos (n = 52)	Dislipidemia* (n = 30)		Alteración renal* (n = 35)	
		n	Mediana	n	Mediana
≤ 2	18	16	1,05	10	81,20
> 2	34	14	0,98	25	105,09

r = 0,4539; p = 0,0259

* No excluyentes

Fuente: Registro de laboratorio clínico.

Finalmente se demostró una correlación entre la microalbuminuria y el tiempo de evolución de la DM 1 en pacientes con dislipidemia (p < 0,05).

DISCUSIÓN

La introducción de una nueva técnica capaz de medir pequeñas cantidades de albúmina en orina, microalbuminuria (MA) en los pacientes con DM tipo 1, ha permitido conocer tempranamente los cambios microangiopáticos en el riñón, lo cual se considera un elemento de predicción en estos pacientes. Se ha observado,¹¹ mayor MA relacionada con un tiempo de evolución de la enfermedad más prolongado (mayor de 5 años) y algunos autores coinciden en que la pubertad está estrechamente relacionada con las complicaciones microvasculares.¹²

Los diabéticos con MA a menudo tienen elevación plasmática de LDL-C, lo cual -es conocido-, induce a un la disfunción mesangial y de la célula endotelial, que en presencia de radicales de O₂, citocinas, factor de crecimiento y otras sustancias vasoactivas, producen lipoproteínas de baja densidad oxidadas, con lo cual conduce a un daño renal con proliferación de células mesangiales y aumento de la presión glomerular, y con ella, a la glomerulosclerosis. En muestras de tejidos de individuos diabéticos, se ha encontrado un incremento de los productos finales de la glicosilación avanzada, al comparar los niveles controles, y tales concentraciones son altas tanto en los tejidos como en el plasma sanguíneo. Estos productos finales estimulan la oxidación de proteínas de larga vida media. Estos hallazgos han servido de apoyo a la consideración del estrés oxidativo y los productos finales de

la glicosilación avanzada como mecanismos principales involucrados en la patogenia de la disfunción endotelial.¹³

Se ha señalado el gen para una enzima sérica, cuya ausencia desencadena la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), ya que es responsable de codificar enzimas de las defensas antioxidativas del organismo. Este gen tiene dos polimorfismos: *Paraoxonase 1* y *Paraoxonase 2* (*PON1* y *PON2*).

El *PON₁* puede estar asociado a retinopatía y el *PON₂* relacionado con la excreción urinaria de albúmina. Se plantea la hipótesis de que la microangiopatía de la DM 1 es genéticamente heterogénea. El tener el genotipo *PON₂* incrementa el riesgo de microalbuminuria.¹⁴

También se ha advertido el rol del factor de transformación del crecimiento-beta (TGF-beta por su nombre en inglés *transforming growth factor-beta*), que es una citocina responsable del desarrollo de la nefropatía diabética. Esta es secretada como una procitocina y necesita ser activada antes de unirse a su receptor. Los niveles de TGFbeta aumentan en la DM 1 y se expresan en el mesangio y en el intersticio tubular. En los pacientes con hiperglucemias se estimula su expresión y bioactividad. El buen control glucémico evita la hiperglucemia y esta, a su vez, la expresión de este gen. La concentración aumentada del TGFbeta produce una lesión renal, glomerulosclerosis, acumulación de matriz glomerular, lesión de podocitos, infiltración renal con células inflamatorias y disminución del filtrado glomerular, lo cual conlleva a una insuficiencia renal.¹⁵

En nuestro estudio de 52 diabéticos de tipo 1, la dislipidemia se observó en 30 pacientes (57 %) y la disminución del HDL-C fue una constante en todos los dislipidémicos. El aumento del LDL-C se constató en 27 casos (51,9 %), el colesterol total aumentado en 12 pacientes (23 %) y en 4 pacientes (7,6 %) aumento de los triglicéridos. El comportamiento de la microalbuminuria fue el marcador principal de afectación renal y estuvo presente en el 42 % de los pacientes.

El filtrado glomerular fue menos útil para el diagnóstico de afectación renal. Es importante señalar que el 70 % de los 30 pacientes con dislipidemia tenían microalbuminuria. Constatamos también que la MA en diabéticos con dislipidemia dependió del mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus de tipo 1; no obstante, se conoce que la dislipidemia puede aparecer desde los inicios clínicos de la diabetes y para que exista alteración renal debe transcurrir un período de evolución de la DM que varía en años, según diversos investigadores.^{1,16,17} El comportamiento de la dislipidemia en nuestro estudio no tuvo relación con el sexo. Similares hallazgos han sido señalados por otros autores.¹⁶

El HDL-C es una lipoproteína de transporte de colesterol y triglicéridos muy sensible para el diagnóstico de dislipidemia.¹⁸ Se ha señalado una relación entre la dislipidemia (sobre todo, la determinación de HDL-C, apolipoproteína A₁ [Apo A1] y apolipoproteína B [Apo B]), las cifras de presión arterial diastólica y la hemoglobina glicosilada; Ambas con relación lineal y concordancia para las cifras de microalbuminuria. También se ha indicado que el diagnóstico de dislipidemia por intervención de HDL-C (disminución significativa de HDL-C y de Apo A1 y aumento de Apo B) expresa riesgo de aparición de excreción urinaria de albúmina.¹⁶

Sobre la base de nuestros resultados y los obtenidos por diferentes investigaciones, podemos señalar que en la DM de tipo 1 las variables bioquímicas para el estudio lipídico -como la determinación de triglicéridos y colesterol total- no aportan suficiente información, por lo que se hace necesario implicar variables más

sensibles como la disminución del HDL-C, que permite inferir una futura lesión endotelial renal.

Finalmente consideramos que no sólo el control glucémico sino también el control lipídico es necesario para prevenir, retrasar o mejorar la lesión renal diabética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic nephropathy. A review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc.* 2004;96(11):1445-54.
2. Kobayashi T. Possible involvement of insulin and oxidative stress in vascular dysfunction of diabetic mellitus. *Yakugaku Zasshi.* 2008;128(7):1013-21.
3. Myhal' LIa, Korol' LV, Dudar IO, Zheltovs'ka NI, Kindi- TV. Activity of tubular enzymes and lipoperoxidation processes in patients with progressive diabetich nephropathy. *Lik Sprava.* 2006;(1-2):18-22.
4. Jordán J. Desarrollo humano en Cuba. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1984.
5. Trinder P. Method of enzymatic analysis. *Ann Clin Biochem* 1969;6:24.
6. Brustein M, Scholnic HR, Morfix R. Rapid method for isolation of lipoprotein from human serum. *J. Lipid Res.* 1970;11:583-95.
7. Ellis D, Lloyd C, Becker DJ, Forrest KY, Orchard TJ. The Changing course of diabetic nephropathy: Low density lipoprotein cholesterol and blood. Pressure correlate with regressión of proteenuria. *Am J Kidney Dis* 1999;27:809-18.
8. Pisani T, Gebski CP, Leary T. Enzymatic colesterol assay. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:1127.
9. Tarano G, Marrero R, Núñez A, Romeo A, Céspedes E, Alonso A, Rodríguez L. Colesterol total sérico (C), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y relación HDL-C/C en una población infantil. *Archivos Dominicanos Pediatría.* 1994;30(3): 58-61.
10. Arranz C, Deas M, González RM. Radioinmunoensayo de albúmina humana en orina. *Rev Cubana Invest Biomed.* 1986;5:397-402.
11. Reddi AS, Canerinis Dávalos A. Diabetic nephropathy. An update. *Arch Intera Med* 2000;150:31- 43.
12. Langer WJ, Devish K, Carmines PK, Lane PH. *Pediatr Nephrol.* Prepubertal onset of diabetes prevents expression of renal cortical connective tissue growth factor. *Pediatr Nephrol.* 2008 ;23(2):275-83.
13. Bertoluci MC, Cé GV, da Silva AM, Puñales MK. Endothelial dysfunction in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(2):416-26.

14. Voron'ko OE, Iakunina NIu, Shestakova MV, Zotova EV, Chugunova EV, Shamkhalova MSh, *et al.* A search for association between the polymorphic markers of *PON1* and *PON2* genes and diabetic nephropathy in patients with type I diabetes mellitus] *Genetika*. 2005 ;41(6):844-9.
15. Daniel C, Schaub K, Amann K, Lawler J, Hugo C. Thrombospondin-1 is an endogenous activator of TGF-beta in experimental diabetic nephropathy in vivo *Diabetes*. 2007;56(12):2982-9.
16. Carvajal F, Soto L, Reyes A. Güell R. Lípidos plasmáticos en niños diabéticos insulino-dependientes. *Rev Cubana Endocrinol*. 1996;(7): 2.-5.
17. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefèbvre PJ. Factors predictive of nephropathy in DCCT Type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabet Med*. 2003;20(7):580-5.
18. Asame T, Hoyakawa H, Ohkawa K, Uchiyama M. Hipercolesterolemia and glomerular diseases in urinary screening of children. *Pediatric Nephrology* 1999;13(2):4-25.

Recibido: 9 de mayo de 2008.

Aprobado: 26 de diciembre de 2008.

Alexander García Cabreja. Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez».
Avenida 31 y calle 76, Marianao. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: rpineiro@infomed.sld.cu