



**UNIVERSIDAD  
DEL AZUAY**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico**

**Título**

**Prevalencia de la nefropatía diabética en la nueva categorización de diabetes mellitus en adultos con diabetes mellitus tipo 2, en el laboratorio HORMOLAB en la ciudad de Cuenca-Ecuador, 2019: un análisis epidemiológico**

**Autoras**

**Jocelyne Margarita Bernal Ramírez, Marcela Andrea Cordero  
Moscoso**

**Director**

**Dr. César Toral Chacón**

**Asesora metodológica**

**Dra. Vivian Alejandra Neira Molina**

**Cuenca, julio del 2021**

## RESUMEN

La nueva categorización de diabetes mellitus tipo 2 identifica a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones al diagnóstico. La descripción de la nefropatía diabética y sus características servirá para futuras investigaciones que contribuirán a la epidemiología local.

### **Objetivo:**

Conocer la prevalencia de la nefropatía diabética en la nueva categorización de diabetes mellitus en adultos con diabetes mellitus tipo 2, en el laboratorio HORMOLAB en la ciudad de Cuenca-Ecuador, 2019.

### **Métodos:**

Estudio descriptivo, transversal, se incluyó 218 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La recolección de las variables sociodemográficas, características de la condición diabética y marcadores de nefropatía diabética se realizó mediante las historias clínicas. Se organizó a los pacientes en la nueva categorización y analizamos los datos mediante estadística descriptiva.

### **Resultados:**

La prevalencia de nefropatía diabética fue de 53.21% de 218 pacientes, la prevalencia en cada subgrupo o cluster: DIABETES AUTOINMUNE SEVERA (SAID o cluster 1) 71.42 %, DIABETES GRAVE DEFICIENTE EN INSULINA (SIDD o cluster 2) 57%, DIABETES SEVERA RESISTENTE A LA INSULINA (SIRD o cluster 3) 42.42%, DIABETES LEVE RELACIONADA CON LA OBESIDAD (MOD o cluster 4) 50 %, DIABETES LEVE RELACIONADA CON LA EDAD (MARD o cluster 5) 64%.<sup>1</sup>

### **Conclusiones:**

La nueva categorización plantea la posibilidad de una intervención temprana contribuyendo a la medicina de precisión de la diabetes mellitus tipo 2.

---

<sup>1</sup> **Palabras Clave:** Diabetes mellitus (DM), Nefropatía diabética (ND), subgrupos o clusters, severe autoimmune diabetes (SAID), severe insulin-deficient diabetes (SIDD), severe insulin-resistant diabetes (SIRD), mild obesity-related diabetes (MOD), mild age-related diabetes (MARD).

## ABSTRACT

The new categorization of type 2 diabetes mellitus identifies patients with a higher risk of complications at diagnosis. The description of diabetic nephropathy and its characteristics will serve for future research that will contribute to local epidemiology.

### Objective:

To know the prevalence of diabetic nephropathy in the new categorization of diabetes mellitus in adults with type 2 diabetes mellitus, in the HORMOLAB laboratory in the city of Cuenca-Ecuador, 2019.

### Methods:

Descriptive, cross-sectional study, that included 218 patients, who met the inclusion criteria. The re-collection of sociodemographic variables, characteristics of the diabetic condition and diabetic nephropathy markers was carried out through medical records. The patients were organized into the new categorization and we analyzed the data using descriptive statistics.

### Results:

The prevalence of diabetic nephropathy was 53.21% of 218 patients, the prevalence in each subgroup or cluster: SEVERE AUTOIMMUNE DIABETES (SAID or cluster 1) 71.42%, SEVERE INSULIN DEFICIENT DIABETES (SIDD or cluster 2) 57%, SEVERE RESISTANT DIABETES TO INSULIN (SIRD or cluster 3) 42.42%, MILD DIABETES RELATED TO OBESITY (MOD or cluster 4) 50%, MILD DIABETES RELATED TO AGE (MARD or cluster 5) 64%.<sup>2</sup>

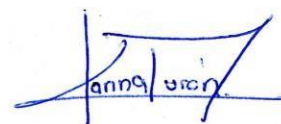
### Conclusions:

The new categorization raises the possibility of early intervention. This would represent a first step towards precision medicine in diabetes mellitus type 2.

Translated by



Margarita Bernal Marcela Cordero



<sup>2</sup> **Key Words:** Diabetic nephropathy (DN), risk factors, subgroups or clusters, severe autoimmune diabetes (SAID), severe insulin-deficient diabetes (SIDD), severe insulin-resistant diabetes (SIRD), mild obesity-related diabetes (MOD), mild age-related diabetes (MARD).

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un problema de salud pública y su prevalencia ha aumentado ostensiblemente planteando serias implicaciones para la calidad de vida, morbilidad, mortalidad, discapacidad y la utilización de los recursos sanitarios.

La Federación Internacional de Diabetes (FID) afirma que esta patología se encuentra dentro de las diez principales causas de muerte a nivel mundial. La prevalencia global de diabetes ajustada por edad en adultos representa el 8,8% en el año 2017 con un alcance al 9,9% para el año 2045 (1).

En América del Sur y Central se calcula que, en el año 2017, la prevalencia bruta de diabetes mellitus en la población adulta fue 8% y la proyección de esta para el año 2045 es 10,1%. Se estima un 11% de mortalidad con una tasa creciente en esta población (1).

La prevalencia de diabetes mellitus en el año 2016 en Ecuador fue 7,3% y para el año 2017 fue 5,5% de acuerdo a la FID (1). El Ministerio de Salud Pública del Ecuador reporta que en el año 2016 la diabetes mellitus representa la tercera causa de mortalidad general con una prevalencia del 8,5% (2). El Instituto de Evaluación de la Salud y Métricas estima que la diabetes mellitus es la cuarta causa de mortalidad y discapacidad en la población ecuatoriana en el año 2019 (3).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), 2021, afirma que la presentación clínica de la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 es heterogénea y que la identificación de terapias individualizadas para la diabetes tipo 2 requerirá un adecuado conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la disfunción o desaparición de las células  $\beta$  (4).

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

- Diabetes tipo 1: representada por destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas que conduce a insulinopenia.
- Diabetes tipo 2: caracterizada por un defecto en la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas; frecuentemente se presenta con resistencia a la insulina.
- Diabetes mellitus gestacional: diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo, en una paciente sin antecedentes previos de esta patología.
- Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino y diabetes inducida por fármacos y/o químicos (5).

La clasificación tradicional de diabetes mellitus logra identificar un 75% a 85% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (6). Debido a que esta patología es heterogénea se plantea una nueva categorización tras la necesidad de un tratamiento individualizado al igual que permite un reconocimiento precoz de las diversas complicaciones.

La nueva subestratificación para la diabetes mellitus tipo 2 representa un primer paso hacia la medicina de precisión de esta patología; la revista *Lancet Diabetes y Endocrinología*, en el año 2018, publica el estudio *Nuevos subgrupos de diabetes de inicio en adultos y su asociación con los resultados: un análisis de grupo basado en datos de seis variables*; en el que se realiza un análisis de grupo basado en variables simples medidas en pacientes adultos con diabetes tipo 2 recién diagnosticada y se identifica cinco subgrupos o clusters replicables de pacientes con características, progresión de la enfermedad y complicaciones diabéticas significativamente diferentes (6).

Esta nueva estratificación analiza seis variables, anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (anti-GAD), edad en el momento del diagnóstico, índice de masa

corporal (IMC), hemoglobina glicosilada (A1c) y evaluación del modelo homeostático 2 de la función de las células  $\beta$  (HOMA2-B) y evaluación del modelo homeostático de la resistencia a la insulina (HOMA2-IR) e identifica cinco subgrupos o clusters (6).

- CLUSTER 1: DIABETES AUTOINMUNE SEVERA (SAID)  
Enfermedad de inicio temprano, índice de masa corporal bajo, inadecuado control metabólico (hemoglobina glicosilada), déficit de insulina (índice bajo HOMA2-B) y presencia de anticuerpos antiglutamato decarboxilasa.
- CLUSTER 2: DIABETES GRAVE DEFICIENTE EN INSULINA (SIDD)  
Edad de inicio temprano, índice de masa corporal bajo, control metabólico deficiente (hemoglobina glicosilada), baja secreción de insulina (índice bajo HOMA2-B) y negativo para anticuerpos antiglutamato decarboxilasa.
- CLUSTER 3: DIABETES SEVERA RESISTENTE A LA INSULINA (SIRD)  
Se caracteriza por un índice de masa corporal alto y resistencia a la insulina (índice alto HOMA2-IR).
- CLUSTER 4: DIABETES LEVE RELACIONADA CON LA OBESIDAD (MOD)  
Se define por índice de masa corporal alto y no presenta resistencia a la insulina.
- CLUSTER 5: DIABETES LEVE RELACIONADA CON LA EDAD (MARD)  
Los pacientes son mayores en comparación a los otros subgrupos o clusters, y muestran similitud al cluster 4, alteraciones metabólicas modestas.

Las complicaciones de la diabetes mellitus se pueden clasificar en macrovasculares y microvasculares. Esta última se produce por efectos proinflamatorios y protrombóticos consecuencia de la hiperglicemia e hiperinsulinemia que alteran la autorregulación vascular y causan isquemia tisular; consecuentemente se forman nuevos vasos con incremento de la permeabilidad que ocasiona exudación y fibrosis en los tejidos, proceso causante de las complicaciones microvasculares y

la aceleración del proceso aterotrombótico que ocasiona las complicaciones macrovasculares (7).

Las complicaciones microvasculares son: retinopatía, nefropatía y neuropatía. Las complicaciones macrovasculares son la base de tres manifestaciones clínicas frecuentes, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica (8).

La diabetes mellitus ha tenido un aumento exponencial en las últimas décadas, según la FID está entre las diez principales causas de muerte a nivel mundial (1). La mortalidad está en relación a las complicaciones de la diabetes; la nefropatía diabética es una de las más incapacitantes y un marcador pronóstico (9).

Es alarmante que de los pacientes con diabetes y pacientes prediabéticos desarrollarán nefropatía diabética un 25 a 40% y 18%, respectivamente. La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal terminal y terapia dialítica (2).

La nefropatía diabética alude a la lesión renal originada por una lesión microangiopática, causante del daño morfológico y funcional a nivel glomerular (9). Se define como albuminuria persistente ( $\geq 30$  mg/g), tasa de filtración glomerular persistentemente reducida ( $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) o ambas condiciones durante más de tres meses (10).

## **FISIOPATOLOGÍA**

En relación a la fisiopatología de la nefropatía diabética se mencionan tres teorías involucradas en la patogenia descritas a continuación:

- Teoría genética: los polimorfismos en el cromosoma 18q, 3q y 7q se han relacionado con una mayor susceptibilidad de desarrollar nefropatía diabética.

- Teoría metabólica: estudios concluyen que un mal control glicémico constituye un predictor independiente con respecto a la tasa de progresión de nefropatía diabética.
- Teoría hemodinámica: los mecanismos de adaptación hemodinámicos (vasodilatación preglomerular, aumento del flujo plasmático por nefrona y presión intracapilar glomerular) explican la evolución de las enfermedades renales hacia la glomeruloesclerosis y la insuficiencia renal (7).

Estas teorías explican la etiopatogenia de la nefropatía diabética y el desarrollo de sus cinco estadios.

En base a diversos estudios epidemiológicos se conoce que tanto las características ambientales modificables como las no modificables tienen un papel importante a través del daño tisular directo y la modificación epigenética indirecta.

Las características de la nefropatía diabética incluyen: aumento de la edad, sexo femenino, población latina, tiempo de evolución de la diabetes, obesidad, dislipidemia, hiperglicemia, hipertensión (11) (12).

Por último, la gravedad de la enfermedad influye directamente en la economía, cuando la nefropatía diabética avanza a enfermedad renal terminal, los gastos sanitarios aumentan (13). En un estudio en el Ecuador en el período 2008 - 2014 se estimó que el costo social anual de la diabetes mellitus es \$2.333.416.589 dólares, del cual el gasto privado y público en salud es 60% y 40% respectivamente (13). El Ministerio de Salud Pública del Ecuador estima que el costo anual por cada paciente atendido en diálisis fue alrededor de \$17.472 dólares, se estima que aproximadamente diez mil pacientes recibieron este tratamiento en el período 2015, por lo que el costo económico a nivel nacional fue de \$174,720,000.00 dólares anual y el período de supervivencia promedio es alrededor de 52 meses (14) (15). Es trascendental resaltar que esta comorbilidad conlleva un alto costo social y



económico para el país, no solo por los recursos empleados sino también por la pérdida de años de vida laborables, discapacidad y situación financiera de las familias.

La prevalencia de nefropatía diabética y sus características varían entre las diferentes regiones y poblaciones estudiadas, por esta razón es fundamental conocer la epidemiología local. Por otro lado, la nueva categorización de la diabetes mellitus tipo 2 nos permite un reconocimiento precoz de las potenciales complicaciones de dicha patología al igual que un tratamiento integral individualizado. El objetivo principal del presente estudio es conocer la prevalencia de la nefropatía diabética en la nueva categorización de diabetes mellitus en adultos con diabetes mellitus tipo 2, en el laboratorio HORMOLAB en la ciudad de Cuenca-Ecuador, 2019.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

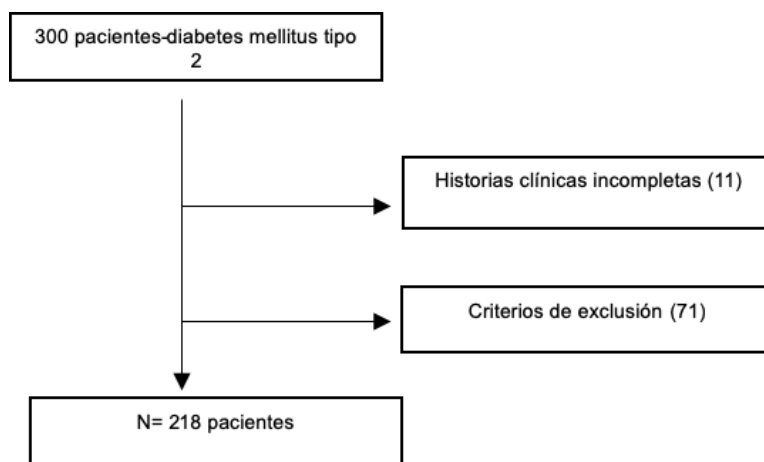
Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal que nos permitió conocer la prevalencia de la nefropatía diabética en la nueva categorización de diabetes mellitus en adultos con diabetes mellitus tipo 2, en el laboratorio HORMOLAB en la ciudad de Cuenca-Ecuador, 2019.

El estudio se conformó por todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acudieron al laboratorio HORMOLAB. Utilizamos una muestra a conveniencia que incluyó 218 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se incluyeron pacientes entre 18 y 80 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que estuvieron en control y tratamiento en el laboratorio HORMOLAB y que los parámetros paraclínicos hayan sido realizados en el laboratorio.

No se incluyeron los casos de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, pacientes con diabetes mellitus o resistencia a la insulina secundaria a otro trastorno metabólico, mujeres en período gestacional, pacientes con evolución de diabetes

mellitus tipo 2 inferior a tres años, pacientes con enfermedad renal preexistente o asociada a otras patologías confirmada por biopsia u otros métodos, pacientes con evidencia de proteinuria secundaria a los siguientes factores: infección del tracto urinario, enfermedad febril, ejercicio extenuante, falla cardíaca al momento de toma de la muestra y a los pacientes que presentaban historias clínicas incompletas.

### IMAGEN 1. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO



**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**

Los datos recolectados se ingresaron en un formulario de obtención de datos digital en el que constaba todas las variables de interés del estudio. Se utilizó Microsoft Office Excel,2016, en donde se categorizó a los pacientes en la nueva clasificación de diabetes mellitus tipo 2. Los datos fueron analizados en el software informático SPSS mediante estadística descriptiva (porcentajes y frecuencias) para identificar la prevalencia y características de la nefropatía diabética en la nueva categorización.

TABLA 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES		ESCALA
<b>DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS</b>	Sexo	- Femenino - Masculino
	Edad	- Adulto/a joven: 20–39 - Adulto/a: 40–64 - Adulto/a mayor: ≥ 65
	Procedencia	- Ecuatoriano - Extranjero
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CONDICIÓN DIABÉTICA</b>	Tiempo de evolución de diabetes mellitus	- Inferior a 5 años - 5 – 10 años - 10 – 15 años - Superior a 15 años
	Control glicémico	- Hemoglobina glicosilada (A1c) por objetivos glicémicos, ADA 2021
	Índice de masa corporal	- Bajo peso <18.50 - Normal: 18.50 – 24.99 - Sobrepeso: 25.00 – 29.99 - Obesidad tipo I: 30.00 – 34.99 - Obesidad tipo II: 35.00 – 39.99 - Obesidad tipo III: ≥ 40
	Anticuerpos anti-GAD	- Anti-GAD positivo ≥ 4.9
	Índice HOMA2B HOMA calculator (University of Oxford, Oxford, UK)	- Normal: >73% - Bajo: ≤ 73%
	Índice HOMA2-IR HOMA calculator (University of Oxford, Oxford, UK)	- Resistencia a la insulina: >1.67 - No resistencia a la insulina: ≤1.67
	Tratamiento antidiabético	- Monoterapia - Doble terapia - Triple terapia - Terapia inyectable combinada
	Dislipidemia	- Dislipidemia - Sin dislipidemia
<b>MARCADORES DE NEFROPATÍA DIABÉTICA</b>	Albuminuria persistente (medida en una ocasión)	- Microalbuminuria 30-299 mg/g - Albuminuria ≥300 mg/g
	Estadios de nefropatía diabética	- Estadio 1: hiperfiltración

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estadio 2: lesiones estructurales, microalbuminuria intermitente y disminución ligera del filtrado glomerular</li> <li>- Estadio 3: nefropatía incipiente con microalbuminuria persistente</li> <li>- Estadio 4: nefropatía con albuminuria persistente</li> <li>- Estadio 5: insuficiencia renal terminal</li> </ul>
	Pronóstico de progresión ERC – KDIGO 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo bajo</li> <li>- Riesgo moderado</li> <li>- Riesgo alto</li> <li>- Riesgo muy alto</li> </ul>
	Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Normotensión</li> <li>- Hipertensión arterial</li> </ul>

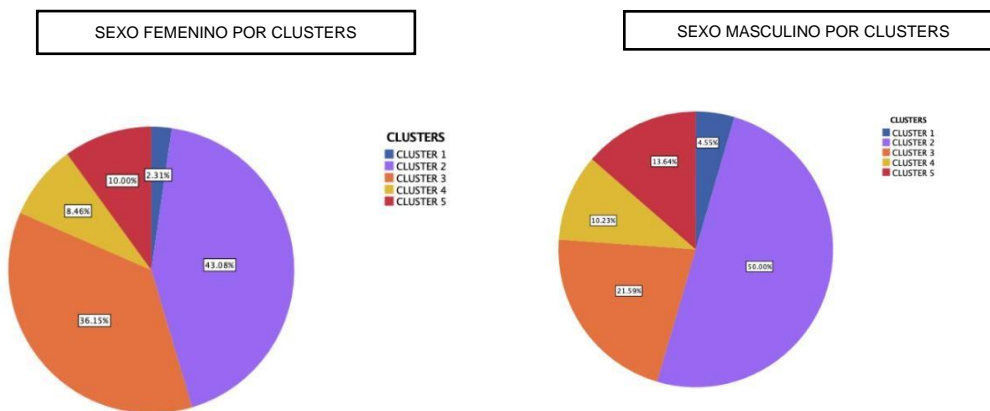
**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**

## RESULTADOS

La población diana de 218 pacientes conformada por pacientes ecuatorianos en un 97% y extranjeros en un 3%.

Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se subclasificaron en los 5 subgrupos o clusters mediante las siguientes variables: sexo, edad, índice de masa corporal, A1c, anti-GAD, HOMA2-B Y HOMA2 IR.

### A. IMAGEN 2. DISTRIBUCIÓN POR SEXO EN LOS SUBGRUPOS O CLUSTERS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.



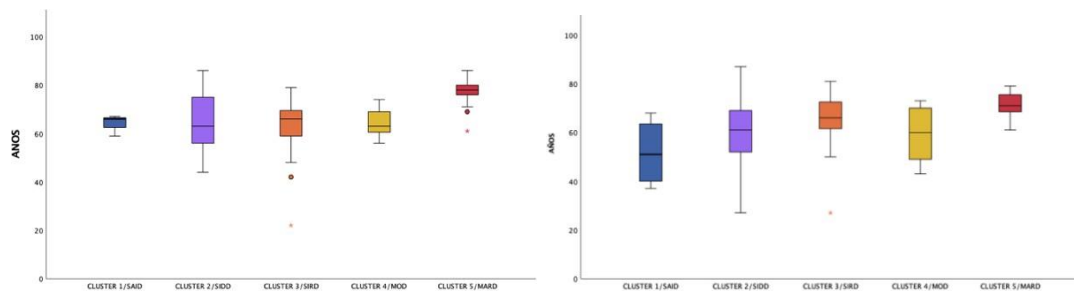
**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**

- A. La distribución por sexo está representada en su mayoría por el sexo femenino; sin embargo, la distribución de sexo en los subgrupos o clusters es similar.

## B. IMAGEN 3. DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD EN LOS SUBGRUPOS O CLUSTERS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.

EDAD EN EL SEXO FEMENINO POR CLUSTERS

EDAD EN EL SEXO MASCULINO POR CLUSTERS



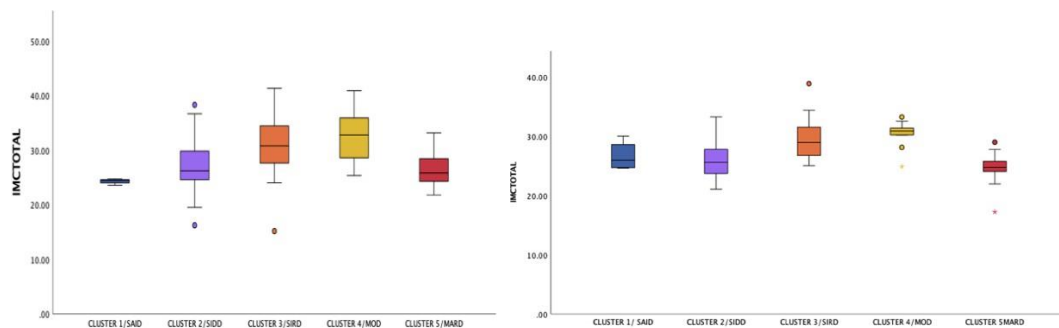
FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.

B. La distribución de la media de la edad es superior en el subgrupo de diabetes leve relacionada con la edad (MARD o cluster 5) respecto a los demás; el subgrupo diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1) y diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) en el sexo masculino presentan el límite inferior de la edad.

## C. IMAGEN 4. DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN LOS SUBGRUPOS O CLUSTERS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.

IMC EN EL SEXO FEMENINO POR CLUSTERS

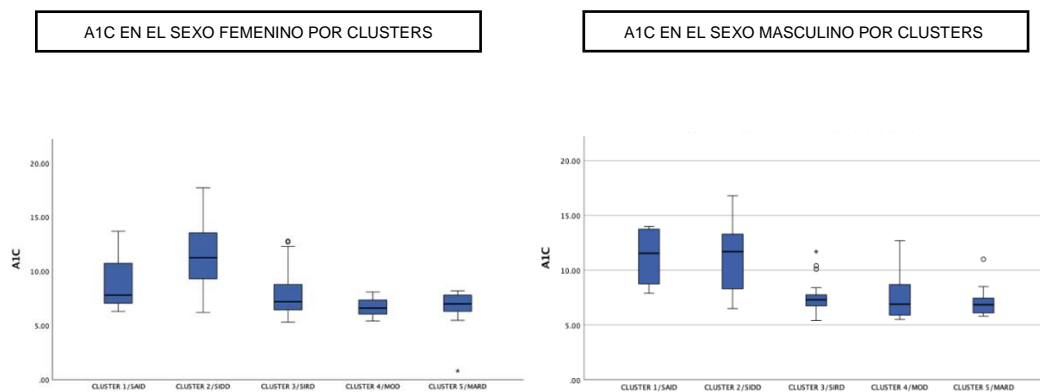
IMC EN EL SEXO MASCULINO POR CLUSTERS



FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.

- C. El subgrupo de diabetes severa resistente a la insulina (SIRD o cluster 3) y diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD o cluster 4) tienen tendencia a la obesidad y se observa que en el subgrupo de diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1), diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) y diabetes relacionada con la edad (MARD o cluster 5) el índice de masa corporal en relación a la media presenta un rango normal.

#### D. IMAGEN 5. DISTRIBUCIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN LOS SUBGRUPOS O CLUSTERS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.

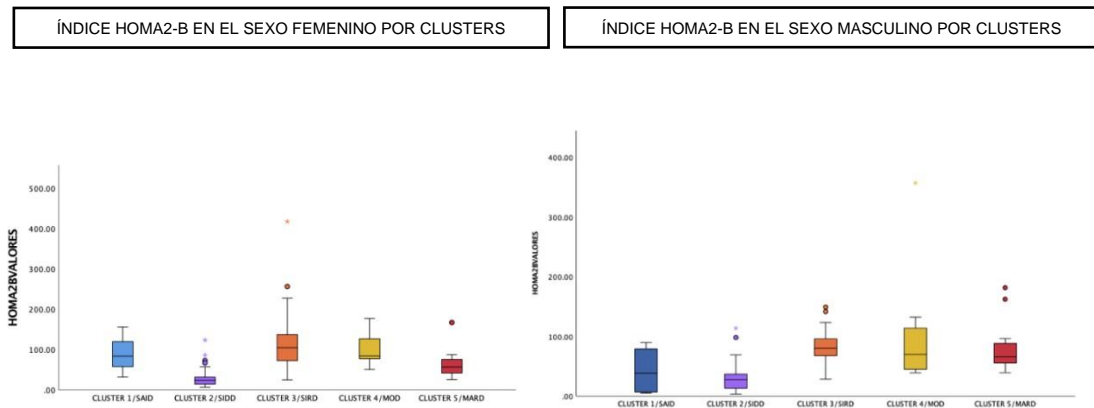


**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**

- D. La hemoglobina glicosilada en el subgrupo de diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1) y diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) presentan rangos superiores con respecto a los otros grupos; el subgrupo de diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1) en el sexo femenino presenta una media de A1c de 8%, en el sexo masculino A1c de 11%. El subgrupo diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) tiene una media de A1c de 11% para el sexo femenino y 12.5% para el sexo masculino. El promedio de A1c fue similar en los subgrupos o clusters restantes para ambos sexos. De acuerdo al control metabólico, el 57.1% del subgrupo de diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1) y el 87% del subgrupo diabetes grave

deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) presentan control metabólico inadecuado con respecto a los otros subgrupos o clusters.

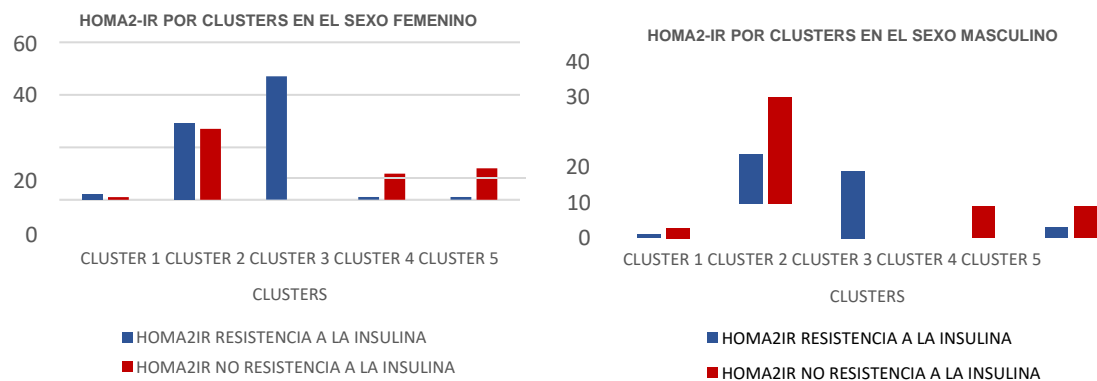
**E. IMAGEN 6. DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE HOMA2-B EN LOS SUBGRUPOS O CLUSTERS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.**



**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**

E. El índice HOMA2-B del subgrupo de diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1) y de diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) se presenta bajo el límite inferior en relación a los otros subgrupos o clusters para ambos sexos.

**F. IMAGEN 7. DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE HOMA2-IR EN LOS SUBGRUPOS O CLUSTERS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.**



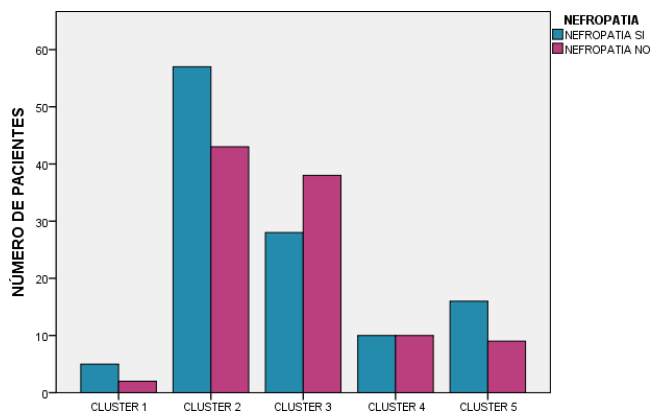
**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**



F. El subgrupo de diabetes severa resistente a la insulina (SIRD o cluster 3) presenta una mayor frecuencia de pacientes con resistencia a la insulina para el sexo femenino y masculino.

## NEFROPATÍA DIABÉTICA

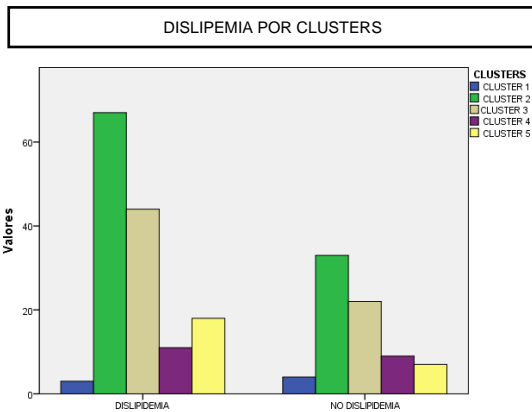
### IMAGEN 8. PREVALENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA POR SUBGRUPOS O CLUSTERS EN DIABETES MELIITUS TIPO 2.



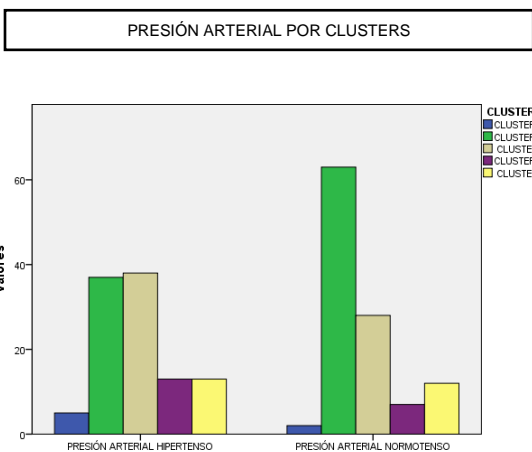
**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**

La prevalencia de nefropatía diabética en nuestra población fue de 53.21% de 218 pacientes, la prevalencia de nefropatía diabética en cada subgrupo o cluster: diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1) 71.42%, diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) 57 %, diabetes severa resistente a la insulina (SIRD o cluster 3) 42.42%, diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD o cluster 4) 50 % y diabetes relacionada con la edad (MARD o cluster 5) 64%.

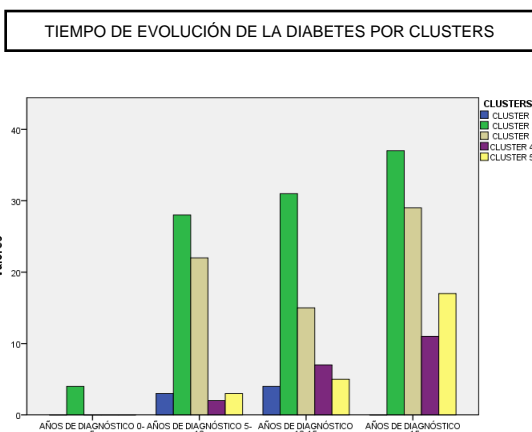
### IMAGEN 9. CARACTERÍSTICAS DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA POR SUBGRUPOS O CLUSTERS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.



FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.



FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.



**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**

Las características de la nefropatía diabética fueron: sexo femenino, edad avanzada, mayor tiempo de evolución de la diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperglicemia e índice de masa corporal alto. Se representan en la parte superior 3 de estas variables (dislipidemia, presión arterial, tiempo de evolución de la diabetes); las variables restantes están representadas en las gráficas A, B, C, D en la parte superior del texto.

Se enlistan las características de la nefropatía diabética en continuidad de frecuencia de cada subgrupo o cluster.

Diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1): el 71.4% de estos pacientes presentó hipertensión arterial, el 57.1% presentó control metabólico deficiente, 42.85% presentó dislipidemia, se caracterizó por el grupo etario de adulto y adulto mayor en un 42.8% y una media de 10 a 15 años de evolución de diabetes mellitus.

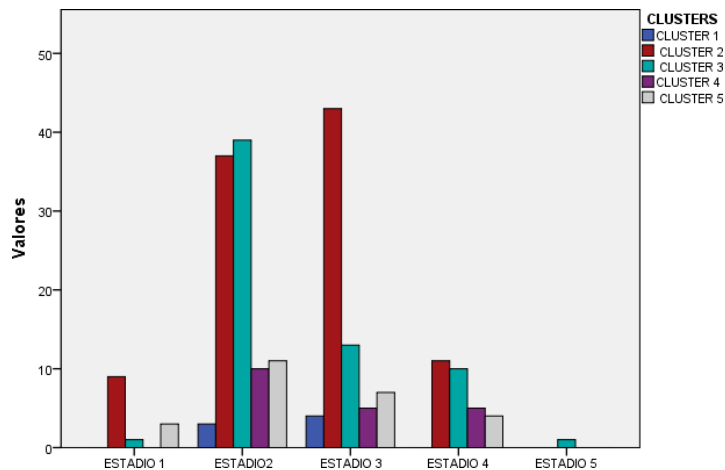
Diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2): 87% presentó mal control metabólico, dislipidemia representada por un 67%, sexo femenino 56%, edad de diagnóstico representada por el grupo adulto en un 55% con una media de evolución de diabetes mellitus superior a 15 años y el 45% presentó sobrepeso.

Diabetes severa resistente a la insulina (SIRD o cluster 3): sexo femenino 71.2%, dislipidemia en un 67%, hipertensión arterial 56%, adulto mayor 56%, una media de evolución de diabetes mellitus mayor a 15 años y sobrepeso 45.45%.

Diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD o cluster 4): 65% presentó hipertensión arterial, sexo femenino 55%, edad representada por el grupo adulto, evolución de diabetes mellitus mayor a 15 años, el 55% presentó obesidad grado I y un 55% presentó dislipidemia.

Diabetes relacionada con la edad (MARD o cluster 5): edad representada por adulto mayor 92%, duración de diabetes mayor a 15 años, dislipidemia 72%, hipertensión arterial en un 52% y el 48% presentó sobrepeso.

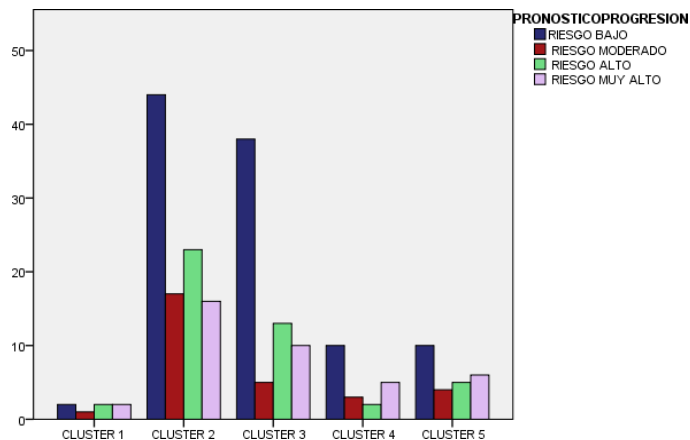
### IMAGEN 10. ESTADIOS DE NEFROPATÍA DIABÉTICA POR SUBGRUPOS O CLUSTERS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.



**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**

Los estadios de nefropatía diabética se representan por subgrupos; diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) predomina el estadio 3 mientras que en el subgrupo de diabetes severa resistente a la insulina (SIRD o cluster 3) se evidencia con mayor frecuencia el estadio 2, además en este último se evidencia el estadio 5 de nefropatía diabética.

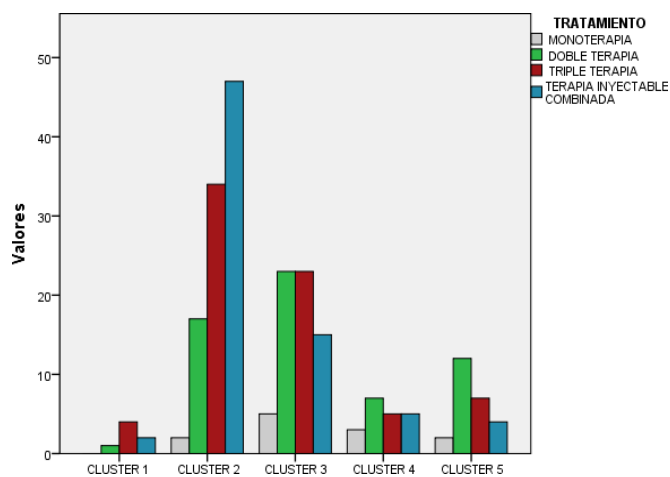
**IMAGEN 11. PRONÓSTICO DE PROGRESIÓN ERC EN LA NUEVA CATEGORIZACIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR SUBGRUPOS O CLUSTERS.**



**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**

El pronóstico de progresión de enfermedad renal crónica (ERC) de acuerdo a la clasificación KDIGO muestra una distribución homogénea con una tendencia de riesgo bajo en todos los subgrupos, seguida en frecuencia de riesgo alto.

**IMAGEN 12. ESQUEMA TERAPÉUTICO POR SUBGRUPOS O CLUSTERS DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.**



**FUENTE: BASE DE DATOS. ELABORADO: LAS AUTORAS.**

## DISCUSIÓN

Esta nueva agrupación de diabetes mellitus tipo 2 se describe en nuestra población.

La diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1) incluyó 7 (3.21%) de 218 pacientes, se identificó la presencia de anticuerpos específicos contra la enzima glutamato decarboxilasa para ambos sexos, la edad de diagnóstico fue a partir de los 60 años en el sexo femenino y en el sexo masculino a partir de los 40 años, índice de masa corporal normal, control metabólico deficiente (media de A1c 9%), índice HOMA2-B bajo.

La diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) incluyó 100 (45.87%) pacientes, presentó anticuerpos específicos contra la enzima glutamato decarboxilasa negativos, la edad de inicio promedio fue a partir de 50 años, control metabólico deficiente (media de A1c 11%) y se caracterizó por un índice HOMA2-B muy bajo. El índice de masa corporal para el sexo femenino oscila entre el rango normal y sobrepeso, mientras que para el sexo masculino se presentó por un índice de masa corporal normal.

La diabetes severa resistente a la insulina (SIRD o cluster 3) incluyó 66 (30.27%) pacientes, se caracterizó por edad de diagnóstico de 60 años aproximadamente, el índice de masa corporal en el sexo femenino tuvo una mayor frecuencia de obesidad grado I y en el sexo masculino de sobrepeso, buen control metabólico, índice HOMA2-B normal e índice HOMA2-IR alto para ambos sexos.

La diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD o cluster 4) incluyó 20 (9.17%) pacientes y se representó por edad de diagnóstico de 60 años para el sexo femenino y 45 años en el sexo masculino, índice HOMA2-B normal en el sexo femenino y levemente disminuido en el sexo masculino, en el índice de masa corporal

predomina obesidad grado I y grado II, buen control metabólico y sin resistencia a la insulina para ambos sexos.

La diabetes leve relacionada con la edad (MARD o cluster 5) incluyó 25 (11.46%) pacientes y se identificó por la edad de diagnóstico de 80 años en el sexo femenino y 70 años en el sexo masculino aproximadamente, el índice HOMA2-B en el sexo femenino se encontró bajo y en el sexo masculino estuvo normal, el índice de masa corporal se encontró en el rango de sobrepeso, buen control metabólico y no se evidenció resistencia a la insulina para ambos sexos.

En relación al estudio publicado en la revista Lancet, Diabetes y Endocrinología 2018, *Nuevos subgrupos de diabetes de inicio en la edad adulta y su asociación con los resultados: un análisis de conglomerados basado en datos de seis variables* identifica cinco grupos replicables de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (6).

El estrato SAID o cluster 1 fue similar a la población europea al presentar mal control metabólico, anti-GAD positivos e índice HOMA2-B bajo, con una diferencia de edad de inicio más alta en nuestra población. El subgrupo SIDD o cluster 2 tiene una distribución homogénea entre nuestra población y la cohorte ANDIS, resaltamos que en nuestra población este subgrupo presentó el índice HOMA2-B más bajo y tuvo en promedio la hemoglobina glicosilada más alta, a pesar de que el subgrupo SAID tiene un componente autoinmune. El subgrupo SIRD o cluster 3 caracterizado por resistencia a la insulina difiere en el índice de masa corporal, en nuestra población está en el rango de sobrepeso y obesidad grado I en contraste con el estudio mencionado en el que se presenta únicamente en el rango de obesidad grado I. En ambas poblaciones el subgrupo MOD o cluster 4 se caracterizó por el índice de masa corporal más alto y un índice HOMA2-IR normal. SIRD o cluster 3 y MOD o cluster 4 presentaron un índice de masa corporal alto y es importante resaltar que tuvieron un buen control metabólico y un índice HOMA2-B normal. El subgrupo MARD o cluster 5 se caracterizó por presentar la edad de inicio de diabetes más tardía, en nuestra población se presentó en un rango de 70 a 80 años y en la cohorte

ANDIS se presentó en un rango de 60 a 70 años y en ambas poblaciones presentó un índice HOMA2-B levemente disminuido lo que podría deberse a que la pérdida de células B en pacientes con diabetes tipo 2 es del 4 a 10% por año.

La nueva categorización permite individualizar el tratamiento en base a las características de cada subgrupo, a diferencia de la clasificación tradicional la cual podría no adaptarse a las necesidades de cada paciente. En la cohorte ANDIS y en nuestra población se evidenció un control metabólico deficiente en el subgrupo SAID o cluster 1 y SIDD o cluster 2; en la población europea en estos subgrupos se utilizó terapia inyectable mientras que en nuestra población el 57% de pacientes del subgrupo SAID o cluster 1 estuvo con esquema terapéutico de triple terapia y en el 47% del subgrupo SIDD o cluster 2 predominó la terapia inyectable combinada. En la cohorte ANDIS la proporción de pacientes que recibieron metformina fue más baja en el subgrupo SIRD o cluster 3, que se esperaría que se beneficiarían más de este fármaco debido a que este subgrupo se caracteriza por una resistencia a la insulina; en nuestra población el esquema terapéutico doble y triple fue más frecuente en el subgrupo SIRD o cluster 3. Los subgrupos MOD o cluster 4 y MARD o cluster 5 recibieron con mayor frecuencia el esquema de terapia doble (6).

En relación al artículo publicado en la revista Lancet de Diabetes y Endocrinología ,2019, titulado: *Nuevos subgrupos de pacientes con diabetes de inicio en la edad adulta en la población de China y Estados Unidos* utilizó cinco variables (edad en el momento del diagnóstico, índice de masa corporal, glucosa plasmática media, HOMA2-B y HOMA2-IR) para identificar cuatro subgrupos exclusivos de diabetes mellitus tipo 2: SIDD, SIRD, MOD y MARD (16).

El subgrupo MARD fue el más representativo, en contraste a nuestra población caracterizada por el subgrupo SIDD o cluster 2. En el subgrupo SIDD, los autores utilizaron la glucosa plasmática para definir el control metabólico mientras que en nuestro estudio se utilizó la hemoglobina glicosilada y en ambos estudios este



subgrupo presentó un control metabólico deficiente. El subgrupo SIRD para ambas poblaciones se presentó con resistencia a la insulina; sin embargo, la medición del índice HOMA2-IR en la población China se realizó con péptido C y glucosa plasmática y en nuestra población se realizó el cálculo mediante insulina y glucosa plasmática en pacientes sin tratamiento inyectable y con péptido C y glucosa plasmática para pacientes con régimen de insulina. El subgrupo MOD se representó por obesidad tipo I y obesidad tipo II, de manera similar en los estudios. Se evidencia una diferencia importante en este subgrupo en relación a la resistencia a la insulina, en el estudio en descripción un mínimo de pacientes presentó un HOMA2-IR alto a diferencia de la cohorte ANDIS y de nuestro estudio.

La importancia de la nefropatía diabética se establece por su alta prevalencia y las características que varían entre las diferentes poblaciones estudiadas, siendo importante conocer la epidemiología local.

En relación al estudio *Frecuencia y Características de la Nefropatía Diabética del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca-Ecuador 2014-2016*, la prevalencia de nefropatía diabética fue de 19.5% de 2.236 pacientes con diabetes tipo 2 (17), la prevalencia de esta en nuestro estudio fue del 53.21% de 218 pacientes y esta diferencia podría deberse a la definición de nefropatía diabética utilizada en nuestro estudio, previamente mencionada.

En ambas poblaciones las características de nefropatía diabética se enlistan en orden de frecuencia del estudio mencionado y de nuestra población respectivamente: hipertensión arterial (72.96% y 53.44%) , dislipidemia (61.41% y 69.82%) , el grupo etario estuvo representado por el grupo adulto mayor (52.11% y 59.48%), sexo femenino (58.87% y 52.58%), control glicémico inadecuado (48.17% y 55.5%), la duración de diabetes mayor de 15 años (41.97% y 53.44%) y sobrepeso (43.48% y 42.24%).

La revisión sistemática titulada *Reconocimiento de los factores clínicos y epidemiológicos en los pacientes con nefropatía diabética en el Ecuador y Latinoamérica, 2017*, realiza la búsqueda en bases de datos de revistas científicas, analizando 27 artículos.

La prevalencia de nefropatía diabética de nuestro estudio tiene una similitud en relación a estudios realizados en América Latina como Argentina (57.2%), Perú (44.07%), Colombia (37.8%) y Chile (35.4%) (18). Las principales características de nefropatía diabética que destaca esta revisión sistemática fueron hipertensión arterial, hiperglicemia, dislipidemia, cistatina c y ácido úrico; los factores epidemiológicos fueron el tabaquismo, edad avanzada, obesidad y sexo femenino. En nuestro estudio se identificaron las mismas características, a excepción de tabaquismo, cistatina c y ácido úrico que no fueron evaluados.

La revisión sistemática titulada *Factores clínicos predictivos en la progresión de la enfermedad renal diabética, en el año 2017, determina* las siguientes características clínicas basales como factores para la progresión a enfermedad renal diabética: sexo masculino, edad avanzada, hemoglobina glicosilada basal elevada, presión arterial elevada (19). De igual manera en nuestro estudio estas características se evidenciaron en una elevada frecuencia.

## CONCLUSIONES

- El subgrupo de diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1) se caracterizó principalmente por la presencia de anticuerpos anti-GAD positivos, HOMA2-B bajo y mal control metabólico, el subgrupo de diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) tuvo características similares al subgrupo 1 y se determinó por un índice HOMA2-B muy bajo y anticuerpos anti-GAD negativos, el subgrupo de diabetes severa resistente a la insulina (SIRD o cluster 3) presentó un índice HOMA2-IR alto, el subgrupo de diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD o cluster 4) se distinguió por presentar el índice de masa corporal más alto y el subgrupo de diabetes leve relacionada con la edad (MARD o cluster 5) se reconoció por una edad de diagnóstico más tardía.
- Los subgrupos que presentaron un índice HOMA2-B bajo, SAID o cluster 1 y SIDD o cluster 2, presentaron una hemoglobina glicosilada alta.
- Los subgrupos que presentaron un índice HOMA2-B normal o elevado e índice de masa corporal alto, SIRD o cluster 3 y MOD o cluster 4, en su mayoría presentaron buen control metabólico.
- La prevalencia de nefropatía diabética en nuestra población fue de 53.21% de 218 pacientes, la prevalencia de nefropatía diabética en cada subgrupo fue: diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1) 71.42 %, diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) 57 %, diabetes severa resistente a la insulina (SIRD o cluster 3) 42.42%, diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD o cluster 4) 50 % y diabetes leve relacionada con la edad (MARD o cluster 5) 64%.
- Las características de la nefropatía diabética en cada subgrupo o cluster: diabetes autoinmune severa (SAID o cluster 1) el 71.4% presentó hipertensión arterial, diabetes grave deficiente en insulina (SIDD o cluster 2) el 87% presentó mal control metabólico, diabetes severa resistente a la insulina (SIRD o cluster 3) el 71.2% se caracterizó por el sexo femenino,

diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD o cluster 4) el 65% presentó hipertensión arterial, diabetes leve relacionada con la edad (MARD o cluster 5) estuvo representado por el grupo etario de adulto mayor en un 92%.

- Las características de nefropatía diabética en nuestra población se destacaron: dislipidemia (69.82%), adulto mayor (59.4%), hipertensión arterial (53.44%), tiempo de evolución de diabetes mellitus mayor a 15 años (53.44%), sexo femenino (52.5%), y sobrepeso (42.24%)
- La elevada prevalencia de nefropatía diabética y sus características detectadas en fases tempranas de esta patología contribuirán a evitar la progresión a enfermedad renal crónica.

## **LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES**

La clasificación planteada presenta la complejidad de dos variables para la caracterización de los subgrupos o clusters. Estas son: hemoglobina glicosilada y anticuerpos Anti-GAD, considerando que no siempre se cuenta con la facilidad de realizar estas pruebas, se recomienda en base a la revisión bibliográfica que se podría realizar esta clasificación por subgrupos o clusters con variables más asequibles a nuestro medio como la glucosa plasmática y el perfil lipídico.

En relación a la nefropatía diabética, una limitante fue que las historias clínicas contaban con una sola medida de albuminuria, por lo que los estadios de esta patología podrían verse influenciados por este indicador.

En relación a las características de la nefropatía diabética no se tomaron en cuenta los siguientes marcadores: cistatina c, ácido úrico y tabaquismo, los mismos que deberían describirse en estudios posteriores.

Se recomienda para futuras investigaciones ampliar la muestra de pacientes estudiada, con la finalidad de replicar la nueva clasificación de diabetes mellitus tipo 2, de la misma manera sería relevante describir el tipo de tratamiento aplicado a cada subgrupo lo que permitirá una terapia individualizada de esta patología en la ciudad de Cuenca.

## **AGRADECIMIENTOS**

Un agradecimiento especial para el personal médico y bioquímico del laboratorio HORMOLAB por la ayuda y apoyo para la realización del estudio. Con la misma gratitud, a nuestros tutores de investigación.

## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

Las investigadoras no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation 2017. IDF DIABTES ATLAS [Internet]. Eighth edition. 2017 [cited 2021 Jun 24]. Available from: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf>
2. Guía Práctica Clínica / Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica [Internet]. Quito - Ecuador ; 2018 [cited 2021 Jun 24]. Available from: [www.msp.gob.ec](http://www.msp.gob.ec)
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Ecuador | Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. © 2020 University of Washington. 2019 [cited 2021 Jul 2]. Available from: <http://www.healthdata.org/ecuador>
4. ADA 2021. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [Internet]. Vol. 44, Diabetes care. NLM (Medline); 2021 [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.redgdps.org/los-standards-of-medical-care-in-diabetes-2021-resumen-redgdps-ada-2021>
5. Los Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Resumen redGDPS (ADA 2020) [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.redgdps.org/los-standards-of-medical-care-in-diabetes-2020-ada-2020-20191230/>
6. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 May;6(5):361–9.
7. F. CORONEL, M. MACÍA HERAS, M. MACÍA JEREZ. Nefropatía diabética: Fisiopatología y curso clínico | Nefrología [Internet]. 2001. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-nefropatia-diabetica-fisiopatologia-curso-clinico-articulo-X0211699501026916>
8. Fuentes ÁSR. Complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Madrid; 2010 [cited 2021 Jul 2]. Available from: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo->

6\_6.pdf

9. Mon S, Yu W, Bonventre J V. Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease Kidney Disease in Diabetes Mellitus. [cited 2021 Jun 24]; Available from: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
10. Disease K, Global Outcomes Diabetes Work Group I. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.elsevier.com/books-and-journals/>
11. Guzmán-Guillén KA, Fernández de Córdova-Aguirre JC, Mora-Bravo F, Vintimilla-Maldonado J. Prevalencia y factores asociados a enfermedad renal crónica. *Rev Médica Del Hosp Gen México*. 2014 Jul 1;77(3):108–13.
12. Medina Villafuerte Doris et al. UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOTECNOLÓGICO "FRECUENCIA DE NEFROPATÍA EN PACIENTES. quito ; 2016.
13. Ricardo D, Coello G. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR FACULTAD DE ECONOMÍA Disertación previa a la obtención del título de Economista.
14. MINISTERIO DE SALUD PUBLICA. Programa Nacional de SALUD RENAL. Programa Nacional de Salud Renal. 2015.
15. MINISTERIO DE SALUD PUBLICA GPC. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica [Internet]. QUITO; 2018 [cited 2021 Jul 2]. Available from: [www.msp.gob.ec](http://www.msp.gob.ec)
16. Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations [Internet]. Vol. 7, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2019 [cited 2021 Jul 2]. p. 9–11. Available from: [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology)
17. Carolina B, Padrón B, Marcia D, Encalada GJ, Vicente J, Fernández R. UNIVERSIDAD DE CUENCA Facultad de Ciencias Médicas Escuela de Medicina [Internet]. CUENCA ; 2018 Apr [cited 2021 Jul 2]. Available from:



[https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/30302/1/Trabajo de titulación.pdf](https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/30302/1/Trabajo%20de%20titulaci%C3%B3n.pdf)

18. TORRES MOSQUERA JENNER ALEXANDER. RECONOCIMIENTO DE LOS FACTORES CLINICOS Y EPIDEMIOLOGICOS EN LOS PACIENTES CON NEFROPATIA DIABETICA EN EL ECUADOR Y LATINOAMERICA [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 2]. Available from: [http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/10241/1/TORRES MOSQUERA JENNER ALEXANDER.pdf](http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/10241/1/TORRES%20MOSQUERA%20JENNER%20ALEXANDER.pdf)
19. JOSÉ LUIS GÓRRIZ TERUELa JFN-G al. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. Diagnóstico y cribado de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus | Nefrología al día [Internet]. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. Diagnóstico y cribado de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. 2017 [cited 2021 Jul 2]. Available from: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-factores-progresion-enfermedad-renal-cronica-105>