



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION
PARA TITULACION DE GRADO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

TÍTULO

**Insulino resistencia y su influencia en la
enfermedad renal en pacientes diabéticos tipo 2.**

AUTOR(ES)

**MARÍA VERÓNICA MOREIRA CEDEÑO
ANTHONY DARIO NEIRA ANCHUNDIA**

TUTOR

DR. ANGHELO PATRICIO ANDRADE CASTRO

MANTA - MANABI - ECUADOR

2024

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante **MOREIRA CEDEÑO MARIA VERONICA**, legalmente matriculado/a en la carrera de **MEDICINA**, período académico 2024 – 2025 (1), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"INSULINO RESISTENCIA Y SU INFLUENCIA EN LA ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 19 de julio de 2024.

Lo certifico,



DR. ANGHELO PATRICIO ANDRADE CASTRO
Docente Tutor
Médico en Nutrición Infantil

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante **NEIRA ANCHUNDIA ANTHONY DARÍO**, legalmente matriculado/a en la carrera de **MEDICINA**, período académico 2024 – 2025 (1), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"INSULINO RESISTENCIA Y SU INFLUENCIA EN LA ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

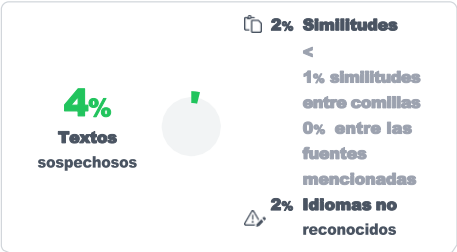
Manta, 19 de julio de 2024.

Lo certifico,



DR. ANGHELO PATRICIO ANDRADE CASTRO
Docente Tutor
Médico en Nutrición Infantil

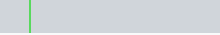
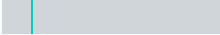
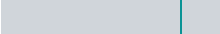
Insulinoresistencia y su influencia en la enfermedad renal en pacientes diabeticos tipo II.



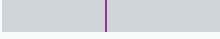
Nombre del documento: Insulinoresistencia y su influencia en la enfermedad renal en pacientes diabeticos tipo II..docx	Depositante: ANGELO ANDRADE CASTRO	Número de palabras: 11.501
ID del documento: 18fecf31a4d59b5605012da4c9a77fe1e28ecb3c	Fecha de depósito: 18/7/2024	Número de caracteres: 74.024
Tamaño del documento original: 55,13 kB	Tipo de carga: interface	
	fecha de fin de análisis: 18/7/2024	



Fuentes principales detectadas

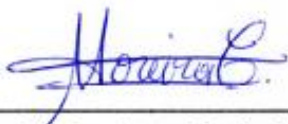
N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	 www.scielo.org.pe http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v38n4/1728-5917-amp-38-04-283.pdf 42 fuentes similares	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (99 palabras)
2	 Documento de otro usuario #776b96 El documento proviene de otro grupo 1 fuente similar	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (35 palabras)
3	 minsalud.gov.co https://minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/32Atencion de la Diabetes tipo 2... 20 fuentes similares	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (37 palabras)
4	 repositorio.uam.es https://repositorio.uam.es/bitstream/10486/688786/1/valino_rivas_lara.pdf	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (34 palabras)
5	 repositorio.unc.edu.pe https://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14074/4178/T016_75815920_T.pdf?sequenc... 19 fuentes similares	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (26 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	 www.fundacionfemeba.org.ar Inhibidores de SGLT-2 y agonistas del receptor de... https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/inhibidores-de-sgl-2-y-agonistas-de...	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (21 palabras)
2	 www.nefrologiaaiaid.org https://www.nefrologiaaiaid.org/es-articulo-tratamiento-de-la-enfermedad-renal-diabetica-394-pdf	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (17 palabras)
3	 Documento de otro usuario #7fc0bd El documento proviene de otro grupo	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (20 palabras)
4	 Tesis Eficacia de la empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia c... #ac538a El documento proviene de mi grupo	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (13 palabras)
5	 www.doi.org https://www.doi.org/10.1016/S0212-6567(02)70514-3	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (11 palabras)

- DECLARACION DE AUTORIA

Moreira Cedeño María Verónica y Neira Anchundia Anthony Dario, de manera libre y voluntaria declaramos que el contenido del presente trabajo titulado "Insulino resistencia y su influencia en la enfermedad renal en pacientes diabéticos tipo 2" nos pertenece, siendo absolutamente original y haciéndonos responsables de los resultados y conclusiones a los que se ha llegado.



Moreira Cedeño María Verónica
C.I. 1313863068



Neira Anchundia Anthony Dario
C.I. 2450100991

- **DEDICATORIA**

El presente trabajo de titulación lo dedico a mis padres, Gilmer José Moreira Cedeño y Verónica Isabel Cedeño Solórzano, su amor y apoyo incondicional han sido indispensables en este proceso para lograr mis sueños, por ser mis primeros maestros, inculcándome valores y enseñándome que con dedicación y compromiso todo es posible.

María Verónica Moreira Cedeño.

- **DEDICATORIA**

Dedico de manera especial el presente trabajo a mi madre Gina Anchundia Toala y mi tía Diana Anchundia Toala, por su apoyo a lo largo de este viaje y ser el ejemplo que necesito para superarme diariamente como persona y profesional.

Anthony Darío Neira Anchundia.

- AGRADECIMIENTO

Expreso mi agradecimiento a Dios, por ser mi guía y darme la determinación y sabiduría para superar cualquier desafío y alcanzar mis metas.

A mis padres y familiares, quienes han creído en mi desde el primer día y con su cariño me han impulsado para lograr mis objetivos; por ser ese lugar seguro al que puedo regresar para recargarme en los momentos difíciles, gracias por apoyarme y ser parte de lo que estoy logrando.

A la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, por brindarme la oportunidad de ser parte de esta comunidad académica, dándome los recursos necesarios junto a docentes excepcionales para mi formación profesional y el desarrollo de este proyecto.

A mi tutor de trabajo de titulación, Dr. Anghelo Andrade, por su compromiso y orientación experta, por ser paciente e incondicional durante el desarrollo de este manuscrito.

A mis amigos, quienes con su presencia y compañía han sido una gran motivación cada día, convirtiéndose en una familia y haciendo que este camino sea más agradable y llevadero.

De manera especial a mi compañero de tesis, Anthony Neira, con quien logré formar un equipo ideal para la realización de este trabajo; por haberme brindado su amistad y mantenerse conmigo, animándome cuando el cansancio o la frustración me invadían, por confiar en mí y permitirme compartir este logro con él.

Y a todos aquellos que de alguna manera aportaron para la elaboración de este trabajo y me brindaron su apoyo en esta etapa.

María Verónica Moreira Cedeño.

- AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a Dios por brindarme la salud, la fuerza y la sabiduría que necesitaba para poder seguir avanzando hasta este punto de mi carrera. A mi madre Gina Anchundia que me enseñó el verdadero significado de la palabra resiliencia sacrificando gran parte de su vida para que yo pudiera tener una.

A Diana Anchundia y Marcos Suarez que siempre me brindaron su apoyo de manera incondicional y depositaron su confianza ciegamente en mi creyendo plenamente en mis capacidades. A mis abuelos Francisco Anchundia y Yuli Toala que siempre cuidaron de mí demostrándome cada día con sus acciones que el amor tiene distintas formas.

Agradezco nuevamente a Dios, pero esta vez por poner en mi camino a personas que fueron un salvavidas en mi vida. Alexa, Rosy, Verónica, Daniel, Jean, Sofía, Druman, gracias por apoyarme en los momentos de tempestad.

A Verónica Moreira, quien pasó de ser mi compañera de tesis a una de las amigas más importantes en mi etapa universitaria, gracias por el apoyo, la confianza brindada y sobre todo por cuidarme de forma incondicional.

A mi tutor de tesis, Dr Anghelo Andrade, por su compromiso, paciencia y dedicación para con nosotros en el presente trabajo.

Por último, pero no menos importante, gracias infinitas a mi perrita Molly, para muchos son simplemente mascotas o animales. Pero para mí, tienes un significado más importante, tu lograste salvarme en momentos de oscuridad y estaré eternamente agradecido por eso.

Anthony Darío Neira Anchundia.

- RESUMEN

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan una resistencia a la insulina o disminución en la secreción de esta hormona, afectando a millones de personas a nivel mundial. Es causada por un déficit en la secreción de insulina y afectación de las células pancreáticas.

La enfermedad renal diabética es un tipo de enfermedad renal crónica que se atribuye a la diabetes. Generalmente es diagnosticada por su clínica, cuando hay una disminución de la tasa de filtración glomerular o al detectar albúmina en la orina.

Una mejora de la sensibilidad a la insulina se asoció a una reducción del deterioro de la tasa de filtración glomerular en los pacientes con enfermedad renal diabética.

En esta revisión sistemática se analizó la relación entre la resistencia a la insulina con la enfermedad renal diabética. El objetivo principal se basó en determinar la manera en la que influye la insulino resistencia para el desarrollo de la enfermedad renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Para esto se realizó una revisión de artículos analizando la fisiopatología, los mecanismos diagnósticos más utilizados actualmente y las medidas terapéuticas para esta patología.

PALABRAS CLAVES: Enfermedad renal, insulino resistencia, albuminuria, diabetes mellitus tipo 2.

- **ABSTRACT**

Patients with type 2 diabetes mellitus present insulin resistance or decreased secretion of this hormone, affecting millions of people worldwide. It is caused by a deficit in insulin secretion and pancreatic cell involvement.

Diabetic kidney disease is a type of chronic kidney disease attributed to diabetes. It is usually diagnosed by its clinic, when there is a decrease in glomerular filtration rate or by detecting albumin in the urine.

An improvement in insulin sensitivity was associated with a reduction in the deterioration of the glomerular filtration rate in patients with diabetic kidney disease.

In this systematic review, the relationship between insulin resistance and diabetic kidney disease was analyzed. The main objective was based on determining the way in which insulin resistance influences the development of renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus.

For this purpose, a review of articles was carried out analyzing the pathophysiology, the diagnostic mechanisms currently used and the therapeutic measures for this pathology.

KEYWORDS: Kidney disease, insulin resistance, albuminuria, type 2 diabetes mellitus.

INDICE DEL CONTENIDO

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN	16
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
1.2 JUSTIFICACION	18
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION	19
1.3.1 Objetivo General	19
1.3.2 Objetivos Específicos	19
CAPITULO 2. FUNDAMENTACION TEORICA.....	20
2.1 Diabetes mellitus tipo 2.....	20
2.1.1 Factores de riesgo.....	20
2.1.2 Fisiopatología	21
2.2 Insulina.....	22
2.2.1 Resistencia a la insulina.....	22
2.2.2 Etiología.....	23
2.2.3 Factores de riesgo.....	23
2.2.4 Diagnóstico	23
2.2.4.1 Índice HOMA-IR	24
2.2.4.2 Clamp hiperinsulinémico y clamp hiperglucémico	24
2.2.4.3 QUICKI	24
2.2.5 Tratamiento.....	24
2.3 Enfermedad renal diabética	25
2.3.1 Hiperglucemia e Hipertensión	25
2.3.2 Estrés oxidativo	26
2.3.3 Vías ascendentes que activan la respuesta al estrés oxidativo	27

2.3.3.1	Vía de los pioles.....	27
2.3.3.2	Edad/vía RAGE.....	27
2.3.3.3	Vía de la hexosamina.....	28
2.3.3.4	Vía de Pkc.....	29
2.3.4	Inflamación	29
2.3.5	Factores de riesgo.....	30
2.3.5.1	Aumento de la albuminuria	30
2.3.5.2	Hiperglicemia.....	30
2.3.5.3	Hipertensión	30
2.3.5.4	Dislipidemia	31
2.3.5.5	Obesidad	31
2.3.5.6	Fumar	31
2.3.6	Detección y Diagnóstico	31
2.3.7	Tratamiento.....	33
2.3.7.1	Intervenciones en el estilo de vida.....	33
2.3.7.2	Control glucémico.....	33
2.3.7.3	Control de la presión arterial	34
2.3.7.4	Manejo de lípidos	34
2.3.7.5	Medidas farmacológicas.....	35
CAPITULO 3. METODOLOGIA.....		37
3.1	TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	37
3.2	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	37
3.3	FUENTES DE INFORMACIÓN	38
3.4	ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA DE LA LITERATURA.....	39
3.5	PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACION DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS	39

3.6 VALORACION CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTIFICA.....	40
3.7 PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	41
CAPITULO 4. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS	42
4.1. RESULTADOS DE ESTUDIOS INDIVIDUALES	42
4.2 REPORTAR SESGOS.....	51
4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS	51
4.3.1 Resultados del Objetivo Específico 1	51
4.3.2 Resultados del Objetivo Específico 2	54
4.3.3 Resultados del Objetivo Específico 3	57
CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	60
CAPITULO 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	63
6.1. Conclusiones.....	63
6.2. Recomendaciones	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
Bibliografía.....	65

Título del Proyecto

Insulino resistencia y su influencia en la enfermedad renal en pacientes diabéticos tipo 2.

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por resistencia a la insulina y glucosa en sangre elevada, está vinculada a la obesidad y factores genéticos. Entre sus complicaciones se incluyen enfermedades cardiovasculares y daño renal, siendo la enfermedad renal diabética (ERD) una de las más graves.

La DM2 se asocia con una disfunción en la producción de insulina y resistencia a esta hormona, agravándose con la obesidad y dislipidemia. Se manifiesta con albuminuria y disminución de la tasa de filtración glomerular, con hiperglucemia e hipertensión como mecanismos principales del daño renal.

El diagnóstico de ERD utiliza mediciones de albuminuria y función renal, mientras que el tratamiento se enfoca en el control glucémico, presión arterial y la modificación del estilo de vida.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica en constante aumento a nivel mundial, con graves consecuencias para la salud de los pacientes. Una de las complicaciones más graves asociadas con la diabetes tipo 2 es la enfermedad renal diabética, que conduce a una disminución progresiva de la función renal y aumenta significativamente el riesgo de enfermedad renal crónica y otras complicaciones de salud.

La resistencia a la insulina es una característica común en pacientes con diabetes tipo 2, y existe una creciente preocupación sobre como este factor interactúa y contribuyen a la enfermedad renal diabética.

1.2 JUSTIFICACION

La diabetes tipo 2, una enfermedad metabólica en aumento a nivel global, representa un desafío significativo para la atención médica y la salud de la población. Entre sus complicaciones, la enfermedad renal destaca como una de las más graves, dado que conduce a una disminución progresiva de la función renal y aumenta de manera sustancial el riesgo de enfermedad renal crónica avanzada, imponiendo una carga significativa en la salud pública y el sistema de atención médica.

La resistencia a la insulina, es una característica común en pacientes con diabetes tipo 2, han generado preocupación debido a su potencial relación con la enfermedad renal.

Sin embargo, esta interacción y su contribución precisa a la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 no están completamente comprendidas.

La investigación propuesta reviste una prevalencia considerable. En un primer plano, el avance en nuestra comprensión sobre cómo la resistencia a la insulina incide en la enfermedad renal podría facilitar la identificación de grupos de personas en situación de riesgo, lo que a su vez habilitaría un diagnóstico precoz y preciso. Esto, a su vez, podría traducirse en intervenciones más efectivas para prevenir y tratar esta complicación grave, mejorando la calidad de vida de los pacientes y reduciendo la carga económica para los sistemas de atención médica.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

1.3.1 Objetivo General

Determinar la influencia de la resistencia a la insulina en el desarrollo de enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Relacionar la resistencia a la insulina con la fisiopatología de la enfermedad renal diabética.
- Identificar mecanismos diagnósticos para enfermedad renal diabética en pacientes con insulino resistencia.
- Determinar las estrategias actuales para evitar la progresión de la enfermedad renal en el paciente diabético tipo 2.

CAPITULO 2. FUNDAMENTACION TEORICA

2.1 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes tipo 2, la forma más común de diabetes, es una enfermedad metabólica crónica caracterizada porque existe una resistencia a la insulina o disminución en la secreción de esta hormona. Esta patología afecta a millones de personas en el mundo y se encuentra relacionada con la obesidad. Es causada por déficit en la secreción de insulina, afectación de las células pancreáticas, específicamente las células beta o resistencia a la insulina. Este trastorno metabólico, suele generar complicaciones macrovasculares, microvasculares y neuropatía crónica de manera progresiva (Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), 2019).

2.1.1 Factores de riesgo

Engloban un combinado complejo de factores metabólicos, genéticos y ambientales que se relacionan entre sí y aportan en su prevalencia. Aún cuando los factores de riesgo no modificables como la historia familiar, la etnia, predisposición genética tienen una base sólida para la predisposición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Existe evidencia dentro de investigaciones epidemiológicas de que la DM2 puede prevenirse mejorando los factores de riesgo modificables como una dieta poco saludable, obesidad, baja actividad física. (Unai Galicia-Garcia A. B.-V.-S., 2020)

Para el desarrollo de DM2 destacan varios factores como malos hábitos alimenticios, antecedentes personales y familiares de hiperglucemias, diabetes y de hipertensión arterial (HTA). El riesgo para su desarrollo está relacionado con la edad, peso, talla, perímetro de cintura y actividad física diaria. (Gabriela Mrgoth Uyaguari-Matute, 2021)

2.1.2 Fisiopatología

Tanto el glucagón como la insulina, desarrollan un papel importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa.

El glucagón cuando la concentración de los niveles de glucosa es baja es secretado por las células α del páncreas y actúa beneficiando los procesos de la glucogenólisis y gluconeogénesis en el hígado. Este junto al cortisol y catecolaminas aumentan los niveles de glucosa en plasma. (Santwana Padhi, 2020)

La insulina, secretada por las células β cuando aumenta los niveles de glucosa, disminuye estos niveles al inhibir la producción de glucosa en el hígado a través de la gluconeogénesis y glucogenólisis o al incrementar la absorción de glucosa mediante el hígado, músculos y tejido adiposo.

Un funcionamiento inadecuado de la acción y secreción de la insulina va a llevar a niveles anormalmente altos de glucosa en sangre. Cuando ocurre una disfunción de las células β disminuye la secreción de la insulina, limitando al cuerpo mantener niveles normales de glucosa. A su vez, la resistencia a la insulina (RI) aporta una mayor producción de glucosa en el hígado y de esta manera disminuye la captación de glucosa en el músculo, hígado y tejido adiposo. En estos casos la disfunción de las células β puede llegar a ser más grave que la RI, a pesar de que ambos se encuentren en una etapa temprana de la patogénesis. Cuando ambas están presentes, la hiperglucemia aumenta llevando a la progresión de la DM2. (Unai Galicia- García A. B.-V.-S., 2020)

2.2 Insulina

La insulina es una hormona proteica que es liberada por las células β del páncreas como reacción a varios estímulos, como algunos aminoácidos, cuerpos catiónicos, ácidos grasos, sistema parasimpático, sistema β -2 adrenérgico, hormonas gastrointestinales y el glucagón, sin embargo, el principal estímulo para la secreción de esta hormona es la glucosa. El funcionamiento principal de la insulina se basa en el mantenimiento de los niveles de glucosa, de esta manera, después de cada comida, esta hormona disminuye la liberación de ácidos grasos libres, promoviendo la formación de triglicéridos en el tejido adiposo. (Vallejo Rocha, 2020)

2.2.1 Resistencia a la insulina

La RI es un trastorno metabólico caracterizado por la inhabilidad de las células para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa ocasionando una disminución de la captación de esta y así provocar un aumento de glucosa en el hígado.

Para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa es necesaria una función secretora adecuada de la insulina y asimismo la capacidad de un impacto normal de la hormona en los tejidos periféricos.

El incremento compensatorio de la insulina, al ser una hormona anabólica, ocasiona un aumento de peso. Esto, a su vez, agrava la resistencia a la insulina, dando lugar a un ciclo de retroalimentación que persiste hasta que las células beta del páncreas no pueden producir suficiente insulina para satisfacer las necesidades del cuerpo, lo que desemboca en niveles elevados de glucosa en la sangre y, finalmente, en diabetes tipo 2.

2.2.2 Etiología

Después de una comida, ocurre un aumento de los niveles de glucosa en la sangre y otros metabolitos. tras eso, las células β del páncreas secretan insulina como mecanismo para regular la glucosa en el organismo.

El proceso incluye algunas acciones en diversos órganos, por parte del hígado, una reducción de la liberación de glucosa, incremento de la absorción de glucosa en el músculo tejido adiposo, supresión de la liberación de ácidos grasos libres de los adipocitos y aumento del almacenamiento de lípidos en el hígado y los adipocitos. (Lozano, 2022)

2.2.3 Factores de riesgo

Varias razones pueden llevar al desarrollo de la RI, hay algunas que son menos frecuentes y se denominan como resistencia a la insulina primaria, originadas por defectos hereditarios en la función de la célula diana, ocasionadas por fallos primarios o mutaciones en el receptor de la insulina. Están las causas secundarias, que son las más comunes como la DM2, obesidad y las que son provocadas por anticuerpos contra la insulina o su receptor.

2.2.4 Diagnóstico

La RI puede ser identificada mediante una evaluación de respuesta fisiológica a la acción de administración de insulina exógena que estimula la captación de glucosa en los tejidos dependientes de la insulina. También se puede determinar de manera indirecta mediante la relación entre glucosa e insulina en ayuno tras la administración de un estímulo por vía oral o intravenoso.

2.2.4.1 Índice HOMA-IR

Es un modelo empleado para valorar la RI y la función de las células β . El cálculo se basa en conjunción de la glucemia basal y los niveles de insulina, dando lugar a la generación de ecuaciones de aproximación para considerar la RI con una única muestra en ayunas.

2.2.4.2 Clamp hiperinsulinémico y clamp hiperglucémico

Se considera el método estándar para diagnosticar la RI, al ser una técnica invasiva es poco usada en la práctica clínica. A través de este método se puede conocer la sensibilidad tisular a la insulina y la respuesta de la célula β a la glucosa. La variante de Clamp hiperinsulinémico permite valorar la utilización de la glucosa con un estímulo hiperinsulinémico y la variante del Clamp hiperglucémico, permite cuantificar la respuesta pancreática a la glucosa en casos de hiperglucemia.

2.2.4.3 QUICKI

Considera los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ayunas, siendo una variante para la determinación del valor de HOMA con una diferencia en la distribución de valores de insulina en ayunas. Destaca por su alta correlación con el Clamp en especial en pacientes obesos y con diabetes.

2.2.5 Tratamiento

Hasta ahora las medidas no farmacológicas es el método recomendado para abordar la resistencia a la insulina. Al estar relacionada con otras afecciones como DM2, no hay un protocolo estándar para su manejo.

La pérdida de peso corporal aporta un efecto significativo en el metabolismo de la glucosa, siendo en algunos casos un método que puede revertir la DM2, normalizando los parámetros de laboratorio y dando una mejor calidad de vida.

2.1 Enfermedad renal diabética

La enfermedad renal diabética (ERD) es un tipo de enfermedad renal crónica (ERC) que se atribuye a la diabetes. Según (Villena Pachecho, 2022) “En una cohorte de 24 000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) realizada en 33 países, se hallaron los siguientes riesgos globales: 39 % de microalbuminuria, 14 % de albuminuria masiva y 22 % de TFG menor de 60 ml/min/1.73”.

En este contexto, la ERC se diagnostica cuando la función renal disminuye, llegando a un filtrado glomerular estimado (FGe) menor de 60 ml/min/1.73m², o cuando se detecta la presencia de albúmina en la orina (albuminuria) por encima de 30 mg/g o más de 30 mg en un periodo de 24 horas. También puede diagnosticarse si se presentan ambos criterios.

Generalmente, esta enfermedad se diagnostica clínicamente y rara vez requiere confirmación mediante biopsia renal. (Vergara , y otros, 2022).

2.1.1 Hiperglucemia e Hipertensión

Según (Tuttle, y otros, 2022) “La hiperglucemia provoca hiperfiltración glomerular e hipertensión, que son mecanismos hemodinámicos conocidos por iniciar y propagar el daño renal en personas con diabetes”.

En la etapa inicial de la diabetes, es común observar un aumento de la presión intraglomerular y la hiperfiltración, factores que contribuyen al desarrollo y avance de la enfermedad renal diabética. Una de las causas de la hiperfiltración es la desregulación del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular.

En un estado de hiperglucemia, el exceso de glucosa filtrada por el riñón lleva a una mayor reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal, lo que a su vez reduce la cantidad de sodio que llega a la mácula densa en el túbulo distal.

Como resultado, la resistencia en la arteriola aferente disminuye de forma inadecuada, provocando un aumento de la presión intraglomerular. Además, el desequilibrio de factores humorales vasoactivos, como la angiotensina II y la endotelina-1 (ET-1), también pueden influir en este proceso. La presión elevada en los glomérulos ejerce estrés mecánico en las paredes del capilar, lo que dirige a una glomeruloesclerosis y disminución o pérdida de los capilares peritubulares. (Sugahara, Will Pak, Tanaka, W. Tang, & Nangaku, 2021)

La hiperglucemia provoca hipertrofia renal mediante la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE), daño oxidativo e hipoxia.

Diversas vías metabólicas, como la vía del poliol, la proteína quinasa C (PKC) y la vía de la hexosamina, están relacionadas con el desarrollo de la enfermedad renal diabética derivada de la hiperglucemia.

Las vías activan distintos factores de crecimiento, entre los cuales están el factor de crecimiento similar a la insulina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento transformante-B y la angiotensina II. (Young Jung & Hyun Yoo, 2022)

2.1.2 Estrés oxidativo

Se trata de una alteración del equilibrio oxidante – antioxidante. Tras la estimulación del organismo por factores adversos tanto en el entorno interno como externo, se generan diversos radicales reactivos de oxígeno y nitrógeno in vivo, que desencadenan una serie de respuestas fisiológicas y patológicas en las células y tejidos, esto debido a que no pudieron ser eliminados por el sistema de defensa antioxidante. Además, la interacción de múltiples factores como el trastorno del metabolismo de los glucolípidos y la alteración hemodinámica, activa vías metabólicas como las vías de los polioles y las hexosaminas, lo que

provoca una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, resultando en un desequilibrio en el sistema antioxidante en los riñones y desencadenando respuestas de estrés oxidativo. (Xiaoju, y otros, 2023)

2.1.3 Vías ascendentes que activan la respuesta al estrés oxidativo

2.1.3.1 Vía de los polioles

La vía de los polioles es una ruta metabólica clave en la reducción de glucosa a sorbitol, mediada por la aldosa reductasa y el NADPH, y posteriormente oxidada a fructosa en presencia de sorbitol deshidrogenasa y NAD. En condiciones de hiperglucemia, la activación de la aldosa reductasa conduce a una acumulación de sorbitol en las células, lo que provoca un aumento de la permeabilidad de la membrana celular y una respuesta al estrés oxidativo. Esta ruta metabólica puede desencadenar un trastorno del equilibrio redox in vivo, lo que puede llevar a daños oxidativos en los tejidos.

2.1.3.2 Edad/vía RAGE

Los productos finales de glicación avanzada (AGEs) son moléculas altamente activas e irreversibles que se generan a través de reacciones no enzimáticas entre el glucuronilo y los grupos amino libres, como lípidos y proteínas. La hiperglucemia sostenida acelera la producción de AGEs, lo que a su vez aumenta directamente la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).

De manera específica, las ROS generadas se retroalimentan para estimular la producción de AGE, lo que exacerba el estrés oxidativo y provoca daño al tejido renal. La unión de los AGEs con su receptor (RAGE) en células epiteliales glomerulares, células mesangiales, células endoteliales y podocitos activa la NADPH oxidasa, lo que aumenta la producción de ROS y altera la conformación molecular y la actividad enzimática, induciendo respuestas de estrés oxidativo.

Esto activa vías de señalización aguas abajo, lo que conduce a la liberación de moléculas de adhesión, factores endoteliales vasculares y factores inflamatorios, contribuyendo a la lesión renal, incluyendo la fibrosis intersticial renal y la expansión mesangial.

2.1.1.1 Vía de la hexosamina

En la vía de la glucólisis, se produce una desviación metabólica importante, en la que aproximadamente el 2-5% de glucosa-6-fosfato (G6P) se convierte en fructosa-6-fosfato (F6P) y posteriormente ingresa a la vía de la hexosamina. En condiciones de hiperglucemia sostenida, el exceso de F6P se transforma en glucosamina-6-fosfato (GlcN6P) mediante la acción de la glutamina fructosa-6-fosfato aminotransferasa (GFAT), lo que conduce a la generación de difosfato de uridina N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc) a través de enzimas relacionadas. Luego, el UDP-GlcNAc se utiliza como sustrato para la glicosilación de la N-acetilglucosamina ligada a O (O-GlcNAc) bajo la catálisis de la O-GlcNAc transferasa. Es importante destacar que la vía de la hexosamina ha sido relacionada con la inducción de estrés del retículo endoplásmico (RE) en células endoteliales y macrófagos, lo que puede llevar a un aumento de las respuestas de estrés oxidativo.

2.1.1.2 Vía de Pkc

La vía de la proteína quinasa C (PKC) desempeña un papel clave en la génesis y progresión de la enfermedad renal coronaria inducida por estrés oxidativo. En condiciones normales, la PKC renal se encuentra inactivada, pero se activa en respuesta a la hiperglucemia debido al aumento del contenido de diacilglicerol intracelular. Además, la PKC también puede activarse indirectamente a través de las vías AGE/RAGE y de polioles. La

activación de la PKC aumenta la actividad de la NADPH oxidasa, lo que conduce a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en células endoteliales y mesangiales, dañando así las células del tejido renal por estrés oxidativo. (Xiaoju, y otros, 2023)

2.1.2 Inflamación

Según (Sugahara, Will Pak, Tanaka, W. Tang, & Nangaku, 2021): “En la diabetes, el cuerpo activa ciertas vías de señalización, como JAK-STAT y NF- κ B, que están muy relacionadas con la inflamación”.

La hiperglucemia puede dañar las células, lo que lleva a la liberación de mediadores proinflamatorios, como quimiocinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-1 (IL-1), además de moléculas de adhesión y patrones moleculares asociados al daño. Esto causa el reclutamiento de células inflamatorias como macrófagos, monocitos, linfocitos T activados e inflammasomas de la proteína receptora tipo nod-3 (Nlrp-3) en el riñón. La acumulación de macrófagos en el glomérulo genera citocinas, especies reactivas de oxígeno (ROS) y proteasas, que pueden dañar el tejido renal y provocar fibrosis, contribuyendo a la progresión de la enfermedad renal diabética.

El factor de necrosis tumoral-a (TNF-a) es una de las citoquinas inflamatorias mejor estudiadas. Se conoce que los sujetos con enfermedad renal diabética tienen niveles elevados de este marcador inflamatorio en contraste con los sujetos sanos. Inclusive del grupo de pacientes con enfermedad renal diabética, aquellos que presentaron albuminuria mostraron niveles más elevados del TNF-a. (Young Jung & Hyun Yoo, 2022)

2.1.3 Factores de riesgo

2.1.3.1 Aumento de la albuminuria

El incremento de la excreción de albumina en la orina juega un rol relevante dentro del desarrollo y progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos. Se reconoce por un incremento de la excreción en la orina de albúmina/creatinina. Lo cual se denomina como microalbuminuria cuando los valores están entre 30-300mg/g o microalbuminuria cuando es >300mg/g.

2.1.3.2 Hiperglicemia

Considerado como uno de los factores más sobresalientes e independientes de la enfermedad renal diabética. Incrementa el declive de la función renal al alterar el sistema antioxidante, lo que provoca una formación superior de productos finales de glicación avanzada. Dentro de la patogénesis también se postula la activación de las vías de los polioles. (Hussain, y otros, 2021)

2.1.3.3 Hipertensión

Otro factor relevante que contribuye a la enfermedad renal diabética. En pacientes con DM2, este factor aparece en un tercio de los pacientes aproximadamente cuando se realiza el diagnóstico. Lo cual sugiere que la hipertensión dentro de la DM2 se considera como una característica del síndrome metabólico. (Young Jung & Hyun Yoo, 2022)

2.1.1.1 Dislipidemia

En pacientes diabéticos, la dislipidemia se distingue porque disminuye las lipoproteínas de alta densidad y un incremento de los triglicéridos, las lipoproteínas de baja densidad y las lipoproteínas de muy baja densidad.

Dentro de la enfermedad renal diabética, la dislipidemia causa apoptosis de los podocitos, producción excesiva de matriz extracelular e infiltración de macrófagos. (Hussain, y otros, 2021)

2.1.1.2 Obesidad

Según (Hussain, y otros, 2021): “La obesidad conduce a lesión glomerular, hipertrofia glomerular y proteinuria”.

2.1.1.3 Fumar

El papel del tabaquismo dentro de la patogenia de la nefropatía diabética es multifactorial, dentro del cual encontramos el estrés oxidativo, hiperlipidemia, glomeruloesclerosis y el depósito de productos de glicación final avanzada. (Hussain, y otros, 2021)

2.1.1 Detección y Diagnóstico

La microalbuminuria es el primer indicador detectable de la enfermedad renal diabética. Se define por la presencia de niveles elevados de albúmina en la orina.

La Asociación Americana de la Diabetes (American Diabetes Association) sugiere que todos los pacientes con diabetes tipo 2 se sometan anualmente a pruebas para medir la albúmina en la orina (mediante la relación albúmina/creatinina en una muestra de orina) y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Se recomienda iniciar estas pruebas desde el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2.

El cribado de microalbuminuria puede realizarse de tres maneras: recolección de orina de 24 horas con medición de creatinina, lo que permite calcular el aclaramiento de creatinina; recolección de orina programada (durante un periodo de cuatro horas o durante la noche); o medir el cociente

albúmina/creatinina en una muestra aleatoria de orina. La recolección puntual es simple y se puede hacer en el consultorio médico, por lo que es el método preferido. (McGrath & Edi, 2019)

Aunque tradicionalmente la albuminuria se ha evaluado mediante la tasa de excreción de albúmina urinaria (UAER) en muestras de orina de 24 horas, actualmente se mide más comúnmente utilizando la relación albúmina/creatinina en orina (UACR) de muestras puntuales. Esto se debe a que las recolecciones de 24 horas o cronometradas suelen ser complicadas para los pacientes y pueden generar errores por recolecciones incompletas.

Un UACR puntual se considera significativo si es mayor de 30 mg/g; sin embargo, para confirmar el resultado, este valor debe aparecer en al menos 2 de cada 3 muestras recolectadas en un período de 3 a 6 meses, para evitar errores por posibles aumentos transitorios debido a factores como ejercicio, fiebre, hematuria, infecciones del tracto urinario o insuficiencia cardíaca congestiva. Para estimar la función renal, se usa la tasa de filtración glomerular (TFG), calculada a partir de la creatinina sérica. La ecuación CKD-EPI es la más utilizada, y un TFG persistente por debajo de 60 mL/min/1,73 m² se considera preocupante. (Sugahara, Will Pak, Tanaka, W. Tang, & Nangaku, 2021)

Según (McGrath & Edi, 2019): “Los pacientes tienen más probabilidades de desarrollar IRT si tienen niveles persistentes y gravemente aumentados de albuminuria (300 mg por g o más)”.

2.1.1 Tratamiento

2.1.1.1 Intervenciones en el estilo de vida

El control no farmacológico juega un papel importante en los resultados

de individuos con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2, se incluyen controles en el peso, incremento del ejercicio, disminución en el consumo de sodio y evitar el cigarrillo u otras sustancias. En los individuos con enfermedad renal leve a moderada, según el concepto de la tasa de filtración glomerular estimada y la tasa de excreción urinaria de albumina, en aquellos individuos que de manera intencional tuvieron pérdidas de peso, se vio una mejoría en la presión arterial, una disminución de la excreción urinaria de albumina y se notó una mejoría en la parte renal. No obstante, se debe considerar a cada paciente de forma individual, debido a que la pérdida de peso no es apropiada para todos los individuos. (Shubrook, Neumiller, & Eugene, 2022)

Según (Shubrook, Neumiller, & Eugene, 2022): “Las guías KDIGO y KDOQI recomiendan una ingesta de proteínas de 0,8 g por kg por día en pacientes con ERC y DM2 y evitar la ingesta alta de proteínas ($>1,3$ g/kg/día o $\geq 20\%$ del total de calorías diarias)”.

2.1.1.1 Control glucémico

El registro periódico del control de la glucosa es crucial, incluyendo el sondeo de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), con valores de $<7\%$ para los adultos según la Asociación Americana de las Diabetes. Las guías KDIGO aconsejan que los valores de HbA1c se ubiquen entre $<6,5\%$ y $<8,0\%$. (Shubrook, Neumiller, & Eugene, 2022).

El objetivo de la HbA1c más bajo se relaciona con una minoración de la enfermedad renal diabética, pero esto conlleva resultados negativos como eventos hipoglucemiantes, aumento de la mortalidad y polifarmacia.

2.1.1.2 Control de la presión arterial

Para reducir el riesgo de enfermedades microvasculares, como la enfermedad renal diabética, es fundamental mantener la presión arterial sistólica por debajo de 140 mm Hg y la diastólica por debajo de 90 mm Hg. Sin embargo, en algunos pacientes, como aquellos con enfermedad renal diabética conocida o un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se pueden establecer objetivos más ambiciosos, de 130/80 mm Hg, siempre y cuando no se traduzcan en una carga significativa de tratamiento o efectos adversos.

En el tratamiento inicial de la hipertensión en pacientes con diabetes, es esencial abordar el control del estilo de vida, que incluye la restricción de sodio en la dieta, la pérdida de peso en caso de sobrepeso u obesidad, el aumento de la actividad física y la moderación en la ingesta de alcohol. Al momento del diagnóstico, es fundamental discutir un plan de tratamiento personalizado para cada paciente y acompañarlo de un tratamiento farmacológico para alcanzar la presión arterial objetivo. (Mc Grath & Edi, 2019)

2.1.1.3 Manejo de lípidos

La enfermedad renal diabética modifica el metabolismo de lípidos, esto conlleva a un incremento del complejo lipoproteína-colesterol de baja densidad y a un riesgo mayor de resultados negativos adjudicables a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Por ende, las guías KDIGO recomiendan el tratamiento con estatinas, si bien es cierto no modifica de manera significativa el avance de la enfermedad renal, si disminuye el riesgo de CV en estos pacientes dado su riesgo basal elevado.

2.1.1.4 Medidas farmacológicas

2.1.1.4.1 Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa-4 (DPP-4)

Los inhibidores de la DPP-4 incrementan la actividad de las incretinas, aumentando la liberación de insulina de las células beta del páncreas y disminuye la secreción del glucagón.

Se ha demostrado con estos medicamentos una disminución de la albuminuria a las 24 semanas. Sin embargo, es esencial tener precaución con estos fármacos en aquellos pacientes que padezcan insuficiencia cardíaca y evitar la combinación con insulina o sulfonilureas por riesgo de hipoglucemia.

2.1.1.4.2 Agonistas del Receptor del Péptido -1 similar al Glucagón (GLP-1)

Los agonistas del receptor GLP-1 incrementan la secreción de insulina cuando hay hiperglucemia, retardan el vaciado gástrico y disminuyen el estrés oxidativo renal. Estos fármacos también han demostrado una reducción en la tasa de progresión a macroalbuminuria. A pesar de esto, pueden desarrollar efectos adversos gastrointestinales con un gran riesgo de pancreatitis y enfermedad de la vesícula biliar. También se encuentran contraindicados en aquellos pacientes que tienen antecedentes de carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

2.1.1.4.3 Metformina

Fármaco de primera línea para el tratamiento de individuos con diabetes mellitus tipo 2, logra una mejoría de la sensibilidad a la insulina. Además, mostró mejoras en el control de la glucosa y redujo el riesgo de fracaso renal y mortalidad en pacientes diabéticos. No obstante, en individuos con una tasa de filtración glomerular < 45 ml/min se recomienda una reducción de la

dosis y cuando TFG es < 30 ml/min se debe cesar su uso.

2.1.1.4.4 Inhibidores del cotransportador Sodio- Glucosa tipo 2 (SGLT2)

Los inhibidores SGLT2 disminuyen la reabsorción de la glucosa filtrada, esto conduce a un incremento en la excreción de glucosa por la orina y logran efectos renoprotectores de manera directa. Ensayos clínicos mostraron un decremento en el progreso de la enfermedad renal diabética y una disminución en la terapia de reemplazo renal. Se observó una disminución en los riesgos cardiovasculares y pérdidas de peso en individuos con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, es importante usarlo con precaución en pacientes con infecciones urinarias recurrentes. Además, debe evitar su uso o considerarlo en individuos con una tasa de filtración glomerular < 45 ml/min.

CAPITULO 3. METODOLOGIA

3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio se realizará como una revisión sistemática basada en la recolección de información detallada de varios buscadores de Internet, de los cuales se recolectará información con niveles de evidencia A1, A2 y B1.

La metodología de este estudio es descriptiva y cualitativa, ya que se recopilarán y analizarán una serie de datos no numéricos con el fin de comprender los conceptos e interpretar la información necesaria para lograr los objetivos de la investigación.

Tiene carácter retrospectivo ya que la información utilizada ha sido previamente publicada en fuentes confiables.

Es de carácter descriptivo, ya que tiene el objetivo de detallar diversos factores sobre la enfermedad renal diabética, haciendo énfasis en la

influencia de la resistencia a la insulina para el desarrollo de esta enfermedad.

3.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

El estudio que se presenta bajo el diseño de revisión sistemática se realizó mediante una selección exhaustiva de la mejor evidencia científica disponible, que haya sido publicada en los últimos 5 años, para el efecto se consideraron medios de publicación o revistas reconocidas de alto impacto en el mundo científico.

Criterios de inclusión

- Artículos publicados bajo el diseño de revisiones sistemáticas, estudios de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados, meta análisis que relacionen a las variables, ya sea en el título o en el resumen.
- Artículos que, de acuerdo al tipo y diseño de estudio mencionados anteriormente, se hayan publicado entre mayo del 2019 y mayo del 2024.
- Artículos que se hayan publicado en relación a las variables de estudio.

Criterios de exclusión

- Artículos publicados bajo el diseño de casos de estudios, casos clínicos, cartas.
- Artículos publicados antes de mayo del 2019.
- Artículos que se hayan publicado en relación a una sola de las variables de estudio.
- Artículos que demuestren riesgo de sesgo en la información.

3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

Los buscadores utilizados en esta investigación son:

- Google académico

- PubMed
- Elsevier

3.3 ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA DE LA LITERATURA

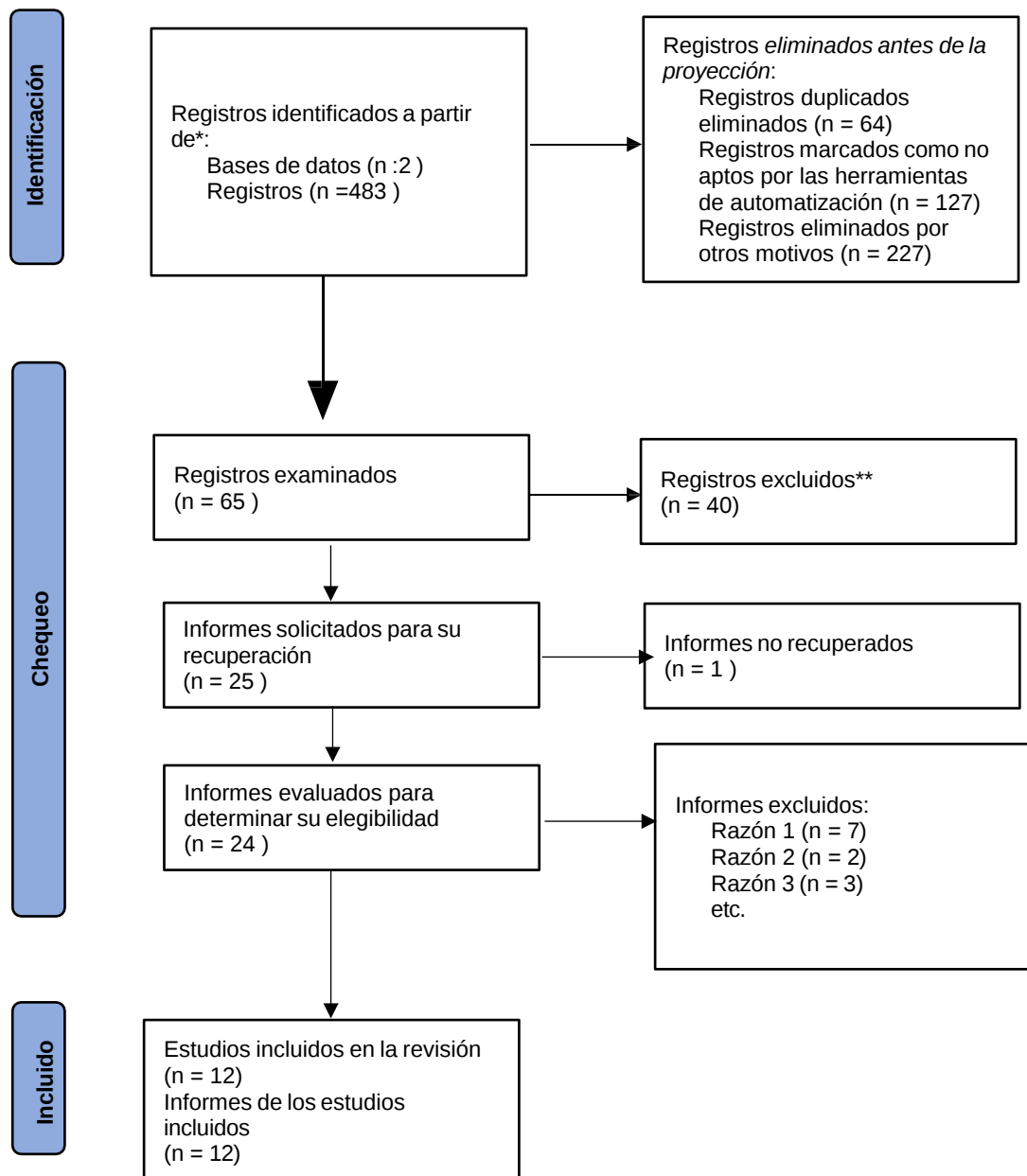
La estrategia se fundamentó en la recopilación de información a través de fuentes fidedignas y bases de datos académicas reconocidas, todas ellas publicadas en los últimos seis años, con el objetivo de asegurar la calidad de los resultados. Además, se emplearon palabras clave específicas como "obesidad y resistencia a la insulina en diabetes mellitus tipo 2" y "nefropatía diabética". "Obesidad" and "resistencia insulina" and "nefropatía diabética"

La correcta organización y documentación de las referencias encontradas también se consideraron aspectos fundamentales de esta estrategia, ya que facilitan la posterior revisión y citación de la literatura en el desarrollo de la investigación.

3.4 PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACION DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS

Se buscaron artículos que abordaran el tema de investigación pertinente publicados a partir del año 2019, dentro de este grupo se seleccionaron 20 artículos de todos los estudios. De estos artículos, 9 brindan información sobre las características clínicas específicas de este grupo de personas, 5 sobre la influencia de factores modificables que permitirían evitar complicaciones, 6 brindan información sobre medidas del proceso diagnósticos y, por último, 4 sobre medidas preventivas y manejo para la reducción de la obesidad y la resistencia a la insulina.

Identificación de estudios a través de bases de datos y registros



3.1 VALORACION CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTIFICA

Con el propósito de prevenir sesgos en este estudio, se optó por incorporar exclusivamente artículos provenientes de fuentes científicas fiables, garantizando la ausencia de plagio. Se seleccionaron específicamente artículos elaborados por investigadores certificados, quienes contaban con antecedentes de publicaciones previas.

Estos fueron analizados meticulosamente para evitar la inclusión de duplicados, asegurando así la integridad y originalidad de la información utilizada en la investigación.

3.1 PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Para esta revisión sistemática, tomamos en cuenta la información de 20 estudios, los cuales principalmente se basan en la descripción de las características clínicas de los pacientes que desarrollan una enfermedad renal crónica y la evolución de quienes tienen obesidad hacia la diabetes, donde se mencionan la tolerancia normal a la glucosa, hiperinsulinismo compensatorio e hipoinsulinismo.

Algunos autores coincidieron señalando los factores de riesgo de la enfermedad renal crónica como modificables y no modificables, entre estos se incluyen la edad mayor de 45 años, nivel de alfabetización bajo, antecedentes familiares de ERC, hemoglobina glicosilada elevada, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, obesidad y resistencia a la insulina.

En un estudio del 2023 sobre biomarcadores tempranos en nefropatía diabética se mencionó a la microalbuminuria como el marcador más temprano del desarrollo de ERC que generalmente se asocia a daño glomerular.

CAPITULO 4. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE ESTUDIOS INDIVIDUALES

Adnan Jassim Mohammed Al-Fartosy et al (2021) realizaron un estudio clínico transversal en el cual se investigó el impacto de la resistencia a la insulina en los marcadores de nefropatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2 (DM2). Se incluyeron muestras de 63 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del “Centro de Diabetes y Glándulas Endocrinas” (Basora, Irak), durante el periodo de agosto 2019 hasta febrero 2020. Se clasificaron a los pacientes en dos grupos, 31 sujetos con nefropatía diabética de los cuales 15 eran hombres y 16 eran mujeres, y 32 pacientes sin nefropatía diabética entre los cuales eran 15 hombres y 17 mujeres, emparejados con 33 controles sanos (16 hombres y 17 mujeres).

En este estudio se realizó una comparación con los controles sanos, evidenciando que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin nefropatía diabética no tuvieron un gran impacto en el índice de masa corporal ($p > 0,05$). Por otro lado, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tuvieron un aumento significativo ($p < 0,01$) en los marcadores séricos como glucosa, insulina, HOMA-IR, homocisteína (Hcy) y fructosamina (FA), también en marcadores urinarios, en comparación con el grupo sano.

Además, tanto los pacientes con y sin nefropatía diabética mostraron un incremento alto en los niveles de urea sérica, creatinina, cistatina C y albumina en comparación con los controles. Señalando que la progresión de nefropatía diabética está relacionada con el agravamiento de estos biomarcadores. También, se demostró una disminución significativa de los niveles de tasa filtración glomerular (TFG) y el aclaramiento de creatinina

(CrCl) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ($p < 0,01$) en los pacientes con nefropatía diabética y ($p < 0,05$) en los pacientes sin nefropatía diabética, en comparación con el grupo control, indicando una afección renal en el primer grupo.

Por último, los niveles de oligoelementos en sangre como el selenio (Se), zinc (Zn) y magnesio (Mg) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin nefropatía diabética disminuyeron ($p < 0,01$) de manera notable en relación con los grupos controles.

Giuseppe Penno et al (2021), desarrollaron un análisis del impacto de la tasa de filtración glomerular estimada en la mortalidad y morbilidad en sujetos con diabetes tipo 2, mediante el estudio RIACE, conformado por 15.773 personas caucásicas con diabetes tipo 2 que visitaron 19 clínicas hospitalarias de diabetes de referencia terciaria del Servicio Nacional de Salud en Italia. Se recopilaron datos iniciales de los pacientes: edad, tabaquismos, comorbilidades, duración conocida de la diabetes, y tratamientos actuales para reducir glucosa, lípidos y presión arterial.

La existencia de la ERD se evaluó midiendo la creatinina sérica y la albuminuria. La tasa de excreción de albumina se calculó a través de recolecciones de orina de 24 horas o mediante la relación albúmina/creatinina en muestras de orina en la primera micción de la mañana. La albumina en orina se midió en muestras de orina fresca a través de inmunonefelometría o inmunoturbidimetría. Se asignaron las siguientes categorías de albuminuria en los pacientes (mg/24h): normoalbuminuria (A1, <30), microalbuminuria (A2, 30-299) o macroalbuminuria (A3, > 300). La creatinina sérica se evaluó a partir del método de Jaffe modificado, y la TFG

se calculó a través del CKD-EPI. Los sujetos se agruparon en diferentes categorías de la TFG: G1 (>90), G2 (60-89), G3 (30-59) y G4 – 5 (<30). Se clasificaron a los pacientes en diferentes fenotipos de enfermedad renal diabética según los valores de albuminuria y la filtración glomerular estimada (eGFR): sin ND, albuminuria sola (ERD albuminúrica con eGFR conservada), eGFR reducida sola (ERD no albuminúrica) o albuminuria y eGFR reducida (ERD albuminúrica con eGFR reducida).

Se calculó la filtración de glomerular estimada con la formula eGDR $(\text{mg/kg/ min}) = 21,158 - (0,09 \times \text{circunferencia de cintura}) - (3,407 \times \text{hipertensión}) - (0,551 \times \text{HbA1c})$. La correlación de la eGDR con la tasa de eliminación de glucosa evaluada con pinza euglucémica hiperinsulinémica en 140 pacientes con DM2 fue altamente significativa. Los participantes se estratificaron en terciles de eGDR: T3 (RI más alto, $\leq 4.14 \text{ mg/kg/min}$), T2 ($4.15\text{--}5.34 \text{ mg/kg/min}$) y T1 (RI inferior, $\geq 5.35 \text{ mg/kg/min}$).

Realizando una comparación entre el grupo T1, y los grupos T2 y T3 se evidenció una frecuencia mayor de mujeres, exfumadores, mayor duración de la diabetes, IMC, triglicéridos y colesterol no HDL más elevado, y colesterol HDL disminuido. En los grupos T2 y T3 se mostraron elevados los niveles de HbA1c, niveles de PA, circunferencia de cintura, prevalencia de hipertensión, dislipidemia y el tratamiento con insulina también fue mayor.

Mientras en los grupos T1 a T3 se incrementaron los niveles de albuminuria y prevalencia de micro y macro albuminuria, como también los fenotipos albuminúricos de enfermedad renal diabética. Además, la eGFR disminuyó y la prevalencia de enfermedad renal diabética no albuminúrica aumentó de T1 a T2.

Brendon L Neuen et al (2019) mediante una revisión sistemática y un metaanálisis analizaron el impacto de los inhibidores de SGLT2 en los pacientes con diabetes tipo 2, observando los resultados renales y cardiovasculares de estos pacientes. Se realizó una búsqueda mediante MEDLINE y Embase hasta junio 14, del año 2019, empleando terminología como “transportadores de sodio glucosa”, fármacos inhibidores de SGLT2 y ensayos clínicos aleatorios. Se utilizaron ensayos aleatorios donde se hizo una comparación de inhibidores de SGLT2 con control activo o placebo, descartando estudios con diabetes tipo 1 o en sujetos menores de 18 años.

Como resultado principal se mostró una combinación de diálisis crónica, trasplante de riñón o muerte por enfermedad renal. Se incluyeron otros resultados en la evaluación, tales como enfermedad renal terminal o muerte por enfermedad renal y cardiovascular, lesión renal aguda y el pendiente de la TFGe a largo plazo. Se determinó la pérdida sustancial de la función renal como una duplicación sostenida de la creatinina sérica o una reducción sostenida en la TFGe del 40%.

En relación con los riñones se evaluó la modificación de tres subgrupos: diferentes niveles de función renal inicial (TFG3 < 45, 45 a <60, 60 a <90 ml/min por 1,73 m²), niveles de albuminuria (UACR < 30, 30 – 300 y > 300 mg/g) y el empleo del bloqueo del sistema renina angiotensina de manera inicial. Para estimar los efectos del tratamiento en pacientes con diferentes niveles de tasa de filtración glomerular, se realizó un análisis de sensibilidad en pacientes con tasas de filtración glomerular menor a 60ml/min por 1,73m².

En este metaanálisis se incluyeron 38 723 participantes de seis

continentes, con una media de edad de 63,0 a 63,9 años, y 35% de mujeres. Se demostró una variación en participantes con una TFGe inferior a 60, la variación fue en DECLARE TIMI del 7,4% al 58,9% en CREDENCE.

En total, 252 pacientes requirieron diálisis, trasplante renal o fallecieron por enfermedad renal. Se evidenciaron 335 eventos de enfermedad renal terminal, 967 casos de disminución de función renal, enfermedad renal terminal o muerte por enfermedad renal, 2323 casos de disminución de función renal, enfermedad renal terminal o muerte por enfermedad cardiovascular renal; y 943 pacientes presentaron un acontecimiento de lesión renal aguda.

Con el tratamiento de inhibidores de SGLT2 se reflejó una reducción del riesgo de lesión renal aguda de 25%, sin diferencias entre los estudios. De manera general el efecto sobre la disminución de función renal, enfermedad renal terminal o muerte por enfermedad cardiovascular o renal se evidenció con una disminución del 29%, con variaciones entre los estudios.

Notablemente se mostraron los beneficios en todos los subgrupos de TFGe, aún en aquellos con una TFGe inicial inferior a 45 ml/min por 1,73m², con una disminución del riesgo del 30%. El impacto también se vio significativo en los subgrupos de eGFR y UACR, sin variación según el uso inicial del bloque del RAS. Estos resultados proponen que los inhibidores de SGLT2 ocasione beneficios renales y cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo, indistintamente de la función renal inicial y nivel de albuminuria acentuando la influencia de estos fármacos para el manejo de la enfermedad renal diabética.

Rajiv Agarwal et al (2020) mediante los ensayos clínicos FIDELIO-DKD y

FIGARO-DKD diseñados para valorar el impacto de la finerenona en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal crónica, se hicieron exploraciones en busca de nuevas oportunidades de tratamiento para mejores resultados cardiorrenales.

En el estudio FIDELIO-DKD el primer criterio valorado se basó en el tiempo hasta el primer episodio de insuficiencia renal, evidenciado por la urgencia de diálisis crónica durante 90 días, trasplante renal, una TFGe sostenida $<15\text{ml/min/1,73m}^2$ o una disminución sostenida de la TFGe en un 40%, ambas desde un lapso de mínimo 4 semanas, o muerte renal. El segundo criterio abarcó aspectos cardiológicos como hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Por otra parte, FIGARO-DKD examinó de igual manera aspectos cardiológicos, además de criterios exploratorios como la pendiente anualizada de la TFGe.

Dentro de la fase II en la cual se implementó finerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca y ERC y diabetes tipo 2 se evidenció que la presencia de hiperpotasemia y disminución de la función renal no limitaron su uso, manifestándose seguridad y eficacia en estos pacientes.

A través del uso de finerenona, en pacientes con nefropatía diabética tratados con un IECA o un BRA, se observó una reducción de cociente albúmina creatinina en orina del 25 al 38% dependiente de la dosis en comparación con el placebo en dosis de 10, 15, y 20 mg diarios por 90 días.

Yossef Hassan AbdelQadir et al (2020) realizaron una búsqueda de ensayos aleatorios en Web of Science, Scopus, PubMed y Cochrane en agosto de 2019, renovada en abril de 2020.

Mediante estos ensayos realizaron una comparación de la efectividad de complementos alimenticios probióticos con otro tipo de dieta en pacientes con nefropatía diabética. Se incluyeron 320 citas y tras una selección de títulos se analizaron 25 artículos, tomando en cuenta datos como seguimiento, tamaño de muestra, agente probiótico, características de los pacientes y resultados en relación con el estrés oxidativo, perfil lipídico e insulina.

En el resultado del perfil lipídico no se mostró diferencias en los niveles de colesterol total entre el grupo de probióticos y el placebo (DM= -6,32; IC del 95% [-13,16; 0,53], $p=0,07$), con resultados ($p=0,31$, $I^2=15\%$). En relación con el peso corporal tampoco mostraron diferencias entre los dos grupos (DM= 0,05; IC del 95% [- 0,23; 0,33], $p=0,73$), teniendo como resultados ($p=0,24$; $I^2=29\%$).

Se evidenció una reducción marginal en los rangos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los probióticos (MD= -6,60; IC del 95% [-13, 11; - 0,10], $p=0,05$), con resultados ($p=0,53$; $I^2=0\%$).

En pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica, la administración de suplementos con probióticos disminuyó los niveles de insulina sérica y la resistencia a la insulina, sin embargo, no tuvo efectos relevantes en la función renal, peso corporal y perfiles lipídicos, demostrando un beneficio sobre biomarcadores de estrés oxidativo.

Mai Sugahara et al (2021) hicieron una revisión sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad renal diabética, abarcando los avances de mecanismos moleculares y nuevos métodos terapéuticos que se encuentran en desarrollo para evitar la progresión de esta enfermedad.

En este estudio de carácter prospectivo de Reino Unido se mostró que en aquellos pacientes con diabetes tipo 2, luego de una mediana de 15 años de seguimiento, hubo un aumento de albuminuria en un 38% y el 28% desarrolló insuficiencia renal.

En varios estudios clínicos, como Collaborative (captopril), RENAAL (losartán) e IDNT (irbesartán), se manifestaron efectos beneficiosos de estos inhibidores del SRAA, disminuyendo el riesgo de un aumento de creatinina sérica, muerte o ESKD. A la vez, el estudio IRMA-2 evidenció una disminución de la tasa de progresión de albuminuria manifiesta con la administración de irbesartán.

María M. Adeva-Andany et al (2022) incluyeron en una revisión datos sobre la relación entre la resistencia a la insulina y manifestaciones clínicas de la enfermedad renal diabética. Mediante la base de datos de PubMed, hicieron búsquedas exhaustivas desde el inicio hasta enero de 2021, con terminología relacionada como “sensibilidad a la insulina”, “hiperfiltración glomerular”, “enfermedad renal” y “glucagón”. Añadiendo estudios en inglés y en relación con humanos.

Mediante esta revisión se manifestó que la prevalencia de la hiperfiltración glomerular entre pacientes con diabetes tipo 2 tiene una variación entre el 21% y el 45%. Dentro de estos pacientes, el 16% han señalado tasas de filtración glomerular superiores a 140 ml/min/1,73 m². En el caso de los

adolescentes con diabetes tipo 2, se ha reportado una prevalencia del 24% de hiperfiltración glomerular se mide a través la ecuación de Bouvet que combina que combina creatinina y cistina C. con estos estudios también se demostró que la resistencia a la insulina es un gran predictor de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2.

Marc Evans et al (2021) analizaron mediante una revisión de estudios retrospectivos algunos desafíos que presentan los pacientes con enfermedad renal crónica, sin incluir algún estudio actual con participantes humanos o animales.

En esta revisión se destaca un metaanálisis observacional, donde se analiza la prevalencia de la enfermedad renal crónica, demostrando que alrededor del 13,4% de la población mundial presenta esta enfermedad. Una gran parte, el 79%, estaba en etapas avanzadas (estadios 3 a 5); a pesar de esto, es probable que la proporción de pacientes con ERC temprana (estadios 1 o 2) sea mayor, por el motivo de que es una fase clínicamente silenciosa.

Respecto a la mortalidad, se evidenció un mayor riesgo y una gran asociación entre la ERC y la DM2 combinadas, esto fue demostrado en un estudio observacional basado en la base de datos (Third National Health and Nutrition Survey (NHANES) III). También se realizó una comparación con la tasa de mortalidad, reportando el 31,1% en pacientes que padecen ERC y diabetes y el 11,5% en pacientes que presentan solo diabetes.

Para la evaluación y el tratamiento de la ERC, KDIGO y el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE), han desarrollado normativas. Ambos coinciden con implementar métodos para

diagnosticar la enfermedad en etapas tempranas y de esa manera reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, evitar la progresión de la ERC y disminuir la incidencia de ESKD en estos pacientes. Al ser una enfermedad compleja, se incluye dentro del tratamiento medidas no farmacológicas, como dieta y ejercicio, e intervenciones farmacológicas, como antihipertensivos y antihiper glucémicos. También destacaron el uso de estatinas para los pacientes mayores a 50 años en etapas 1 y 2 de ERC temprana, y la combinación de estatinas y ezetimiba para pacientes en etapas avanzadas, estadio 3 a 5 de la enfermedad (TFGe $<60\text{ml/min por } 1,73\text{m}^2$).

4.2 REPORTAR SESGOS

La amenaza de sesgo en el presente trabajo se establece por la poca disponibilidad de estudios de cohortes, y en los estudios que incluyeron cohortes, estas eran muy pequeñas.

4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS

4.3.1 Resultados del Objetivo Específico 1

Dentro de los 10 estudios que se incluyeron en la siguiente revisión se identificaron algunos factores relacionados con el papel que tiene la insulina en el desarrollo de enfermedad renal.

Alrededor del 25-35% de los individuos con diabetes tipo 2 desarrollan nefropatía diabética.

Se evidenció una prevalencia de hiperfiltración del 50% en los pacientes recientemente diagnosticados con diabetes tipo 2. Además, la insulino resistencia fue asociada de forma independiente con la hiperfiltración

glomerular en un grupo de púberes con diabetes tipo 2, en el cual la insulino resistencia fue más grave y la hiperfiltración tuvo mayor prevalencia siendo la tasa de filtración glomerular estimada $> 137.5 \text{ ml/min/1,73m}$ en promedio. Por otro lado, la mejora de la sensibilidad a la insulina se asoció a una reducción del deterioro de la tasa de filtración glomerular en los pacientes con nefropatía diabética. Y las intervenciones en busca de mejorar la sensibilidad a la insulina podrían mostrar una reducción de la hiperfiltración glomerular.

Los pacientes con microalbuminuria en comparación con individuos con Tasa de Excreción de Albúmina Urinaria (UAER) normal tienen una menor sensibilidad a la insulina. Además, se demostró que la insulino resistencia precede a la microalbuminuria. Por ende, la microalbuminuria suele estar presente en pacientes que demuestren clínica de la resistencia a la insulina como el síndrome metabólico u otras manifestaciones. Por otro lado, también se mostró una mayor incidencia de proteinuria en estos pacientes con insulino resistencia.

En pacientes después de 15 años de seguimiento desde el diagnóstico de DM2, se observó que el 38% desarrollaron albuminuria y el 29% disfunción renal. De manera sorpresiva, del 61% de pacientes que desarrollaron insuficiencia renal, no presentaron albuminuria previa, y el 39% durante el transcurso del estudio nunca desarrolló albuminuria.

Además, se evidenció que algunos pacientes con enfermedad renal diabética (ERD) presentaron una tasa de filtración glomerular disminuida sin presencia de albuminuria, por lo cual se puede considerar a la resistencia a

la insulina como un componente crítico para el desarrollo temprano de la ERD a pesar de no detectarse albuminuria.

La tasa de filtración glomerular disminuyó de manera significativa en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal diabética, en el caso de los hombres se observó una disminución de la TFG del 43,24 ml/min/1,73m² y en las mujeres la reducción de la TFG fue del 40,40 ml/min/1,73m². Además, se observó que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad renal diabética la disminución de la TFG fue de 70,83 y 64,28 ml/min/1,73m² en hombres y mujeres respectivamente. Indicando un deterioro de la función renal más notable en los pacientes con enfermedad renal diabética en comparación con el grupo control y el mismo grupo de diabéticos tipo 2 sin enfermedad renal diabética.

Los niveles de HOMA-IR se observaron más altos en el 32,29% de los pacientes correspondientes a aquellos con DM2 y ND, de los cuales el 15,63% fueron hombres y el 16,67% mujeres con un HOMA-IR de 12,41 y 11,54 respectivamente. En el grupo con DM sin ND, el 15,63% correspondientes a hombres tuvieron un HOMA-IR de 11,74 y el 17,70% pertenecientes a las mujeres tuvieron un HOMA-IR de 10,32. Por otro lado, los grupos controles no mostraron resultados negativos.

Los valores de glucosa en sangre se notaron más elevados en el grupo de pacientes con DM2 con o sin ND en comparación con los grupos controles. El 15,63% perteneciente a los hombres tenían una glucosa media de 172,73 mg/dl mientras que el 16,67% que concierne al grupo de mujeres presento valores de 162,60 mg/dl. En el 33,33% de pacientes perteneciente al grupo con DM2 sin ND, los hombres tuvieron un valor medio de glucosa

de 168,60 mg/dl mientras que en las mujeres fue de 158,76 mg/dl. Por su parte, el grupo control tuvo valores de glucosa normales siendo del 90,86 mg/dl y 88,51 mg/dl en hombres y mujeres respectivamente.

Los niveles de insulina se encontraron elevados en los pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal diabética. El 15,63% que corresponde a los hombres presento una elevación de insulina de 29,06 uU/ml y el 16,67 perteneciente a las mujeres fue de 28,78 uU/ml. En los pacientes diabéticos tipo 2 sin enfermedad renal diabética, se observaron valores de insulina de 28,17 y 27,99 uU/ml en hombres y mujeres respectivamente.

4.3.2 Resultados del Objetivo Específico 2

La detección de enfermedad renal debe realizarse al menos una vez al año, a partir del momento del diagnóstico para los pacientes con diabetes tipo 2.

En los pacientes diabéticos tipo 2 se observó microalbuminuria de manera temprana. En pacientes recién diagnosticados, el incremento de albuminuria se evidenció entre el 30-61% de los pacientes con diabetes tipo 2. En adolescentes con diabetes tipo 2, la aparición de albuminuria se da en un 34% del grupo. Además, La prevalencia de proteinuria en pacientes con diabetes tipo 2 con una duración de la enfermedad inferior a un año oscila entre el 3,8% y el 37%.

Los pacientes con diabetes tipo 2 que mantenían una tasa de filtración glomerular (TGF) $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ al inicio tenían un mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal en comparación con los pacientes con

estimación de la TFG $>60\text{ml/min/1,73m}^2$. Se observó que una TFG baja sirve como valor predictivo para un futuro deterioro de la función renal.

Se evidenció que en pacientes que presentaban una disminución temprana de la función renal, una reducción de la TFG y aparición de proteinuria, presentan mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal. El progreso de esta enfermedad dependió en gran medida de la presencia de proteinuria. Por otro lado, el uso de coceptina se asoció con un decremento de la tasa de filtración glomerular en individuos con diabetes, por ende, sostiene la idea de que podría utilizarse como un biomarcador de la pérdida de la función renal en estos pacientes.

En pacientes con enfermedad renal diabética una TFG baja al inicio se convierte en un factor de riesgo para la pérdida futura de la función renal. Y sin importar el grado de reducción de la TFG se relacionaba de forma independiente con un mayor riesgo de enfermedad renal terminal en pacientes con DM2.

El uso de cistatina C sérica para la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) permitió detectar la relación entre la resistencia a la insulina y disminución de la función renal rápida, en contraste con la estimación mediante el uso de creatinina sérica. Se observó que pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal diabética los niveles de cistatina C fueron significativamente más elevados, los hombres tuvieron un valor medio de cistatina C de 1,36 mg/ml y en las mujeres fue de 1,28 mg/ml. En paciente diabéticos sin presencia de enfermedad renal diabética los niveles tuvieron una media de 1,12mg/ml en hombres y 1,01 mg/ml en mujeres.

La concentración sérica elevada del receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNFR1) junto con el TNFR2 se relacionó con un incremento en el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal en sujetos con diabetes tipo 2. También, se observó que la disminución de los niveles de proteína Klotho se relacionaban con el riesgo de progreso de la enfermedad renal diabética.

Estos resultados respaldan la hipótesis de que pueden ser marcadores críticos en la progresión de la enfermedad renal diabética.

Por otra parte, el péptido natriurético pro tipo B N-terminal empleado para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva aguda también se asoció con la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes.

La molécula-1 de lesión renal (KIM-1) está relacionada con una disminución significativamente más rápida de la tasa de filtración glomerular estimada. Asimismo, otro biomarcador que se vio asociado con un descenso rápido de la tasa de filtración glomerular estimada fue la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), los niveles de NGAL fueron considerablemente más altos en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal diabética en comparación los grupos controles e inclusive los individuos que tenían diabetes mellitus tipo 2 sin presencia de enfermedad renal diabética, los niveles altos se dieron como respuesta a un daño tubular renal. En hombres los niveles de este biomarcador tuvieron una media de 55,26 ng/ml y en mujeres una media de 77,42 ng/ml.

La biopsia renal no suele ser necesaria para el diagnóstico en casos típicos de enfermedad renal diabética. En contraste fue indicada en presencia de características atípicas que sugieren que no hay ERD como albuminuria rápidamente progresiva, disminución de la TFG, entre otros. Sin

embargo, se observó que entre el 6,5% y el 94% de las biopsias renales de pacientes con diabetes son de nefropatía diabética, entre el 3% y el 82,9% son de pacientes que no tienen nefropatía diabética, y entre el 4% y el 45,5% son de una combinación entre pacientes con o sin nefropatía diabética.

4.3.3 Resultados del Objetivo Específico 3

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), han demostrado una capacidad renoprotectora en beneficio de la reducción de la glucemia, presión arterial, albuminuria y reducción de la TFG en pacientes con DM2, de manera particular en pacientes en etapas moderadas a graves de ERD.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) como la duglatida evidenciaron una disminución en el progreso de macro albuminuria, con efectos moderados sobre la tasa de filtración glomerular.

Con el uso de inhibidores de SGLT-2 se observó una reducción del 34 al 37% de los criterios de valoración clínicos específicos renales. Además, el 33% mostró una reducción del riesgo diálisis, trasplantes o muerte por enfermedad renal, en el 35% se observó una disminución del riesgo de tener enfermedad renal terminal. Por último, se evidenció una reducción del riesgo de pérdida sustancial de la función renal y una disminución del riesgo de lesión renal aguda, con un 42% y 25% respectivamente. El beneficio de los inhibidores SGLT2 sobre los resultados fueron consistentes en todos los estudios.

Con el uso de la canagliflozina se evidenció un riesgo menor en la incidencia o empeoramiento de la nefropatía diabética del 30% en comparación con el grupo placebo. De manera similar, mediante el uso de Empaglifozina se demostró una reducción de la incidencia de nefropatía en un 39%, duplicación de la creatinina sérica en un 44%, la progresión a macroalbuminuria en un 38%, y el riesgo en la terapia de reemplazo renal en un 55%, en el grupo con ERD frente al grupo placebo. Además, se observó una reducción destacable del 39% en el riesgo relativo de resultados adversos con el uso de dapaglifozina demostrando que existen un beneficio en la prevención de la enfermedad renal crónica avanzada y mortalidad asociada. Demostrando que los inhibidores SGLT-2 presentaron una mayor capacidad renoprotectora que los agonistas del receptor GLP-1, la dipeptidil peptidasa 4 y el antagonista del receptor de endotelina en relación con el tratamiento de la ERD hasta la actualidad.

Los probióticos reportaron una reducción significativa de los niveles de malondialdehído (MDA), un marcador de daño oxidativo, frente al grupo control. En tres estudios realizados la disminución de los niveles de malondialdehído tuvieron una media de -0,1, -0,67 y -0,3 en comparación con los grupos en los que se utilizó placebo en los cuales los niveles del marcador de daño oxidativo se mantuvieron en 0,6, 0,1 y 1. Indicando que el uso de probióticos tiene un efecto a favor en la reducción del daño oxidativo.

Por otro lado, se vio una reducción significativa en los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) con el empleo de probióticos, en un estudio se reportó una reducción de los niveles de hs-CRP con una media de -1,9 en contraste con el grupo que utilizó placebo con una disminución del

-0,2. En el 66,66% correspondiente a los estudios restantes la disminución de la hs-CRP con el uso de probióticos también fue relevante con medias de -1,6 y -1,9 en comparación con el grupo control con medias de -0,2 y 0,25.

En el 16,66% de la población, se reportó una mejora de la capacidad antioxidante total media de 75,9 del grupo de probióticos frente al 16,66% del grupo control en el cual la media fue de 29,3. En el resto de estudios, se reportaron resultados similares. A manera general, la media combinada fue de 62,29 en relación al uso de probióticos contra el empleo del placebo demostrando que con los probióticos existe una mejora de la capacidad de defensa antioxidante al mejorar la capacidad antioxidante total.

En el 33,33% presentaron resultados similares. Al final la diferencia media combinada fue de 62,29 con un IC: 18,34 a 106,24), indicando que el uso de probióticos aumenta de manera significativa la (TAC), es decir, la capacidad de defensa antioxidante.

En relación con la evolución de la resistencia a la insulina, los estudios mostraron una mejoría significativa en el grupo que usó probióticos frente al grupo control. Se utilizó probióticos en el 50% de los pacientes en los cuales se notó una disminución de la resistencia a la insulina frente al otro 50% en el que se usó placebo. El análisis global de los estudios mostró una diferencia media combinada de -1,99 con un IC: -3,99, 0,01.

Dentro de los estudios que engloban la insulina como medida terapéutica, se buscó un enfoque alternativo para contrarrestar la resistencia de la misma. Se demostró que la administración pulsátil es más efectiva que la infusión constante para mejorar la señalización de insulina hepática y evitar su deterioro. Además, se demostró que la infusión periódica de hasta 3 UI de

insulina cada 4-8 minutos puede ajustarse según la respuesta individual del paciente a lo largo de 2 a 4 horas.

CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Dentro de los diez artículos que se incluyeron en esta revisión destaca la acción de la insulino resistencia como un factor para el desarrollo y el progreso de la enfermedad renal diabética. Gran parte de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desarrollan ERD, presentando también hiperfiltración, la cual puede estar relacionada con la insulino resistencia. Por ende, una mejora de la sensibilidad a la insulina podría disminuir la hiperfiltración glomerular de manera significativa.

Se presenta una menor sensibilidad a la insulina en aquellos pacientes con microalbuminuria, en relación con los que tienen tasas normales de excreción urinaria de albúmina. Se puede llegar a una microalbuminuria con la presencia de insulino resistencia, lo que indica que en aquellos pacientes con signos clínicos de resistencia a la insulina se encuentra microalbuminuria y presentan una mayor incidencia de proteinuria.

Se mostraron resultados en los cuales los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentaban insuficiencia renal y otros, albúmina en orina. De manera extraña, más de la mitad de pacientes que presentaban disfunción renal nunca desarrollaron albuminuria. Además, algunos sujetos con enfermedad renal diabética evidenciaron un filtrado glomerular disminuido sin albuminuria, lo que hace sospechar que la insulino resistencia juega un papel crítico en el desarrollo temprano de la enfermedad renal diabética incluso sin presencia de albúmina en orina.

En pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad renal diabética, se notó una disminución del filtrado glomerular en el género masculino, teniendo una reducción similar en el grupo de mujeres. En contraste, en los individuos con diabetes mellitus tipo 2 sin presencia de enfermedad renal crónica, hubo una disminución del filtrado glomerular en menor cantidad tanto el sexo masculino como en el femenino.

Para el diagnóstico de la ERD es esencial una detección periódica de la enfermedad, realizándola de manera adecuada anualmente a partir del diagnóstico en pacientes con DM2.

Uno de los métodos diagnósticos más usados se basa en medir los niveles de HOMA-IR, los cuales a través de este estudio se encontraron elevados en un grupo con DM2 sin ERD, asimismo los niveles de glucosa y de insulina.

Dentro de los factores predictivos para la progresión a enfermedad renal terminal se pudieron identificar un deterioro precoz de la función renal, disminución del FGe y proteinuria. En la disminución de TFG se relacionaron los niveles de copeptina, justificando su uso como biomarcador en la pérdida de función renal en pacientes con DM2.

Entro otros de los biomarcadores séricos importantes en pacientes con DM2 y ERD se encuentra la elevación de los niveles séricos de Cistatina C, mientras que la disminución de los niveles de proteína Klotho y el péptido natriurético N-terminal pro-B se asociaron con la progresión de la ERD.

Los métodos de tratamiento de la ERD incluyeron el uso de inhibidores de SGLT-2 y agonistas de los receptores de GLP-1, los cuales ofrecieron resultados reno protectores al disminuir los niveles de glucosa en sangre,

presión arterial, y albúmina en orina. Además, desacelera la pérdida de la tasa de filtración glomerular en los individuos diabéticos tipo 2, de manera particular en aquellos con enfermedad renal diabética.

Los inhibidores SGLT-2 como la canaglifozina y la empaglifozina minimizaron de manera significativa la incidencia y progresión de la enfermedad renal crónica.

El uso de probióticos fue asociado con beneficios potenciales en la disminución condiciones como el estrés oxidativo y la inflamación en los pacientes diabéticos tipo 2 acompañados con enfermedad renal diabética. Se mostró en particular una reducción de los valores de malondialdehído y proteína C reactiva de alta sensibilidad. Además, su uso también mejoró la capacidad antioxidante total, demostrando que es una medida eficaz en la disminución del daño oxidativo.

El uso de insulina pulsátil se ha mostrado más eficaz que la infusión de manera continua para prevenir el deterioro y mejorar la señalización hepática de la misma. La infusión de manera periódica de insulina, acomodada a la respuesta de cada paciente, mejoró el resultado del tratamiento. Al final, la detección temprana y el tratamiento a la insulino resistencia, en conjunto con estrategias terapéuticas específicas, se convierten en una herramienta para prevenir y enlentecer la progresión de la enfermedad renal diabética en los individuos con DM2. No obstante, se debe seguir investigando nuevos biomarcadores y estrategias terapéuticas para el beneficio de los pacientes.

CAPITULO 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

De acuerdo con los análisis y resultados obtenidos en esta revisión se comprobó que:

1. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, al estar asociados con la insulino resistencia tienen una mayor incidencia de desarrollar enfermedad renal diabética.
2. Se demostró que una mejora en la sensibilidad de la insulina se relacionó con el retraso del deterioro de la tasa de filtración glomerular en los pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal diabética.
3. En base a los artículos revisados, se pudo evidenciar que aquellos pacientes que presenten clínica de insulino resistencia manifestaron mayores episodios de microalbuminuria y proteinuria.
4. Se han utilizado varios biomarcadores que han sido esenciales para el diagnóstico de la enfermedad renal diabética, en el caso de la Cistatina C que detecta la relación entre la resistencia a la insulina y la disminución de la función renal, se notó una mayor elevación de este biomarcador en los pacientes con enfermedad renal diabética en comparación con los pacientes que solo padecen diabetes mellitus tipo 2.
5. Entre los estudios analizados se coincidió en el beneficio que brindan los inhibidores SGLT2 sobre los criterios clínicos renales, presentando una gran capacidad renoprotectora, incluso mayor que los agonistas GLP-1, la dipeptidil peptidasa 4 y el agonista del receptor de endotelina.

6.2. Recomendaciones

Una vez desarrollada esta investigación sobre la insulino resistencia y su influencia en la enfermedad renal en pacientes diabéticos tipo 2.

1. Implementar la educación del paciente diabético tipo 2 sobre los riesgos de la enfermedad renal diabética y los beneficios de la detección temprana y que de esta manera comprendan el papel crítico del control de la insulino resistencia y función renal.

2. Promover que se realicen estudios de cohorte que incluyan únicamente a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética.

3. Dedicar investigaciones dirigidas a descubrir nuevas modalidades del tratamiento y biomarcadores para la enfermedad renal diabética.

4. Realizar estudios que abarquen nuevas medidas terapéuticas que no han sido tan estudiadas como la resensibilización de la insulina mediante la infusión fisiológica de la misma.

5. Considerar la suplementación con probióticos dentro del plan de tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ya que han demostrado beneficios en la reducción del estrés oxidativo, la inflamación y ofreciendo efectos protectores renales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bibliografía

Adnan Jassim Mohammed Al-Fartosy, N. A. (Febrero de 2021). Clinical markers and some trace elements in patients with type-2 diabetic nephropathy: Impact of insulin resistance. *La Revista de Investigación Médica*, 68(1.2). doi:<https://doi.org/10.2152/jmi.68.76>

Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). (2019). Guías ALAD 2019 para el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*, 11. Obtenido de https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf

Brendon L Neuen, T. Y. (5 de Septiembre de 2019). SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lange Diabetes Endocrinology*. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6

Gabriela Mrgoth Uyaguari-Matute, A. A.-C. (04 de Enero de 2021). Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus II. *Revista Vive de Investigación en Salud*, 4(10). doi:<https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i10.79>

Giuseppe Penno, A. S. (15 de Marzo de 2021). Insulin resistance, diabetic kidney disease, and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *BMC Medicine* 19. doi:10.1186/s12916-021-01936-3

Hussain, S., Chand Jamali, M., Habib, A., Hussain, S., Akhtar, M., & Kalam Najmi, A. (2021). Diabetic kidney disease: An overview of prevalence, risk factors, and biomarkers. *ELSEVIER*, 2-6. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.05.016>

Lozano, E. S. (29 de Junio de 2022). Resistencia a la Insulina: Revisión de literatura. *Revista Médica Hondureña*, 90(1). doi:10.5377/rmh.v90i1.13824

Mai Sugahara, W. L. (7 de Febrero de 2021). Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology*, 26(6). doi:10.1111/nep.13860

Marc Evans, R. D. (5 de Noviembre de 2021). A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. doi:10.1007/s12325-021-01927-z

María M. Adeva-Andany, C. F.-F.-C.-R.-C. (2022). Insulin Resistance is Associated with Clinical Manifestations of Diabetic Kidney Disease

(Glomerular Hyperfiltration, Albuminuria, and Kidney Function Decline).
doi:10.2174/1573399818666211117122604

Mc Grath, K., & Edi, R. (2019). Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *American Family Physician Journal* , 751-759. Obtenido de <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0615/p751.html>

McGrath, K., & Edi, R. (15 de 05 de 2019). Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *American Family Physician*, 751-759. Obtenido de <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0615/p751.html>

Rajiv Agarwal, S. D. (6 de Diciembre de 2020). Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrology Dialysis Transplantation*.
doi:10.1093/ndt/gfaa294

Santwana Padhi, A. K. (November de 2020). Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>

Shubrook, J., Neumiller, J., & Eugene, W. (2022). Management of chronic kidney disease in type 2 diabetes: screening, diagnosis and treatment goals, and recommendations. *Postgraduate Medicine*, 376-387.
doi:<https://doi.org/10.1080/00325481.2021.2009726>

Sugahara, M., Will Pak, W., Tanaka, T., W. Tang, S., & Nangaku, M. (04 de 02 de 2021). Actualización en diagnóstico, fisiopatología y manejo de la enfermedad renal diabética. *Nephrology*, 491-500.
doi:<https://doi.org/10.1111/nep.13860>

Tuttle, K., Agarwal, R., Alpers, C., Bakris, G., Brosius, F., Kolkhof, P., & Uribarri, J. (2022). Mecanismos moleculares y dianas terapéuticas para la enfermedad renal diabética. *Elsevier* , 248-260.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.012>

Unai Galicia-Garcia, A. B.-V.-S. (30 de August de 2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*.
doi:<https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Unai Galicia-Garcia, A. B.-V.-S. (30 de Agosto de 2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*.
doi:10.3390/ijms21176275

Vallejo Rocha, G. N. (2020). Estudio piloto para evaluar la utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación para el diagnóstico de resistencia a la insulina en pacientes Prediabéticos. *Universidad de Cartagena*. doi:10.57799/11227/10042

Vergara , A., Martinez , A., Gorriz, J., Alvaro, F., Navarro, J., & Soler , M. (2022). Enfermedad Renal Diabética: Albuminuria y Progresión. *Nefrología al*

dia. Obtenido de <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-diabetica-albuminuria-progresion-292>

Villena Pachecho, A. (2022). *Factores de riesgo de Nefropatía Diabetica*. Obtenido de Scielo : http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172021000400283&script=sci_arttext

Xiaoju, M., Jingru, M., Tian, L., Zhongzhu, Y., Tingting, H., Qiuyan, L., & Tao, S. (2023). Advances in oxidative stress in pathogenesis of diabetic kidney disease and efficacy of TCM intervention. *Taylor & Francis Online*. doi:<https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2146512>

Yossef Hassan AbdelQadir, A. H. (23 de Junio de 2020). Efficacy of probiotic supplementation in patients with diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrición Clínica y Metabolismo*. doi:[10.1016/j.clnesp.2020.06.019](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.06.019)

Young Jung, & Hyun Yoo. (2022). Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes & Metabolism Journal*, 181-197. doi:<https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0329>

Young Jung, C., & Hyun Yoo, T. (2022). Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes & Metabolism Journal*, 181-197. doi:<https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0329>