



Cistatina C como marcador precoz de daño renal en pacientes con Diabetes Mellitus II

Yusimí González Álvarez¹
Masiel Carrazana Avilés¹
Lutgarda Pérez de Alejo¹
Adialys Alemán Zamora¹

¹Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Santa Clara, Cuba, yusimiga@nauta.cu

Resumen. Introducción: La identificación temprana del deterioro de la función renal es clave en los pacientes diabéticos. Estudios recientes demuestran que la cistatina C sérica podría ser un indicador de lesión glomerular incipiente más sensible que la creatinina sérica en este grupo de pacientes. **Objetivo:** relacionar los niveles séricos de Cistatina C y el diagnóstico de enfermedad renal crónica en sus diferentes estadios. **Metodología:** se realizó una investigación observacional, descriptivo de corte transversal y correlacional en una muestra de 104 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro” de Santa Clara, Villa Clara, en el periodo comprendido de abril 2018 a diciembre de 2020. **Resultados:** El grupo de edad más frecuente fue el de 40 a 49 años, prevaleciendo el sexo masculino. La microalbuminuria estuvo presente en el 48% del grupo. El 84,6% del grupo exhibió valores de creatinina en rango normal, con mayor frecuencia en las mujeres con el 90%, en el caso de la cistatina C el 96,1% de los pacientes presentaron valores patológicos, pero sin diferencias estadísticas entre los sexos. Fue significativo evaluar la capacidad discriminatoria de la cistatina C respecto a la creatinina sérica en el estudio de la función renal y se evidenció que la cistatina presentó mayor poder discriminatorio. **Conclusiones:** La cistatina C sérica resulta ser un marcador precoz de Enfermedad Renal Crónica en sus diferentes estadios.

Palabras clave: cistatina C, enfermedad renal, diabetes mellitus

I. INTRODUCCIÓN

Se define a la diabetes mellitus como una patología crónica que engloba a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia. Esta ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo no usa eficazmente la insulina que produce. La hormona que regula el azúcar en la sangre es la insulina. La diabetes no controlada tiene como efecto adverso a la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo provoca disfunción y la falla de diferentes órganos principalmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos. La gran mayoría de los casos de diabetes caen en dos categorías etiopatogénicas amplias: En una categoría, la diabetes mellitus tipo 1, la causa es una deficiencia absoluta de secreción de insulina. Personas con mayor riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo puede ser identificados por pruebas serológicas de proceso patológico autoinmune que ocurre en los islotes pancreáticos.

En el otro, mucho más frecuente, la diabetes mellitus tipo 2, la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una insuficiente secreción de insulina compensatoria. En la última categoría, un grado de hiperglucemia suficiente para causar alteraciones patológicas y cambios en varios tejidos diana, pero sin síntomas clínicos, puede estar presente durante un período largo de tiempo antes de que se detecta la enfermedad (1). Se ha convertido en un problema de salud que afecta actualmente a 140 millones de personas en todo el mundo. Los cálculos estiman que esa cifra puede alcanzar los 300 millones en el año 2025. Entre el 25 y el 40 % de los sujetos diabéticos presentarán algún grado de nefropatía a lo largo de su evolución. La valoración de la función renal en los sujetos con diabetes es de vital importancia para la identificación temprana y el manejo adecuado de la Nefropatía Diabética (ND). Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la detección precoz de la enfermedad renal y la derivación rápida al nefrólogo enlentece la progresión de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC)(2).

Esta complicación crónica de la diabetes mellitus como lo es la nefropatía correspondería del 3 al 5%. Según la estadística, los casos de ND aumentaron en los últimos 20 años y es considerada la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo, con el consiguiente aumento de los costos generados por su atención. En el 2017 se estimó que la prevalencia de la enfermedad renal en América Latina es de 650 pacientes por cada millón de habitantes con un aumento estimado del 10% anual, esto según la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (3).

En los Estados Unidos (EEUU) como resultado de una mayor incidencia de la Diabetes Mellitus y de la Hipertensión Arterial la prevalencia de la Enfermedad renal crónica (ERC) en la población norteamericana abarca poco más de la cuarta parte de los habitantes del país, reflejando así, junto con los determinantes clínicos y culturales, la contribución del envejecimiento demográfico (4).

Los datos del Registro de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología muestran que la incidencia de pacientes que precisaron tratamiento sustitutivo renal fue de 126 por millón de población, siendo la nefropatía diabética (ND) la principal causa de inicio de tratamiento sustitutivo renal (23 % de los pacientes). Esta situación es similar en todos los países industrializados. En Cuba las enfermedades glomerulares y renales ocuparon el decimotercer lugar entre las primeras 35 causas de muerte en 2017. En la actualidad hay 2714 personas en diálisis, lo que se traduce en 242 personas por millón de habitantes. Cifra que crece cada año en un 10 % (5,6,7).

Esta enfermedad constituye hoy un problema global de salud que atraviesa las fronteras geográficas, los sistemas de salud, y las características sociodemográficas de las poblaciones. Se estima que entre el 5.0% y el 10.0% de las poblaciones en cualquier región sufre de ERC en grado variable. El envejecimiento poblacional puede explicar, en parte, el ascenso en la prevalencia global de la ERC y aumenta de 10 a 15% por año en los pacientes que la padecen, y entre sus causas más frecuentes figuran: la Diabetes Mellitus (DM), la Hipertensión Arterial (HTA) y las Glomerulonefritis (GLN) (8).

El diagnóstico de la ERC se hace ante todo con el paciente que presente durante al menos tres meses una lesión renal (entendida ésta por la presencia de anomalías estructurales del riñón) que pueda provocar potencialmente una caída del FG, un valor inferior a 60 mL/minuto puede servir para establecer la presencia de Insuficiencia renal crónica (IRC), y con ello, echar a andar un proceso diagnóstico orientado a encontrar la causa de la afectación de la función renal (9,10).

La disminución del FG implica incapacidad del riñón enfermo para depurar la sangre de sustancias tóxicas para el organismo. Por su parte, la aparición de albúmina en la orina implica daño importante del sistema glomerular como para permitir el paso sin restricciones de moléculas de gran tamaño como las proteínas del plasma (la albúmina una de ellas). La disponibilidad de las ecuaciones de predicción del FG y la cuantificación del índice de excreción de albúmina han hecho posible la conducción de estudios poblacionales para estimar la prevalencia de ERC tanto en personas que viven sin restricciones en la comunidad como en grupos vulnerables (diabéticos e hipertensos), y así, lograr el reconocimiento temprano y el tratamiento oportuno de esta entidad (11).

Desde 1980 la microalbuminuria ha sido establecida como el marcador más temprano de enfermedad renal en diabetes, ya que un incremento en la tasa de excreción de albúmina a rangos microalbuminémicos en forma persistente, identifica sujetos con un riesgo de progresión a daño renal y está asociado con lesiones renales. Se plantea que la medición del filtrado glomerular (FG) constituye el mejor índice de valoración de función renal tanto en individuos sanos como en enfermos. "La norma de oro" para determinar la tasa de filtración glomerular (TFG) es el aclaramiento de sustancias exógenas como la inulina, el iohexol, 51-CrEDTA, 99mTc-DTPA o 125I- iotalamato. Estos marcadores tienen un uso limitado en la práctica clínica habitual, ya que son métodos muy costosos y laboriosos, consumen mucho tiempo y requieren de la administración de sustancias lo que los hace incompatible con el trabajo diario (12).

La creatinina (Cr) sérica es hasta el momento la forma más utilizada de estimación de la función renal. Sin embargo, la misma no se eleva en plasma hasta que el FG desciende por debajo del 50 % del valor normal, por lo que tiene escasa sensibilidad para detectar cambios de FG en etapas iniciales de la enfermedad. Además, tiene una tendencia a sobrevalorar el FG a medida que progresa la insuficiencia renal por el aumento de su secreción tubular. Por otro lado, sus concentraciones séricas están sujetas a variaciones según la edad, peso, sexo, masa muscular y el ejercicio físico. El aclaramiento de Cr se considera fiable, pero está muy condicionado a la correcta recogida de la orina de 24 horas. Debido a estos inconvenientes se han incorporado fórmulas matemáticas para mejorar las posibilidades de la Cr sérica como indicador de la TFG. Las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son la de Cockcroft-Gault (C-G) y la del estudio Modification of Diet in Renal Disease con 4 variables (MDRD-4)¹⁶ para la población adulta, y la de Schwartz, y la de Counahan-Barratt¹ para la población infantil. Dado que el cálculo se basa en la Cr sérica, la estimación del FG está condicionada por todos los factores que la pueden modificar. Por lo que, su uso no es adecuado en situaciones de reducción de superficie corporal como amputación, amiotrofia, atrofia muscular o percentil de bajo peso. Además, las fórmulas no tienen en cuenta el manejo tubular o inexactitudes en la determinación de la Cr por el laboratorio, los cuales contribuyen al error en la determinación de la TFG (13).

En la búsqueda de un nuevo método, más sensible y específico, igualmente reproducible, económico y sencillo de realizar, que pudiera sustituir a la Cr sérica en la detección precoz de la IRC en sus fases iniciales, las investigaciones se centran en nuevos marcadores endógenos, entre los que se ha propuesto la Cistatina C que es un marcador que no se ve influenciado por múltiples factores como la edad, la dieta o la masa muscular como es el caso de la Creatinina usada por mucho tiempo como el índice más común para la medición de la filtración glomerular; es por ello la Cistatina C es una buena alternativa para valorar la función renal (14). Para corroborar lo anterior se han desarrollado varias investigaciones entre ellas un meta-análisis en donde se incluyeron a varios países como Estados Unidos, Italia, China, Alemania, Korea entre otros y se analizaron los datos de 19 estudios que involucraron a 3.336 pacientes. Esta revisión sistémica y el meta-análisis mostraron que la Cistatina C es un buen predictor del desarrollo de la insuficiencia renal aguda, tanto en general como en toda una gama de subgrupos (15,16).

En base a lo expuesto anteriormente y teniendo en cuenta lo novedoso de este marcador y las ventajas que tiene sobre otros analitos menos sensibles y específicos en la detección precoz del daño renal y además de que no contamos con estudios previos suficientes sobre el tema, se realizará una investigación en pacientes con antecedentes de DM II atendidos en la consulta externa del Laboratorio Clínico del Hospital Provincial Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro en Villa Clara para de esta forma disminuir la incidencia de esta patología, así como su repercusión en la vida de las personas y establecer un diagnóstico temprano para evitar complicaciones invalidantes e incluso la muerte.

Las autoras del trabajo se propusieron como objetivo caracterizar la cistatina C como posible marcador de enfermedad renal crónica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la consulta externa del Laboratorio Clínico del Hospital Provincial Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro en Villa Clara de abril 2018 a diciembre de 2020.

II. MÉTODO

El presente trabajo es el resultado de un proceso de investigación observacional, descriptivo de corte transversal, en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro” de Santa Clara, Villa Clara, en el periodo comprendido de abril 2018 a diciembre de 2020. Se realizó un muestreo intencional donde la muestra estuvo conformada por 104 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que cumplieran con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 20 años de ambos sexos, con cinco o menos años de evolución de la enfermedad, que participaron voluntariamente en la investigación.

Criterios de exclusión: Pacientes con trasplante renal, Enfermedad Renal Crónica, Diabetes mellitus tipo 1, procesos inflamatorios en el momento de toma de la muestra, neoplasia, enfermedad de origen tiroideo, tratamiento con esteroides a altas dosis y con infección del tracto urinario, contaminación con fluido vaginal o hematuria.

Se realizó un análisis documental de la bibliografía y materiales relacionados con el propósito de la investigación, seguido de la contrastación de la información recopilada, lo que facilitó el estudio de la cistatina C como marcador en la ERC. Para recopilar de la información obtenida de la entrevista aplicada a los pacientes, se confeccionó una ficha de recolección de datos, la que fue llenada por la investigadora a cargo y completada posteriormente con los resultados de los complementarios realizados en el laboratorio clínico del Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”.

La obtención de las muestras de sangre y las marchas técnicas de las variables analíticas cumplieron con los requisitos de la fase pre-analítica y analítica normados en el laboratorio clínico de la propia institución. El suero se obtuvo por centrifugación a 3500 rpm por 10 minutos. Se establecieron las condiciones de trabajo para el auto analizador químico INLAB 240. Se aseguró la calidad de los resultados con las técnicas de control de la calidad interno del laboratorio, monitorizando en condiciones de rutina la precisión intermedia de los métodos de ensayos mediante el % CV, los que se compararon con los controladores del sistema automatizado recomendados por el fabricante y los reportado por los Kits de diagnóstico. La descripción de los métodos de ensayo y las características analíticas basadas en las metódicas de los fabricantes son anexadas al documento

III. RESULTADOS

La muestra conformada por 104 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, el 61,5% del sexo masculino, con edad media de 47 años, distribuidos con una mayor frecuencia entre las edades de 40 a 49 años (50%), seguido del grupo de 50 a 59 años representado por un 31,3% y el de 30 a 39 años con 12,5%. El sexo femenino representó el 38,5% del grupo, edad media de 44 años, edad máxima de 54 años y una distribución similar entre los grupos de edades estudiados, 40% en el grupo de 40 a 49 y el 30% en los grupos de 30 a 39 años y de 50 a 59 años.

La DM2 reconocida como importante factor de riesgo para ERC distingue el grupo de estudio (100%), donde los tres o más años de evolución de la diabetes fue lo más frecuente (54,8%) en el grupo. La microalbuminuria presente en el 48% del grupo, con diferencias significativas respecto al sexo ($p=0.043$), los hombres con el 32,6% y las féminas con el 15,4%. El mal control metabólico se observó en el 41,3% de los pacientes, con diferencias estadísticas entre los sexos ($p=0.045$), las mujeres con 27 pacientes (26%) y los masculinos con 22 pacientes (21,2%). La obesidad en algún grado, antecedentes patológico familiares de ERC reportaron frecuencias similares, 36,6% y 33,7% respectivamente sin diferencias estadísticas. La HTA se evidencio en el 24% y la Cardiopatía Isquémica en 9,6%.

La creatinina con mediana de $107 \pm 5,10 \mu\text{mol/l}$, con diferencias estadísticas entre los sexos ($p=0.012$), los hombres con medianas de $108 \pm 5,30 \mu\text{mol/l}$ y las mujeres con $106 \pm 5,03 \mu\text{mol/l}$. El 84,6% del grupo exhibió valores en rango normal, con mayor frecuencia en las mujeres con el 90% (36 pacientes) y un 81% (52 pacientes) en los hombres. La cistatina C con valor de mediana $1.64 \pm 0.41 \text{ mg/l}$, sin diferencias estadísticas entre los sexos, los hombres con un valor de $1,56 \pm 0,42 \text{ mg/l}$ y las mujeres con $1,71 \pm 0,41 \text{ mg/l}$ ($p=0,998$). El 96,1% de los pacientes (100 pacientes) presentaron valores patológicos, los hombres con una mayor frecuencia de 97% y el sexo femenino con el 95%.

Fue de interés para el estudio correlacionar el comportamiento de ambas variables a través del coeficiente de Pearson, lo que reflejó una correlación lineal positiva débil ($r=0,323$) muy significativa ($\text{sig.}=0,001$) entre la creatinina y la cistatina C, lo que se observa en la tabla 5. La línea de regresión del gráfico de dispersión exhibe un coeficiente de correlación lineal de $R^2 = 0,104$ lo que apoyan los resultados antes expuestos.

Se evidenció pacientes en estadio I y estadio II, predominando el estadio II con 81 pacientes (77,9%), una edad media de 46 ± 7 años y una tasa media de FG de $80,14 \pm 12,20 \text{ ml/min}$, mientras que en el estadio I se agruparon 23 pacientes (22,1%) con edad media de 44 ± 8 años y una TFG de $82,70 \pm 12,20 \text{ ml/min}$.

Las concentraciones medias de la creatinina sérica y cistatina C en cada estadio de la enfermedad se visualizan en la tabla 7, la creatinina sérica alcanzó valores medios de $110,0 \pm 5,96 \mu\text{mol/l}$ y $107,0 \pm 5,05 \mu\text{mol/l}$ en los estadios I y II respectivamente, éstos situados dentro del intervalo de referencia. La cistatina C incrementó sus concentraciones en 1,6 veces del límite superior del intervalo de referencia ($0.59 - 1,03 \text{ mg/l}$) con una concentración media de $1,58 \pm 0,35 \text{ mg/l}$ en el estadio I y $1,78 \pm 0,43 \text{ mg/l}$ en el estadio II, aunque sin diferencias estadísticas ($p=0,055$) se puede observar el incremento asociado al progreso de la enfermedad.

El 83% de los diabéticos (86 pacientes) en el estadio III, con una tasa de filtrado glomerular de 44 ± 10 ml/min, 10 pacientes (9.6%) en el estadio II con una TFG igual a 53 ± 18 ml/min y el estadio IV con 8 pacientes (7,7%) y un TFG de 41 ± 12 ml/min. No se observan pacientes en el estadio I, V y se aprecia la disminución de la TFG a medida que progresa la enfermedad.

El incremento de la concentración de la creatinina en función del progreso de la enfermedad fue imperceptible, el estadio II con $104,5 \mu\text{mol/l}$, el estadio III con $107,0 \mu\text{mol/l}$ y estadio IV con $107,8 \mu\text{mol/l}$, mientras que la cistatina C de forma significativa ($p=0.043$) incrementó sus concentraciones de un estadio a otro, resultando para el estadio II una concentración media de $1,51 \text{ mg/l}$, el estadio III con una concentración de $1,71 \text{ mg/l}$ y en el estadio IV una concentración media de $1,85 \text{ mg/l}$, valores que superan de forma ostensible los valores normales para esta variable ($0,59 - 1,03 \text{ mg/l}$).

El mal control metabólico mostró correlación lineal negativa muy débil con las concentraciones de creatinina y cistatina con coeficientes de Spearman (r) de $-0,152$ y $-0,057$ respectivamente, sin significación estadística, $p=0.123$ y $p=0,564$.

Los años de evolución mostraron correlación lineal positivas muy débiles no significativas con la creatinina y la cistatina C, de $r=0,024$ y $r=0,028$ respectivamente, mientras que la microalbuminuria reveló correlaciones débiles, lineales, positivas, altamente significativa ($p=0,000$) con la creatinina de $r=0,316$ y significativa ($p=0,011$) con la cistatina de un $r=0,249$.

La cistatina C presentó un área bajo la curva de $0,780$ (IC 95%, $0,64-0,84$), altamente significativa ($p=0,000$), superior a la obtenida por la creatinina sérica con un área de $0,641$ (IC 95%, $0,53-0,75$) significativa ($p=0,013$), lo que infiere que la cistatina C presentó mayor poder discriminatorio que la creatinina en los pacientes diabéticos con nefropatía incipiente

IV. CONCLUSIONES

En los pacientes con DM2 predominan los adultos jóvenes del sexo masculino. La microalbuminuria fue el factor de riesgo que más descompensó la función renal. La mayoría del grupo exhibió valores de creatinina en rango normal, contrario de la cistatina C que presentaron valores patológicos. Se demostró una correlación significativa entre ambos marcadores con la TFG y una correlación lineal positiva débil muy significativa entre la creatinina y la cistatina C. Fue significativo evaluar la capacidad discriminatoria de la cistatina C respecto a la creatinina sérica en el estudio de la función renal y se evidenció que la cistatina C presentó mayor poder discriminatorio por lo que resulta ser un marcador precoz de Enfermedad Renal Crónica en sus diferentes estadios.

V. REFERENCIAS

1. Chea Vine R. Nefropatía. Nefropatía diabética. En: Bases de la Medicina Clínica. Santiago de Chile: Universidad de Chile 2016; [s.a.] [citado 08/05/2019].p.45-58 Disponible en:

http://www.basesmedicina.cl/nefrologia/12_12_nefropatia_diabetica/12_10_nefropatia_diabetica.pdf

2. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación. WorldHealthOrganization , Organización Mundial de la Salud; 2016

3. Linn L, Epstein ,Oliel , Mey Schmidt. Crece el número de enfermos renales entre los mayores de 60 años con diabetes e hipertensión. Washington: Organización Mundial d la Salud y Organización Panamericana de la Salud, OPS/OMS; 2016

4. Centers forDisease Control and Prevention. Informe Nacional de Estadísticas de la Diabetes: Estimaciones sobre la diabetes y su carga en los Estados Unidos. Atlanta: National Center forChronicDiseasePrevention and HealthPromotion, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU.; 2017.

5. Gómez A, Arias E, Jiménez C. Insuficiencia renal crónica. Quím Es [Internet]. 2016; [citado 08/05/2019] p.637-46. Disponible en:
http://www.quimica.es/enciclopedia/Insuficiencia_renal_cronica.html

6. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. Ginebra: OMS; 2016. p. 1-88 [citado 08/05/2019]. Disponible en:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255spa.pdf;jsessionid=4692D16FC423FAE3D2128E6B72ABDF56?sequence=1>

7. Cuba. Ministerios de Salud Pública; Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2017. Situación de salud en Cuba. La Habana: MINSAP; 2018 [citado 08/05/2019]. Disponible en:
<http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>

8. Iglesias P, Heras M, Heras M, Diez J. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. Nefrol. 2016 [citado 01/03/2020];34(3):p.285-92. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v34n3/revision_corta2.pdf

9. Gómez-Restrepo C, Rincón CJ, Medina-Rico M. Enfermedades crónicas en población afectada por el conflicto armado en. Rev Panam Sal Púb. 2017;p.1-8.

10. Jiménez M, Pérez K, Pérez S, Pérez M, Rabadán C, Ramiro L, Redondo L. Insuficiencia renal aguda y crónica. E.U.E. La Fe [Internet]. 2017 [citado 01/03/2020]; 3:p.2-15. Disponible en http://mural.uv.es/rasainz/L4_GRU-PO6_INSUFICIENCIA_RENAL.pdf

11. Carvajal Carvajal C. El laboratorio clínico en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. MedLeg Costa Rica. 2016 [citado 02/04/2018]; p.33(1). Disponible en:
https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140900152016000100190

12. González-Milán ZC, Escalona-González SO, Pavón-Rojas AJ. Biomarcadores en la injuria renal aguda. Rev. electron. Zoilo [Internet]. 2020 [citado 01/03/2020]; p.45. Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1922>

13. Cepeda Piorno FJ, Javier F. Cistatina-C como marcador de función renal y riesgo vascular en población general [tesis de grado en Internet]. [Oviedo]: Universidad de Oviedo; 2016. [citado 01/03/2020] p.90; Disponible en <http://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/22111>
14. Shukla AN, Juneja M, Patel H, Shah KH, Konat A, Thakkar BM, et al. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for early recognition of contrast-induced nephropathy in Western Indians undergoing cardiac catheterization. *Indian Heart J* [Internet]. 2017 [citado 01/03/2020]; 69(3):p.311-5. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2016.12.010>
15. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C. A kidney function biomarker [Internet]. *Adv Cl Chem*. 2016; [citado 01/09/2019]; p.68:57-69 Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.007>
16. Conesa del Río JR, Conesa González AI. Diabetes Mellitus. Fundamentos de la terapia dietética para su control metabólico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015.