



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA**

**Niveles de cadmio en orina y su asociación con daño renal temprano en
pacientes con diabetes mellitus 2.**

TESIS

que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Doctor en Ciencias de la Salud

Presenta:

Med. Esp. Ernesto Francisco Sabath Silva

DIRIGIDO POR:

Doctor en Ciencias Hebert Luis Hernández Montiel

Querétaro, Qro. Noviembre de 2011

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE MEDICINA

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

**Niveles de cadmio en orina y su asociación con daño renal temprano en
pacientes con diabetes mellitus 2.**

TESIS

**que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Doctor en Ciencias de la Salud**

Presenta:

Ernesto Francisco Sabath Silva

DIRIGIDO POR:

Doctor en Ciencias Hebert Luis Hernández Montiel

SINODALES

Dr. Hebert Luis Hernández Montiel


PRESIDENTE

Dr. Pablo Garcia-Solis


SECRETARIO

Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio


VOCAL

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

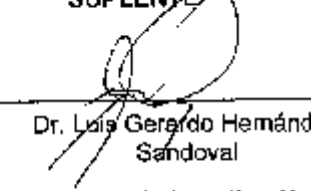

SUPLENTE

Dr. María Elena Villagrán Herrera


SUPLENTE


Med. Esp. Enrique López
Arvizu

Director de la Facultad de
Medicina


Dr. Luis Gerardo Hernández
Sandoval

Director de Investigación y
Posgrado

Centro Universitario
Noviembre, 2011
Querétaro, Oro.

RESUMEN

El cadmio (Cd) es uno de los metales pesados más abundantes en la naturaleza y la exposición prolongada a concentraciones elevadas de Cd se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar cáncer, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Hay pocos estudios acerca de la asociación de niveles de Cd y sus efectos en la tasa de filtración glomerular (TFG), daño glomerular y daño tubular. El objetivo del presente estudio fue analizar la asociación entre la concentración urinaria de Cd y los niveles en orina de α 1-microglobulina como marcador de daño tubular renal temprano. **MATERIAL Y METODOS:** Estudio comparativo, prospectivo, transversal realizado en 6 comunidades cercanas a la ciudad de Querétaro (México). Los criterios de inclusión fueron personas sin antecedentes de enfermedad renal, infección de vías urinarias, embarazo o exposición industrial al Cd. Se realizó un cuestionario acerca de factores de riesgo de exposición al Cd, mediciones antropométricas y de presión arterial, se tomó una muestra de sangre venosa así como una muestra de orina al azar para el análisis de albúmina, α 1-microglobulina y Cd. **RESULTADOS:** Se incluyeron a 185 personas, de las cuales 95 con DM-2. La edad promedio de la población fue de 40.8 ± 12.9 años de edad en el grupo sin DM-2 y de 52.2 ± 12.2 en el grupo con DM-2. La media de la concentración urinaria de Cd fue de 0.37 y de 0.46 $\mu\text{g}/\text{grCr}$ en ambos grupos respectivamente. No hubo diferencia entre ambos grupos en relación al porcentaje de personas del género masculino ni tampoco en relación al tabaquismo. El índice de masa corporal fue significativamente mayor en la población con DM-2 (27.6 ± 4.9 vs 29.9 ± 5.4 $p=0.003$). En población aparentemente sana, la concentración urinaria de Cd fue el factor más fuertemente asociado con la presencia de albuminuria, mientras que en la población con DM-2 los niveles de Cd estuvieron asociados a una menor TFG. No encontramos asociación entre los niveles de Cd y los niveles urinarios de α 1-microglobulina. **CONCLUSIONES:** En el presente estudio no encontramos asociación entre los niveles de Cd y los niveles urinarios de α 1-microglobulina; sin embargo en población sana se asoció con albuminuria y en población con DM-2 con menor TFG.

Palabras Clave: Cadmio, nefropatía diabética, α 1-microglobulina

SUMMARY

Cadmium (Cd) is one of the most ubiquitous elements in nature, and a prolonged exposure has been associated with an increase in the risk of cancer, diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular disease. There are few studies addressing the effects of Cd on glomerular filtration rate (GFR), and glomerular and tubular injury. The aim of this study was to analyze the association between urinary Cd levels and α 1-microglobuline as marker of early tubular injury. **MATERIAL AND METHODS:** This is a cross-sectional, prospective, and comparative study done in 6 communities localized close to Queretaro City. Subjects with no antecedents of renal disease, pregnancy, urinary tract infection or industrial exposition to Cd were included. A questionnaire about risk factors for cadmium exposure was done, blood was taken for biochemical analysis and a spot urine sample was collected for albumin, α 1-microglobulin, and Cd measurements. **RESULTS:** A total of 185 adult persons were included, 95 with type 2 diabetes. The mean age was 40.8 ± 12.9 yrs in the group without diabetes and 52.2 ± 12.2 in those with diabetes. There was no difference in both groups in percentage of male population and smokers. The media for urinary Cd levels was 0.37 and 0.46 $\mu\text{g}/\text{grCr}$ in both groups. The body mass index was significantly higher in the population with diabetes (27.6 ± 4.9 vs 29.9 ± 5.4 $p=0.003$). In the non-diabetic population, cadmium levels was the most important factor associated with albuminuria whereas than in the diabetic population Cd levels were associated with a slight decrease in the GFR. There was no association between markers of tubular injury with urinary Cd levels. **CONCLUSIONS:** In the present study we did not find any association between Cd urinary levels and urinary levels of α 1-microglobulin; however, in non-diabetic population Cd was associated with albuminuria and in diabetics with a slight decrease in the GFR.

Key Words: Cadmium, diabetic nephropathy, α 1-microglobuline

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo del Departamento de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Los recursos materiales y económicos necesarios para realizar esta investigación fueron financiados por el Fondo Mixto del Gobierno del Estado de Querétaro-CONACYT (FOMIX) con número clave **QRO-2009-C01-118970**

DEDICATORIAS

A Dios

Porque todo trabajo debe de estar dedicado a El

A mis Padres

Porque todo lo que soy es “culpa” de ellos

A Ludy

Por ser una compañera inseparable en esta aventura de la vida

A Liz.

Por todo lo que representa en nuestra vida

AGRADECIMIENTOS

A las estudiantes de Licenciatura de la Facultad de Medicina Itzel y Diana porque sin su invaluable ayuda no hubiera sido posible llevar a buen término este proyecto.

Al. Dr. Alberto Vázquez-Mellado por su apoyo en los estudios de albuminuria

A la Dra. María Elena por su apoyo en los estudios de laboratorio.

Al. Sr. Gustavo por hacer más fácil la vida en el laboratorio

ÍNDICE GENERAL

I.	INTRUDUCCION	1
II.	REVISION DE LA LITERATURA	2
	1. Enfermedad Renal Crónica: Definición y Epidemiología	2
	2. Diabetes Mellitus-2: Definición y Prevalencia	3
	3. Nefropatía Diabética	4
	4. Nefrotoxicidad por Metales Pesados: Epidemiología, Fisiopatología y Diagnóstico	6
III.	METODOLOGIA	10
	1. Diseño y Sujetos de Estudio	10
	2. Registro de datos personales y variables antropométricas	11
	3. Determinación de variables de laboratorio y medición de α 1-microglobulina y cadmio	11
	4. Consideraciones Éticas	12
	5. Análisis Estadístico	13
IV.	RESULTADOS	14
	1. Características Demográficas y de Laboratorio de la Población	14
	2. Niveles de Cadmio y Marcadores de Daño Renal	16
V.	DISCUSION	18
VI.	CONCLUSIONES	21
VII.	LITERATURA CITADA	22

INDICE DE TABLAS

Tabla1. Niveles de cadmio en la población de acuerdo a las comunidades de residencia.	14
Tabla 2. Características generales de la población general comparando los grupos con y sin DM-2.	15

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relación en población no diabética entre los niveles urinarios de cadmio y albuminuria.	16
Figura 2. Asociación en población no diabética entre los niveles urinarios de Cd y la excreción urinaria de α 1-microglobulina.	17
Figura 3. Asociación en población con DM-2 entre los niveles urinarios de Cd y la excreción urinaria de α 1-microglobulina.	17

I. INTRODUCCION

En México, la insuficiencia renal crónica (IRC) representa una de las principales causas de morbi-mortalidad en la población adulta mayor de 40 años, además de representar un elevado costo social y económico para el país. La DM-2 (Diabetes Mellitus-2) y la HAS (Hipertensión Arterial Sistémica) son la principal causa de insuficiencia renal crónica en personas mayores de 45 años mientras que en personas menores de 40 años la etiología es desconocida en un alto porcentaje.

Otros factores de riesgo tradicionalmente descritos involucrados en la génesis de la IRC son la obesidad, el bajo peso al nacer y la desnutrición infantil. Recientemente ha cobrado importancia el impacto que factores ambientales puedan tener en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal.

Los agentes ambientales relacionados con mayor frecuencia con el deterioro y progresión de la enfermedad renal son el tabaquismo, plomo (Pb), cadmio (Cd), arsénico (As) así como exposición a partículas ambientales con un diámetro menor a 2.5µm de diámetro. Los mecanismos por los cuales estos agentes causan nefrotoxicidad no se han entendido completamente.

En México, existen zonas que tradicionalmente se encuentran niveles elevados de estos contaminantes como son la región de la Laguna (Coahuila), Zacatecas, San Luis Potosí e Hidalgo. La emisión industrial y mayor exposición ambiental al Cd se incremento de manera considerable en los últimos 50 años. La vida media biológica de este metal es muy larga – mayor de 20 años, y la exposición prolongada se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar neoplasias, enfermedad pulmonar crónica, aterosclerosis, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal y mayor mortalidad en la población adulta.

En el municipio de Querétaro existe evidencia que la exposición al Cd es elevada, aunque hasta el momento se desconocen los efectos que esta exposición pueda tener sobre la salud, de tal forma que es objetivo del presente estudio identificar la relación entre los niveles urinarios de cadmio y la excreción urinaria de α 1-microglobulina como marcador de daño renal temprano en pacientes con y sin DM-2 del municipio de Querétaro. Los resultados obtenidos del presente trabajo nos permitirán comenzar a establecer medidas preventivas en la población afectada.

II. REVISION DE LA LITERATURA

1. Enfermedad Renal Crónica: Definición y Epidemiología

La enfermedad renal crónica (ERC) es un grave problema de salud pública en el mundo, la cual representa un enorme costo social y económico para la sociedad, además de que a pesar de los avances en el cuidado de esta enfermedad la morbi-mortalidad asociada a este problema continua siendo muy elevada (Correa-Rotter et al., 2005)(Cusumano et al., 2008).

La definición más aceptada de ERC es la propuesta por la National Kidney Foundation (NFK), la cual define ERC como la “presencia de marcadores de daño renal por un periodo mayor a tres meses; daño renal es definido como la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), lo cual incluye anomalías en los componentes de la sangre, orina o imagen”. Otra definición comúnmente aceptada define a la ERC como “la presencia de TFG menor a 60 ml/min independientemente de la presencia de otras anomalías como proteinuria o hematuria” (Madero y Sarnak, 2011).

Así mismo, la NFK ha establecido una clasificación con los diferentes estadios de la enfermedad (Levey y Coresh, 2011):

- Estadio I se define como la presencia de TFG normal (> a 90 ml/min) y albuminuria persistente.
- Estadio 2 es una TFG entre 60-89 ml/min y albuminuria persistente.
- Estadio 3 es una TFG entre 30-59 ml/min.
- Estadio 4 es una TFG entre 15-29 ml/min.
- Estadio 5 es una TFG menor a 15 ml/min.

La prevalencia de ERC ha sido estimada en los Estados Unidos basado en diferentes marcadores de daño renal. Coresh et al. en una muestra representativa de 15,625 adultos mayores de 20 años del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) encontró una prevalencia de ERC de 14.2% (Coresh et al., 2003). Utilizando la misma base del NHANES III, Wrone et al. (2003) encontró una prevalencia de microalbuminuria de 8.8%. En otros países como Italia la prevalencia estimada de ERC es de 13.2% (De Nicola et al., 2011), Islandia 8.5% (Viktorsdottir et

al., 2005), Taiwan 7% (Hwang et al., 2010) y Noruega 10.5% (Munkhaugen et al., 2009).

En México, la información acerca de la prevalencia de ERC es escasa. Amato et al. en un estudio transversal con 3,564 sujetos mayores de 18 años encontró una prevalencia de personas con TFG menor a 60 ml/min de 8.5%, los principales factores asociados a una disminución de la TFG fueron tabaquismo, alcoholismo, edad mayor a 65 años y pobreza. Se encontró proteinuria en 8% de la población con TFG mayor a 60 ml/min (Amato et al., 2005).

Otros factores de riesgo tradicionalmente descritos involucrados en la génesis de la IRC son la obesidad (Serra et al., 2008), el bajo peso al nacer y la desnutrición infantil (Vikse et al., 2008). Recientemente ha cobrado importancia el impacto que factores ambientales puedan tener en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal.

2. Diabetes Mellitus-2: Definición y Prevalencia

La DM-2 es una enfermedad crónica caracterizada por alteraciones en el metabolismo de glucosa y en la síntesis y secreción de insulina. La DM-2 representa un problema de salud pública nacional cuya prevalencia se ha incrementado de manera constante en los últimos 20 años. En el estado de Querétaro, en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1994 se encontró una prevalencia de 4.6% en población mayor a los 20 años (Phillips et al., 1994) y en 2006 la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT 2006) mostró que el 7% de la población mayor de 20 años tiene DM-2 (Villalpando et al., 2010).

El diagnóstico de DM-2 se realiza en base a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud en base a los niveles de glucosa en ayuno (≥ 126 mg/dl) y las dos horas posterior a una carga de 75 gr de glucosa (glucosa ≥ 200 mg/dl). Otro criterio diagnóstico agregado de manera reciente es la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c) con un valor mayor a 6.5% (American Diabetes Association, 2011).

En México, la edad de diagnóstico de DM-2 se realiza cada vez en edades más tempranas, lo cual representa un mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas asociadas a esta enfermedad debido a una exposición a la hiperglucemia durante

periodos más prolongados (Jiménez-Corona et al., 2010). Pavkov et al. en una población de indios Pima con DM-2 mostraron que el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica (IRC) y de mortalidad es mayor en aquellos sujetos con inicio antes de los 30 años de la DM-2 (Pavkov et al., 2006).

Los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de DM-2 son la obesidad y la inactividad física. La American Diabetes Association (ADA) considera que toda persona con sobrepeso (índice de masa corporal ≥ 25) y que tiene uno o más factores de riesgo adicionales deberá realizarse medición de glucosa. Los factores de riesgo asociados descritos por la ADA son familiar de primer grado con DM-2, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, acantosis nigricans, etnicidad latina, gestación con bebé con peso ≥ 4 kg, colesterol HDL ≤ 35 mg/dl, triglicéridos ≥ 250 mg/dl, síndrome de ovarios poliquísticos y HbA1c $\geq 5.7\%$ (American Diabetes Association, 2011).

La prevalencia de factores de riesgo para desarrollar DM-2 se ha incrementado en la población iniciando desde la adolescencia como lo demostraron Halley-Castillo et al. al estudiar 1366 adolescentes mexicanos de los cuales 31% fueron obesos y el 19% reunía todos los criterios de síndrome metabólico (Halley-Castillo et al., 2006).

Además de los factores anteriormente descritos, contaminantes ambientales tienen un papel importante en la génesis de la DM-2. Metales como el arsénico, cadmio y mercurio afectan la síntesis y secreción de insulina (Lee et al., 2006)(Coronado-González et al., 2007)(Navas-Acien et al., 2008)

El control glucémico es fundamental en el tratamiento del paciente con diabetes ya que estudios prospectivos realizados en población con DM-2 han demostrado que un control glucémico adecuado disminuye la presencia de complicaciones crónicas asociadas a esta enfermedad (Stratton et al., 2000). Las principales complicaciones crónicas asociadas a la diabetes son la afección al riñón, sistema nervioso, retina y sistema cardiovascular (Stumvoll et al., 2005).

3. Nefropatía Diabética

La nefropatía es una de las complicaciones crónicas más frecuentes ocasionadas por la DM-2 y es la principal causa de insuficiencia renal crónica en

México y el mundo ya que el 20-40% de los pacientes con DM-2 la desarrollan (De Boer et al., 2011).

Son pocos los datos epidemiológicos que contamos en México para valorar la prevalencia de nefropatía diabética (ND) pero hay información que sugiere que ésta debe ser mayor a la reportada en otros países.

Cueto-Manzano et al. en una población de 756 pacientes con DM-2 reportaron que alrededor del 70% de ellos presentaba ND (40% con microalbuminuria y el 29% con macroalbuminuria o disminución de la función renal); la edad, duración de la DM-2 y la presencia de complicaciones crónicas asociadas como retinopatía y enfermedad cardiovascular fueron los principales factores predictivos del desarrollo de nefropatía (Cueto-Manzano et al., 2005).

La hiperglucemia, hipertensión arterial, hiperfiltración glomerular, disminución en el número de nefronas, proteinuria, activación del sistema renina-angiotensina y factores genéticos todavía mal identificados son los mecanismos principales relacionados con la aparición de ND; el desarrollo de ésta es progresivo y se distinguen 4 etapas principales: hiperfiltración, microalbuminuria, proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular (Hall, 2006)

La etapa más temprana de diagnóstico de la ND es la de microalbuminuria, la detección y tratamiento en esta etapa permite retrasar en mayor medida la progresión del daño renal. Las medidas de nefroprotección mayormente descritas son el adecuado control glucémico con niveles de HbA1c menores a 7%, buen control de la presión arterial (menor a 130/80 mmHg), uso de medicamentos antagonistas del sistema renina-angiotensina y control intensivo de la dislipidemia (American Diabetes Association, 2011).

En México hay una clara necesidad de implementar estrategias diagnósticas y terapéuticas para reducir el desarrollo de DM-2 y sus complicaciones y prevenir la progresión del daño renal; ya que el número de pacientes que ingresan a un programa de terapia sustitutiva (diálisis), la mayoría de ellos pacientes con DM-2, se ha incrementado de 126/millón de habitantes en 1992 a 452/millón de habitantes en el año 2000 y de continuar con esta tendencia el coste social y económico va a ser de difícil

sostenimiento por parte del sector salud, sin embargo, el porcentaje de pacientes que logra obtener las metas de control metabólico es bajo.

En un estudio realizado en la ciudad de Guadalajara en centros de medicina familiar únicamente el 13% de los pacientes con DM-2 cumplía con las metas establecidas para el control de la glucosa (Martínez-Ramírez et al., 2008).

4. Nefrotoxicidad por Metales Pesados: Epidemiología, Fisiopatología y Diagnóstico

Los agentes ambientales relacionados con mayor frecuencia con el deterioro y progresión de la enfermedad renal son el tabaquismo (Orth et al., 2005)(Orth y Hallan, 2008), plomo (Lin-Tan et al., 2007), cadmio (Jarup et al., 2000), arsénico (Hsueh et al. 2009) y la exposición a partículas ambientales con un diámetro menor a 2.5µm de diámetro (Brook et al. 2010). Los mecanismos por los cuales estos agentes causan nefrotoxicidad no son entendidos completamente.

El cadmio es uno de los metales pesados más comúnmente encontrados en el medio ambiente, es un compuesto con una vida media larga mayor a 10 años lo cual condiciona su acumulación progresiva en suelos.

Los seres humanos nos encontramos expuestos a una pequeña pero continua concentración ambiental de cadmio, lo cual lleva a la acumulación gradual de esta sustancia en hígado, órganos de la reproducción, páncreas, hueso y sobre todo riñón; esta acumulación es gradual y va incrementándose con la edad debido a la larga vida media (mayor a 20 años) de este metal. En México, existen zonas con niveles sumamente elevados de estos contaminantes como son la región de la Laguna (Coahuila), Zacatecas, San Luis Potosí e Hidalgo (Ongley et al., 2007)(Rosado et al., 2007). Existe evidencia de que en el municipio de Querétaro la exposición al Cd también es elevada (Trejo-Acevedo et al., 2009).

La emisión industrial y mayor exposición ambiental al Cd se incremento de manera considerable en los últimos 50 años (Tucker, 2008). La exposición prolongada a este metal se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar neoplasias (Luo et al., 2011), enfermedad pulmonar crónica (Mutti et al., 2006), aterosclerosis (Abu Hayyeh et al., 2001), hipertensión arterial (Téllez-Plaza et al., 2008), diabetes mellitus

(Longnecker and Daniels, 2001), enfermedad renal (Hotz et al., 1999) y mayor mortalidad en la población adulta (Menke et al., 2009).

La exposición ambiental al cadmio ocurre principalmente a través del humo de tabaco, el agua y alimentos como vegetales, cereales y moluscos (Tucker, 2008). La disminución en la ingesta de hierro y zinc favorece una mayor absorción intestinal del cadmio y por lo tanto las deficiencias nutricionales de estos compuestos son factores de riesgo que incrementan la toxicidad por cadmio (Turgut et al., 2007).

El Cd se puede absorber por vía intestinal y respiratoria por medio del transportador DMT-1 (divalent metal transporter-1), una vez en la circulación el Cd se une a la albumina y es transportado al hígado en donde forma pequeños complejos uniéndose al glutatión (GSH) y principalmente a la metalotioneína-1 (MT1). El complejo Cd-MT1 es secretado en la bilis y posteriormente reabsorbido a la sangre por medio de la circulación entero-hepática.

El Cd-MT1 es un complejo de bajo peso molecular (< 7 kD) que es fácilmente filtrado a través del glomérulo para posteriormente ser reabsorbido en su totalidad en el segmento S1 del túbulo proximal (TP) por medio de las proteínas transportadoras DMT-1, megalina y cubilina.

En las células del TP el Cd se disocia del complejo Cd-MT1 y es liberado de los endosomas en forma de Cd libre (Abouhamed et al., 2007). El Cd libre es la causa de la nefrotoxicidad asociada a este metal ya que incrementa la producción de radicales libres, interfiere con las actividades enzimáticas del complejo calcio/calmodulina, estimula la actividad de las MAPKinasas e induce apoptosis (Klassen et al., 2004)(Hirano et al., 2005).

En mujeres con mayores concentraciones de Cd se ha reportado mayor frecuencia de niños con bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y abortos espontáneos; así mismo estos niños tienen mayor riesgo de daño renal e hipertensión en la edad adulta; el Cd también se secreta en la leche materna. Estudios llevados a cabo en ratas han demostrado que la absorción intestinal de cadmio se incrementa durante el embarazo (Henson and Chedrese, 2004)(Jacquillet et al., 2007).

El cadmio es también un agente tóxico para las células β del páncreas y disminuye la captación periférica de glucosa lo cual puede ser causa de la mayor

prevalencia de DM-2 en población con exposición ambiental a este metal tal como lo demuestran Schwartz et al. en una población de 8722 adultos mayores de 40 años participantes del NHANES III en los cuales aquellas personas con mayor excreción urinaria de cadmio tuvieron con mayor frecuencia niveles elevados de glucosa en ayuno y DM-2 (Schwartz et al., 2003).

La medición de cadmio en sangre refleja una exposición aguda mientras que el cadmio urinario refleja la concentración renal de este compuesto y es considerado el biomarcador de elección para valorar exposición crónica. La excreción considerada normal de cadmio es de 0.26 mg/mg de creatinina y en la mayoría de los países con adecuado control ambiental de este metal la excreción urinaria oscila entre 0.1 – 0.6 mg/mg de creatinina (Tucker, 2009).

Varios estudios han demostrado la asociación del cadmio con daño renal y diversos estudios prospectivos han demostrado que el desarrollo de proteinuria representa un factor de riesgo para presentar insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular.

Jarup et al. en una población de 1021 personas sin exposición laboral al cadmio encontraron una prevalencia de proteinuria tubular (α 1-microglobulina) del 50% en aquellas personas con niveles elevados altos de cadmio en orina. Además, el riesgo de proteinuria tubular aumentaba aun en aquellas personas con excreción urinaria de cadmio en límites normales altos. El mismo estudio muestra que el cadmio tiene un efecto adverso sobre el metabolismo mineral y favorece el desarrollo de osteoporosis (Jarup, et al., 2000).

Noonan et al. demostraron la misma relación entre niveles urinarios normales altos de cadmio y presencia de marcadores de daño tubular en orina (Noonan et al., 2002). Hotz y cols. encontraron que aquellas personas con daño renal incipiente presentan mayor susceptibilidad al efecto nefrotóxico inducido por cadmio (Hotz et al., 1999).

Nordberg et al. en un estudio transversal de 229 pacientes con DM-2 mostraron que aquellos que tenían mayor excreción urinaria de cadmio presentaban mayor excreción urinaria de marcadores de lesión tubular y albuminuria (Nordberg et al., 2006). Un dato de interés son los efectos del humo de tabaco (una de las más

importantes fuentes ambientales de cadmio) sobre la DM-2 y la progresión del daño renal crónico. Wannamethee et al. en un estudio prospectivo de 7735 hombres encontraron que el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para la DM-2, de la misma forma múltiples estudios han demostrado que el tabaquismo incrementa la progresión de daño renal en todos los estadios de nefropatía diabética en pacientes con DM1 y DM-2 ya que se ha demostrado que incrementa la aparición de microalbuminuria, acelera la progresión de micro a macroalbuminuria y acelera la progresión a insuficiencia renal crónica (Wannamethee et al., 2001).

Orth et al. en 185 pacientes con DM-2 demostraron que el tabaquismo aceleraba la progresión de daño renal de manera independiente al grado de proteinuria (Orth et al., 2008) y El Safty et al. demostraron que el humo de tabaco afectaba de manera predominante el tubulointersticio renal en población con nefropatía diabética (El Safty et al., 2003).

En población infantil el cadmio tiene los mismos efectos nocivos sobre la función renal que en población adulta (Jarup et al., 2009).

El daño tubular asociado a este compuesto es valorado con la medición en orina de proteínas de bajo peso molecular tales como β 2-microglobulina, α 1-microglobulina, proteína transportadora de retinol y la enzima NAG (N-acetil- β -D glucosaminidasa). Estas son proteínas filtradas libremente por el glomérulo y reabsorbidas por el túbulo proximal (Bernard, 2008). La DM-2, enfermedades tiroideas y la edad no afectan la excreción urinaria de estas sustancias.

En México existen muy pocos estudios que han evaluado las concentraciones ambientales de cadmio, sin embargo los pocos estudios realizados demuestran que la exposición a este metal es elevada y que los niveles encontrados en diferentes poblaciones son mayores a los reportados en otros países.

La prevención es el factor más importante para manejar la exposición a este metal. No existe ningún tratamiento efectivo para manejo de esta toxicidad. Deberá vigilarse las fuentes alimenticias y humo de tabaco como las fuentes más importantes de cadmio, así como las deficiencias nutricionales que incrementan la toxicidad.

III. METODOLOGIA

1. Diseño y sujetos de estudio

Es un estudio transversal, comparativo, prolectivo, de correlación, realizado en población mayor de 20 años con y sin diagnóstico de DM-2, sin antecedentes de deterioro de la función renal así como residencia en la ciudad de Querétaro y municipios conurbados (El Marqués, Corregidora) en los últimos 5 años.

El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo a la diferencia de niveles de proteínas urinarias y niveles de cadmio, con un poder de 0.9 y una significancia de 0.01 nos indica un número total de 95 personas por cada grupo para este diseño de estudio.

Los criterios de inclusión fueron personas con y sin diagnóstico de DM-2, mayores de 20 años, sin antecedentes de enfermedad renal, sin exposición laboral al cadmio, sin tratamiento con insulina y más de 5 años de residencia en la ciudad de Querétaro y municipios conurbados (El Marqués, Corregidora).

Se excluyeron las personas con infección de vías urinarias, diagnóstico previo de enfermedad renal no asociada con la diabetes, presencia de complicaciones crónicas asociadas a la DM-2, hipertensión arterial descontrolada y mujeres embarazadas.

2. Registro de datos personales y variables antropométricas

El estudio se realizó en 6 comunidades de los municipios de Querétaro, El Marquez y Villa Corregidora, la elección de estas comunidades se basó en su cercanía a centros industriales. Se realizó un muestreo probabilístico para reclutar a la población de estudio, durante el mismo se contó con el apoyo de las clínicas de salud de la Secretaria de Salud del Estado de Querétaro en las localidades de Sanfandila, Miranda, Santa Rosa Jáuregui y San José el Alto, así como las clínicas universitarias de salud de las localidades de Santa Bárbara y Santa Rosa Jáuregui.

Previa firma del consentimiento informado se recolectaron los datos clínicos mediante interrogatorio relacionados con antecedentes familiares, personales y conductas de exposición a tóxicos ambientales. En personas con DM-2 se obtuvo información acerca de su enfermedad como tiempo de evolución, tratamiento, complicaciones.

Las mediciones antropométricas que se realizaron fueron la toma de peso y talla, medición de perímetro abdominal, cintura y cadera. La medición de presión arterial se realizó con el paciente sentado, al menos con 5 minutos de descanso mediante la técnica estándar (Anexo 1).

3. Determinación de variables de laboratorio y medición de α 1-microglobulina y cadmio

Las muestras sanguíneas se obtuvieron por punción de una vena periférica de acuerdo a la técnica estándar en dos tubos vacutainer, uno con heparina y otro con EDTA (ácido etilen-diamino-tetra-acético) como anticoagulante. Los tubos con sangre fueron centrifugados a 3000 rpm por 10 minutos para la separación del plasma. El plasma fue transferido con pipetas Pasteur a tubos de vidrio para su almacenamiento a -80 grados hasta su análisis correspondiente. La glucosa, creatinina, urea, ácido úrico y hemoglobina glucosilada fueron determinadas utilizando el analizador automático Biosystems de Laboratorio de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Se obtuvo una muestra de orina al azar en un frasco sellado de polietileno libre de cadmio con la cual se realizó el examen general de orina, así como la determinación de albúmina, α 1-microglobulina, creatinina y cadmio. Se realizaron alícuotas de las mismas y fueron congeladas a -80°C hasta su uso.

Para la determinación de cadmio en orina las muestras fueron digeridas con una mezcla de ácido nítrico y ácido perclórico (3:0.5) en presencia de 0.5% de fosfato de amonio dibásico. La cuantificación de cadmio se llevó a cabo con un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer 3110. Para el control de calidad se utilizó un test control Iris Clinchek (control de orina liofilizado nivel I y II; GmbH Labortechnik. D80335 Munich/Germany) con una exactitud de 98%.

El análisis en orina de la α 1-microglobulina se realizó utilizando el Kit ELISA para α 1-microglobulina K6710 (Immunodiagnostik AG, Bensheim, Germany) de acuerdo al protocolo, en el cual 10 μ l de orina fueron mezclados con 100 μ l de NaCl e incubados durante una hora con anticuerpos policlonales para α 1-microglobulina humana. Después de un proceso de lavado se añadieron los anticuerpos peroxidasa contra α 1-microglobulina. Después de una hora de incubación la reacción fue detenida con una

solución acídica y se midió a una absorbancia de 450 nm. El valor de absorbancia es proporcional a la concentración de α 1-microglobulina.

4. Consideraciones éticas:

Este proyecto siguió las normas internacionales de bioética de acuerdo a la Declaración de Helsinki, con lo cual se busca proteger la dignidad, integridad, autodeterminación y la confidencialidad de la información personal de los participantes.

El presente protocolo, fue sometido para consideración, comentarios y consejos por parte del Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, antes del inicio del mismo, junto con el cual se anexó la forma de consentimiento informado, la cual incluye información acerca del título del proyecto, así como de una explicación clara de cuáles son los objetivos del proyecto, en qué consiste su participación, cuales son los beneficios y riesgos que tiene el paciente y su comunidad de participar en el estudio. Información de quienes son los encargados del proyecto y la forma de contacto, tanto mediante el domicilio así como por vía telefónica. Además una declaración del paciente en relación que ha entendido de qué se trata el estudio y que se le explicó y despejaron todas las dudas que tuvo acerca del proyecto. Cabe aclarar que solo fueron incluidos pacientes que tuvieron la capacidad de entender de qué se trata el proyecto y que incluye su participación con el fin de que puedan otorgar su consentimiento en pleno uso de sus facultades mentales.

Después de asegurarse de que el participante entendió la información; el investigador u otra persona calificada apropiadamente pidió por escrito la firma del consentimiento informado y voluntario de la persona (Anexo 2).

5. Análisis estadístico.

Análisis descriptivo: Para el caso de las variables continuas se reportan en promedios y desviaciones estándar, cuando se trate de variables de distribución sesgada se usó mediana e intervalo intercuartilar, en el caso de las variables dicotómicas se reportaron en porcentajes. Para comparar los grupos con y sin diabetes mellitus tipo 2 en el caso de las variables continuas se utilizó la prueba de t de student y en el caso de las variables dicotómicas la prueba de chi cuadrada. Se realizó una correlación lineal entre los niveles urinarios de α 1- microglobulina, albuminuria y de cadmio con cálculo del coeficiente de determinación.

Para el análisis de los datos se utilizaron los paquetes estadísticos Excel 20087 de Microsoft Office y el SPSS versión 16.0.

IV. RESULTADOS

1. Características Demográficas y de Laboratorio de la Población

Se estudiaron a un total de 185 personas, 95 con DM-2 y 90 sin DM-2. En la Tabla 1 se analizan los niveles de cadmio de acuerdo a la comunidad de estudio.

TABLA 1: Niveles de cadmio en la población de acuerdo a las comunidades de residencia.

	No DM n=90 (µg/grCr)	DM n=95 (µg/grCr)
Lomas de Casablanca	0.19	0.41
Miranda	0.30	0.40
San José el Alto	0.48	0.35
Sanfandila	0.36	0.51
Santa Bárbara	0.43	0.50
Santa Rosa Jauregui	0.33	0.54

Las personas sin DM-2 fueron significativamente más jóvenes (40.8 ± 12.9 vs 52.2 ± 12.2 años). No hubo diferencia entre ambos grupos en relación al porcentaje de personas del género masculino ni tampoco en relación al tabaquismo. El IMC fue significativamente mayor en la población con DM-2 (27.6 ± 4.9 vs 29.9 ± 5.4 $p=0.003$). En la Tabla 2 se comparan las características generales de ambos grupos.

En la población con DM-2, 37 (38.9%) personas fueron consideradas con hipertensión arterial, en este grupo el 70% se encontraba recibiendo un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o antagonista del receptor de angiotensina. A pesar de que 15 pacientes presentaba albuminuria sin hipertensión arterial ninguno de ellos se encontraba recibiendo algún fármaco de los previamente mencionados.

Únicamente 23/95 (24.2%) de las personas con DM-2 tenían un valor de HbA1c por debajo de 7%, esto a pesar de que el 89.4% se encontraban recibiendo algún tratamiento hipoglucemiante.

El porcentaje de personas con proteinuria de bajo peso molecular (8.8 vs 33.3% $p= 0.001$) y albuminuria (4.4 vs 33.6% $p= 0.001$) fue significativamente mayor en la población con DM-2; sin embargo, de manera interesante no encontramos diferencia significativa entre ambos grupos en la medición de la TFG (83.2 ± 19 vs 78.3 ± 20

ml/min $p= 0.08$). Las personas con DM-2 tuvieron niveles significativamente mayores de glucosa (92.4 ± 9.4 vs 193 ± 75 mg/dl $p= <0.001$), colesterol (206 ± 39 vs 225 ± 55.0 mg/dl $p= 0.003$), colesterol LDL (88 ± 24 vs 99 ± 37 mg/dl $p= 0.006$), triglicéridos (228 ± 183 vs 310 ± 209 mg/dl $p= 0.002$) y ácido úrico (4.4 ± 1.4 vs 5.9 ± 2.0 mg/dl $p= 0.002$).

TABLA 2: Características generales de la población general comparando los grupos con y sin DM-2.

	NO DM-2 n= 90	DM-2 n= 95	p
EDAD (años)	40.8 \pm 12.9	52.2 \pm 12.2	<0.001
MASCULINO (%)	22.2	23.1	
TABAQUISMO (%)	16.6	23.4	
IMC	27.6 \pm 4.9	29.9 \pm 5.4	0.003
T. EVOL. DM-2 (años)		7.6 \pm 7.2	
HbA1c (%)	5.6 \pm 0.7	8.9 \pm 2.7	<0.001
α1-MICROGLOBULINA > 10 (%)	8.8	33.3	0.001
Albuminuria (%)	4.4	33.6	0.001
GLUCOSA (mg/dl)	92.4 \pm 9.4	193 \pm 75	<0.001
UREA (mg/dl)	27.9 \pm 7.3	36.0 \pm 15.0	<0.001
CREATININA (mg/dl)	0.85 \pm 0.18	0.97 \pm 0.2	0.001
TFG (ml/min)	83.2 \pm 19	78.3 \pm 20	0.08
AC. ÚRICO (mg/dl)	4.4 \pm 1.4	5.9 \pm 2.0	0.001
COLESTEROL (mg/dl)	206 \pm 39	225 \pm 55.0	0.003
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	228 \pm 183	310 \pm 209	0.002
LDL (mg/dl)	88 \pm 24	99 \pm 37	0.006
CADMIO U/CREAT U	0.37 (0.06-1.4)	0.46 (0.07-1.7)	0.003

2. Niveles de Cadmio y Marcadores de Daño Renal

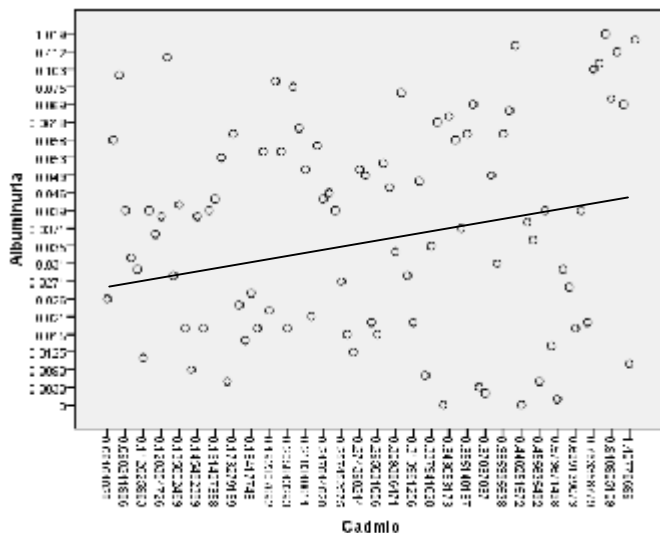
Los niveles de cadmio fueron significativamente mayores en población con DM-2 (0.37 vs 0.46 p= 0.003). En relación a los marcadores de lesión renal y a la TFG analizamos por separado la población con y sin DM-2 debido a las diferencias existentes entre las dos poblaciones en relación a la prevalencia de proteinuria de bajo peso molecular y albuminuria.

En la población sin DM-2 los niveles de cadmio correlacionaron con el índice de masa corporal ($r= 0.3$ $p=0.03$) y los niveles de albuminuria ($r= 0.47$ $p=0.001$ Figura 1). No encontramos correlación entre los niveles urinarios de Cd y la excreción urinaria de α 1-microglobulina (Figura 2); no hubo relación entre los niveles urinarios de cadmio y la edad. En el análisis univariado el único factor significativamente asociado con la presencia de albuminuria fueron los niveles de cadmio ($p=0.04$).

En la población con DM-2, los niveles de cadmio si los encontramos relacionados con la edad. Así mismo, encontramos una débil correlación entre los niveles urinarios de cadmio y la TFG ($r= 0.2$ $p=0.05$). Los niveles de albumina urinaria estuvieron relacionados con la edad y los niveles de presión arterial sistólica.

No encontramos relación entre los niveles de α 1-microglobulina y la edad, variables antropométricas, TFG o niveles de cadmio en ninguno de los dos grupos (Figura 3).

Figura 1: Correlación en población no diabética entre los niveles urinarios de cadmio y albuminuria.



$$r = 0.47 \quad p = 0.001$$

Figura 2: Correlación en población no diabética entre los niveles urinarios de Cd y la excreción urinaria de α 1-microglobulina.

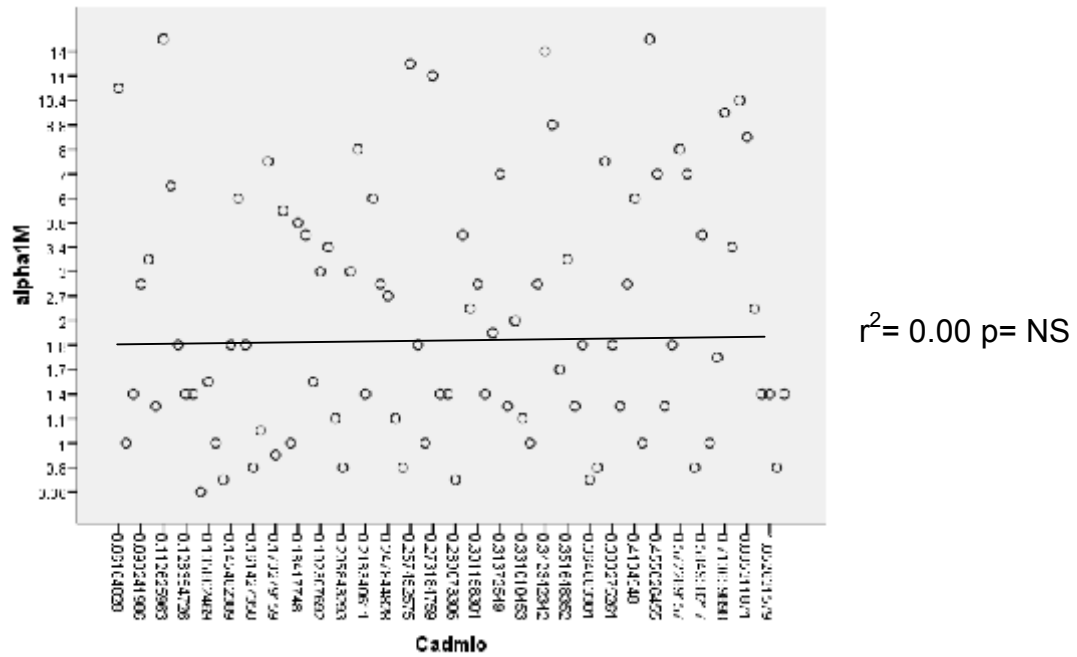
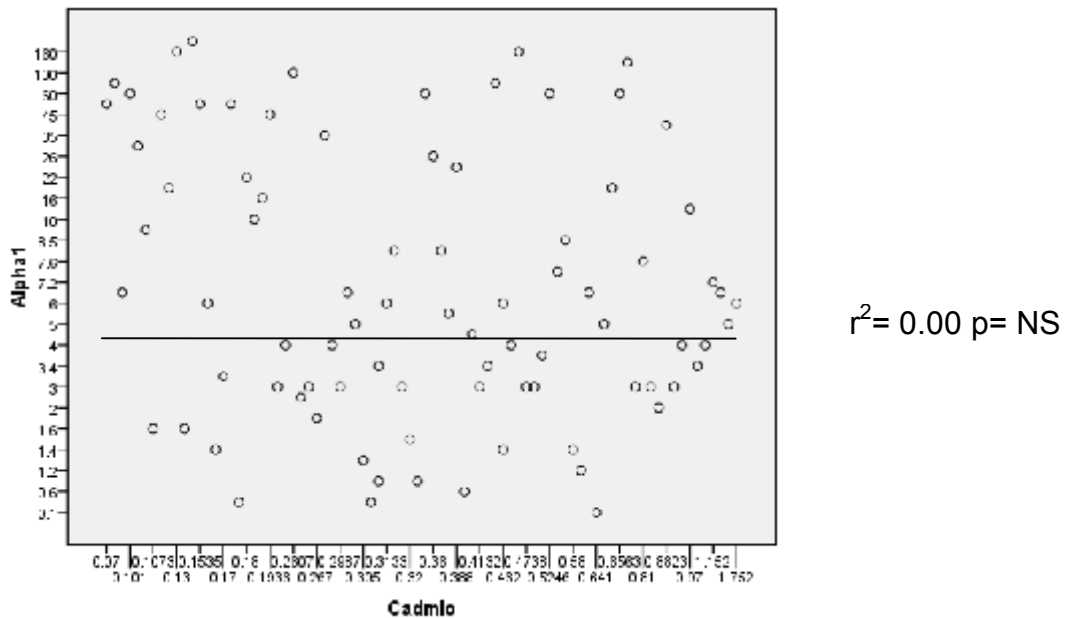


Figura 3: Correlación en población con DM-2 entre los niveles urinarios de Cd y la excreción urinaria de α 1-microglobulina.



V. DISCUSION

En el presente estudio se demuestra que los niveles de cadmio se encuentran asociados con mayor grado de albuminuria en población aparentemente sana; así mismo, en la población con DM-2 encontramos una débil relación entre los niveles urinarios de cadmio y menor TFG.

La DM-2 es un problema de salud pública en México con una prevalencia de acuerdo a los datos reportados por ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud) 2006 de 14.3% (Villalpando et al., 2010), además la DM-2 representa la primera causa de mortalidad en el país. El porcentaje de sujetos con DM-2 menores de 40 años se ha incrementado de manera preocupante en la última década ya que en el periodo comprendido del año 1994 (Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas) al año 2006 (ENSANUT) el porcentaje de personas con DM-2 menores de 40 años se ha triplicado. En el presente estudio el promedio de edad fue de 52.2 años, similar a lo reportado por ENSANUT 2006 y el porcentaje de personas menores de 40 años fue de 16.5% dato también similar a lo reportado en la Encuesta Nacional (Jiménez-Corona et al., 2010).

En México, la prevalencia reportada de sobrepeso y obesidad es de 39.7 y 29.9% respectivamente, la obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de DM-2, HAS y dislipidemia, por lo cual es preocupante que el promedio de IMC en la población sana haya sido de 27.6 e incluso superior en la población con DM-2 estas cifras fueron superiores a lo reportado por ENSANUT 2006 (Cuevas-Ramos et al., 2011).

También es de llamar la atención la elevada prevalencia de otras afecciones metabólicas como la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en la población con y sin DM-2, lo cual representa un importante factor de riesgo cardiovascular en la población de estudio.

Un alto porcentaje de los pacientes se encuentra recibiendo algún tratamiento médico hipoglucemiante, sin embargo la proporción de pacientes que presentan descontrol glucémico es alto tal y como lo indica el promedio de HbA1c en la población. En un estudio realizado en la ciudad de México 70% de la población con DM-2 presentaba niveles de HbA1c superiores a 7% (González-Villalpando et al., 2010). En

los Estados Unidos, en base a lo reportado por el estudio NHANES III aproximadamente 44% de los adultos con diagnóstico de diabetes tuvieron una concentración de HbA1c menor a 7%, cifra muy superior a lo reportado en nuestro país (Ford et al., 2008).

La hipertensión arterial es muy prevalente en la población con DM-2, siendo nuestra prevalencia similar a la reportada en otros estudios. Múltiples factores se encuentran asociados entre el incremento en los valores de presión arterial y diabetes. A semejanza de otros reportes, en el presente estudio el tratamiento más frecuente como monoterapia o terapia combinada para HAS fueron los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina (Gress et al., 2000).

La proteína α 1-microglobulina es sintetizada normalmente en el hígado y se encuentra en el plasma en forma libre y unida a la proteína IgA. Se desconoce la función de esta proteína pero parece tener efectos inmunomoduladores. La α 1-microglobulina es filtrada libremente a través de la membrana glomerular y reabsorbida en su totalidad por el receptor megalina del túbulo contorneado proximal, donde es catabolizada y menos del 1% del total filtrado es excretada en la orina. La función e integridad del túbulo contorneado proximal puede ser evaluado midiendo la excreción de esta proteína, el incremento en los niveles urinarios de esta proteína puede ser un signo temprano de daño tubular (Andersson et al., 2008). Otros biomarcadores que han sido utilizados para la detección de daño renal temprano en población con DM-2 son el L-FABP (Liver-fatty acid binding protein) y NAG (N-acetil- β -glucosaminidase) y cuyo uso ha permitido distinguir los diferentes mecanismos de daño tubulointerstitial en la nefropatía diabética (von Eynatten et al., 2010).

Este es el primer estudio acerca de la prevalencia de proteinuria de bajo peso molecular en población mexicana con y sin DM-2, así mismo el presente estudio nos brinda información acerca de la TFG en población con y sin DM-2.

Existen algunos estudios acerca la prevalencia de albuminuria en población mexicana y los principales de riesgo para este problema (Rosas et al., 2005). La albuminuria es importante por ser factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica y como importante factor de riesgo cardiovascular

(McQuarrie et al., 2010). Este es el primer estudio en mostrar asociación entre la presencia de albuminuria y niveles de Cd en población sana, lo cual sugiere que el Cd además de afectar los túbulos renales puede tener un efecto sobre membrana glomerular o función endotelial.

Estudios realizados sobre los efectos Cd en población con DM-2 habían demostrado mayor excreción de β 2-microglobulina pero este es el primer estudio en encontrar una débil asociación con menor TFG (Nordberg et al., 2006).

VI. CONCLUSIONES

Los niveles de cadmio se encuentran asociados en población aparentemente sana con mayor excreción urinaria de albumina y en población con diabetes mellitus-2 con menor tasa de filtración glomerular.

VII. LITERATURA CITADA

Abouhamed M, Wolff N, Lee WK, Smith C, Thevenod F. 2007. Knockdown of endosomal/lysosomal divalent metal transporter 1 by RNA interference prevents cadmium-methallothionein-1 cytotoxicity in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 293.705-712.

Abu Hayyeh S, Sian M, Jones K, Manuel A, Powell J. Cadmium accumulation in aortas of smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:863-867.

Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castan R, Rodriguez E, Avila-Diaz M, Arreola F, et al. 2005. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int.* 97. S11-S17.

American Diabetes Association. 2011. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care.* 34.S11-S61.

Andersson L, Haraldsson B, Johansson C, Barregard L. 2008. Methodological issues on the use of urinary α 1-microglobuline in epidemiological studies. *Nephrol Dial Transplant.* 23. 1252-1256.

Bernard A. Cadmium and its adverse effects on human health. 2008. *Indian J Med Res.*128.557-64.

Brook RD, Rajagopalan S, Pope A, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. 2010. *Circulation.* 121. 2331-2378.

Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. 2003. Prevalence of chronic kidney disease and decrease kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 41. 1-12.

Coronado-González JA, Del Razo LM, García Vargas G, Sanmiguel Salazar F, Escobedo de la Peña J. 2007. Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in México. *Environ Res.*104. 383-389.

Correa-Rotter R, Gonzalez-Michaca L. 2005. Early detection and prevention of diabetic nephropathy: a challenge calling for mandatory action for Mexico and the developing world. *Kidney Int Suppl.*98.S69-75.

Cueto-Manzano AM, Cortes-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR, Rojas-Campos E, Barragán G, Alfaro G, et al. 2005. Detection of early nephropathy in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* .97. S40-45.

Cuevas-Ramos D, Mehta R, Castro J, García-Rubí E, Aguilar-Salinas C. 2011. Awareness of abdominal adiposity as a cardiometabolic risk factor (The 5A Study): Mexico. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 4. 107–117

Cusumano AM, Gonzalez Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:594-600.

De Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. 2011. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. 305. 2532-2539.

De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, De Curtis A, Palmieri L, et al. 2011. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: current situation and contribution of the CARHES study. *G Ital Nefrol*. 28. 401-407.

EL Safty IA, Gadallah M, Shouman AE, Nessim DE. 2003. Subclinical nephrotoxicity caused by smoking and occupational silica exposure among Egyptian industrial workers. *Arch Med Res*. 34. 415-412.

Ford ES, Li C, Little RR, Mokdad AH. 2008. Trends in A1c concentrations among U.S. adults with diagnosed diabetes from 1999 to 2004. *Diabetes Care*. 31.102-104.

González-Villalpando C, López-Ridaura R, Campuzano JC, González-Villalpando ME. 2010. The status of diabetes care in Mexican population: Are we making a difference?. Results of the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex*. 52. S36-S43.

Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. 2000. Hypertension and antihypertensive therapy as a risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Community Study. *N Engl J Med*. 342. 905-912.

Hall P. Prevention of progression in diabetic nephropathy. 2006. *Diabetes Spectrum*. 19.18-24.

Halley Castillo E, Borges G, Talavera JO, Orozco R, Vargas Alemán C y cols. Body mass index and the prevalence of metabolic síndrome among children and adolescents in two Mexican populations. *J Adolesc Health* 2007; 40:521-26.

Henson MC, Chedrese J. Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction. 2004. *Exp Biol Med.* 229:383-392.

Hirano S, Sun X, DeGuzman C, Ransom R, MacLeish K, Smoyer W et al. 2005. p38 MAPK/HSP25 signaling mediates cadmium-induced contraction of mesangial cells and renal glomeruli. *Am J Physiol Renal Physiol.* 288:1133-1143.

Hotz P, Buchet JP, Bernard A, Lison D, Lauwerys R. Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5 year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. *Lancet.* 1999;354:1508-13.

Hsueh YM, Chung CJ, Shiue HS, Chen JB, Chiang SS, Yang MH, et al. 2009. Urinary arsenic species and CKD in a Taiwanese population: A case-control study. *Am J Kidney Dis.* 54:859-870.

Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. 2010. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology.* 15. 3-9.

Jacquillet J, Barbier O, Rubera I, Tauc M, Borderie A, Namorado MC, et al. Cadmium causes delayed effects on renal function in the offspring of cadmium-contaminated pregnant female rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:1450-1460.

Jarup L, Hellstrom L, Alfven T, Carlsson M, Grubb A, et al. 2000. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med.* 57. 668-72.

Jarup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. 2009. *Toxicol Appl Pharmacol.* 238. 201-208.

Jiménez-Corona A, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA. 2011. Early-onset type 2 diabetes in a Mexican survey: Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex.* 52. S27-S35.

Klassen RB, Crenshaw K, Kozyraki R, Verroust PJ, Tio L, Atrian S, et al. Megalin mediates renal uptake of heavy metal methallothionein complexes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287:393-403.

Lee DH, Lee IK, Song K, Steffes M, Toscano E, et al. 2006. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes. *Diabetes Care.* 29:1638-1644.

Levey AS, Coresh J. 2011. Chronic kidney disease. *Lancet.* Epub ahead of print.

Lin-Tan DT, Lin JL, Yen HT, Chen KH, Huang YL. 2007. Long-term outcome of repeated lead chelation therapy in progressive non-diabetic chronic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 22. 2924-2931.

Longnecker MP, Daniels JL. 2001. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environ Health Perspect*. 109. 871-876.

Luo J, Hendryx M, Ducatmen A. 2011. Association between six environmental chemicals and lung cancer incidence in the United States. *J Environ Public Health*. 2011. 1-9.

McQuarrie EP, Patel RK, Mark PB, Delles C, Connell J, Dargie HJ et al. 2010. Association between proteinuria and left ventricular mass index: a cardiac MRI study in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 26. 933-938.

Madero M, Sarnak MJ. 2011. Creatinine-based formulae for estimating glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation?. *Curr Opin Nephrol Hyperten*. Epub ahead of print.

Martínez-Ramírez HR, Cortés-Sanabria L, Rojas-Campos E, Barragán G, Alfaro G, Hernández M, et al. 2008. How frequently the clinical practice recommendations for nephropathy are achieved in patients with type 2 diabetes mellitus in a primary health-care setting?. *Rev Invest Clin*. 60. 217-26.

Menke A, Muntner P, Silbergeld E, Platz E, Guallar E. 2009. Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. *Environ Health Perspect*. 117.190-196.

Munkhaugen J, Lydersen S, Wiederoe TE, Hallan S. 2009. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20 year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis*. 54. 638-646.

Mutti A, Corradi M, Goldoni M, Vettori MV, Bernard A, Apostoli P. 2006. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD. *Chest*. 129. 1288-1297.

Navas-Acien A, Sibergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar, E. 2008. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. *JAMA*. 300. 814-22.

Noonan C, Sarasua S, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW. 2002. Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ Health Perspect*. 110.151-155.

Nordberg G, Chen L, Lei L, Jin T, Nordberg M. Plasma metallothionein antibody, urinary cadmium, and renal dysfunction in a Chinese type 2 diabetic population. *Diabetes Care*. 2006;29:2682-87.

Ongley LK, Sherman L, Armienta A, Concilio A, Ferguson-Salinas C. 2007. Arsenic in the soils of Zimapan, México. *Environmental Pollution*. 145. 793-799.

Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients – absence of evidence or evidence of absence?. 2008. *C J Am Soc Nephrol*. 3:226-236.

Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. 2005. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 20.2414-19.

Pavkov ME, Bennet PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. 2006. Effect of youth onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA*. 296. 421-426.

Phillips M, López M, Papaquis J. 1994. Diabetes in Mexico: what does the National Health Survey tell us?. *Bol Oficina Sanit Panam*.117. 307-314.

Rosado JL, Ronquillo D, Kordas K, Rojas O, Alatorre J, Lopez P, et al. Arsenic exposure and cognitive performance in Mexican schoolchildren. *Environ Health Perspect* 2007;115:1371-1375.

Rosas M, Attie F, Pastelin G, Lara A, Velázquez O, Tapia-Conyer R, et al. 2005. Prevalance of proteinuria in Mexico: A conjunctive consolidation approach with other cardiovascular risk factors: The Mexican Health Survey 2000. *Kidney Int*. 68. 112-119.

Schwartz GG, Yasova DI, Ivanova A. 2003. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*. 26. 468-470.

Serra A, Romero R, López D, Navarro M, Esteve A, Pérez N, et al.2008. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int*. 73.947-955.

Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley S, Cull CA, et al. 2000. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 321. 405-412.

Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 365. 1333-1346.

Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu C, Guallar E. 2008. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Survey (NHANES) III. *Environ Health Perspect.* 116. 51-56.

Trejo-Acevedo A, Díaz-Barriga F, Carrizales L, Domínguez G, Costilla R, et al. 2009. Exposure assessment of persistent organic pollutants and metals in Mexican children. *Chemosphere.* 74. 974-80.

Tucker P. Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR) case studies in environmental medicine cadmium toxicity. 2008. 10-44.

Turgut S, Polat A, Inan M, Turgut G, Emmungil G, Bican M, et al. 2007. Interaction between anemia and blood levels of iron, zinc, copper, cadmium and lead in children. *Indian J Pediatr.* 74. 827-830.

Vikse EB, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. 2008. Low Birth Weight Increases Risk for End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 19. 151-157.

Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund T, Gudnason V, Indridason OS. 2005. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant.* 20; 1799-1807.

Villalpando S, Rojas R, Shamah-Levy T, Avila MA, Gaona B, De la Cruz V et al. 2010. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Publica Mex.* 52. S19-S26.

von Eynatten M, Baumann M, Heeman U, Zdunek D, Hess G, Nawroth PP, et al. 2010. Urinary L-FABP and anaemia: distinct roles of urinary markers in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 40.95–102

Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. 2001. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care.* 24.1590-95.

Wrone EM, Carnethon MR, Palaniappan L, Fortmann SP. 2003. Association of dietary protein intake and microalbuminuria in healthy adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 41. 580-587.

ANEXO 1:

HOJA DE CAPTURA DE DATOS DE LOS PARTICIPANTES EN EL PROYECTO “Niveles de cadmio en orina y su relación con daño renal temprano en pacientes con diabetes mellitus 2”

CLINICA: _____ **FECHA:** _____ **PARTICIPANTE:** _____

NOMBRE: _____ **EDAD:** _____ **SEXO:** _____

DOMICILIO: _____ **TEL:(DOM)** _____ **(CEL)** _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES: SI __ NO __ QUIEN (ES) _____

TABAQUISMO:(NUNCA) (ANTES) (ACTUAL) CIGARROS AL DÍA _____ **CUANTOS AÑOS** _____

HUMO DE CIGARRO EN CASA O TRABAJO: (SI) (NO) CUANTOS AÑOS _____

OCUPACIÓN ACTUAL: _____ **DOMICILIO DEL TRABAJO:** _____

TRABAJOS ANTERIORES: _____

REALIZA ALGUN EJERCICIO (SI) (NO) CUAL: _____ **CUANTO TIEMPO:** _____

TIENE DIABETES:(SI) (NO) DESDE HACE CUANTO TIEMPO: _____

SE MIDE LA AZUCAR EN CASA: (SI) (NO) CUANTO TIENE DE AZUCAR _____

TRATAMIENTO ACTUAL: _____

TIENE IMSS (SI) (NO) CUANTO TIENE DE AZUCAR NORMALMENTE: _____

CADA CUANTO TIEMPO VISITA AL MEDICO: _____

TIENE PRESIÓN ALTA: (SI) (NO) DESDE HACE CUANTO TIEMPO: _____

TRATAMIENTO ACTUAL: _____

OTRAS ENFERMEDADES: _____

SI ES MUJER FECHA DE ULTIMA REGLA: _____

PESO: _____ **TALLA:** _____ **IMC:** _____ **CINTURA:** _____ **TA 1:** _____ **TA 2** _____

Hb		GFR	
Glucosa		Alb/Cr U	
BUN		Alb U	
Cr		Cr U	
HbA1		α1-micr	
Colesterol		PCR	
HDL		Cd U	
LDL		Pb U	
Trigl		As	
EGO			
Alb/Cr			

**ANEXO 2:
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO TITULADO**

“Niveles de cadmio en orina y su relación con daño renal temprano en pacientes con Diabetes Mellitus 2”

El objetivo del estudio es conocer los niveles de cadmio en orina y su papel en el daño renal temprano en pacientes con diabetes mellitus, lo cual se determinará mediante la medición de cadmio en la orina, así como de proteínas en orina, que indican daño renal temprano, así como de niveles de creatinina, urea, hemoglobina glucosilada, biometría hemática en sangre y examen general de orina. Los representantes del proyecto son la Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio, el Dr. Hebert Luis Hernández Montiel y el Dr. Ernesto Francisco Sabath Silva, de la Facultad de Medicina de la UAQ. Se puede comunicar con ellos en el domicilio de la Facultad de Medicina de la UAQ (clavel No. 200, colonia Prados de la Capilla, CP 76170) o bien a los teléfonos 1921200 extensión 6235 y 216 14 14.

Este proyecto está financiado por el gobierno del Estado de Querétaro y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología a través de fondos mixtos.

Usted ha sido invitado a participar en el estudio debido a una selección al azar que se hizo de las personas con diabetes de su clínica. Usted no podrá participar en el estudio si en caso de ser mujer se encuentre embarazada o presenta disminución en el funcionamiento de su riñón, si tiene infección de vías urinarias, usa insulina, complicaciones de la diabetes como afección de sus ojos, nervios y úlceras en los pies.

Su participación incluye el llenado de un cuestionario que se entregará previamente, una entrevista con duración aproximada de 15 a 30 minutos, la medición del peso, talla, perímetro de la cintura, cadera, presión arterial. Durante la entrevista se incluirán parte de la historia médica, personal, alimentación, tabaquismo, así como su lugar de residencia en los últimos 5 años. Se pedirá su dirección, teléfono propio y de un familiar con el fin de localizarlo para informarle de los resultados de los estudios realizados. Así como la toma de una muestra de sangre periférica de aproximadamente 15ml y de orina.

Los beneficios que obtiene usted al participar en este estudio es que se le harán estudios de laboratorio sin costo alguno, los cuales se hacen de forma rutinaria para evaluación del riñón, la glucosa, examen de orina, entre otros y se le entregarán los resultados para que usted pueda discutirlos con su médico tratante. El conocimiento que se obtenga con la realización de este estudio podrá eventualmente ser de utilidad a la comunidad con el fin de prevención de daño renal. La toma de la muestra de sangre implica dolor en el sitio de la entrada de la aguja el cual es transitorio, existe un riesgo mínimo de infección en el sitio de la punción o de un sangrado discreto que no pone en riesgo su vida.

Se cuidará la confidencialidad de los resultados de todos los participantes de este estudio y estos serán utilizados únicamente para fines de Investigación. Su participación en el estudio no le limita a seguir tratamiento alguno.

La participación en este estudio es voluntaria. Si usted rechaza participar o decide retirarse de participar no tendrá implicaciones de ningún tipo en la atención de salud que usted recibe.

Yo (escribir el nombre completo)

_____, declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio llamado **“Niveles de cadmio en orina y su relación con daño renal temprano en pacientes con diabetes mellitus 2”**

Es de mi conocimiento que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio.

Puede contactar a los investigadores o al Dr. César Gutiérrez Samperio (Coordinador del Comité de bioética de la Facultad de Medicina de la UAQ).

Se que la información que yo proporcione será completamente confidencial para fines exclusivos de investigación. Los datos serán manejados exclusivamente por los investigadores de este estudio en la Facultad de Medicina. Recibiré si así lo solicito, los resultados obtenidos por mi participación y podré retirarme del estudio con previo aviso a los investigadores, si así lo decido.

Nombre del paciente _____

Firma _____

Investigador _____

Firma _____

Testigo 1: Nombre _____

Firma _____

}

Testigo 2: Nombre _____

Firma _____

Querétaro, Qro, a _____ de _____ de _____