

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

Características epidemiológicas clínicas y metabólicas de la nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna N° 3 del HNGAI

TESIS para optar el título de: ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
AUTOR

JUAN CARLOS MONJA YTURREGUI

LIMA – PERÚ 2004

..	1
RESUMEN .	3
I. INTRODUCCIÓN . .	5
II. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION .	11
III. MATERIAL Y METODOS .	13
3.1. TIPO DE ESTUDIO .	13
3.2. DISEÑO DE INVESTIGACION .	13
3.3. POBLACION DE ESTUDIO Y MUESTRA .	13
3.4. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS .	16
3.5. TRATAMIENTO Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS .	16
3.6. ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS .	16
IV. RESULTADOS .	19
V. DISCUSIÓN . .	27
CONCLUSIONES . .	35
RECOMENDACIONES .	37
BIBLIOGRAFÍA .	39

A mis amigos

RESUMEN

ANTECEDENTES : La mayoría de los estudios clínicos y epidemiológicos relacionados con la nefropatía diabética(ND) se han dirigido fundamentalmente a la diabetes tipo 1, y en menor proporción a la diabetes tipo 2. Sin embargo, la ND constituye un problema clínicamente importante en la diabetes tipo 2. La ND es hoy en día una preocupación para la salud pública de los países desarrollados y en vías de desarrollo.

OBJETIVOS : El presente estudio se realizó con la finalidad de determinar las características epidemiológicas, clínicas, metabólicas asociadas a la nefropatía diabética más prevalentes en nuestro hospital y su relación al estadio del daño renal.

MATERIAL Y METODOS : Estudio de tipo descriptivo transversal. Se consideró una muestra de 80 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 durante su hospitalización en el servicio de Medicina Interna N° 3 del HNGAI. Para la toma de la muestra se utilizó un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$). Como técnica de recolección de datos se utilizó la entrevista, así como la historia clínica del paciente. Como instrumento se utilizó un cuestionario el cual fue llenado al momento de la entrevista. Para el procesamiento de los datos se utilizó sistema SAS 6.12..

RESULTADOS : Se encontró un 33.75% de pacientes con normoalbuminuria, 30% con microalbuminuria, 23.75% con proteinuria clínica y 12.5% con insuficiencia renal; con predominancia del sexo masculino (70%). Se encontró edad promedio de 71.11; 62.25; 60.63; y 57.8 años y un tiempo promedio de enfermedad de 10.88; 18.16; 18.57 y 15.6 años para cada estadio de la ND respectivamente. Una prevalencia de HTA (47.5%) y dislipidemia (Colesterol mayor 200 en 42.5% y triglicéridos mayor 150 en 60%) en la muestra estudiada. Solo un 12.5% tuvo enfermedad cardiovascular clínicamente detectable.

CONCLUSIONES : La ND tiene una alta prevalencia en el Hospital Guillermo Almenara, hay una predominancia del sexo masculino 2:1 con relación al sexo femenino, se encontró una baja prevalencia de adultos jóvenes. Hubo una progresión entre el tiempo de enfermedad y la presencia de normoalbuminuria, microalbuminuria y proteinuria. Se encontró un alto porcentaje de pacientes con dislipidemia, la mayor parte de ellos sin tratamiento efectivo. Se ha encontrado una alta prevalencia de hipertensión arterial 47.5% y baja prevalencia de enfermedad cardiovascular clínicamente detectable del 12.5%. No se encontró un control adecuado de los valores de HbA1c en todos los estadios de la enfermedad, a excepción en los pacientes con insuficiencia renal.

I. INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética es hoy día una preocupación para la salud pública de los países desarrollados y en vías de desarrollo. En Estados Unidos representa casi la mitad de los casos de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) que inician tratamiento renal sustitutivo y en varios países europeos, entre los que se incluye España, es la causa más frecuente de IRCT, probablemente desde principios de los años noventa.

El primus movens fundamentalmente de la nefropatía diabética es la hiperglicemia. Aunque existen otros factores familiares y ambientales interaccionados, aparece casi siempre en pacientes de largo tiempo de evolución y con mal control glucémico. Por el contrario un status euglicémico mantenido es el mejor método para prevenir y/o retardar la evolución de la enfermedad. La historia natural de la nefropatía diabética se entiende como un camino progresivo desde las alteraciones funcionales renales hasta la insuficiencia renal terminal, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria, hay una serie de factores asociados a esta patología que pueden contribuir a acelerar la evolución de dicha nefropatía. Además de ser la manifestación más temprana de la nefropatía, la albuminuria es un marcador de la creciente morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes tanto con diabetes tipo 1 como tipo 2. De esta manera, el hallazgo de la microalbuminuria es un indicador para la búsqueda de posible enfermedad vascular y la intervención agresiva para reducir todos los factores de riesgo cardiovasculares. Además, existe alguna evidencia preliminar que sugiere que la disminución de colesterol también puede reducir el nivel de proteinuria.

La prevalencia de la nefropatía diabética es importante porque su profilaxis y

adecuado tratamiento reduce la mortalidad precoz, así como la aparición y progresión de las complicaciones tardías de la diabetes. Los pacientes diabéticos con insuficiencia renal presentan una mortalidad 50% mayor que los pacientes no diabéticos.

La diabetes mellitus(DM) es una enfermedad de alta prevalencia en el mundo, cuyas consecuencias son un elevado índice de complicaciones y mortalidad, que originan un alto gasto económico, aumentan en caso de complicaciones renales u otras y crecen exponencialmente con la edad de los pacientes. Para el año 2010 se calcula que habrá en todo el mundo unos 220 millones de pacientes con DM tipo 2 (1) (3) (5) (7).

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad común con una substancial morbilidad y mortalidad asociada. La mayoría de efectos adversos son resultados de complicaciones vasculares, a nivel macrovascular (enfermedad coronaria arterial, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) y a nivel microvascular (retinopatía, nefropatía o neuropatía) (2) (9) (12) (45).

La diabetes ha llegado a ser la causa más común de enfermedad renal de estadio terminal (ERET) en EU y Europa; esto se debe al hecho de que 1) la diabetes, en particular la tipo 2, está aumentando su prevalencia; 2) los pacientes con diabetes viven más tiempo en la actualidad; y 3) los pacientes diabéticos con ERET, están siendo mejor aceptados para el tratamiento en los programas de ERET, de donde previamente habían sido excluidos (1) (3) (55).

Hay indicios históricos de la existencia de la diabetes mellitus desde el siglo XV antes de Cristo, el papiro de Berrees contiene lo que es la primera referencia de diabetes mellitus, sin embargo no fue hasta el siglo primero después de Cristo cuando encontramos evidencia fehaciente de su existencia. En la segunda mitad del siglo XIX Griesinger (1859) y Seager (1875) describieron por primera vez la asociación clínica entre diabetes mellitus, proteinuria y deterioro de la función renal. Posteriormente Armani y Ebstein describieron depósitos de colágeno en el interior de las células epiteliales tubulares de pacientes diabéticos. Klimmenstiel y Wilson (1936) encontraron unas lesiones nodulares en tejido renal de pacientes diabéticos que presentaban proteinuria nefrótica, edema e hipertensión. Estas lesiones se consideran patognómicas de la diabetes mellitus (7)(11)

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública a nivel mundial, en los Estados Unidos la incidencia y prevalencia de falla renal se está elevando, los resultados son pobres y los costos altos. El número de personas con falla renal quienes son tratados con diálisis y trasplante renal está proyectando su incremento de 340 000 en 1999 a 631 000 en 2010 (4) (25).

La nefropatía diabética es ahora la causa más común de enfermedad renal terminal en el Reino Unido, 20% de todos los pacientes requieren terapia reemplazo renal, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2. Aunque el pronóstico de pacientes con nefropatía diabética recientemente ha mejorado, el exceso de mortalidad es de 70-100 veces más que en la población normal. La sobrevivida en diálisis aun permanece pobre, una tercera parte de pacientes muere durante el año de inicio de diálisis (5) (27).

La nefropatía diabética es una complicación microvascular posible en la evolución de

las personas que padecen diabetes tanto tipo 1 como tipo 2. Es de larga evolución y desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de proteínas en orina (proteinuria). Las personas diabéticas que presentan esta complicación están expuestas a una mayor morbimortalidad por enfermedad cardiovascular que la población general (6).

El aumento de la expulsión de proteínas es el primer indicio clínico de la existencia de una nefropatía diabética. Sin embargo la varilla medidora de la orina es un marcador relativamente insensible para detectar la proteinuria, ya que no da positivo hasta que la expulsión de proteínas no sobrepasa el margen de 300 a 500 mg/dl (el límite superior de lo considerado normal es menos de 150 mg y la mayoría de individuos expulsan menos de 100 mg). El empleo de una prueba específica para la albúmina es una técnica mucho más sensible. El índice normal de la expulsión de albúmina es inferior a 20 mg/dl (53).

Las primeras evidencias clínicas de nefropatía es la aparición de niveles bajos pero anormales (>30mg/día o 20ug/min.) de albúmina en la orina, conocida como microalbuminuria, y los pacientes con microalbuminuria se dicen que tienen nefropatía incipiente, sin intervenciones específicas 80% de las personas con diabetes tipo 1 quienes desarrollan microalbuminuria sostenida, tienen un aumento en la excreción de albúmina a una tasa de 10-20 por año para el estado de nefropatía manifiesta o albuminuria clínica (>300mg/24horas o 200ug/min) durante un período de 10-15 años, con hipertensión desarrollándose durante éste período. Una vez que ocurre la nefropatía manifiesta, sin intervenciones específicas, la tasa de filtración glomerular disminuye de manera gradual a lo largo de algunos años a una tasa que es altamente variable de una persona a otra (2-20ml/min/año). La ERET se desarrolla en 50% de las personas con nefropatía manifiesta en un lapso de diez años y en mas de 75% a los 20 años (3) (10) (12) (27).

En la actualidad se sabe que una elevada proporción de personas con diabetes tipo 2 tienen microalbuminuria y nefropatía manifiesta poco después del diagnóstico de la diabetes debido a que ha estado presente por muchos años antes de que se hiciera el diagnóstico y también porque la presencia de la albuminuria puede ser menos específica de la presencia de nefropatía diabética como se mostró en estudios con biopsias. Sin las intervenciones específicas 20-40% de los pacientes tipo 2 con microalbuminuria progresan hacia la nefropatía manifiesta, pero en 20 años después del inicio de la nefropatía manifiesta, solo el 20% habrá progresado a ERET. Una vez que la tasa de filtración glomerular empieza a descender, las tasas de disminución de TFG son altamente variables de una persona a otra, pero en general puede no ser sustancialmente diferentes entre los pacientes con diabetes tipo 1 o 2 (3) (10) (14) (17).

FACTORES QUE FAVORECEN Y ACELERAN LA AFECTACIÓN RENAL

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA DIABETES La nefropatía aparece en el 50% de los pacientes después de 20 años de comienzo de la diabetes (9). El pico de incidencia en diabetes mellitus tipo 1 se sitúa entre los 10 y 15 años de evolución de la enfermedad, en aquellos que no han desarrollado proteinuria después de 20 a 25 años el riesgo de presentar nefropatía es solo del 1% al año (7) (14). En los diabéticos tipo 2 se piensa que por término medio, en el momento del diagnóstico los pacientes llevan de 4 a 7 años

padeciendo la diabetes y por tanto, la hiperglicemia no tratada puede estar produciendo el daño micro y macrovascular e incluso la proteinuria clínica, el fracaso renal y otras complicaciones pueden detectarse en el momento del diagnóstico (6).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL La presencia de hipertensión arterial es el factor de riesgo en los diabéticos más importante para desarrollar nefropatía (9). En estudios prospectivos se observa una clara asociación entre el nivel de la presión arterial e incluso antecedentes familiares de HTA y el desarrollo de nefropatía inclusive dentro de los rangos normales de presión arterial (10).

La hipertensión arterial es desproporcionadamente más alta en diabéticos, la coexistencia de hipertensión en diabéticos es particularmente perniciosa por la fuerte asociación de las dos condiciones con enfermedad cardiovascular, stroke y progresión de enfermedad renal y retinopatía diabética. El sétimo reporte de Joint National Committe of Blood Pressure (JNC 7) es consistente con las guías de American Diabetes Asociacion (ADA) las cuales también recomiendan que la presión sanguínea en diabéticos debe ser controlada a niveles de 130/80 mmHg ó más bajas, el control riguroso de presión sanguínea influye en la reducción de la progresión de la nefropatía diabética o enfermedad renal terminal (7) (13) (15) (21) (23) (39).

GLICEMIA Parece evidente que un mal control glucémico constituye un predictor independiente de la tasa de progresión de nefropatía diabética, por lo que es necesario disponer de índices objetivos para evaluar el grado de control glucémico en estos pacientes. La hemoglobina es una de las proteínas que sufre procesos de glicosilación irreversible dando lugar a diferentes compuestos (el más frecuente es la HbA1c), y aunque esta molécula no contribuye a la aparición de enfermedad microvascular, resulta un parámetro útil de seguimiento clínico para estimar el control glucémico a largo plazo (55).

Hay una relación entre el grado de la glucemia medida por el porcentaje de hemoglobina glicosilada y las lesiones microvasculares. Por otra parte el control intensivo de la glucemia retarda el desarrollo de glomeruloesclerosis (9). Resultados obtenidos en los estudios UKPDS y DCCT demuestran que un control estricto de la glucemia disminuye las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (17). Un buen control metabólico reduce el catabolismo y mejora el estado nutricional. La meta es mantener al paciente con cifras entre 70 y 110 mg/dl y niveles de HbA1c menor a 7% (17).

HIPERLIPOPROTEINEMIA La aterosclerosis es un factor complicante de la nefropatía produciendo isquemia renal a través de ateromatosis de la aorta y arterias renales principales y secundarias que aceleran su evolución (9). Diversos estudios han demostrado que la hipercolesterolemia, aunque más acentuada la hipertrigliceridemia, son factores de riesgo cardiovascular, y no solo de ello, sino que también contribuyen al daño renal (17).

OBESIDAD En general, tanto la presencia de obesidad como la distribución del exceso de grasa corporal constituyen factores determinantes en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, existiendo además una clara asociación entre la presencia de microalbuminuria y un aumento del índice de masa corporal. Sin embargo, es difícil determinar el papel independiente que pudiera ejercer la obesidad sobre la presencia de

nefropatía diabética dada la imposibilidad de sustraer el efecto de la obesidad sobre el control glucémico y de la tensión arterial (55).

La obesidad complica la evolución de la nefropatía a través de un peor control metabólico de la hipertensión arterial, de la glucemia, elevación de lípidos plasmáticos, además del aumento de la presión de filtración glomerular (9).

TABACO En individuos sanos el tabaco ejerce un efecto nocivo sobre la hemodinámica renal y la excreción de proteínas, y en pacientes con cierto grado de insuficiencia renal empeora la evolución de la nefropatía. Estos efectos sobre el desarrollo y progresión de la insuficiencia renal cobran especial importancia en el contexto de la diabetes mellitus. Se han descritos diversos mecanismos por los que el tabaco podría ejercer este efecto nocivo sobre la función renal, incluyendo la activación del sistema simpático, un aumento de la producción de endotelina y una alteración de los mecanismos de vasodilatación relacionados con la célula endotelial. El tabaquismo se ha asociado con un aumento del riesgo a desarrollar microalbuminuria en ambos tipos de diabetes, junto a una mayor tasa de progresión de la nefropatía diabética (55).

El ser fumador se ha identificado como un fuerte predictor de daño renal tanto en diabéticos tipo 1 y 2. No está todavía bien aclarado el mecanismo de acción del tabaco en la producción del daño vascular y nefropatía diabética (7).

SUSCEPTIBILIDAD GENETICA La mayor susceptibilidad al daño renal en la diabetes mellitus viene determinada en parte por la participación de algunos factores hereditarios, entre los que parecen implicados diversos genes y dentro de éstos algunos polimorfismos específicos no de los que han cobrado mayor relevancia es el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el polimorfismo inserción/delección (I/D). Otros de los genes que se han implicados son el gen de la aldolasa reductasa y el gen que expresa la actividad del transportador de glucosa (GLUT1) (55).

Existen claros ejemplos como el observado entre los indios Pima que presentan una prevalencia mucho más elevada y que se aproxima al 50%. Un componente de riesgo genético, aunque controvertido, puede ser el genotipo del gen de la ACE (10).

RAZA Los sujetos negros presentan un riesgo de sufrir una nefropatía diabética cinco veces más elevada que los sujetos blancos, también existe una mayor incidencia entre hispanos y nativos americanos (10).

II. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

OBJETIVO GENERAL

- Determinar cuales son las características asociadas a la nefropatía diabética en pacientes hospitalizados.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar los factores epidemiológicos asociados a cada estadio clínico de la nefropatía diabética.
- Determinar los factores clínicos asociados a cada estadio clínico de la nefropatía diabética.
- Determinar los factores metabólicos prevalentes en los pacientes con nefropatía diabética.
- Determinar la prevalencia de hipertensión arterial en relación con el estadio clínico de nefropatía diabética.
- Determinar la relación entre el control glucémico y cada estadio de la nefropatía diabética.
- Valorar la relación entre la nefropatía diabética y la retinopatía diabética como complicación microangiopática.
- Valorar la relación entre la nefropatía diabética y las complicaciones cardiovasculares.

III. MATERIAL Y METODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO

De tipo observacional ya que se tiene como finalidad describir y medir el fenómeno estudiado.

3.2. DISEÑO DE INVESTIGACION

El presente estudio es de tipo descriptivo transversal.

3.3. POBLACION DE ESTUDIO Y MUESTRA

Se considerará como muestra la cantidad de 80 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 durante su hospitalización en el servicio de Medicina Interna N° 3 del HNGAI. Para la toma de la muestra se utilizó un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$), con una

prevalencia de la nefropatía del 10% para los pacientes diabéticos tipo 2. Todos los pacientes enrolados en el presente estudio sólo serán incluidos en la primera hospitalización en el servicio para evitar duplicaciones de pacientes. Se utilizará las siguientes definiciones para las variables:

EDAD .-La edad será consignada en años, con intervalos de 10 años a partir de 20 años a más (20-29 años; 30-39 años; 40-49 años; 50-59 años; 60-69 años; 70 a mas edad).

SEXO .-Se considera como masculino y femenino.

RAZA .-Se considera raza blanca, mestiza y negra.

TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD .- Se considerará desde el momento de diagnóstico y será medida en años en rangos de menor a 1 año, 1-5 años, 6-10 años, 11-15 años, 16-20 años y mayor a 20 años.

CONSUMO DE TABACO .-Se clasificó a los pacientes según sus hábitos de consumo de tabaco en fumadores activos (menor a una cajetilla diaria, una cajetilla diaria o dos o más cajetillas diarias) y no fumadores. Se consideró como fumadores a aquellos pacientes que consuman 1 o más cajetillas semanalmente o hubieran abandonado éste hábito dentro de los últimos 6 meses previos.

HEMOGLOBINA GLICOSILADA(HbA1c).- Se realizará extracción de sangre venosa tras ayuno nocturno mínimo de 10 horas y antes de la administración de la medicación antidiabética, y se procesará la muestra mediante cromatografía líquida de alta resolución. Se definió como buen control cifras de HbA1c inferiores a 6%; control aceptable 6-7%; y control deficiente cifras superiores a 7%.

DISLIPIDEMIA .- Las mediciones de colesterol, triglicéridos, HDL se realizarán mediante autoanализador Shimadzu CL 7200. Se considerará existencia de dislipidemia cuando los pacientes estén recibiendo tratamiento por éste motivo o se encuentre en el dosaje de lípidos los siguientes valores:

COLESTEROL	HDL	LDL	TRIGLICERIDOS
> 200	<40 H ó <50 M	>100	>150

HIPERTENSION ARTERIAL .- La determinación de la presión arterial sistólica se basará en el primer ruido de Kurotkow o fase I y la presión arterial diastólica en la fase V o último ruido. Se considerará como valor de tensión arterial la media de dos mediciones en posición supina con intervalos de 5 minutos entre cada toma, siempre en el brazo derecho, tras un periodo previo de reposo de 10 minutos. Se considerará como hipertensos a quienes reciben tratamiento antihipertensivo o aquellos con cifras de presión arterial sistólica y diastólica según el siguiente cuadro:

NORMAL	PRE HTA	ESTADIO 1 HTA	ESTADIO 2 HTA
<120 y <80	120-129 o 80-89	140-159 o 90-99	>160 o 100

NORMAL	PRE HTA	ESTADIO 1 HTA	ESTADIO 2 HTA
mmHg	mmHg	mmHg	mmHg

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR .- Se consideró en este rubro a aquellos pacientes con historial clínico de cardiopatía coronaria isquémica como cuadros de angina o infarto de miocardio.

RETINOPATÍA DIABÉTICA .- Para la determinación de retinopatía diabética la evaluación oftalmológica fue realizada por la Unidad de Retina del Servicio de Oftalmología del HNGAI o la presencia en la historia clínica de un informe oftalmológico durante el último año. Se clasificó como ausencia de retinopatía diabética o presencia de la misma de acuerdo a criterios estandarizados:

- Ausencia de RD: pacientes diabéticos sin lesiones oftalmoscópicas.
- RD no proliferativa: pacientes con alguno de los siguientes hallazgos: microaneurismas con hemorragias retinianas, exudados duros o algodinosos, arrosamiento venoso, anomalías microvasculares intraretinianas.
- RD proliferativa: pacientes con los siguientes hallazgos; hemorragia prerretiniana o hemorragia vítrea, neovascularización extrapapilar con hemorragia prerretiniana o hemorragia vítrea.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 .- Diabetes tipo 2 que fue considerada cuando fue previamente diagnosticada por un médico(excepto durante el embarazo) o como uso actual o pasado de insulina o antidiabéticos orales.

NEFROPATIA DIABÉTICA .-Se utilizará el método de inmunoensayo fluorescente fase sólida para determinar la tasa de excreción de albúmina en muestras de orina recolectada en 24 horas. Se evitará la toma de muestras durante episodios de hiperglicemia de corto plazo, ejercicio, infección de vías urinarias, hipertensión marcada, insuficiencia cardíaca y enfermedades febriles agudas; ya que pueden originar elevaciones temporales en la excreción urinaria de albúmina.

MICROALBUMINURIA .-Se dice que está presente si la excreción de albúmina urinaria es mayor de 30mg/24 horas (equivalente a 20ug/minuto en una muestra programada o de 30mg/g de creatinina en una muestra aleatoria).

PROTEINURIA .- Se considera que existe cuando la excreción urinaria de albúmina es superior a 300mg en orina 24 horas, el índice albúmina/creatinina mayor 200ug/min, conocida como nefropatía establecida.

INSUFICIENCIA RENAL .-Estimada con TFG menor 60ml/min, correspondiente a creatinina sérica mayor 1.5 mg/dl en hombres o mayor 1.3 mg/dl en mujeres, define la presencia de enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 según los criterios de la OMS

hospitalizados en el servicio de Medicina Interna N°3-HNGAI.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Enfermedad somática grave
- Gestación
- Hipertiroidismo–hipotiroidismo descompensados
- Tratamiento con corticoides sistémicos
- Enfermedad renal no diabética
- Cáncer
- Enfermedad multisistémica conocida
- Hematuria microscópica
- Infección urinaria
- Rechazo por parte del paciente.

3.4. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Como técnica de recolección de datos se utilizó la entrevista que nos permitió obtener la información deseada, así como la historia clínica del paciente. Como instrumento se utilizó un cuestionario el cual será llenado al momento de la entrevista y cuyo modelo se adjunta en los anexos.

3.5. TRATAMIENTO Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Para el procesamiento de los datos se utilizará un programa informático preestablecido: sistema SAS 6.12.

La forma de la presentación de la información obtenida se realiza en forma de tablas y gráficos, en base a comparación entre la nefropatía diabética y las distintas características asociadas.

3.6. ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

La metodología estadística se basa en los principios de la estadística descriptiva (medias, desviaciones estándar y porcentaje) con sus intervalos de confianza.

IV. RESULTADOS

TABLA N° 01: ESTADIO CLINICO DE LA NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

ESTADIO	N = 80	%
Normoalbuminuria	27	33.75
Microalbuminuria	24	30
Proteinuria clínica	19	23.75
Insuficiencia renal	10	12.5

En éste cuadro se presenta el estadio clínico de la ND, se encontró un 33.75% de pacientes con normoalbuminuria, un 30% de la muestra presentó microalbuminuria, un 23.75% presentó proteinuria clínica y sólo el 12.5% de los pacientes presentó insuficiencia renal.

TABLA N° 2: DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO Y ESTADIO DE NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

Características epidemiológicas clínicas y metabólicas de la nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna N° 3 del HNGAI

ESTADIO CLINICO	MASCULINO	FEMENINO
Normoalbuminuria	16 (20.0%)	11 (13.75%)
Microalbuminuria	16 (20.0%)	08 (10.0%)
Proteinuria clínica	14 (17.5%)	05 (6.25%)
Insuficiencia renal	10 (12.5%)	--
TOTAL	56 (70.0%)	24 (30.0%)

En cuanto a la distribución por sexo, se encontró una predominancia del sexo masculino con un 70% con relación al femenino 30%, con relación a cada estadio siempre predominó el sexo masculino sobre el femenino y en caso de los pacientes con algún grado de insuficiencia renal la totalidad de los pacientes pertenecieron al sexo masculino (12.5% de la muestra).

TABLA N° 03: EDAD PROMEDIO Y ESTADIO DE NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

ESTADIO CLINICO	EDAD *	DE**
Normoalbuminuria	71.11	10.35
Microalbuminuria	62.25	9.89
Proteinuria clínica	60.63	11.98
Insuficiencia renal	57.8	9.39

EDAD: MEDIA ARITMÉTICA EN AÑOS

DE**: DESVIACIÓN ESTANDAR

En la presente tabla se presenta la edad promedio de la muestra con su desviación estándar, el grupo con normoalbuminuria presento una edad promedio de 71.11 años, el grupo con microalbuminuria y proteinuria clínica 62.25 y 60.63 años respectivamente. Los pacientes con insuficiencia renal fueron el grupo con menor edad promedio: 57.8 años.

TABLA N° 04: DISTRIBUCIÓN DE LA RAZA SEGÚN ESTADIO DE NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

RAZA	BLANCA	MESTIZA	NEGRA
Normoalbuminuria	4 (5.0%)	3 (28.75%)	--
Microalbuminuria	2 (2.5%)	22 (27.5%)	--
Proteinuria clínica	6 (7.5%)	13 (16.25%)	--
Insuficiencia renal	--	10 (12.5%)	--

Se encontró una predominancia de la raza mestiza en todos los estadios clínicos de la ND sobre la raza blanca, 85% y 15% del total de la muestra respectivamente, no se encontraron pacientes de raza negra.

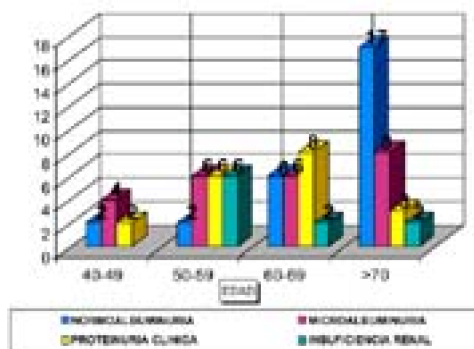


GRAFICO N° 01: RELACION ENTRE EL INTERVALO DE EDAD Y ESTADIO CLINICO DE LA NEFROPATIA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N°3 DEL HNGAI

El presente gráfico presenta la relación entre la edad por intervalos y el grado de nefropatía, todos los pacientes tuvieron más de 40 años, 8 pacientes (10%) estuvieron el grupo de 40-49 años; 20 pacientes (25%) estuvieron en el grupo de 50-59 años; 22 pacientes (27.5%) en el grupo de 60-69 años y 30 pacientes (37.5%) en el grupo de más de 70 años. El paciente con menor edad tenía 40 años y el paciente con mayor edad 87 años.

TABLA N° 05: TIEMPO DE ENFERMEDAD PROMEDIO SEGÚN ESTADIO DE NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

ESTADIO CLINICO	TIEMPO DE ENFERMEDAD	DE**
Normoalbuminuria	10.88	10.88
Microalbuminuria	18.16	9.33
Proteinuria clínica	18.57	8.49
Insuficiencia renal	15.6	1.71

TIEMPO DE ENFERMEDAD*: MEDIA ARITMÉTICA

DE**: DESVIACIÓN ESTANDAR

En ésta tabla, se presenta el promedio del tiempo de enfermedad (diabetes mellitus) en años de los pacientes, para cada uno de los estadios de la ND, así el promedio para los pacientes con normoalbuminuria fue 10.88 años, para microalbuminuria y proteinuria clínica 18.16 y 18.57 años respectivamente, mientras los pacientes con insuficiencia renal presentaron 15.6 años como promedio de tiempo de enfermedad.

TABLA N° 06: PRESENCIA DE RETINOPATÍA Y EL ESTADIO DE NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

Características epidemiológicas clínicas y metabólicas de la nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna N° 3 del HNGAI

ESTADIO CLINICO	RETINOPATÍA DIABÉTICA	SIN RETINOPATIA
Normoalbuminuria	09 (11.25%)	18 (22.5%)
Microalbuminuria	18 (22.5%)	06 (7.5%)
Proteinuria clínica	17 (21.25%)	02 (2.5%)
Insuficiencia renal	08 (10.0%)	02 (2.5%)
TOTAL	52 (65.0%)	28 (35.0%)

Un 65% de la muestra presentó algún grado de retinopatía diabética, distribuidos en 11.25% para el grupo con normoalbuminuria, 22.5% para microalbuminuria, 21.2 para proteinuria clínica y 10% para los pacientes con insuficiencia renal. El 35% no presentó ningún grado de retinopatía diabética.

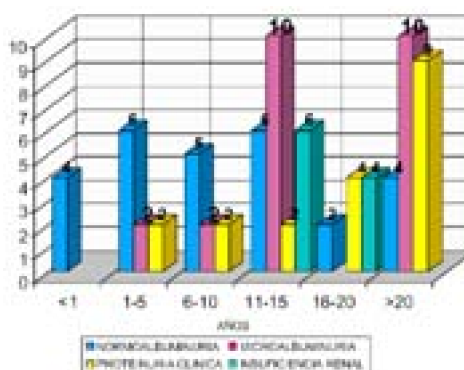


GRAFICO N° 02: DISTRIBUCION DE EL TIEMPO DE ENFERMEDAD SEGUN INTERVALOS Y EL ESTADIO CLINICO DE LA NEFROPATIA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

El presente gráfico presenta la distribución según intervalos preestablecidos (en años), desde el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus hasta el momento de la toma de los datos. Solo 4 pacientes (5%) presentaron menos de 1 año de tiempo de diagnóstico; 10 pacientes (12.5%) entre 1-5 años de tiempo de enfermedad, 9 pacientes (11.25%) entre 6-10 años, 24 pacientes (30%) presentaron entre 11-15 años, 10 pacientes (12.5%) entre 16-20 años y 23 pacientes (28.75%) un tiempo de diagnóstico mayor a 20 años.

TABLA N° 07: DISTRIBUCION DE LA DISLIPIDEMIA SEGÚN ESTADIO CLINICO DE LA NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

ESTADIO CLINICO	COLESTEROL > 200	TRIGLICÉRIDOS > 150
Normoalbuminuria	14 (17.5%)	16 (20.0%)
Microalbuminuria	08 (10.0%)	16 (20.0%)
Proteinuria clínica	10 (12.5%)	10 (12.5%)
Insuficiencia renal	2 (2.5%)	6 (07.5%)
TOTAL	34 (42.5%)	48 (60.0%)

En la presente tabla, se muestra los pacientes que presentaron valores elevados de colesterol (>200mg/ml) y triglicéridos (>150mg/ml). Así observamos que el 42.5% de la muestra presentó niveles de colesterol elevados y el 60% niveles de triglicéridos elevados distribuidos en los diferentes estadios de ND.

TABLA N° 08: FRECUENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEGÚN ESTADIO CLINICO DE LA NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

ESTADIO CLINICO	CON HTA	SIN HTA
Normoalbuminuria	16 (20.0%)	11 (13.75%)
Microalbuminuria	03 (3.75%)	21 (26.25%)
Proteinuria clínica	11 (13.75%)	08 (10.0%)
Insuficiencia renal	08 (10.0%)	02 (2.5%)
TOTAL	38 (47.5%)	42 (52.5%)

Con relación a la presencia de hipertensión arterial, el 47.5% de la muestra presentó HTA, distribuidos en 20% para los pacientes con normoalbuminuria, 3.75% y 13.75% para microalbuminuria y proteinuria clínica y 10% para insuficiencia renal. El 52.5% de la muestra no presentó HTA ni recibió tratamiento para la misma.

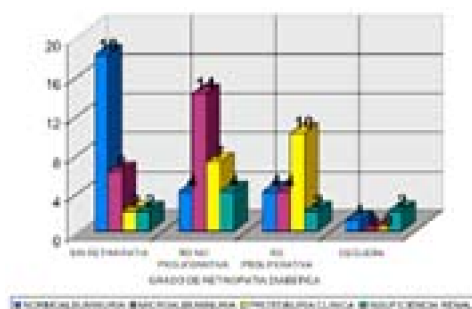


GRÁFICO N° 3: DISTRIBUCION DE EL GRADO DE RETINOPATIA DIABETICA Y EL ESTADIO CLINICO DE LA NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N°3 DEL HNGAI

El presente gráfico muestra la distribución de la retinopatía diabética (RD) según tipo y el estadio clínico de la ND, así 28 pacientes (35%) no presentaron RD, 29 pacientes (36.25%) presentaron RD no proliferativa, 20 pacientes (25%) presentaron RD proliferativa y 3 pacientes (3.75%) presentaron amaurosis.

TABLA N° 09: FRECUENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SEGÚN ESTADIO CLINICO DE LA NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

Características epidemiológicas clínicas y metabólicas de la nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna N° 3 del HNGAI

ESTADIO CLINICO	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	SIN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
Normoalbuminuria	2 (2.5%)	25 (31.25%)
Microalbuminuria	4 (5.0%)	20 (25.0%)
Proteinuria clínica	2 (2.5%)	17 (21.25%)
Insuficiencia renal	2 (2.5%)	08 (10.0%)
TOTAL	10 (12.5%)	70 (87.5%)

En al presente tabla, se presenta la frecuencia de enfermedad cardiovascular clínicamente detectable según estadio de la ND, se encontró un total de 12.5% de enfermedad cardiovascular distribuido en: 2.5% en el grupo de normoalbuminuria; proteinuria clínica e insuficiencia renal y 5% en el grupo de microalbuminuria.

TABLA N° 10: PROMEDIO DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA SEGÚN ESTADIO CLINICO DE LA NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

ESTADIO CLINICO	HbA1c*	DE**
Normoalbuminuria	6.87	1.89
Microalbuminuria	6.62	0.86
Proteinuria clínica	6.99	2.52
Insuficiencia renal	4.84	0.36
TOTAL	6.33	0.97

HbA1c*: MEDIA ARITMÉTICA EN %

DE**: DESVIACIÓN ESTANDAR

El promedio de hemoglobina glicosilada, fue de 6.87 para el grupo con normoalbuminuria, 6.62 para el grupo con microalbuminuria, 6.99 para los pacientes con proteinuria clínica y 4.84 para los pacientes con insuficiencia renal. El promedio del total de la muestra fue de 6.33.

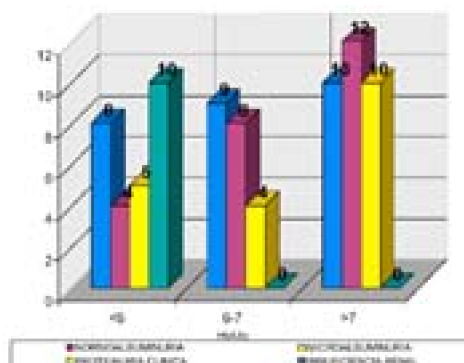


GRAFICO N° 04: RELACION ENTRE EL GRADO DE HbA1c Y EL GRADO DE NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

En el presente gráfico se presenta la distribución de la HbA1c en intervalos con relación al grado de la ND, así 27 pacientes (33.75%) presentaron valores por debajo de 6, 21 pacientes (26.25%) presentaron niveles entre 6-7 y 32 pacientes (40%) presentaron valores de HbA1c mayores a 7. El valor más bajo fue de 4.4 y el más alto de 13.7.

TABLA N° 11: FRECUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO SEGÚN ESTADIO CLINICO DE LA NEFROPATIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA N° 3 DEL HNGAI

ESTADIO CLINICO	CONSUMO TABACO	NO CONSUMO TABACO
Normoalbuminuria	0 (0.0%)	27 (33.75%)
Microalbuminuria	2 (2.5%)	22 (27.5%)
Proteinuria clínica	2 (2.5%)	17 (21.25%)
Insuficiencia renal	0 (0.0%)	10 (12.5%)
TOTAL	4 (5.0%)	76 (95.0%)

En la presente tabla se presenta la frecuencia del consumo de tabaco, encontrándose un 5% de la muestra que consumía tabaco al momento del estudio, todos ellos menos de una cajetilla día. Distribuidos en 2 pacientes (2.5%) en el grupo de microalbuminuria y cantidad similar en el grupo de proteinuria clínica.

V. DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor prevalencia y repercusión no sólo por su elevada frecuencia, sino también por el impacto de las complicaciones crónicas de la enfermedad o el papel que desempeña como factor de riesgo de patología cardiovascular. A menudo, cuando se citan las cifras relacionadas con determinadas patologías, se hace de acuerdo con los valores descritos en EEUU o en los países anglosajones. En muchas ocasiones esta referencia se hace de forma obligada por carecer de datos en nuestro país, en otros por considerar que las cifras anglosajonas serán más fiables o sólidas que las nuestras.

La nefropatía diabética se desarrolla en aproximadamente el 40% de todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) y se ha convertido en la causa principal de enfermedad renal terminal en Europa, Japón y Estados Unidos, dando cuenta del 25 al 42% de los casos. Por tanto, la identificación temprana y el tratamiento de protección renal posterior de todos los pacientes en riesgo es de suma importancia. El examen de orina en busca de albúmina ha revelado que los pacientes con DM 2 y la llamada microalbuminuria, tienen un riesgo de nefropatía diabética que es entre 10 y 20 veces la de los pacientes con normoalbuminuria. La ND se desarrolla del 5 al 10% de los pacientes con diabetes tipo 2 y con microalbuminuria cada año (33). En el presente estudio se recolectó una muestra de 80 pacientes, encontrándose en un 66.25% de los pacientes algún grado de nefropatía diabética según se muestra la tabla N° 1 (microalbuminuria 30%, proteinuria clínica 23.75%, insuficiencia renal 12.5%), éste alto porcentaje podría explicarse por ser éste un hospital referencial donde la mayoría de

pacientes tiene larga data de enfermedad y múltiples complicaciones, al considerar a los pacientes con microalbuminuria más los pacientes con proteinuria clínica estos suman más del 50% de la muestra, éste dato es importante por que en éstos estadios un adecuado control metabólico y terapia farmacológica estricta puede detener o revertir parte del daño renal previniendo todas las complicaciones y gasto económico que podrían derivarse de un estadio más avanzado de insuficiencia renal. Estudios realizados en pacientes israelíes e indios Pima que padecen DM 2 han revelado que después de 4 - 5 años del diagnóstico pasan a una proteinuria evidente en el 37 a 42% de los casos. Además de las posibles diferencias genéticas, los pacientes incluidos en estos estudios eran más jóvenes que en los estudios con pacientes de raza blanca y era casi seguro que la microalbuminuria se debía a la diabetes. El estudio de indios Pima también dio lugar a preguntas sobre el curso más benigno de la enfermedad renal que se había observado por lo general en la DM 2. El seguimiento durante 4 años de un grupo de 34 pacientes con proteinuria abierta descubrió una pérdida promedio en el ritmo de filtración glomerular de 0.93 ml/min por mes, índice similar al observado en pacientes con DM 1 (59). Debido a la lesión vascular diseminada en la DM 2, los pacientes se mueren antes de llegar a ERET y menos del 50% llegan a diálisis o trasplante (9). Un estudio realizado en Japón en pacientes con DM tipo 2 con tratamiento intensivo con insulina el cual fue muy eficaz en retrasar la aparición y/o evolución de la ND(10). La historia natural de la nefropatía diabética es en realidad más compleja, ya que el proceso puede detenerse en un estadio en particular e incluso regresar, progresar rápidamente tras períodos relativamente largos de estabilidad o finalizar por muerte precoz del paciente de causa generalmente cardiovascular. La utilización de los estadios clínicos intermedios no pretende cambiar la visión de la evolución de la ND sino usar estos marcadores evolutivos de amplia aceptación para fijar líneas concretas de actuación de probada utilidad en la prevención y tratamiento de ésta enfermedad (14).

En la tabla N° 2 se presenta la distribución de la muestra de acuerdo al sexo, donde se encontró un 70%(56 pacientes) de la muestra pertenecía al sexo masculino y 30%(24 pacientes) al sexo femenino, estos resultados difieren de los encontrados en otros países, ya que el hecho de que en muchos países haya más mujeres que hombres con diabetes es también llamativo y, en parte, puede deberse a la mayor longevidad de aquellas en países desarrollados. Sin embargo, en países subdesarrollados la mayor frecuencia de diabetes se produce en la edad media y por tanto no es válida esta explicación (58).

En la tabla N° 3 se presenta el promedio de edad de acuerdo al grado de ND, y su respectiva desviación estándar (DE) para cada grupo; esta información es ampliada con mayor detalle en el gráfico N° 1 donde se presenta el intervalo de edad de acuerdo al grado de ND, en esta tabla se puede observar un mayor promedio de edad en el grupo de normoalbuminuria (71.11 años) y un menor promedio de edad en el grupo con insuficiencia renal (57.8 años) y promedios de edad intermedios para los grupo con proteinuria detectable, lo cual podría probablemente explicarse por el hecho de que los pacientes con normoalbuminuria pertenecen al grupo de los que no han desarrollado ND y en cambio la menor edad de los pacientes con insuficiencia renal podría deberse a otros factores asociados que han inducido un rápido avance de enfermedad renal. La incidencia de DM 2 alcanza un máximo en los grupos de edad avanzada. Por ello, en

poblaciones con corta esperanza de vida la prevalencia puede aparecer falsamente baja. La estructura de edad de la población diabética tiene una gran importancia para la planificación sanitaria. Según la actual tendencia, en el 2025 la mayoría de pacientes diabéticos en países desarrollados tendrá 65 o más años, mientras que en los países en vías de desarrollo el tramo de 45 a 64 años será el más afectado (58). Es decir, 170 millones de personas residentes en países subdesarrollados padecen diabetes en el período más productivo de su vida, lo que tendrá una grave repercusión (58). Casi la mitad de los pacientes con DM 2 pueden tener una modesta proteinuria e hipertensión al momento del diagnóstico. A pesar de esta alta prevalencia inicial de proteinuria sólo el 15-25% de éstos pacientes desarrolla IRCT, esto es debido sobre todo en los enfermos de raza caucásica a que la mayoría de pacientes tienen edad avanzada en el momento del diagnóstico (7).

En la tabla N° 4 se presenta una relación entre la raza y el estadio de la ND, en la que se observa una clara predominancia de la raza mestiza en todos los estadios de la misma, lo que se explica por la gran diversidad cultural de nuestro país, donde se encuentra una mixtura de razas, no cumpliéndose las referencias de países desarrollados. Al revisar literatura mundial existe una considerable variabilidad racial / étnica en este aspecto, los norteamericanos naturales, hispanos (en especial los México-americanos) y afro americanos tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedad renal terminal (ERET) que las personas blancas no hispanas con DM 2 (59). La mayor prevalencia podría estar condicionada por factores socioeconómicos, mal control metabólico u obesidad. No obstante el aspecto genético todavía explicaría parte de la alta incidencia de ND, no explicado por factores ambientales, si se compara con los sujetos blancos (10).

En la tabla N° 5 se presenta el tiempo de enfermedad con relación al estadio de la ND, acompañado de su DE, se presenta el promedio de cada uno encontrándose menor tiempo (10.88 años) en los pacientes con normoalbuminuria, y un mayor tiempo en los pacientes con microalbuminuria y proteinuria clínica (18.16 y 18.57 años respectivamente), en cambio el tiempo promedio de enfermedad fue menor en los pacientes con insuficiencia renal (15.6 años), estos datos se presentan con mayor claridad y amplitud en el gráfico N° 2. Al analizar la tabla se ve una relación progresiva en el tiempo entre la normoalbuminuria y la microalbuminuria, pero no se ve lo mismo con los siguientes estadios, esta falta de progresión en el tiempo podría explicarse porque no solo el tiempo influye en el desarrollo de la ND, lo cual es más acentuado en el grupo de insuficiencia renal. El conocimiento de los diferentes estadios durante la progresión de la ND, desde los cambios funcionales hasta la instauración de un ERET, constituyen requisitos básicos a la hora de diseñar estrategias eficaces que permitan detener o enlentecer esta progresión. Aunque la aproximación a la historia natural de la ND ha sido posible gracias a los estudios efectuados en DM 1, debido a que en estos pacientes se puede establecer con precisión el momento de aparición de la enfermedad. En general podemos asumir que en caso de DM 2 las etapas hasta la instauración de la ND y posteriormente ERET son similares a las referidas para el tipo 1(59). En el presente estudio llama la atención el grupo de pacientes con insuficiencia renal, el tiempo promedio de enfermedad fue menor al encontrado en los estadios previos (15.6 años), lo

cual no tiene correlación con lo reportado en la literatura y lo que amerita un estudio adicional para definir probables factores asociados que estén contribuyendo al rápido daño renal en este grupo de pacientes. Un aspecto determinante en el desarrollo de las lesiones propias de la ND y de su progresión lo constituye el tiempo de evolución de la diabetes. Así, el hallazgo de una glomerulopatía diabética pura, es más frecuente en aquellos pacientes donde la diabetes se ha iniciado en edades más tempranas y que han partido desde la fase de microalbuminuria, mientras que la presencia de cambios vasculares y tubulointersticiales son más característicos de pacientes mayores con una historia de proteinuria, insuficiencia renal y HTA de larga data (60). Es raro que aparezca nefropatía en menos de 10 años de evolución de diabetes o después de 30 años. La incidencia acumulativa es del 40% a los 40 años de enfermedad. Por tanto el riesgo no es constante, si a los 35 años de diabetes no hay nefropatía casi seguro que no se desarrollará. La duración de la diabetes no explica totalmente el desarrollo de nefropatía, existiendo una población genéticamente susceptible con claras diferencias raciales (58). Por lo que se refiere a la DM 2, la proteinuria clínica, el fracaso renal y otras complicaciones (retinopatía) pueden detectarse en el momento del diagnóstico de la diabetes (6). Husslacher et al, en un estudio donde observó la evolución de 292 pacientes con DM 1 y 464 con DM 2, después de 25 años de diagnóstico, encontró que el riesgo de desarrollar proteinuria como primer paso para la aparición de insuficiencia renal crónica era similar en ambos grupos (50%). Una vez aparecida la proteinuria, el seguimiento de 48 pacientes con DM 1 y 46 con DM 2 durante los siguientes 5 años, mostró una evolución similar en ambos grupos (60% desarrollaron ERET) (7). La diabetes del adulto puede por lo tanto pasar desapercibida durante años y no es raro hacer el diagnóstico de DM 2 por la afectación orgánica, esto puede ocurrir hasta el 10% de los casos (9).

Al analizar la tabla N° 06 relacionada a la presencia de retinopatía diabética (RD), los resultados concuerdan con la literatura sobre el tema ya que a estadio más avanzado de ND se encuentra mayor compromiso ocular por la enfermedad de fondo. Esto puede verse mejor al observar el gráfico N° 3 donde se desglosa la misma información de acuerdo al grado de retinopatía diabética, donde vemos mayor incidencia de RD proliferativa en los pacientes con proteinuria clínica (10 pacientes) y 02 casos de ceguera en pacientes con ERET; ya en el estadio de microalbuminuria se nota un importante porcentaje con presencia de RD 22.5% vs. 7.5% sin RD, la cual es más acentuada en estadios posteriores: proteinuria clínica 21.25% con RD vs. 2.5% sin RD e insuficiencia renal 10% con RD vs. 2.5% sin RD (es este grupo la prevalencia de RD representó el 80% del total de pacientes con insuficiencia renal). La importancia de la RD radica en que es la primera causa de ceguera en EEUU y la segunda en España. Aunque la mayoría de los pacientes conservan la visión, alrededor de un 85% terminan padeciendo retinopatía. La retinopatía simple se desarrolla a lo largo de toda la vida mientras que la proliferativa tiene un patrón de incidencia similar al de la nefropatía. Un 10-18% con retinopatía simple evoluciona a proliferativa al cabo de otros 10 años y la mitad de estos se queda ciego al cabo de 10 años (58). En un seguimiento durante 4 años de 996 diabéticos insulino dependientes y de 1370 pacientes diagnosticados después de 30 años, tratados o no con insulina, puso de manifiesto que la presencia de retinopatía proliferativa se asoció con mayor riesgo de pérdida de visión, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética y mortalidad (58). Numerosos trabajos de literatura avalan el paralelismo entre la evolución

de la ND y de la RD. El buen control metabólico y de la PA contribuyen a frenar la evolución de la retinopatía. La existencia de maculopatía diabética, glaucoma o cataratas, o la necesidad de fotocoagulación, hace recomendable vigilar un mínimo dos veces al año la evaluación oftalmológica para intentar frenar la evolución hacia la amaurosis (57).

Con relación al grado de dislipidemia y ND, la información del estudio se presenta en la tabla N° 7, hay que precisar que solo se pudieron determinar en todos los pacientes los valores séricos de colesterol y triglicéridos, por problemas de reactivos en el hospital no se pudieron determinar las fracciones de las mismas (HDL, LDL), lo que nos hubiera permitido una mayor precisión en la información. A pesar de esto es llamativo el mal control lipídico de nuestros pacientes, encontrándose en el 42.5% (34 pacientes) niveles de colesterol por encima de 200mg/ml y en el 60% (48 pacientes) niveles de triglicéridos mayores a 150mg/ml, valores mayores a los deseados en el paciente diabético, esto podría explicarse por el escaso tratamiento hipolipemiente que hemos encontrado en éstos pacientes, lo cual es un factor contraproducente no solo en la prevención y control de la ND sino como factor contribuyente a otras complicaciones crónicas de la diabetes. A pesar del extenso conocimiento a nivel experimental del efecto de la hipercolesterolemia en la progresión de la ND, los datos disponibles en humanos no son concluyentes todavía. La dislipidemia se ha relacionado con enfermedad arterial coronaria en diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal. Recientemente se ha implicado la dislipidemia en la progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos y no diabéticos. El control de la hipercolesterolemia será al menos beneficioso al reducir el riesgo vascular extrarrenal, aparte de los probables efectos renoprotectores (7). La presencia de hiperlipoproteinemia acelera la aterosclerosis en la diabetes y su control evita la glicosilación de las proteínas de baja densidad las hace más receptivas a la oxidación y por lo tanto más aterogénicas. La aterosclerosis es un factor complicante de la nefropatía produciendo isquemia renal a través de la ateromatosis de la aorta y arterias renales principales y secundarias que aceleran su evolución (9).

Al analizar el cuadro N° 8 con relación a la presencia de hipertensión arterial (HTA) y estadio de ND, encontramos una alta prevalencia de HTA en la muestra estudiada con un 47.5% de los pacientes. Al analizar la distribución vemos mayor prevalencia 20%(16 pacientes) con HTA vs. 13.75% (11 pacientes) sin HTA en los pacientes con normoalbuminuria lo cual se debe a factores diferentes a la ND, incluso una porcentaje importante de pacientes tiene HTA en el momento del diagnóstico independientemente de la ND, asimismo se observó menor prevalencia 3.75% (3 pacientes) con HTA que representa el 12.5% del total de pacientes con microalbuminuria, lo cual se incrementa progresivamente en los siguientes estadios: proteinuria clínica 13.75% (11 pacientes) con HTA lo cual representa el 42.1% del total de la muestra que presentó proteinuria y en el grupo con insuficiencia renal 10% (8 pacientes) con HTA vs. 2.5% (2 pacientes) sin HTA, lo cual representa una prevalencia del 80% en este grupo de pacientes y se correlaciona con la literatura donde es frecuente que los pacientes con proteinuria clínica tengan cuadros de HTA asociada lo cual es más manifiesto en el estadio de insuficiencia renal. La PA representa un predictor independiente de la incidencia de enfermedad renal, de su progresión y de sus complicaciones en aquellas situaciones donde ya existía una nefropatía. La HTA acompaña a la presencia y progresión de la ND en varias de sus

fases, en la DM 2 la presencia de HTA constituye un hecho frecuente y puede preceder a la aparición de la ND (60). La HTA en los pacientes diabéticos tipo 2 también puede estar relacionada con la ND subyacente, deberse a la HTA esencial coexistente, o a otras causas secundarias, como enfermedad vascular renal. La hipertensión sistólica aislada se ha atribuido a la pérdida de la adherencia elástica de los grandes vasos ateroscleróticos. En términos generales, la HTA en los pacientes con ambos tipos de diabetes está asociado con un volumen plasmático expandido, elevada resistencia vascular periférica y una baja reactividad de la renina. Tanto la HTA sistólica como la diastólica aceleran en forma marcada la progresión de la ND, y el manejo agresivo antihipertensivo es capaz de disminuir grandemente la velocidad de disminución de la tasa de filtración glomerular (3). La HTA la podemos encontrar al inicio de la ND y es constante en fases avanzadas de la enfermedad en las que existe proteinuria clínica. En fases iniciales cuando aún no existe alteración de la función renal, podemos pensar que la HTA aparece de manera independiente, pudiendo colaborar de forma concomitante con la DM en el desarrollo de la microalbuminuria. Sin embargo, es probable un determinante genético común para HTA y ND (6). El UKPDS demostró que cada 10 mmHg de disminución de PA sistólica estuvo asociado con una tasa de disminución promedio de mortalidad en 15%, infarto de miocardio en 11%, y complicaciones microvasculares (nefropatía y retinopatía) del 13% (13). Los trabajos más recientes HOT, HOPE y MICROHOPE insisten en que el control de la HTA es fundamental para frenar la progresión de la ND (57).

En la tabla N° 9, se presenta la frecuencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con ND. Se encontró un 5% de complicaciones cardiovasculares en pacientes con microalbuminuria y un 2.5% en el resto de estadios clínicos, estas complicaciones correspondieron a cuadros de angina e infarto, los cuales fueron clínicamente detectables. Los pacientes con DM 2 tienen mayor riesgo de mortalidad, especialmente cardiovascular, que los sujetos sin diabetes, por ello es importante detectar factores predictivos de la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con DM 2. Es conocido el impacto negativo que tiene la proteinuria clínica sobre la supervivencia del paciente diabético. También se ha descrito un aumento de mortalidad, principalmente cardiovascular, en pacientes con DM 2 y microalbuminuria. En un meta análisis se calculó que la odss ratio conferida con la presencia de microalbuminuria sobre la aparición de eventos cardiovasculares fatales y no fatales era de 2. Se han sugerido dos explicaciones al incremento de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con microalbuminuria; por un lado se ha sugerido que podría ser un indicador de síndrome metabólico; por otro lado se plantea la posibilidad de que la microalbuminuria sea una complicación de la hiperglicemia e HTA y traduzca un estado de disfunción endotelial generalizada (6). Haffner y col. estudiaron la incidencia de IAM entre 1373 pacientes no diabéticos y 1059 diabéticos y encuentran que el riesgo de IAM es tan alto entre los no diabéticos con IAM previo como entre los diabéticos sin IAM previo. La incidencia de IAM en los no diabéticos con IAM previo fue de 18.8% y sin IAM previo de 3.5%. Estas mismas cifras en los pacientes diabéticos se convierten en 45 y 20% respectivamente. Por otra parte no es infrecuente la producción de infartos silentes, infarto no Q o de arritmias y muerte súbita por ésta causa (57).

En la tabla N° 10 se presenta la media aritmética de los valores de HbA1c y su desviación estándar según el estadio clínico de la ND, estos datos están mejor ampliados en el gráfico N° 4 donde se describe los valores de HbA1c en relación con el estadio clínico de la ND, en todos los grupos a excepción de los pacientes con insuficiencia renal se encontró una media mayor a 6% de HbA1c, lo cual es un valor inadecuado para un buen control de la enfermedad, en el mencionado gráfico se observa que un 40% de la muestra (32 pacientes) tuvieron valores de HbA1c mayores a 7%, lo cual empeorará el curso de la enfermedad, por lo que se hace necesario ajustar el régimen dietético-farmacológico en estos pacientes. El valor de HbA1c de 4.84% en el grupo con insuficiencia renal es entendible por la poca capacidad de metabolizar la insulina que tienen estos pacientes lo cual les permite usualmente tener un valor glicémico adecuado incluso sin tratamiento farmacológico. En la literatura parece evidente que un mal control glucémico constituye un predictor independiente de la tasa de progresión de la ND, por lo que es necesario disponer de índices objetivos para evaluar el grado de control glucémico en estos pacientes. La hemoglobina es una de las proteínas que sufre procesos de glicosilación irreversible dando lugar a diferentes compuestos (el más frecuente la HbA1c), y aunque ésta molécula no contribuye a la aparición de enfermedad microvascular, resulta un parámetro útil de seguimiento clínico para estimar el control glucémico a largo plazo. Así, el desarrollo de ND es más frecuente en pacientes cuyos valores de HbA1c son mayores de 11% y en el estudio UKPDS hemos podido comprobar como el porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 que progresaban a microalbuminuria y proteinuria era menor en aquellos que habían seguido tratamiento intensivo (HbA1c media de 7%) frente a los sometidos a terapia convencional (HbA1c media de 7.9%) (60). Este estudio mostró una relación lineal inversa entre la hiperglicemia y complicaciones renal-retiniana. Un 37% de disminución en la tasa de incidencia de micro-macroalbuminuria y complicación retiniana fue observado por cualquier disminución de HbA1c de 1% (31). Algunos ensayos clínicos han demostrado que los IECAS retardan la progresión independiente de su efecto antihipertensivo. Un estudio reciente de autores suecos ha señalado una disminución enorme de la nefropatía clínica al 8.9% a los 25 años, como un presunto reflejo de un mejor control de la glicemia. El promedio de HbA1c en la última parte del período estudiado fue del 7%, los enfermos sin proteinuria 7.1% y los proteinúricos 8.1% (8).

Al analizar la tabla N° 11, en relación con la frecuencia actual del consumo de tabaco en la muestra estudiada se ha encontrado una baja incidencia, solo 04 pacientes (5%) de la muestra manifestó consumo de cigarrillos de menos de una caja diaria, esto puede explicarse por la educación sanitaria que tienen los pacientes, ya que un gran número de la muestra manifestó antecedentes de consumo importante de tabaco la cual se había abandonado durante los primeros años de enfermedad debido a las complicaciones crónicas que comenzaron a presentar dichos pacientes. En individuos sanos el tabaco ejerce un efecto nocivo sobre la hemodinámica renal y la excreción de proteínas, y en pacientes con cierto grado de insuficiencia renal empeora la evolución de la nefropatía. Estos efectos sobre el desarrollo y progresión de la insuficiencia renal cobran especial importancia en el contexto de la DM. Se han descrito diversos mecanismos por los que el tabaco podría ejercer éste efecto nocivo sobre la función renal, incluyendo la activación del sistema simpático, un aumento de la producción de endotelina y una alteración de los

mecanismos de vasodilatación relacionados con la célula endotelial. El tabaquismo se ha asociado con un aumento de riesgo de desarrollar microalbuminuria en ambos tipos de diabetes, junto a una mayor tasa de progresión de ND (60). La prevalencia del consumo de tabaco en pacientes con DM se ha establecido que disminuye con la edad y la evolución de la enfermedad probablemente debido al incremento de mortalidad asociado con la combinación de DM y consumo de tabaco. Diferentes estudios han contribuido para caracterizar al típico paciente diabético fumador, que se identifica por tener un peor control metabólico, tener un menor conocimiento sobre la diabetes y un menor cumplimiento cuando se le compara con la población diabética no fumadora. Es por tanto el consumo de tabaco un factor de riesgo modificable en donde la prevención y su abandono debe ser incluido como un componente del control clínico de la DM (50). En pacientes con DM 2, Biessenback et al objetivaron que la disminución de la depuración de creatinina en 16 pacientes con DM 2 fumadores era significativamente mayor cuando se les comparó con el grupo de 20 pacientes diabéticos no fumadores. Por lo tanto este estudio demostró que el consumo de tabaco aceleraba la progresión de la ND en pacientes con DM 2. El consumo de tabaco también se ha mostrado que acelera la progresión desde ND hasta enfermedad renal terminal. En un estudio prospectivo de 7 años, con 32 pacientes con DM 1 y 2 y ND, seguidos desde la fase proteinúrica con depuración de creatinina normal hasta el desarrollo de ERET, se observó que la disminución del filtrado glomerular fue mayor en los fumadores y además el análisis de regresión múltiple confirmó que el consumo de tabaco fue un factor de riesgo independiente para la progresión de ND. Un resultado similar fue reportado por Stegmayr et al, donde hubo un incremento del riesgo (22 veces) de que pacientes con DM y ND desarrollarán ERET si eran fumadores (50).

CONCLUSIONES

- La nefropatía diabética tiene una alta prevalencia en el Hospital Guillermo Almenara de 66.25%
- Hay una predominancia del sexo masculino 2:1 re relación al sexo femenino.
- Hay una baja incidencia de adultos jóvenes, ya que el mayor porcentaje de nuestra muestra tuvo una edad superior a la quinta década.
- De acuerdo a la multivariedad racial de nuestro país, predominó la raza mestiza en nuestro estudio.
- Hubo una progresión entre el tiempo de enfermedad y la presencia de normoalbuminuria, microalbuminuria y proteinuria, no así en los pacientes con insuficiencia renal.
- Hubo un alto porcentaje de pacientes con dislipidemia, la mayor parte de ellos sin tratamiento efectivo, lo cual va en contra de un adecuado control de la enfermedad.
- Se ha encontrado una alta prevalencia de hipertensión arterial 47.5%, tanto en los estadios de normoalbuminuria, proteinuria clínica e insuficiencia renal.
- Se encontró una baja prevalencia de enfermedad cardiovascular clínicamente detectable del 12.5%.
- No se encontró un estricto control de los valores de HbA1c en todos los estadios de la enfermedad, a excepción como es lógico en los pacientes con insuficiencia renal.
- Se encontró un bajo consumo de tabaco en la muestra estudiada.

RECOMENDACIONES

- Realizar un seguimiento estricto y evaluar anualmente la nefropatía diabética en pacientes de nuestro hospital.
- Optimizar el tratamiento antihiperlipémico, para obtener valores de HbA1c por debajo de 6%, de acuerdo a estándares internacionales que repercutirán en el mejor control de la ND de nuestros pacientes.
- Optimizar el control y tratamiento adecuado de la HTA que permitirá una mejor protección renal.
- Mejorar el control de la dislipidemia en el paciente diabético ya que se ha encontrado un mal control lipídico en la muestra estudiada.
- Realizar seguimiento y tratamiento agresivo a los pacientes con microalbuminuria y nefropatía clínica, para evitar la progresión a insuficiencia renal.
- Continuar realizando estudios en el tema por la alta incidencia de DM 2 en nuestro medio y la repercusión que tiene las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- Martín L, Soto M, Jara A. Nefropatía diabética. *Medicina Clínica* 2002; 21218(8): 312-7.
- Sandeep V, Hayward R. Treatment of hypertension in type 2 Diabetes Mellitus: Blood Pressure Goals, Choice of Agents, and Setting Priorities in Diabetes Care. *Ann Intern Med* 2003; 2138: 593-602.
- American Diabetes Association. Nefropatía Diabética. *Diabetes Care*. Vol. 25, Suplemento I, enero 2002.
- Levey, A and Col. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Intern Med* 2003, 139: 137-147.
- Craig K, Donovan K, Munney M and Col. Identification and Management of Diabetic Nephropathy in the Diabetes Clinic. *Diabetes Care*, Vol. 26, number 6, June 2003.
- Albaladejo E, López E, Gómez J. Nefropatía Diabética. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. Vol. 7, Numero 7, Agosto-Septiembre 2000.
- Alvaro F, Peralta A, Valdés E. Nefropatía Diabética. *Medicine* 2000, 8(19): 1001-1008.
- Robles N. Nuevas Evidencias en Nefropatía Diabética. *Rev Clin Esp*. 2002, 202(11): 599-601
- Lois M. Nefropatía Diabética. *Atención Primaria en la Red*. *Guías Clínicas* 2003; 3(11).
- Romero R. Nefropatía Diabética: Estrategias de Prevención. *Nefrología* Vol. XXII Suplemento 1, 2002.

- Wolf G, Ziyadeh F. Molecular Mechanisms of Diabetic Renal Hypertrophy. *Kidney International*, Vol 56(1999); pp 393-405.
- Mediavilla J. Complicaciones de la Diabetes Mellitus Diagnóstico y Tratamiento. *SEMERGEN*: 2001; 27: 132-145
- Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Complete Version. *Hypertension* December 2003; pp 1206-1242.
- Pautas de Detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Hipertensión* 2002; 19(9): 412-20.
- Kramer H, Dong Q Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy Among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*, June 25, 2003 Vol. 289, No 24.
- Gimeno J, Boned B. Microalbuminuria y proteinuria clínica como principales predictores de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev. Clin Esp.* 2003; 203(11): 526-31.
- Torres A, Zacarías R. Nefropatía Diabética. *Rev. Hosp. Gral. Dr. M Gea Gonzáles* 2002 Vol. 5 Nos 1-2.
- Henry T. Progression of Chronic Renal Failure. *Arch Intern Med.* Vol 163, June 23, 2003.
- Treatment of the Patient with Diabetes Mellitus and Risk of Nephropathy. *Arch Intern Med.* Vol 164, Jan 26, 2004.
- Gaede P, Vedel P. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *The Lancet* Vol. 353, February 20, 1999.
- Campo C, Segura J. Estrategias en el tratamiento de la hipertensión arterial para prevenir el desarrollo de insuficiencia renal. *Hipertensión* 2002; 19(3): 121-8.
- Ritz E, Reinhold S. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine.* 1999.Vol 341, Number 15.
- American Diabetes Association. Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes. *Diabetes Care*, Vol. 26, Supplement I, January 2003.
- Treatment of Dyslipidemia in Adults with Diabetes. *Diabetes Care*, Vol 26, Supplement I, January 2003.
- Cooper M. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *The Lancet* Vol. 352. July 18, 1998.
- Resumen definitivo del tercer informe del National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III). *Jama(ed. Esp)* Vol. 10, No 8, 2001.
- Loon R. Diabetic Kidney Disease: Preventing Dialyses and Transplantation. *Clinical Diabetes*, Vol. 21, Number 2, 2003.
- Tomlinson J, Owen K. Treating Hypertension in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*, Vol. 26, No 6, June 2003.
- Young B, Maynard Ch. Racial Differences in Diabetic Nephropathy, Cardiovascular Disease and Mortality in a National Population of

- Veterans.. Diabetes Care, Vol. 26, No 8, 2003.
- Hurst T, Lee R. Increased Incidence of Coronary Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms and Management. Ann Intern Med 2003; 139: 824-834.
- Nosadini R, Tonolo G. Relationship between Blood Glucose Control, Pathogenesis and Progression of Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol 15: SI-S5, 2004.
- Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. Rev Esp. Cardiol 2002; 55(6): 657-70.
- Parving H, Lehnert H. El Efecto de Irbesartan sobre el desarrollo de la Nefropatía Diabética en los Pacientes con Diabetes tipo 2. The New England Journal of Medicine. 2001. Vol. 345, Number 12.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. The Lancet Vol. 355, January 22, 2000.
- Hinojosa M. C, Gonzáles E. Prevalencia de los factores de riesgo y de otras enfermedades en el paciente diabético hospitalizado. Endocrinol Nutr 2002; 49(5): 136-9.
- Bosch X, Alfonso F. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una Mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. Rev Esp. Cardiol 2002; 55(5):525-7
- García S, Taboada M. Evaluación del grado de control de los trastornos lipídicos en los pacientes diabéticos tipo 2 en una Zona Básica de salud. SEMERGEN 2002;28(11):610-4.
- Jurado J, Llover T y Col. Evaluación de la neuropatía diabética y de diferentes factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de edad avanzada atendidos en asistencia primaria. Endocrinol Nutr 2002; 49(10): 316-21.
- Fagerudd J, Forsblom C. Implementation of Guidelines for the Prevention of Diabetic Nephropathy. Diabetes Care, Vol. 27, Number 3, March 2004.
- Sarrión T, Molina R. Factores relacionados en el control metabólico de la diabetes tipo 2. SEMERGEN 2000; 26: 239-243.
- Mundet X, Martínez C y Col. Utilidad del cociente albúmina/creatinina en el diagnóstico de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Clin 2001; 116: 732-733.
- Stratton I, Adler A and Col. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) prospective observational study. BMJ Vol. 321, August 2000.
- Mauer M, Drummond K. The Early Natural History of Nephropathy in Type 1 Diabetes. DIABETES Vol. 51, May 2002
- Huang Ch, Kim Y and Col. Cellular Basis of Diabetic Nephropathy. DIABETES, Vol. 521, December 2002.
- Luscher T, Creager M. Diabetes and Vascular Disease. Circulation 2003; 2108: 1527-1532.
- Bosman D, Winkler A and Col. Anemia with Erythropoietin Deficiency Occurs Early in Diabetic Nephropathy. Diabetes Care, Vol. 24, Number 3, March 2001

- Clement S, Braithwaite S and Col. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes Care*, Vol. 27, Number 2, February 2004.
- Congel I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp. Cardiol* 2002; 55(5): 528-35.
- Simo R y Hernández C. Tratamiento de la diabetes mellitus: objetivos generales y manejo en la práctica clínica. *Rev Esp. Cardiol* 2002; 55(8): 845-60
- Flores L y Esmatjes E. Importancia del tabaco en el desarrollo del daño vascular en la diabetes mellitus. *Hipertensión* Vol. 18, Num 7, 2001.
- Valdivia H. Nuevos criterios para el diagnóstico y control de la diabetes mellitus. *Diagnóstico* Vol. 37 N° 2, Marzo Abril 1988.
- Battilana C y Lu L. Nefropatía Diabética. *Diagnóstico* Vol. 39 N°2 Marzo-Abril 2000.
- Rose Burton y Mc Culloch D. Microalbuminuria en la Nefropatía Diabética. *Rev. Cubana Med* 2000; 39(1): 57-65.
- Licea M y Col. Frecuencia y características clínicas de la nefropatía incipiente en personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. *Rev. Cubana Endocrinol* 2003; 14(1).
- Mainous G. Y Gill M. The Lack of Screening for Diabetic Nephropathy: Evidence from a Privately Insured Population. *Fam. Med* 2001;33(2):115-9
- Álvarez G y Col. Comparación de pruebas para detección de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Mexicana de Patología Clínica*. Vol. 47, Num 2. Abril-Junio 2000.
- Martínez A, Alvarado F. Tratamiento del paciente diabético con insuficiencia renal. *Nefrología* Vol. XXI. Suplemento 3. 2001.
- Ortuño. J. Diabetes mellitus y nefropatía diabética. ¿Cuál es la magnitud del problema?. *Nefrología* Vol. XXI. Suplemento 3. 2001.
- Maceira, L y Col. Tratamiento de la hipertensión arterial en el diabético. De la prédica a la cruda realidad. *Nefrología* Vol. XXI. Suplemento 3. 2001
- Macía Heras M, Macía Jerez M y Coronel F. Nefropatía diabética: fisiopatología y curso clínico. *Nefrología* Vol. XXI. Suplemento 3. 2001.
- De Francisco, A y Col. Tratamiento renal sustitutivo en el paciente diabético ¿Quién, cuando, cómo?. *Nefrología* Vol. XXI. Suplemento 3. 2001.
- Thomas W, Shen Y. Rise in Albuminuria and Blood Pressure in Patients Who Progressed to Diabetic Nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *J Am Soc Nephrol* 12: 333-340, 2001.