



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**  
*La Universidad Católica de Loja.*

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c) Y MICROALBUMINURIA COMO INDICADORES DE CONTROL Y NEFROPATÍA INICIAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE ASISTEN A CONSULTA EXTERNA AL HOSPITAL MANUEL IGNACIO MONTEROS DE LA CIUDAD DE LOJA EN EL PERIODO JUNIO – NOVIEMBRE 2010.**

Previo a la obtención del título de  
Bioquímico Farmacéutico

**AUTORA:**

Verónica Gabriela Ortega Encalada.

**DIRECTOR:**

Bq. Andrea Vintimilla.

**Loja-Ecuador**

2011

## **CERTIFICACIÓN DE CESIÓN DE DERECHOS.**

Yo, Verónica Gabriela Ortega Encalada concedora del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja Art. 67 acepto la disposición la misma que textualmente dice: “Forma parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.

Verónica Ortega Encalada  
**TESISTA**

Bq. Andrea Vintimilla Gualán  
**DIRECTORA DE TESIS**

## **CERTIFICACIÓN DE REVISIÓN DE TUTOR**

Bq.

Andrea Vintimilla Gualán.

**DIRECTORA DE TESIS.**

### **CERTIFICA:**

Que una vez revisado el proyecto de investigación efectuado por la Srta. Verónica Gabriela Ortega Encalada, previo a la obtención del Título de **BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**, se autoriza su presentación final para la evaluación correspondiente.

Bq. Andrea Vintimilla Gualán.

**DIRECTORA DE TESIS.**

## **CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA.**

Los resultados, ideas, conclusiones y demás contenidos vertidos en el desarrollo del presente proyecto de investigación son de absoluta responsabilidad de su autora.

Verónica Gabriela Ortega Encalada.

## **AGRADECIMIENTO.**

A la Universidad Técnica Particular de Loja que constituye un prestigioso centro de educación superior, por abrirme sus puertas, brindarme la oportunidad de prepararme adecuadamente.

A todos quienes conforman el Hospital Manuel Ignacio Montero, en especial al personal de Laboratorio Clínico, por su ayuda desinteresada e incondicional en la búsqueda de respuestas a todas y cada una de las dudas que se presentaron en la realización de esta investigación.

A mi Directora de Tesis, Bq. Andrea Vintimilla Gualán, por su asesoramiento y generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza fundamental para la concreción de este trabajo.

A mis padres, por el apoyo incondicional que me dieron a lo largo de la carrera. Por creer en mí y darme la oportunidad de realizarme en esta profesión que me encanta, son los mejores papás del mundo.

A mis hermanos, por la compañía y el apoyo que me brindan, por ser mis segundos padres y amigos, al preocuparse por mí y siempre tratar de llevarme por el camino del progreso.

A mis cuñadas, por cada sonrisa y palabra de aliento que me dieron fuerzas para seguir en el largo camino recorrido y el que aún queda por recorrer.

A los hermanos que la vida me regaló, por sus enseñanzas y porque siempre alimentan mi alma. A mis amigos, los que han pasado y los que se han quedado, porque todos ustedes han sido y son parte importante de mi vida.

## **DEDICATORIA.**

El presente trabajo va dedicado en primer lugar a Dios creador del universo y a la Santísima Virgen de El Cisne, dueña de mi vida que me permite construir otros mundos mentales posibles.

A mis padres, por el amor, cariño y apoyo que me han brindado siempre a lo largo del camino andado junto a ellos, sencillamente, ustedes son la base de mi vida profesional y toda la vida les estaré agradecida.

| <b>CONTENIDO</b>                          | <b>Página</b> |
|---|---------------|
| CERTIFICACIÓN DE CESIÓN DE DERECHOS       | ii            |
| CERTIFICACIÓN DE REVISIÓN DEL TUTOR       | iii           |
| CERTIFICACIÓN DE AUTORIA                  | iv            |
| AGRADECIMIENTO                            | v             |
| DEDICATORIA                               | vi            |
| CONTENIDO                                 | vii           |
| ARTÍCULO                                  | x             |
| <b>1. FIN DEL PROYECTO</b>                | <b>1</b>      |
| 1.1 PROPÓSITO DEL PROYECTO                | 1             |
| 1.2 COMPONENTES DEL PROYECTO              | 1             |
| <b>2. INTRODUCCIÓN</b>                    | <b>2</b>      |
| 2.1 Antecedentes                          | 5             |
| 2.2 Diabetes Mellitus                     | 5             |
| 2.3 Prevalencia de la diabetes mellitus   | 7             |
| 2.4 Tipos de diabetes:                    | 9             |
| 2.4.1 Diabetes Mellitus tipo 1            | 9             |
| 2.4.2 Diabetes Mellitus tipo 2            | 10            |
| 2.4.3 Otros tipos específicos de diabetes | 11            |
| 2.4.4 Diabetes gestacional                | 12            |

|  |    |
|--|----|
| 2.5 Control de la Diabetes Mellitus  | 13 |
| 2.5.1 Relación de la HbA1c con la diabetes   | 14 |
| 2.6 Complicaciones diabéticas  | 17 |
| 2.7 Nefropatía diabética   | 18 |
| 2.8 Fisiopatología de la nefropatía diabética  | 19 |
| 2.8.1 La hiperglucemia como factor determinante para<br>el desarrollo de la nefropatía diabética | 21 |
| 2.9 Prevalencia de la nefropatía diabética   | 23 |
| 2.10 Diagnóstico de la nefropatía diabética  | 24 |
| <b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b>   |    |
| 3.1 Análisis de laboratorio  | 27 |
| 3.1.1 Cuantificación de la HbA1c   | 27 |
| 3.1.2 Determinación de microalbuminuria  | 28 |
| 3.2 Análisis estadístico   | 29 |
| <b>4. RESULTADOS Y ANÁLISIS</b>  | 32 |
| <b>5. CONCLUSIONES</b>   | 42 |
| <b>6. RECOMENDACIONES</b>  | 43 |
| <b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>   | 44 |
| <b>ÍNDICE DE IMÁGENES:</b>   |    |
| Figura 1. Vías enzimáticas y metabólicas en la ERAD  | 22 |



## **ÍNDICE DE TABLAS:**

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Tipos específicos de diabetes                                | 12 |
| Tabla 2. Distribución del grupo etario y la concentración de albúmina | 38 |
| Tabla 3. Correlación entre los niveles de HbA1c y microalbuminuria    | 39 |

## **ÍNDICE DE GRÁFICAS:**

|   |    |
|---|----|
| Gráfica 1. Concentración de HbA1c en el desarrollo de complicaciones microvasculares. | 15 |
| Gráfica 2. Reducción del riesgo de complicaciones de la DM2                           | 16 |
| Gráfica 3. Distribución de acuerdo al género  | 32 |
| Gráfica 4. Porcentaje de pacientes según el género y su control de HbA1c              | 34 |
| Gráfica 5. Distribución de acuerdo a la edad  | 35 |
| Gráfica 6. Grupo etario con relación a su control de HbA1c                            | 36 |
| Gráfica 7. Porcentaje de acuerdo al género y concentración de albúmina                | 38 |

## **ÍNDICE DE FOTOGRAFÍA:**

|  |    |
|--|----|
| Fotografía 1. Proceso y análisis de la muestra sanguínea | 30 |
| Fotografía 2. Proceso y análisis de la muestra de orina  | 31 |

## RESUMEN:

La diabetes constituye un problema de salud pública en todo el mundo, por su elevada prevalencia y altas tasas de mortalidad debido a las graves complicaciones que lleva su falta de control entre las que se encuentra la nefropatía diabética.

La presencia de microalbuminuria en orina es un signo clínico característico de nefropatía incipiente, esta alteración se presenta con frecuencia en pacientes diabéticos, por lo que se creyó conveniente cuantificar la microalbuminuria en pacientes con DM2 y evaluar la asociación entre la microalbuminuria como parámetro de la función renal con respecto al grado de control glicémico. Para ello se determinó la presencia de microalbuminuria y hemoglobina glicosilada (HbA1c) en 270 pacientes con DM2 de sexo femenino y masculino con edades comprendidas entre 30 y 90 años. El grado de control glicémico fue establecido como bueno, aceptable y malo según los niveles de HbA1c. El 63,15% de la población masculina y el 56,57% de la población femenina se encontraron dentro del control glicémico malo mientras que el 41,81% de la población presentó microalbuminuria, el 22,86% fue de sexo femenino y el 18,95% de sexo masculino, la media de la edad fue de 63,58 años la prueba de correlación de Pearson demostró una asociación estadísticamente significativa entre los parámetros evaluados, grado de control glicémico y microalbuminuria ( $p=0,002$ ). Estos resultados respaldan la necesidad de mejorar continuamente el control glicémico ya que a presencia de un mal control podría conferir daño a la función renal.



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**  
*La Universidad Católica de Loja.*

---

**CORRELATION BETWEEN GLICOSILADA (HbA1c)  
HEMOGLOBINE LEVELS AND MICROALBUMINE AS CONTROL INDICATORS  
AND INITIAL NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DM2 WHO ASSIST TO  
EXTERNAL CONSULT FROM MANUEL IGNACIO MONTEROS HOSPITAL  
FROM LOJA CITY IN THE PERIOD JUNE-NOVEMBER 2010**

Ortega V<sup>1</sup>, Vintimilla A<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Escuela de Bioquímica y Farmacia. Universidad Técnica Particular de Loja.  
[vgabrielaortega@gmail.com](mailto:vgabrielaortega@gmail.com)

---

**SUMMARY**

Diabetes constitutes a world health problem, because of its rising prevailing and high death rates due to hard complications, as diabetic nephropathy, which is produced because people don't control it. The presence of microalbuminuria in the urine is a characteristic clinic sign of inceptive nephropathy, this alteration is present with frequency in diabetic patients, that is the reason why was thought convenient to quantify the microalbuminuria in patients with DM2 and to evaluate the association among microalbuminuria as parameter of renal function respect to glycemetic control. To do that, it was determined microalbuminuria and glycated hemoglobin (HbA1c) presence in 270 female and male patients with DM2 among 30 and 90 years old. The glycemetic control degree was established as good, acceptable and bad, according to levels of HbA1c. 63,15% of male population and 56,57% of female population were inside glycemetic bad control degree, while 41,81 of population presented microalbuminuria, 22,86% was female and 18,95% was male, the media of age was 63,58 years. Pearson correlation test proved a significant statistical association among evaluated parameters, glycemetic control degree and microalbuminuria ( $p= 0,002$ ). These results support the necessity of continually improve the glycemetic control, because the presence of a bad metabolic control could confer damage to the renal function.

**Key words:** DM2, HbA1c, diabetic nephropathy and microalbuminuria.

---

## INTRODUCTION

Diabetes mellitus constitutes a health problem, due to high number of people who are injured and by socio economical implication that the control, treatment and complications suppose (Selli L Ket., *et al* 2005).

According to *American Diabetes Association* (ADA), diabetes is a group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia resulting of secretion or action of insulin. The base of all metabolic alterations is the imperfect action of insulin over white tissues (ADA 2010).

DM2 is responsible of approximately 95% of all diabetes cases and almost 100% of cases which are not diagnosed yet (Dyck R., *et al* 2010) and its prevalence continues increasing, according to the last World Health Organization inform it is calculated that actually there are near 250 millions of affected people by diabetes in the world, people who are between 20 and 79 years old (OMS 2008); In Latin America in 2000 the estimated number of people with diabetes was 13,3 million (Wild *et al* 2004); in our country, the cases informed for 2009 year were 68,355 (Epidemiology–MSP 2009), in the province of Loja , for 2010 was 2,433 the presence of the sickness was most notable in female sex (Statistic DPSL-2010).

The clinic complications that patients with diabetes can develop with more frequency are: cardiovascular sickness, hypertension, retinopathy, neuropathy and diabetic nephropathy, the last one is one of the most serious complications that occur because of diabetes lack control, and it can carry to a renal

sickness in terminal estate, because of that it becomes in the first cause of hospitalization of diabetic patients (López G., *et al* 2008). Its incidence has increased in the last 10 years; it can be present from 10 to 25% of patients with DM2 at the time of diagnosis (Tobe *et al* 2002), the risk to present kidney failure is 25 times superior among people with DM, presenting a death rate mayor to 50% than not diabetic patients (Burton R., 2008).

The term diabetic nephropathy is applied to the set of injuries that appear in kidneys due to glucose excess in the blood, producing in this way toxicity to nephron, affecting glomerular filtration (Marrón B 2001). The clinic syndrome is characterized by persistent proteinuria and progressive damage of kidney functions (Rodríguez A 2007).

High levels of glucose make its toxic effects in the interior of cells through its incorporation by glucose transporters, in this way an enzymatic chain of different reactions is activated, these reactions include: formation of sorbitol, oxidative stress increase, activation of kinase C protein and activation of hexosaminasa route. All these enzymatic and metabolic ducts are going to contribute to activation of cytokines and growing factors that participate in an active way in the appearance and development of kidney sickness associated with diabetes (Mora C *et al* 2008).

Early detection of kidney damage is established by the presence of little quantities of albumin in urine denominated microalbuminuria. In 20 to 40% of patients with microalbuminuria progress to nephropathy and from these 20% comes to terminal kidney

insufficiency at the end of 20 years (Mora C *et al* 2008).

Detection of microalbuminuria in diabetic patients can make late sickness evolution to kidney insufficiency through a strict control of glucose (Enrique M *et al* 2010), because microalbuminuria development has been correlated with factors as kept hyperglycemia reflected by high values of HbA1c, proposing also that microalbuminuria can stabilize if values from the last are reduced (Esmatjes E 2005), based in these investigations emerged the present study, with the objective to evaluate the presence of microalbuminuria as indicator of kidney function and examine its association with parameter of glycemic control in patients with DM2 (HbA1c), and in this way to establish the importance of glycemic control in prevention of kidney complications in patients.

## **MATERIALS AND METHODS.**

This research was made in Manuel Ignacio Monteros Hospital from Loja city from June to November 2010 in a sample of 270 diagnosed patients with DM2, without distinction of sex neither age. People with kidney pathology were taken as a unique restriction, due to they could affect results in regard to microalbuminuria value.

The work tool was the revision of clinic histories where information was recollected as age, gender and clinic data that included kind of sickness and associated sicknesses.

**Clinic Analysis: Glycated Hemoglobin (HbA1c):** from blood sample with EDTA anticoagulant, was determined HbA1c,

through turbidimetric immunoassay of inhibition (TINIA) from Roche business house; the results were obtained in Hitachi 902 equipment with a scale of 2.8% to 6%. When measures of HbA1c were made, the frequency of patients was determined according to the following criteria: good control (HbA1c < 5,99%, acceptable control (HbA1c between 6-6,99% and bad control (HbA1c > 7%) (Luzbelis *et al* 2008).

**Microalbuminuria:** In urine sample from first micturition from the morning, semi-quantitative immune-colorimetric technique was used from Roche business house (Micral-Test). Each reactive narrow strip detects lower values of albumin in a sample. The test was made in an immediate way following test protocol. In base on concentration levels of albumin, patients were classified as: negative (0mg/L), normal (20mg/L), microalbuminuria (50mg/L) and microalbuminuria (100mg/L).

To the statistical analysis was entered data base with all variables in SPSS 17.0 program, the correlation between HbA1c and microalbuminuria was made using coefficient of correlation Pearson test.

## **RESULTS AND DISCUSSION.**

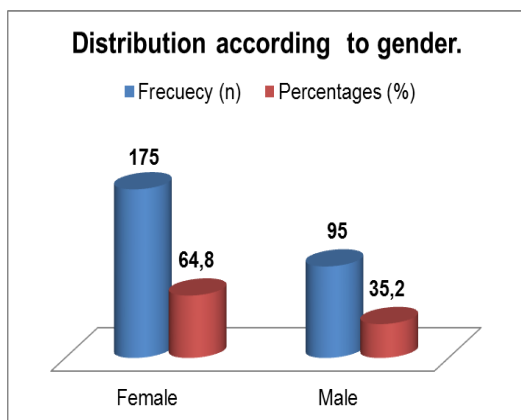
Periodic determination of HbA1c is amply incorporated to medical control to evaluate glycemic control in a long period and as the best way to prevent or retard the development of complications derivated from hyperglycemia in a patient with diabetes diagnosis (Campuzano G *et al* 2010).

A bad glycemic control constitutes a risk factor of development and progression of

kidney sickness associated to diabetes, well at the last phase because of accumulated kidney deterioration this carries to the patient to a chronic kidney insufficiency (OMS-2008).

One of the parameters amply used in diabetic patients for clinic evaluation of incipient kidney sickness is the microalbuminuria (Figueroa V *et al* 2001) it has showed that it is an indicator of glomerular and predictor of development of nephropathy and progressive kidney insufficiency, it has also proved that it is a marker of cardiovascular risk, probably because of generalized endothelial dysfunction (Enrique M *et al* 2007).

From the total of studied patients (270) was determined that 175 pertain to female gender with a percentage of 64,8%, while 95 are from male gender with 35,2%.



**Figure 1.** It represents men and women from the total of population.

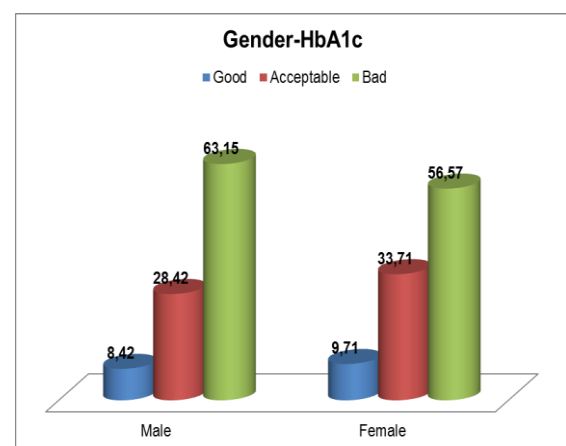
Figure 1 shows the distribution of patients in relation to gender and high number of female population that has the sickness, which is comparable with statistics provided by health institutions (Statistic DPSL-2010).

The high prevalence of DM2 in women, is related in part with polycystic ovary

syndrome, gestational mellitus diabetes which are common disorders in premenopausal women and those which follow after menopause as diminish of pancreatic secretion joined to resistance to hormone increase, changes that can be as a result of combination of ageing process with estrogens deficiency, because these force sensibility in front of insulin (Islas S *et al* 2005) and they are factors that are associated with an increase in the risk of intolerance to glucose and DM2 (Komaroff A., *et al* 2009).

As it was mentioned before, measurement of HbA1c is essential in diabetes control, as its value is higher, the risk of the patient will be more to develop multiple complications of the sickness (Lacle A. *et al* 2004).

Figure 2 shows the frequency of glycemic control level in categorization good, acceptable and bad, in relation to female and male gender.



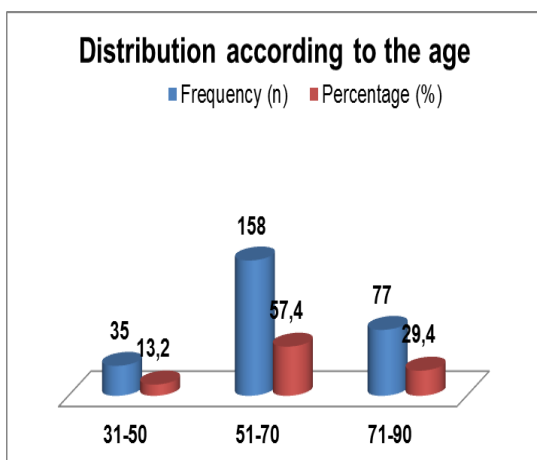
**Figure 2.** Patients according to gender and their HbA1c control.

The mayor part of patients is distributed in bad control with 63,15% to male gender and 56,57% to female gender, while 28,42% from male gender is in

acceptable control in opposition to 33,71% of female population to the same level control, at last with lower percentages is good control with 8,42% to male gender and 9,71% to female gender.

These results reflect the faulty control of sickness that exists among diabetic population, which increases enormously the risk to develop multiple and serious complications because of diabetic control lack. To avoid this would be necessary education as much as the patient as his/her family environment (Having as objective self-care techniques) and a severe metabolic control, because studies as UKPDS have showed that normalization of glycemic in patients with DM2 reduces the risk to develop microvascular complications in 10 years (Burton *et al* 2008).

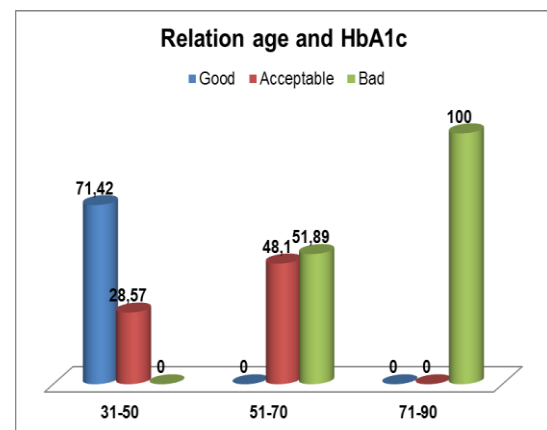
According to literature it is known that the risk to develop DM2 increases with age, because the incidence of this sickness rises a maximum in high age groups (ADA 2010). Next in Figure 3, it is showed frequencies and percentages of population according to age group.



**Figure 3.** Patients according to age group.

In studied patients, age media was 63,58 years with age range from 30 to 90 years, predominating patients in a range of 51 to 70 years with 57,4%, while 29,4% of the population is in a range of 71 to 90 years and 13,2% in ages between 31 to 50 years.

In figure 4 is shown age group in relation with control level of HbA1c.



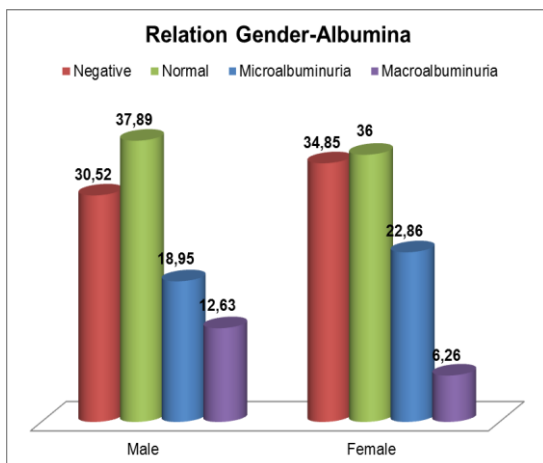
**Figure 4.** Age group with relation to its HbA1c control.

The obtained results are harmonize with investigations that point that ageing process is an important factor of risk of DM2 (Figure 3), related with results from Figure 4 where is shown that a bad metabolic control is more representative in age ranges of 51 to 70 and from 71 to 90 years with 51,89% and 100% respectively, due to glucose tolerance is diminishing progressively with age and with this there is a series of conditions which grow cells pancreatic  $\beta$  secretion defects and to the increase of resistance to insulin, as adiposity increase, sedentary life, coexistence of other chronic sicknesses and polimedication (Alvarado M 2007).

With diabetes mellitus development is started a long quite phase, frequently

from a very early stage in diabetes evolution, where can be detected structural and functional alterations in the kidney, continuing from an incipient kidney affectation phase known as microalbuminuria, where is only detected a subclinical increase of urinary excretion of albumin. This phase is important because it permits to identify a population risk group where is possible to plan determinate therapeutic options to modify the natural evolution of kidney sickness (Rodríguez F 2007).

Based in albumin concentration patients were classified as: negative, normal, microalbuminuria and macroalbuminuria in relation to male and female gender.



**Figure 5.** Patients according to gender and their concentration of albumin in urine.

| Age        | Negative   | Normal     | Micro Albuminuria | Macro albuminuria | Total     |
|------------|------------|------------|-------------------|-------------------|-----------|
| 31-50 n(%) | 16(45,71%) | 14(40%)    | 5(14,29)          | 0(0%)             | 35(100%)  |
| 51-70 n(%) | 51(32,28%) | 58(36,71%) | 35(22,15%)        | 14(8,86%)         | 158(100%) |
| 71-90 n(%) | 23(29,87%) | 27(35,06%) | 18(23,38%)        | 9(11,69%)         | 77(100%)  |

**Chart 1.** Distribution of age group and level of concentration of albumin in urine.

microalbuminuria levels can establish if values of it are reduced (Luzbelis J 2008).

The distribution of number of patients according to concentration of albumin in urine related with age is shown in chart 1.

As we observe in Figure 5, 41,81% of population presented microalbuminuria, 18,89% macroalbuminuria, 73,89% with a normal concentration of albumin and 65,37% without albumin. In regard to distribution of patients according to sex, with presence of microalbuminuria 2,86% were female and 18,95 were male.

There are risk factors associated to diabetic nephropathy as high concentrations of HbA1c, advanced age, male sex with a risk lower than women, at least before menopause (Torres O *et al* 2005). In a similar way in this study was found mayor frequency in female sex in relation with male and mayor prevalence in ages between 51 and 70 years, what is possible to see in chart 1.

In patients with DM2, the development of microalbuminuria has been correlated with factors as: hyperglycemic, characteristic setting out also, that

Because of that, in this study was considered important to correlate



microalbuminuria values as an early marker of kidney insufficiency and HbA1c as parameter of control.

| Parameters       | HbA1c |             |
|------------------|-------|-------------|
|                  | r     | Significant |
| Microalbuminuria | 0,19  | 0,002       |

**Chart 2:** Correlation between HbA1c and microalbuminuria in DM2. Correlation of Pearson (positive  $0 < r < 1$ , significant correlation  $p < 0.01$ ).

A significant statistical correlation  $r=0,19$  ( $p=0,002$ ) was found between these two tests, as it is shown in chart 2, which value is comparable with studies done by Nakhjavani *et al* 2008, where he shows that correlation of 0,24 ( $p < 0,001$ ). With obtained results is evident that, in presence of a bad metabolic control expressed by HbA1c, alteration of kidney function is established; because hyperglycemic can affect glomerular capillary permeability permitting protein to pass through Bowman capsule when it produces toxic lesions that bring as consequence an increase in urinary albumin excretion (Enrique M *et al* 2010).

The results from the study made by Luzbelis *et al* 2008, show that hypoglicemiantes has an important relation over glycemic metabolism regulation; because it was found that the majority of patients treated kept a good and regular control, contrary results obtained in this work because the majority of patients are inside bad control, and this could be due to a fault of conscience and education of diabetic patient respect to sickness care, seeing that with an adequate manage of that is possible to obtain a better glycemic

control influencing in a positive way in the patient, minimizing in this form the presence of complications and with this a better quality of life.

In this way the early detection of micro albumin in diabetic patients can retard the evolution of sickness to terminal kidney insufficiency through premature evaluations and with a strict blood pressure and glycemic control and appropriate use of medications (Enrique M *et al* 2007), kidney insufficiency in advanced stages generates direct and indirect costs to the patient and to health institutions.

## CONCLUSIONS

- \* The study showed the deficient diabetic control that exists in studied population and it is reflected because of high levels of HbA1c that are present as much in female gender as in male gender.
- \* The presence of microalbuminuria is frequent in this population and it is associated to kidney damage, because of that its early detection is essential to early diagnosis of diabetic nephropathy.
- \* The existent correlation between HbA1c parameters and microalbuminuria, supports the necessity of improving continuously glycemic control, because the presence of a bad metabolic control can make a damage to kidney function, doing worse the diabetic patient's scene.
- \* Only education guided to know the pathology, its adequate manage and

- \* its possible complications will permit to the person with diabetes to have a healthy life including periodic medical control, a balanced feeding and daily physical activity obtaining an harmonic life style without limitation only with special care that permit to live with this life condition.

#### ACKNOWLEDGEMENTS.

I would like to thank to all the staff which works at Clinic Laboratory from Manuel Ignacio Montero Hospital from Loja city, because of its valuable assistance and help in the development of this investigation and to Bq. Andrea Vintimilla because of her revision and her important suggestions.

#### REFERENCES.

- \* **ADA-2010.**
- \* **Alvarado M.** 2007. Guía para la atención de las personas diabéticas tipo 2. pp.99-103.
- \* **Burton R.** 2008. Microalbuminuria en la nefropatía diabética. Revista Cubana Médica; vol.39 no.1 pp.57-65.
- \* **Campuzano G, Latorre G.** 2010. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. Medicina & Laboratorio; vol.16 no.5 pp.211-241.
- \* **Dyck R, Osgood N, Lin TH, Gao A, Stang M.** 2010. Epidemiology of diabetes mellitus among First Nations and non-First Nations adults. Revista de la Asociación Médica de Canadá; vol.182 no.7 pp.249-256.
- \* **Enrique M, Campos D.** 2007. Microalbuminuria in type 2 diabetes: a risk sign and therapeutic opportunity. Archivos Médicos; vol.3 no.1 pp. 23-29.
- \* **Epidemiología-MSP** 2009.
- \* **Esmatjes E.** 2005. Incidencia de insuficiencia renal terminal por nefropatía diabética. Endocrinología y Nutrición; vol.52 no.9 pp.527-532.
- \* **Estadística DPSL-2010.**
- \* **Figuroa V, Urroz K, Arguedas C.** 2001. Importancia clínica de la proteinuria en la Diabetes Mellitus. Acta médica costarricense; vol.43 no.2 pp.50-54.
- \* **Islas S, Revilla C.** 2005 Diabetes Mellitus. Tercera Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana México.
- \* **Komaroff A, Nicholson C, Dunaif A.** 2009. Salud de la mujer, en: Harrison Principios de medicina interna. Editorial McGraw Hill. Interamericana ediciones, pp.28.
- \* **Lacle A, Jiménez M.** 2004. Calidad del control glucémico según la hemoglobina glicosilada vs la glicemia en ayunas: análisis en una población urbana y otra rural de diabéticos costarricenses. Acta Médica. Costarricense. vol.46.
- \* **López G, Espinoza D, Hernández A, Arce A.** 2008. Factores asociados con microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 no hipertensos. Revista de Investigación Clínica; vol.60 no.1 pp.4-10.
- \* **Luzbelis J. Hernández, Henry De Freitas, Luz C. Mujica.** 2008. Asociación entre microalbuminuria y grado de control glicémico en pacientes diabéticos tipo 2, procedentes del Hospital "Dr. Diego Carbonell", Cariaco, Estado Sucre, Venezuela Saber, Universidad de Oriente, Venezuela; vol.20 no.3 pp.304-309.
- \* **Marrón B, Ortiz A, Egido J.** 2001. Factores patogénicos en la nefropatía diabética ¿de dónde

- venimos, hacia dónde vamos?  
Nefrología; vol.21 no.3 pp.18-23.
- \* **Mora C, Macías M, Martínez A, Górriz J, Moreno F, Navarro J.** 2008. Fisiopatología de la nefropatía diabética. Nefro Plus; vol.1 no.1 pp.28-38.
  - \* **Nakhjavani M, Esteghamati A, Esfahanian F, Aghamohammadzadeh N, Hamidi S, Meysamie A, Abbasi M.** 2008. Albuminuria and its correlates in an Iranian type 2 diabetic population. Lipids in Health and Disease; vol.7. no.28 pp.1-5.
  - \* **OMS-2008.**
  - \* **Rodríguez F.** 2007. Epidemiología de la nefropatía diabética en España (hechos y cifras). Revista Español de Cardiología; vol.7 no.A pp.5-8.
  - \* **Selli L, Kauffmann L, Meneghel S, Torneros J.** 2005. Educational techniques in diabetes treatment. Revista de salud pública, Rio de Janeiro; vol.21 no.5 pp.1366-1372.
  - \* **Tobe S, McFarlane P, Naimark D.** 2002. Microalbuminuria in diabetes mellitus. Medic Association; vol.167 no.5 pp.499-503.
  - \* **Torres O, Briones E, González M, De la Cruz-Martínez M, Ramos E.** 2005. Microalbuminuria y diabetes tipo 2. Revista Médica Instituto Mexicano Seguro Social; vol.43 no.6 pp. 487-493.
  - \* **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.** 2004. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care; vol.27 no.5 pp.1047-1053.

## **1. FIN DEL PROYECTO**

Ante la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población lojana y su incidencia en la mortalidad, es necesario aportar al campo médico sobre la importancia de la prevención, detección temprana y tratamiento oportuno de la nefropatía diabética en personas con condiciones de riesgo asociadas, así se lograría evitar, ó al menos enlentecer, la evolución natural de una enfermedad muy limitante para quien no conoce lo suficiente de cómo vivir con ella.

### **1.1. PROPÓSITO DEL PROYECTO**

Evaluar los niveles de microalbuminuria como método de control en pacientes diabéticos, orientado en la prevención, detección y tratamiento oportuno de la nefropatía diabética.

### **1.2. COMPONENTES DEL PROYECTO**

Los resultados que se aspira obtener para lograr el propósito de la presente investigación son:

- Verificar la presencia de microalbuminuria en pacientes con DM2.
- Correlacionar los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y microalbuminuria en pacientes DM2 atendidos en el Hospital “Manuel Ignacio Monteros”.

## 2. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una patología que constituye un preocupante problema de salud pública en el mundo, debido al elevado número de personas afectadas y por la implicación socioeconómica que supone el control, tratamiento y complicaciones. Está considerada como una enfermedad de proporciones epidémicas, con una incidencia creciente, que alcanza a todos los estratos de la población<sup>1</sup>.

Los datos actuales son muy preocupantes y más si se considera el hecho de que muchas personas padecen la enfermedad y aún no está diagnosticada, ya que la diabetes puede evolucionar sin producir síntomas apreciables, los cuales son identificados solamente cuando aparece alguna de sus complicaciones crónicas.

La IDF (Federación Internacional de Diabetes), en un estudio epidemiológico de diabetes mellitus reporta que cada año debutan alrededor de 7 millones de personas en el mundo con la enfermedad (2 personas cada 10 segundos), 3 millones mueren al año por causas relacionadas directamente a la diabetes mellitus (1 cada 10 segundos)<sup>2</sup>.

De acuerdo a los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 1985 la población mundial de diabéticos era de 30 millones de pacientes<sup>3</sup>, en el año 2009 había aumentado a 220 millones de individuos con diabetes, y se estima que de continuar con esta tendencia, llegaría a 366 millones en el año 2030<sup>4</sup>.

La DM2 es responsable de cerca del 95% de todos los casos de diabetes y de casi el 100% de los casos aún no diagnosticados<sup>5</sup> y su prevalencia sigue aumentando. Las áreas en vías de desarrollo serán las más afectadas, con incrementos de las tasas de prevalencia al 2025 de hasta el 98% en África y de

---

<sup>1</sup> Selli L, *et al.* 2005.

<sup>2</sup> Pacheco V, *et al.* 2008.

<sup>3</sup> Smyth S, *et al.* 2005.

<sup>4</sup> Wild S, *et al.* 2004.

<sup>5</sup> Dyck R, *et al.* 2010.

un 88% para Latinoamérica, siendo un número cada vez mayor de niños y adolescentes los que están siendo diagnosticados con la enfermedad<sup>2</sup>.

En Ecuador para el año 2009, los casos notificados de diabetes mellitus fueron de 68.355<sup>6</sup>, en la provincia de Loja, el número de casos confirmados para el año 2010 fue de 2.433 siendo más notable la presencia de la enfermedad en el sexo femenino<sup>7</sup>, dichos valores demuestran el elevado número de población lojana diagnosticada con la enfermedad, quienes sin la debida educación, concientización y control adecuado de su enfermedad, podrían en un futuro desarrollar las múltiples complicaciones que sobrevienen a la falta de control diabético.

Las complicaciones clínicas más frecuentes asociadas a la diabetes son: enfermedad cardiovascular, hipertensión, retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética, de los cuáles esta última es una de las más graves complicaciones que sobreviene por la falta de control de la diabetes, lo cual puede conducir a una enfermedad renal en estado terminal, convirtiéndose en la primera causa de hospitalización de los pacientes diabéticos<sup>8</sup>.

La nefropatía diabética es una complicación vascular crónica, específica de la diabetes, en la que se afecta la micro-circulación renal y se originan una serie de alteraciones funcionales y estructurales a nivel glomerular, aunque también pueden afectarse los túbulos renales. El síndrome clínico se caracteriza por proteinuria persistente y deterioro progresivo de las funciones renales<sup>9</sup>.

El desarrollo de la nefropatía diabética se asocia a un incremento de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con DM. Además, es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica en el mundo occidental<sup>10</sup>.

La detección temprana de daño renal se lo establece por la presencia de pequeñas cantidades de albúmina en orina, a dichas cantidades se denomina

---

<sup>6</sup> Epidemiología-MSP 2009.

<sup>7</sup> Departamento de estadística DPSL-2010.

<sup>8</sup> López G, *et. al* 2008.

<sup>9</sup> Rodríguez A, 2007.

<sup>10</sup> González O, 2006.

microalbuminuria. En un 20 a 40% de los pacientes con microalbuminuria progresa a nefropatía clínica y de éstos un 20% llega a insuficiencia renal terminal al cabo de 20 años<sup>11</sup>.

El incremento de la morbi-mortalidad por DM se relaciona con el daño renal en los pacientes, que también ocasiona que se incremente hasta dos veces el riesgo de muerte. Cuando se analizan los casos nuevos de enfermedad renal terminal, aproximadamente el 33% de éstos corresponde a nefropatía diabética, lo que convierte a este padecimiento en la causa más común de enfermedad renal terminal<sup>12</sup>.

Existen numerosos datos clínicos y experimentales que han demostrado que el curso de la nefropatía diabética puede alterarse sustancialmente y el resultado de esta intervención puede ser más eficaz cuanto más tempranos sean el diagnóstico y el momento de su instauración. Por tanto, el objetivo debe orientarse a la prevención.

La falta de estudios locales sobre el tema, el elevado número de población que padece DM2 y su incidencia en la mortalidad, son razones para el desarrollo del presente estudio que permitirá conocer el número de casos de microalbuminuria asociados a la falta de control en personas diabéticas para de esta manera prevenir el desarrollo de nefropatía diabética.

---

<sup>11</sup> Mora C, *et al.*, 2008.

<sup>12</sup> Vázquez B, *et al.*, 1999.

## 2.1. ANTECEDENTES.

## 2.2. DIABETES MELLITUS.

De acuerdo con la *American Diabetes Association* (ADA), la diabetes es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o la acción de la insulina, o ambas. Existen muchos procesos fisiopatogénicos involucrados en su aparición, que varían desde la destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$  del páncreas hasta alteraciones que conducen a la resistencia a la acción de la insulina. La base de todas las alteraciones metabólicas es la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos blanco. Esto último se debe a la secreción inadecuada de insulina o a la disminución de la respuesta tisular en alguno de los distintos puntos de la compleja vía de la hormona<sup>13</sup>.

La insulina, una hormona producida por las células  $\beta$  del páncreas, es la sustancia responsable del mantenimiento de los valores adecuados de azúcar en sangre. Permite que la glucosa sea transportada al interior de las células, de modo que éstas produzcan energía o almacenen la glucosa hasta que su utilización sea necesaria<sup>14</sup>

Las células  $\beta$  del páncreas, regulan el almacenamiento y el metabolismo de los combustibles celulares mediante la secreción de insulina. Ésta función esencial se desempeña a través de un sistema de retroalimentación en el cual la glucemia regula el aumento de la función de las células  $\beta$  entre ellas: secreción de insulina, biosíntesis de proinsulina, procesamiento de proinsulina a insulina; actuando en la replicación y neogénesis de las células  $\beta$  con efectos en la masa celular, la cual cambia de manera dinámica<sup>15</sup>. El exceso en nutrientes circulantes también afectaría al funcionamiento de las células  $\beta$  pancreáticas alterando sus rutas de transducción y su patrón de expresión génica<sup>16</sup>

---

<sup>13</sup> ADA 2010.

<sup>14</sup> Leahy 2004.

<sup>15</sup> Costa 2006.

<sup>16</sup> Montanya *et al*, 2007.



Todo ello desembocaría a largo plazo en la disfunción de este tipo celular manifestada en una secreción defectuosa de insulina y una descompensación del tejido endocrino pancreático mediada por mecanismos apoptóticos<sup>17</sup>. En estas circunstancias, en la que aparece conjuntamente la resistencia a la insulina en los tejidos diana y el fallo en el funcionamiento de la célula pancreática, es cuando se declara la diabetes. En otras palabras, la célula pierde su capacidad para adaptarse a la nueva situación que representa la obesidad y esta mala adaptación podría tener un cierto origen genético<sup>18</sup>.

Las células  $\beta$  no sólo funcionan como una bomba de insulina, sino que poseen un sofisticado sensor que adapta la cantidad de hormona secretada a la demanda glucídica de una forma dependiente de la dosis de azúcar. Aunque la glucosa es el nutriente esencial desencadenante de dicha respuesta, otros nutrientes, como los ácidos grasos y ciertos aminoácidos también son capaces de regular respuestas secretoras dependientes de glucosa. La glucosa puede tener en este sentido, una doble cara ejerciendo un efecto beneficioso o deletéreo sobre la célula. Todo depende del tiempo en el que la célula está expuesta a las altas concentraciones de azúcar, en otras palabras, si la célula está sometida a una hiperglucemia aguda (situación fisiológica) o crónica (situación patológica). Esta última situación es típica de la DM2 y de patologías relacionadas con la obesidad<sup>19</sup>.

Conforme disminuye la acción insulínica y aumenta la hiperglucemia, superando el nivel renal de reabsorción de glucosa, la clínica de la enfermedad se hace patente y el paciente notará lo que se conoce como síntomas cardinales de la DM, poliuria, polidipsia, polifagia, pero conceptualmente, tenemos que tener claro que hasta que esto ocurre sobretodo en la diabetes DM2, hay un periodo más o menos largo (5 a 10 años más o menos) de hiperglucemia asintomática

---

<sup>17</sup> Prentki *et al.* 2002.

<sup>18</sup> Roche E. 2003.

<sup>19</sup> Tusié 2007

en la que el paciente también queda expuesto a la aparición de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus<sup>20</sup>.

La diabetes mellitus es una enfermedad progresiva; existe el control pero no la curación y dependiendo de la evolución y grado de control que se consiga de la hiperglucemia, así como de la coexistencia de otros factores, como puede ser la hipertensión arterial o la dislipidemia, se acelerará el deterioro del diabético, agravándose la situación<sup>21</sup>.

Pero, desde que inicia el deterioro hasta que llega la muerte, un sinnúmero de complicaciones pueden hacer su aparición, lo que supone que con el paso de los años y conforme el control metabólico es peor, la diabetes mellitus se convierte en una enfermedad multiforme, precisando con frecuencia la intervención de numerosos especialistas<sup>17</sup>.

### **2.3. PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS.**

La prevalencia de la diabetes mellitus está aumentando en todo el mundo y afecta a millones de personas de ambos sexos, de todas las edades, condición socio-económica y cultural, debido al envejecimiento de la población, la tendencia al sedentarismo, creando repercusiones importantes para quienes la padecen, sus familiares y autoridades sanitarias.

La diabetes se ha convertido, según el último informe de la Organización Mundial de la Salud, en la pandemia del milenio; se calcula que actualmente hay cerca de 250 millones de afectados por diabetes comprendidos entre los 20 a 79 años de edad y se estima que esa cifra se incrementará a 380 millones para el 2025; en el continente americano la cifra de personas con diabetes podría llegar a 66,5 millones para el 2030 si no se toman medidas necesarias para la prevención de la enfermedad<sup>22</sup>.

---

<sup>20</sup> ADA 2008.

<sup>21</sup> Tébar *et al* 2009.

<sup>22</sup> OMS 2008.

A nivel mundial, la diabetes es responsable de 3 millones de muertes al año, más de un millón de las mismas en Asia. Por lo tanto, la diabetes contribuye con un 6 a 10% de la mortalidad total; la afectación es más prevalente dentro del grupo de edad de 35 a 64 años. Se ha documentado que la mortalidad es mayor entre las mujeres que en los hombres<sup>23</sup>.

De acuerdo con la *American Diabetes Association* 2010 de 23,6 millones de niños y adultos en los Estados Unidos un total de 7,8% de la población tiene diabetes, de los cuales: 17,9 millones de personas están ya diagnosticadas, un 5,7 millones de personas aún no se diagnostican.

En España y Europa se estima que la prevalencia de la diabetes mellitus es de 4%. En España la tasa bruta de mortalidad por diabetes obtenida de los certificados de defunción, es de 29,3 por 100.000 habitantes/año en mujeres (tercera causa de mortalidad) y de 16,1 en hombres (séptima causa)<sup>24</sup>.

El número estimado de personas con diabetes en América Latina fue de 13,3 millones en el año 2000; y se ha proyectado que para el 2030 habrá 32,9 millones, este número puede ser mucho mayor debido al aumento en la prevalencia de obesidad que se ha observado en muchos países y a su importancia como factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes<sup>24</sup>. En América Latina y el Caribe la diabetes mellitus ocupó el cuarto lugar como causa de muerte en el año 2001, lo que representó 5% del total de muertes<sup>25</sup>

La incidencia de la tasa de diabetes en el Ecuador para el año 2000, fue de 80 por 100.000 habitantes y para el año 2009, la tasa fue de 488, reportándose en el 2009 un total de casos de 68.355<sup>26</sup>, alcanzando una mortalidad de 6,8%, siendo la primera causa de mortalidad femenina con 2.192 casos y una tasa de mortalidad de 30,9 por cada 100.000 habitantes de sexo femenino, mientras que

---

<sup>23</sup> Díaz A. 2010.

<sup>24</sup> Wild *et al* 2004.

<sup>25</sup> OPS 2007.

<sup>26</sup> Departamento de estadística DPSL-2010.

para el sexo masculino es la cuarta causa de mortalidad con 1.875 casos y una tasa de mortalidad de 5,5 por cada 100.000 habitantes<sup>27</sup>.

Las provincias que presentan mayor número de personas con diabetes en el 2009 fueron: Cañar con 1.001, sigue Manabí con 981, El Oro con 720, Los Ríos con 650, Guayas con 586 y Esmeraldas con 393<sup>26</sup>.

En nuestra provincia el número de casos nuevos en el año 2010 fue de 2.433 con una marcada mayoría en el sexo femenino con 1.508 casos y en el sexo masculino el número fue de 925 pacientes. Siendo diagnosticada en su mayor parte en pacientes comprendidos entre las edades de 50 a 59 años con un número de 659 nuevos casos y entre las edades de 60 a 74 con 669 pacientes, mientras que en los meses de enero a marzo del año 2011 existe un número de 817 nuevos casos, con 494 para el sexo femenino y 323 para el sexo masculino<sup>28</sup>.

## **2.4. TIPOS DE DIABETES:**

De acuerdo al ADA, el síndrome diabético se puede clasificar en cuatro grupos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), otros tipos específicos de diabetes, diabetes mellitus gestacional (DMG)<sup>29</sup>.

### **2.4.1. DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

También conocida como diabetes juvenil, por lo que generalmente se diagnostica inicialmente en niños, adolescentes o adultos jóvenes. Representa del 5 al 10% de toda la población diabética<sup>30</sup>.

La DM1, es caracterizada por la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  pancreáticas, produciendo una deficiencia absoluta de la insulina, volviendo a la persona dependiente de la administración de esta hormona. Sus primeras manifestaciones clínicas suelen ocurrir en la infancia o en la pubertad, cuando la

---

<sup>27</sup> INEC2009.

<sup>28</sup> Departamento de estadística DPSL-2011.

<sup>29</sup> Vázquez B, *et al*, 1999.

<sup>30</sup> Schwarcz R. *et al*. 1997.

función pancreática se ha perdido significativamente y la terapia con insulina es indispensable para la supervivencia del paciente<sup>31</sup>.

Los pacientes con DM1 se presentan con una historia reciente de síntomas hiperglucémicos, generalmente de menos de 3 meses de evolución. Suelen ser delgados y casi siempre de forma invariable han perdido peso recientemente antes de realizarse el diagnóstico, si hasta ese momento no se hallan con cetosis, la desarrollarán rápidamente<sup>32</sup>.

Los pacientes que padecen DM1 no están exentos de contraer resistencia a la insulina en algún momento evolutivo de la enfermedad. Este fenómeno suele aparecer en pacientes con antecedentes familiares de DM2 y se asocia a un mayor índice de masa corporal, mayores requerimientos de insulina y peor control metabólico<sup>33</sup>.

#### **2.4.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

La DM2 o diabetes del adulto, es considerada como una enfermedad compleja, que se desarrolla como consecuencia de la incapacidad del páncreas endocrino de producir suficiente insulina para cubrir el incremento de su demanda debido a una menor respuesta de los tejidos periféricos a la hormona, o por la presencia de resistencia a la acción periférica de la insulina o ambas<sup>34</sup>.

La DM2 representa el 90 a 95% de la población diabética<sup>35</sup>, aumentando de forma significativa en relación con la edad. Alcanza cifras entre 10 y 15% en la población mayor de 65 años y hasta 20% si consideramos sólo a los mayores de 80 años<sup>36</sup>.

Es una enfermedad progresiva, en donde la pérdida de función de la célula  $\beta$  y posiblemente la masa de dichas células subyace a ésta progresión. Según avance la disfunción de la célula  $\beta$ , se progresará desde estados disglucémicos

---

<sup>31</sup> Harris *et al.* 2004.

<sup>32</sup> Montanya *et al.*, 2007.

<sup>33</sup> Chillarón 2010.

<sup>34</sup> ADA 2009

<sup>35</sup> López G, *et. al* 2008.

<sup>36</sup> Torrades 2006.

conocidos como glucemia en ayunas alteradas, tolerancia alterada a la glucosa, hasta llegar a DM2, lo que destaca la función esencial de la célula  $\beta$  en la determinación de la evolución natural de ésta enfermedad<sup>37</sup>.

Los antecedentes familiares de la enfermedad son un factor de riesgo. Sin embargo, factores como un nivel bajo de actividad, una dieta deficiente y un peso excesivo aumentan significativamente el riesgo de una persona a desarrollar DM2<sup>33</sup>.

Establecer sistemas de control de las variables de riesgo constituye una prevención. Así, el 50% de los casos de DM2 pueden ser prevenidos controlando el exceso de peso y hasta un 30% evitando el sedentarismo<sup>38</sup>.

Controlar la presión arterial previene el 80% de los accidentes vasculares cerebrales, 60% de las amputaciones, 50% de las dolencias renales crónicas y 40% de los problemas coronarios. El conocimiento y aplicación personalizada de estos principios puede llegar a reducir hasta la mitad el número de hospitalizaciones por diabetes<sup>36</sup>.

### 2.4.3. OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES.

| TIPOS   | CARACTERÍSTICAS  |
|---|--|
| <b>Defectos genéticos de la función de la célula <math>\beta</math></b> | Defectos de los cromosomas 20, 7 y 12.   |
| <b>Defectos genéticos en la acción de la insulina</b>                   | Resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica.                                  |
| <b>Enfermedades del páncreas exocrino</b>                               | Pancreatitis, trauma pancreático, pancreatectomía, cáncer pancreático, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa. |

<sup>37</sup> Bernal 2008.

<sup>38</sup> Gallegos *et al* 2004.

|   |   |
|---|---|
| <b>Endocrinopatías</b>  | Acromegalia, síndrome de Cushing, glucagenoma, feocromocitoma, hipertiroidismo.   |
| <b>Inducida por drogas o agentes químicos:</b>                        | Pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, agonistas betaadrenérgicos, tiazidas, fenitoína, interferón $\alpha$ . |
| <b>Infecciones</b>  | Rubeola congénita, citomegalovirus y otros  |
| <b>Formas poco comunes mediadas inmunológicamente</b>                 | Anticuerpos contra el receptor de insulina, síndrome del "hombre rígido"  |
| <b>Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes</b> | Síndrome de Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, Prader Willi, distrofia miotónica, porfiria.  |

**Tabla1.** Tipos específicos de diabetes.

**Fuente:** ADA, 2010.

#### 2.4.4. DIABETES GESTACIONAL (DG).

Es la complicación más común en gestantes, su frecuencia es variable según los distintos estudios poblacionales y criterios diagnósticos utilizados afecta del 10 al 14% de los embarazos y casi siempre debuta entre las semanas 24 y 28 del embarazo<sup>39</sup>.

Es causada por resistencia a la insulina, la respuesta normal ante esta situación es un aumento de la secreción de dicha hormona, cuando esto no ocurre se produce la diabetes gestacional. En ocasiones puede persistir después del parto y se asocia al incremento de trastornos en la madre como hipertensión, infecciones vaginales y en vías urinarias, parto prematuro y cesárea<sup>40</sup>.

<sup>39</sup> Gede, 2006.

<sup>40</sup> García, 2008.

La diabetes gestacional no altera la organogénesis, puesto que la hiperglucemia aparece casi al final del segundo trimestre del embarazo. En cambio, el riesgo de teratogénesis se debe más a la diabetes pre-gestacional, del tipo 1 o 2 que podrían no ser identificadas hasta etapas muy tardías, en las que el feto ya pudo haber sido afectado<sup>38</sup>.

## **2.5. CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS.**

Para el control metabólico eficaz tenemos parámetros como dosificación de glicemias diarias, glucosurias, cetonurias y otras de reciente introducción como son la hemoglobina glicosilada (HbA1c), prueba que se usa para medir el control de la glucemia y da una retrospectiva de los niveles de glucosa<sup>41</sup>.

La hemoglobina glicada o glicohemoglobina, más conocida con la sigla HbA1c, hemoglobina A1C o simplemente A1C, de acuerdo con la definición de la *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) es un término genérico que se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea<sup>42</sup>.

La HbA constituye el 97% de la hemoglobina del adulto (estado que se alcanza a partir del primer año de vida), a través de los mecanismos de glicación parte de la HbA se convierte en HbA1 y dependiendo del azúcar que incorpore en sus diferentes formas, conocidas con hemoglobinas rápidas, por ser las que primero eluden en los procesos de cromatografía usados para identificarlas, HbA1a, HbA1b y HbA1c, siendo esta última el principal componente (aproximadamente el 80% de la HbA1)<sup>43</sup>.

Se ha demostrado por cromatografía de intercambio catiónico que una fracción de la hemoglobina se encuentra en fase móvil antes que la fracción principal HbA. Bioquímicamente tiene una composición de aminoácidos idéntica a la hemoglobina HbA, con la única diferencia de que se apropia una glucosa unida

---

<sup>41</sup> Burton *et al* 2000.

<sup>42</sup> Jeppsson J, *et al.* 2002.

<sup>43</sup> Campuzano G, *et al.* 2010.



al grupo amino de la valina terminal de las cadenas beta. Esta fracción esta a su vez compuesta por tres subfracciones, HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub> y HbA<sub>1c</sub>. El componente que se encuentra en mayor porcentaje es la HbA<sub>1c</sub>, que alcanza un valor de 60 a 80%. Se ha demostrado que la fracción A<sub>1c</sub> es la menos afectada por la adición de diversas sustancias como narcóticos, plomo y alcohol, y es más resistente a factores como temperatura, por lo que su determinación se considera como la más confiable<sup>44</sup>.

La prueba de HbA1c implica cuantificar el 1% de moléculas de hemoglobina de los glóbulos rojos que han sido glicosilados irreversiblemente y progresivamente en los eritrocitos a través de 120 días de vida normal de estas células. De este modo, la concentración de glicohemoglobina en el eritrocito refleja el nivel promedio de la glucosa en sangre de las 6 a 12 semanas anteriores y es estable por la vida de los eritrocitos<sup>45</sup>.

### **2.5.1.RELACIÓN DE HbA1c CON LA DIABETES.**

Hay una relación directa entre el porcentaje de la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glicación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no-enzimático, que sucede durante los 120 días de la vida media del eritrocito y que termina en la glicación irreversible de la hemoglobina de los glóbulos rojos hasta su muerte. Los resultados descritos por Fitzgibbons y colaboradores, en 1976, mostraron que la concentración de HbA1c se incrementa a medida que el eritrocito envejece; Bunn y colaboradores, en el mismo año, informaron que en los pacientes diabéticos el incremento en el porcentaje de la HbA1c es significativamente mayor que en los individuos sanos<sup>46</sup>.

Como se ha expresado, en la práctica se acepta que la concentración de HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra; sin embargo, estudios recientes muestran que cuando se

---

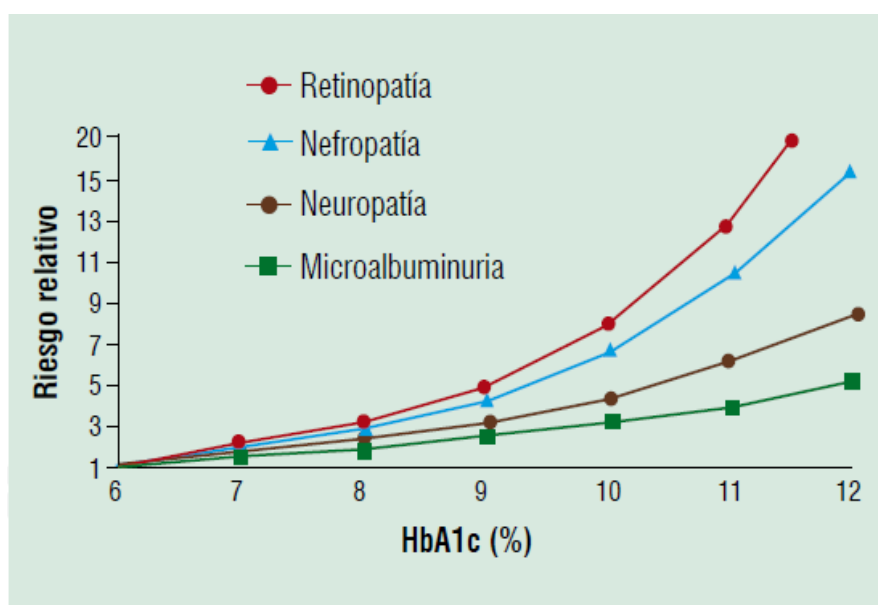
<sup>44</sup> Islas S. *et al.* 2005.

<sup>45</sup> Bonora. *et al* 2001.

<sup>46</sup> Bunn H. *et al.*1976.

tiene un determinado resultado de HbA1c, el 50% de ésta corresponde a la HbA1c formada en el mes previo a la toma de muestra; 25% en el mes previo a esto y 25% restante, esto es, en los meses previos tres y cuatro<sup>44</sup>.

Este examen se utiliza para medir el control de la glucosa sanguínea en un periodo prolongado en individuos con DM1 y DM2. En general, cuanto más alto sea el nivel de HbA1c, mayor será el riesgo para el paciente de desarrollar complicaciones de la diabetes<sup>47</sup>. En la gráfica 1 se muestra la relación de la concentración de la HbA1c y el desarrollo de complicaciones microvasculares<sup>41</sup>.



**Gráfica 1:** Concentración de HbA1c (%) con desarrollo de complicaciones microvasculares.

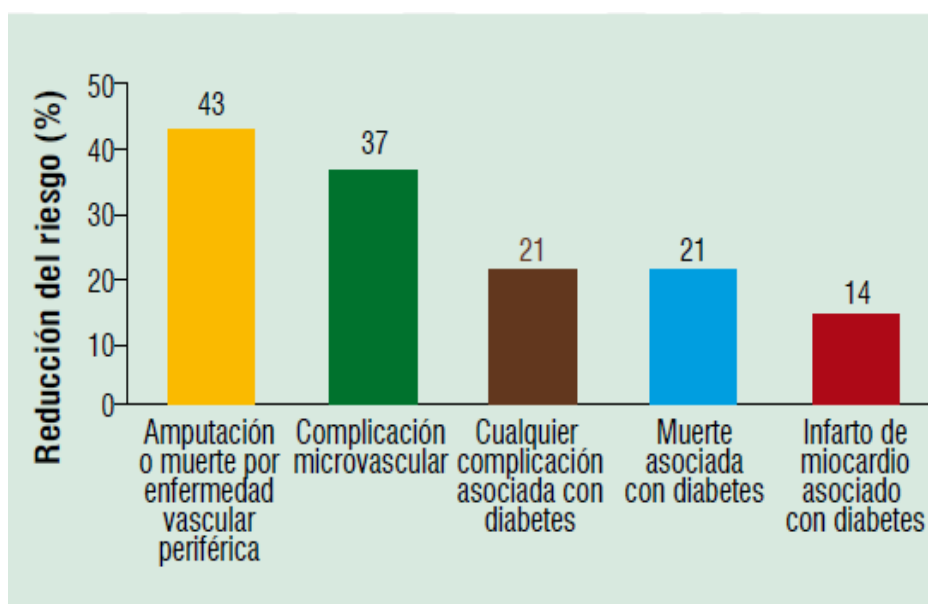
**FUENTE:** Campuzano G, *et al.* 2010.

La HbA1c es la mejor prueba disponible que refleja el control glucémico del paciente diabético. Esta prueba ha permitido estratificar a los pacientes en categorías de riesgo para desarrollar complicaciones microvasculares, por lo que sirve para evaluar y pronosticar el futuro de los pacientes. Esta prueba puede ayudar a intensificar a tiempo la terapia de control de la diabetes mellitus (control glucémico), así como a identificar los casos que requieren atención especial (enfoco de riesgo)<sup>45</sup>.

<sup>47</sup> Lacle A., *et al.* 2004.

Reducir la HbA1c por debajo del 7% ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares y neuropáticas en la DM2. Por lo tanto, para la prevención de la enfermedad microvascular, el objetivo de HbA1c para adultos en general es del 7%<sup>48</sup>.

El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ha demostrado que la normalización de la glucemia en pacientes con DM2 reduce el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares. Se estableció que cada descenso de un 1% de la HbA1c se asocia a una reducción de al menos un 30% del riesgo a padecer complicaciones microvasculares en 10 años, en la figura 2 se muestra el impacto de la reducción de la HbA1c en relación a la disminución de complicaciones microvasculares y macrovasculares<sup>41</sup>.



**Gráfica 2:** Reducción del riesgo de complicaciones de la DM2 por cada reducción de 1% en los niveles de HbA1c, en el estudio UKPDS.

**FUENTE:** Campuzano G, *et al.* 2010.

Luego de que grandes estudios poblacionales como el DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) en pacientes con DM1 y el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) demostraron su relación con el control de la diabetes y, más recientemente, gracias a la estandarización, armonización alrededor de los

<sup>48</sup> Greci *et al* 2003.

instrumentos y los reactivos para hacer la prueba en los últimos 5 años, la HbA1c se ha consolidado como el “estándar de oro” para medir el efecto de las diferentes opciones de tratamiento, pronóstico y, sobre todo, la mejor manera de seguir el curso del paciente diabético y hacer los ajustes terapéuticos del día a día en estos pacientes<sup>41</sup>.

## **2.6. COMPLICACIONES DIABÉTICAS:**

El principal problema de la DM2 es la presencia de complicaciones metabólicas, vasculares y neurológicas, entre las cuáles tenemos las siguientes:<sup>49</sup>

- ❖ La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral (AVC). Un 50% de los pacientes diabéticos mueren de enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía y AVC).
- ❖ La neuropatía, es la complicación tardía más frecuente de la diabetes mellitus, la que más afecta la calidad de vida, con pérdidas de años de vida saludable; además, es el factor más importante en el desarrollo del pie diabético, con la reducción del flujo sanguíneo incrementan el riesgo de úlceras de los pies y, en última instancia, amputación.
- ❖ La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente un 2% de los pacientes se quedan ciegos, y un 10% sufren un deterioro grave de la visión.
- ❖ La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal. Un 10 a 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa. El riñón es uno de los principales órganos comprometidos, en fases tempranas sirve como predictor para el diagnóstico de la DM (glucosuria y poliuria) y en la fase tardía, por el deterioro acumulado, lleva al paciente a la insuficiencia renal crónica (IRC).

---

<sup>49</sup> OMS 2011.

En los pacientes con diabetes el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin diabetes.

## **2.7. NEFROPATÍA DIABÉTICA.**

El término nefropatía diabética se aplica al conjunto de lesiones que aparecen en los riñones debido al exceso de glucosa en sangre, produciendo de esta manera toxicidad a las nefronas, afectando la filtración glomerular y dando lugar a cuadros clínicos como proteinuria subnefrótica, síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica<sup>50</sup>.

El desarrollo de nefropatía diabética se asocia a un gran incremento de la morbilidad y mortalidad prematura en pacientes con diabetes mellitus, siendo además la causa individual más importante de insuficiencia renal en el mundo occidental. Constituye la etiología de insuficiencia renal con mayor aumento proporcional en las últimas décadas y las previsiones contemplan un mayor crecimiento en los próximos años<sup>51</sup>.

Clasificar a los pacientes con nefropatía diabética de acuerdo a la fase evolutiva puede ser de gran utilidad clínica tanto por su valor predictivo como para establecer la estrategia terapéutica más adecuada en cada caso. Es por esto que a la nefropatía diabética se la divide en cinco estadios que son<sup>52</sup>:

- a. ESTADIO I:** Se presenta al inicio de la diabetes y se caracteriza por un estado de hiperfiltración glomerular determinado por un incremento paralelo en el flujo plasmático renal y crecimiento del riñón.
  
- b. ESTADIO II:** Comprende lesiones glomerulares sin evidencia clínica de la enfermedad, en este estadio, cuando el control de la glucemia es óptimo, la filtración glomerular disminuye a valores normales y no se desarrolla nefropatía clínica, sin embargo, cuando el control metabólico es pobre, persiste la elevación sostenida de la filtración glomerular.

---

<sup>50</sup> Marrón 2001.

<sup>51</sup> González 2006.

<sup>52</sup> Correa R. 1998

- c. ESTADIO III:** Nefropatía diabética incipiente, ocurre después de 5 a 15 años del inicio de la diabetes, en esta etapa la filtración glomerular disminuye a valores normales y aparece microalbuminuria persistente. La hipertrofia renal, la hiperfiltración glomerular y los cambios morfológicos específicos se observan en la mayoría de los pacientes diabéticos.
- d. ESTADIO IV:** Aparecen manifestaciones evidentes de nefropatía, hay reducción progresiva de la filtración glomerular, la proteinuria sobrepasa los niveles de microalbuminuria y puede alcanzar niveles nefróticos; además se presenta hipertensión arterial secundaria a la nefropatía. La nefropatía diabética es definida por la presencia de proteinuria clínicamente detectable, con excreciones que exceden de 300 mg/min (500mg/24horas).
- e. ESTADIO V:** Existen manifestaciones de uremia y los pacientes requieren tratamiento substitutivo con diálisis. La duración media del estadio IV es de 10 años. El pronóstico de los pacientes que evolucionan a este estadio es pobre; la sobrevida media es únicamente de 7 meses.

## **2.8. FISIOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA.**

Son múltiples los mecanismos que se identifican como participantes en la fisiopatología del daño renal del diabético y algunos de ellos se interrelacionan claramente. Deben resaltarse por su particular importancia las alteraciones del metabolismo de la glucosa, así como otras alteraciones metabólicas y factores hemodinámicos<sup>51</sup>.

- a. Alteraciones metabólicas:** Los niveles elevados de glucosa favorecen la glucosilación de proteínas estructurales, lo cual puede llevar a engrosamiento de la membrana basal glomerular, pérdida de la capacidad de selección por carga de moléculas filtradas y daño celular directo. Por otra parte, la acumulación de polioles en las células renales puede conducir a alteraciones funcionales y estructurales. Las alteraciones metabólicas de la diabetes se acompañan de un aumento ya

sea en los niveles o en la sensibilidad a una variedad de factores de crecimiento, lo que puede conducir a hipertrofia de los glomérulos.

- b. Alteraciones hemodinámicas:** Con frecuencia el paciente con DM2 presenta en la etapa temprana de su enfermedad una elevación en la tasa de filtración glomerular. Los mecanismos que conducen a este aumento son múltiples y entre ellos se cuenta la hiperglicemia *per se*, un incremento local de prostaglandinas vasodilatadoras, elevación de glucagón, hormona de crecimiento y catecolaminas.
- c. Alteraciones anatómicas:** El engrosamiento de la membrana basal glomerular y la expansión del mesangio son las lesiones glomerulares características de la nefropatía diabética. Con la progresión del daño renal esta expansión de mesangio disminuye el área disponible para la filtración, con la consecuente disminución en el flujo sanguíneo renal.
- d. Proteinuria:** En el riñón sano los capilares glomerulares impiden el paso de macromoléculas hacia el espacio urinario mediante una selección por tamaño de la molécula y por la carga eléctrica de la misma. En el riñón del diabético estos mecanismos están alterados desde la presencia de microalbuminuria. Al principio las alteraciones hemodinámicas son las determinantes de la proteinuria; al ser éstas reversibles, la proteinuria también lo es. En el estadio IV el defecto en los procesos de selección por tamaño y carga eléctrica de las macromoléculas tiende a progresar, lo que condiciona un aumento progresivo en la magnitud de la proteinuria.

La hiperglucemia y la falta de actividad de insulina son quizá los factores desencadenantes de una serie de alteraciones que conduce al daño renal estructural; sin embargo, una vez que se establece, se desconoce con precisión cuál es la secuencia de hechos que conduce al daño renal progresivo.

### 2.8.1.LA HIPERGLUCEMIA COMO FACTOR DETERMINANTE PARA EL DESARROLLO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA.

De manera característica, el hecho sin duda determinante en la fisiopatología de las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus lo constituye la presencia de una situación de hiperglucemia crónica, siendo evidente que un mal control glucémico constituye un predictor independiente del desarrollo y progresión de la enfermedad renal asociada a la diabetes, así como de otras complicaciones de la enfermedad<sup>53</sup>.

La evidencia que respalda el papel de la hiperglucemia en la patogénesis de la nefropatía diabética, deriva del estudio del *Diabetic Control and Complications Trial* (DCCT), que demostró como la terapia intensificada con insulina (HbA1c <7%) disminuyó en un 50% el desarrollo de la nefropatía diabética. Estudios más recientes, como el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) en DM2, evidencian una disminución de 29% de la microalbuminuria y de 39% de riesgo para proteinuria<sup>54</sup>; sin embargo, con niveles de HbA1c superior al 10% el riesgo de desarrollar microalbuminuria se incrementa de forma exponencial con independencia de la duración de la diabetes<sup>55</sup>.

La eficacia de un estricto control glucémico puede reflejarse en una remisión parcial de la hiperfiltración inicial e hipertrofia glomerular y el retraso en la aparición de microalbuminuria. Se ha observado que una normoglucemia mantenida y prolongada puede llegar a estabilizar o disminuir la microalbuminuria. Algunos autores postulan que el estricto control de la glucemia no frena la progresión del daño renal una vez que ha aparecido proteinuria<sup>56</sup>.

A pesar del reconocimiento de la hiperglucemia como condición necesaria y principal elemento determinante del desarrollo de la nefropatía diabética, existen diversos procesos que confluyen para iniciar los cambios funcionales y

---

<sup>53</sup> Gaede P., *et.al.* 2008.

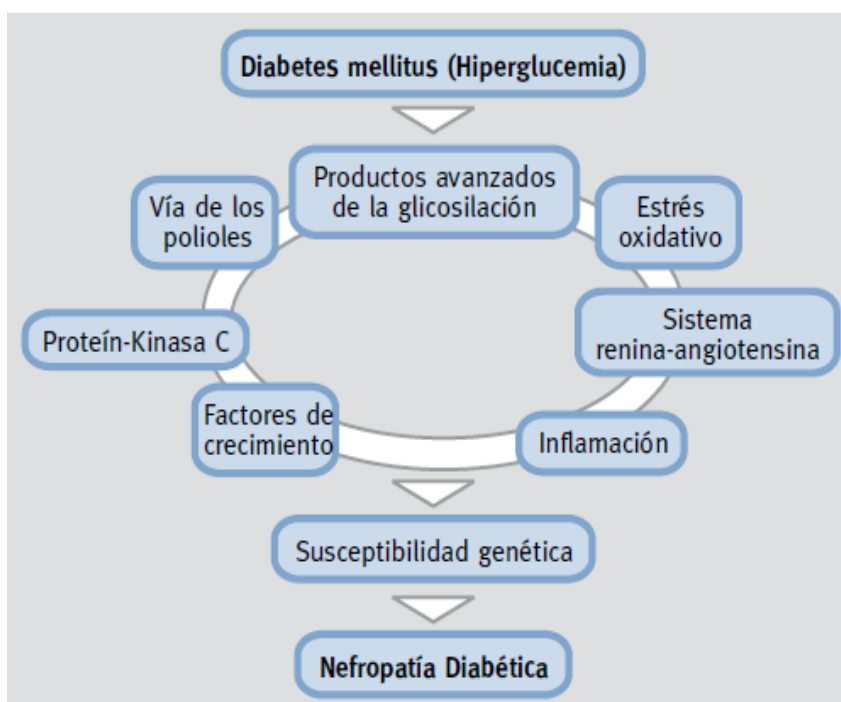
<sup>54</sup> Figueroa V., *et al* 2001.

<sup>55</sup> González E., *et al* 2001.

<sup>56</sup> Ruiz *et al* 2004.



estructurales a nivel renal, y que van a conducir a una modificación de la hemodinámica corpuscular y la estimulación de procesos de proliferación e hipertrofia celulares. La modificación de diversas moléculas por el ambiente hiperglucémico, con la formación final de los productos avanzados de la glicosilación, juega un papel fundamental. Asimismo, los niveles elevados de glucosa ejercen sus efectos tóxicos en el interior de las células a través de su incorporación por transportadores de glucosa, activándose una cadena enzimática de distintas reacciones que incluyen: formación de sorbitol, aumento de stress oxidativo, activación de la protein kinasa C y activación de la ruta de la hexosaminasa. Todas estas vías enzimáticas y metabólicas van a contribuir a la activación de citoquinas y de factores de crecimiento que participan de manera activa en la aparición y desarrollo de la enfermedad renal asociada a la diabetes (ERAD)<sup>57</sup>.



**Figura 1.** Vías enzimáticas y metabólicas que participan en la aparición y desarrollo de la ERAD.

**Fuente:** Mora *et al.*, 2008.

<sup>57</sup> Mora *et al.*, 2008.

La alteración de la síntesis y metabolismo del colágeno, así como la pérdida de proteoglicanos tipo heparan sulfato, da lugar no solo un cambio estructural de la membrana basal glomerular, sino una disminución en su funcionalidad ya que al disminuir su carga eléctrica negativa se facilitará la filtración de moléculas aniónicas como la albúmina<sup>57</sup>.

Existen otros factores que predisponen el desarrollo de este estado, como el tiempo de evolución de la diabetes, falta de control de la glicemia, hipertensión arterial, mala alimentación y el tabaquismo<sup>58</sup>.

La lección más importante que da el conocimiento de la fisiopatología de la nefropatía diabética, es que la hiperglicemia ya está produciendo drásticos cambios en la fisiología renal años antes de la aparición de macroalbuminuria, hipertensión y caída de la función renal. De allí la importancia del buen control de la hiperglicemia desde el momento del diagnóstico de la diabetes<sup>58</sup>.

Hay que tener presente que la prevención de la nefropatía diabética es fundamental 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 un 50% mayor que los pacientes no diabéticos<sup>59</sup>.

## **2.9. PREVALENCIA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA.**

La nefropatía diabética es la complicación que comporta una mayor morbilidad y mortalidad entre los pacientes con diabetes mellitus, el 25% de los enfermos diagnosticados con insuficiencia renal y el 33% de los que requieren terapia renal sustitutiva, son pacientes diabéticos, siendo esta enfermedad la primera causa de inicio de hemodiálisis<sup>60</sup>.

La prevalencia mundial de nefropatía diabética es de 20 a 30% en pacientes con DM1, y de 30 a 50% en pacientes con DM2, siendo una de las más graves

---

<sup>58</sup> Ruiz *et al* 2004.

<sup>59</sup> Gómez, 2008.

<sup>60</sup> Ayaviri, *et al* 2009.

complicaciones que sobreviene por la falta de control diabético. Su prevalencia parece haber aumentado como consecuencia del aumento de la prevalencia de diabetes mellitus y menor mortalidad por hipertensión y causas cardiovasculares, de modo que los enfermos viven más, lo suficiente para desarrollar nefropatía diabética<sup>61</sup>.

Su incidencia ha aumentado en un 150% en los últimos 10 años en Estados Unidos; puede estar presente en el 10 al 25% de los pacientes con DM2 al momento de su diagnóstico<sup>62</sup>, con una prevalencia entre un 5 a 20% después de 10 años de evolución<sup>63</sup>. En España la prevalencia de nefropatía diabética en DM1 fue del 22 al 26% (13-14% de microalbuminuria y 8-12% de nefropatía establecida) y en DM2 del 31 al 35%, también, como es lógico, mayoritariamente a expensas de los pacientes que estaban en la fase de microalbuminuria<sup>64</sup>.

Según describe López, la nefropatía está presente entre el 3 y el 35% de los pacientes con DM2<sup>65</sup>. El riesgo relativo de presentar insuficiencia renal es 25 veces superior entre los sujetos con diabetes mellitus. El 30-50% de estas personas, con una evolución de la enfermedad de 10 a 20 años, presenta algún grado de afectación renal<sup>66</sup>.

Debido al elevado número de incidencia de nefropatía diabética y a las graves complicaciones que lleva su detección tardía como son la insuficiencia renal crónica, radica la importancia de promover políticas de prevención, detección precoz y tratamiento tanto de la diabetes mellitus como de la nefropatía diabética, para de esta manera lograr mejorar la calidad de vida del paciente<sup>67</sup>.

## **2.10. DIAGNOSTICO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA.**

Puede decirse que una vez que se establece la nefropatía diabética franca, la progresión hacia la insuficiencia renal crónica terminal es inevitable. Es por tanto

---

<sup>61</sup> Sánchez R, *et. al.* 2010.

<sup>62</sup> Tobe *et al* 2002.

<sup>63</sup> Laclé A, *et al.* 2009.

<sup>64</sup> Esmatjes E. 2005.

<sup>65</sup> López G, *et. al* 2008.

<sup>66</sup> Rodríguez F. 2007.

<sup>67</sup> Ruiz *et al* 2004.

importantísimo detectar en forma temprana a los pacientes con factores de riesgo y formas incipientes de daño renal precoz. Para ello es fundamental el control de la diabetes y de la tensión arterial, evitando que siga produciéndose acumulo de derivados de glucosa y la llegada de sangre con una presión excesiva al glomérulo<sup>68</sup>.

Clínicamente la enfermedad renal en pacientes diabéticos se caracteriza por el aumento de excreción urinaria de albúmina, a partir de normoalbuminuria, que progresa a microalbuminuria, macroalbuminuria, y eventualmente a enfermedad renal terminal<sup>69</sup>.

La albúmina (origen plasmático) y la proteína de Tamm-Horsfall (origen renal) representan el 65% de las proteínas urinarias. Aproximadamente el 99% de las proteínas filtradas del plasma son reabsorbidas en el túbulo proximal por un proceso de endocitosis que las traslada a los lisosomas, donde son completamente hidrolizadas a aminoácidos, que luego retornan a la circulación sanguínea. Gracias a este proceso reabsortivo solamente aparecen diariamente en la orina de 5 a 50 mg de albúmina en condiciones normales<sup>70</sup>.

El riesgo de desarrollar una insuficiencia renal se hace significativo cuando se empieza a detectar en la orina la presencia constante de albúmina en cantidades significativas, esto se determina por métodos de inmunoensayo, pero todavía no son detectables con los métodos químicos para medir proteinuria, por este motivo, la detección temprana de daño renal se lo realiza por la presencia de pequeñas cantidades de albúmina en orina, a las cuales se las denomina microalbuminuria<sup>71</sup>.

La detección de la microalbuminuria tiene una importancia trascendental para detectar a los pacientes con riesgo a desarrollar lesión del glomérulo renal en una etapa en la cual todavía no existen evidencias clínicas de nefropatía, la duración media entre el diagnostico de microalbuminuria y la nefropatía clínica

---

<sup>68</sup> Correa R. 1998.

<sup>69</sup> Acosta *et al* 2005.

<sup>70</sup> Lorenzo V. *et al.* 2002

<sup>71</sup> Mora C, *et al.*, 2008.

ha sido reportada, en siete años para DM1 y entre nueve y diez años para la DM2, por lo cual si en este momento se implementan medidas terapéuticas adecuadas, se puede evitar las complicaciones<sup>67</sup>.

En un 20 a 40% de los pacientes con microalbuminuria progresa a nefropatía clínica y de éstos un 20% llega a insuficiencia renal terminal al cabo de 20 años<sup>72</sup>. Cerca del 50% de los pacientes con DM2 desarrollarán microalbuminuria durante los 10 años posteriores al diagnóstico de su enfermedad, este porcentaje se incrementa si no existe un correcto control del paciente diabético<sup>73</sup>.

Actualmente existen métodos rápidos, cualitativos o semicuantitativos basados en principios inmunológicos o colorimétricos que permiten la detección rápida de microalbuminuria, es por esto que su determinación mediante tiras reactivas tiene gran utilidad como prueba de escrutinio en la detección de posible daño renal<sup>64</sup>.

Las tiras reactivas Micral-Test II de Roche, es la única prueba para microalbuminuria que combina la especificidad y sensibilidad de una prueba inmunológica con las ventajas de rapidez y sencillez de una tira reactiva<sup>74</sup>.

El resultado de la prueba se lo obtiene al comparar la intensidad del color producido en la tira y la escala cromática impresa en el tubo que contiene las tirillas. La reacción de color es sensible desde 20mg/L de albumina lo cual es la concentración urinaria normal<sup>74</sup>.

---

<sup>72</sup> Figueroa *et al* 2001.

<sup>73</sup> Enrique M, *et al.* 2010.

<sup>74</sup> Roche 2010.

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

El elevado número de población lojana que padece DM2 y su incidencia en la mortalidad, debido a las graves complicaciones que con lleva su falta de control fueron razones para el desarrollo de la presente investigación, en la que se valoro a 270 pacientes diabéticos, que acudieron por consulta externa al Laboratorio Clínico del Hospital Manuel Ignacio Monteros en el período comprendido entre Junio - Noviembre 2010.

Los pacientes seleccionados para este estudio fueron únicamente las personas diagnosticadas con DM2, sin distinción de sexo ni edad. Las personas con patologías renales fueron tomadas como la única restricción para el análisis de dicho estudio, debido a que podrían alterar los resultados en cuanto al valor de microalbuminuria.

El instrumento de trabajo fue la revisión de historias clínicas en la cual se recolecto información como edad, género y datos clínicos que incluyo tipo de enfermedad, enfermedades asociadas. Siendo las variables asociadas.

#### **3.1 ANÁLISIS DE LABORATORIO.**

La prueba de HbA1c es útil en el monitoreo del paciente diabético, ya que permiten evaluar el control metabólico y en función de su resultado, el médico puede llevar una mejor terapia y utilizarlos como indicadores tempranos de las enfermedades crónicas degenerativas que resultan de la diabetes.

La microalbuminuria es un síntoma precoz de enfermedad renal, caracterizada por una albúmina persistente. La detección de la albuminuria puede ayudar al diagnóstico y tratamiento de la nefropatía inicial en personas con diabetes. Contribuyendo con esta determinación a un mejor diagnóstico y aumentar la sobrevida de los pacientes afectados.

##### **3.1.1 CUANTIFICACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c).**

A partir de la muestra sanguínea con anticoagulante EDTA, se procedió a la determinación de HbA1c, mediante inmunoensayo turbidimétrico de inhibición (TINIA) de la casa comercial Roche; los resultados se obtuvieron en el equipo Hitachi 902 con una escala de 2,8% a 6%.

En general, el porcentaje para pacientes con un metabolismo sano está comprendido entre 4,8-5,9%. Los niveles de HbA1c, superiores al intervalo de referencia establecido indican la existencia de una hiperglucemia durante un lapso mínimo de los 2 a 3 meses precedentes. Si la diabetes no se controla adecuadamente las concentraciones de HbA1c, pueden alcanzar e incluso superar el 20%. Se recomienda la intervención terapéutica a partir de los niveles de 8% de HbA1c, los diabéticos con niveles de HbA1c inferiores al 7% cumplen con los objetivos fijados por la Asociación Americana de Diabetes y con los valores teóricos publicados en el inserto de la casa comercial Roche para el producto HBA1C II.

### **3.1.2 DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA.**

La muestra más sencilla para la determinación de microalbuminuria es la orina de la primera micción de la mañana, en la misma que se utilizó la técnica semicuantitativa inmuno-colorimétrica de la casa comercial Roche (Micral-Test), cada tira reactiva se encuentra diseñada específicamente para detectar los valores más bajos de albúmina en una muestra de orina. La sensibilidad de esta prueba es mayor al 95%, con una especificidad de 92 a 95%.

A la muestra se le realizó el test de forma inmediata sumergiendo la tira reactiva hasta que el nivel del líquido se encuentre entre las dos barras negras (zona reactiva de la tira) durante 5 segundos, el resultado es interpretado después de 1 minuto mediante la comparación visual del color obtenido en la tira y la escala cromática impresa en el tubo que contiene las tirillas.

La interpretación de la prueba se la realiza al comparar la intensidad del color producido en la tira, los cuáles serán proporcionales a la concentración de albúmina en la orina. La reacción de color es sensible desde 20mg/L de albumina lo cual es la concentración urinaria normal.

| Color   | Concentración de Albumina | Interpretación   |
|---------|---------------------------|------------------|
| Amarelo | 20 mg/L                   | Normal           |
| Rosa    | 50 mg/L                   | Microalbuminuria |
| Verde   | 100 mg/L                  | Macroalbuminuria |

En caso de que el color sea ligeramente desigual, se realiza una cuantificación de albúmina.

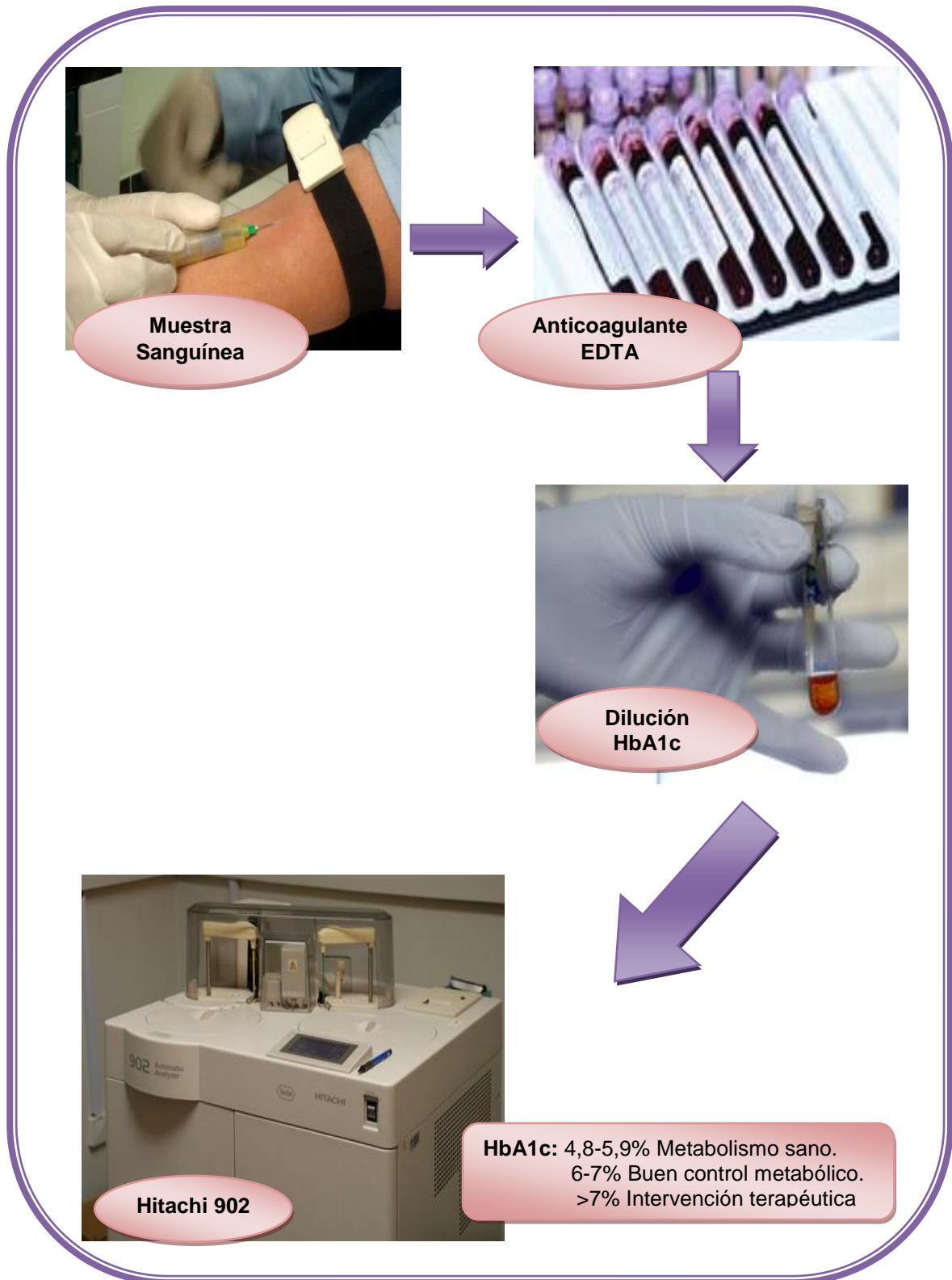
### **3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para el análisis estadístico de los datos se realizó una estadística descriptiva básica. Los resultados se representaron mediante tablas de frecuencia, porcentajes y representación gráfica de las mismas.

Para el estudio de asociación entre los valores de HbA1c y microalbuminuria, se utilizó la prueba de regresión logística mediante el programa SPSS, analizando las medidas de variabilidad, forma de la distribución y la medida de la relación entre variables.

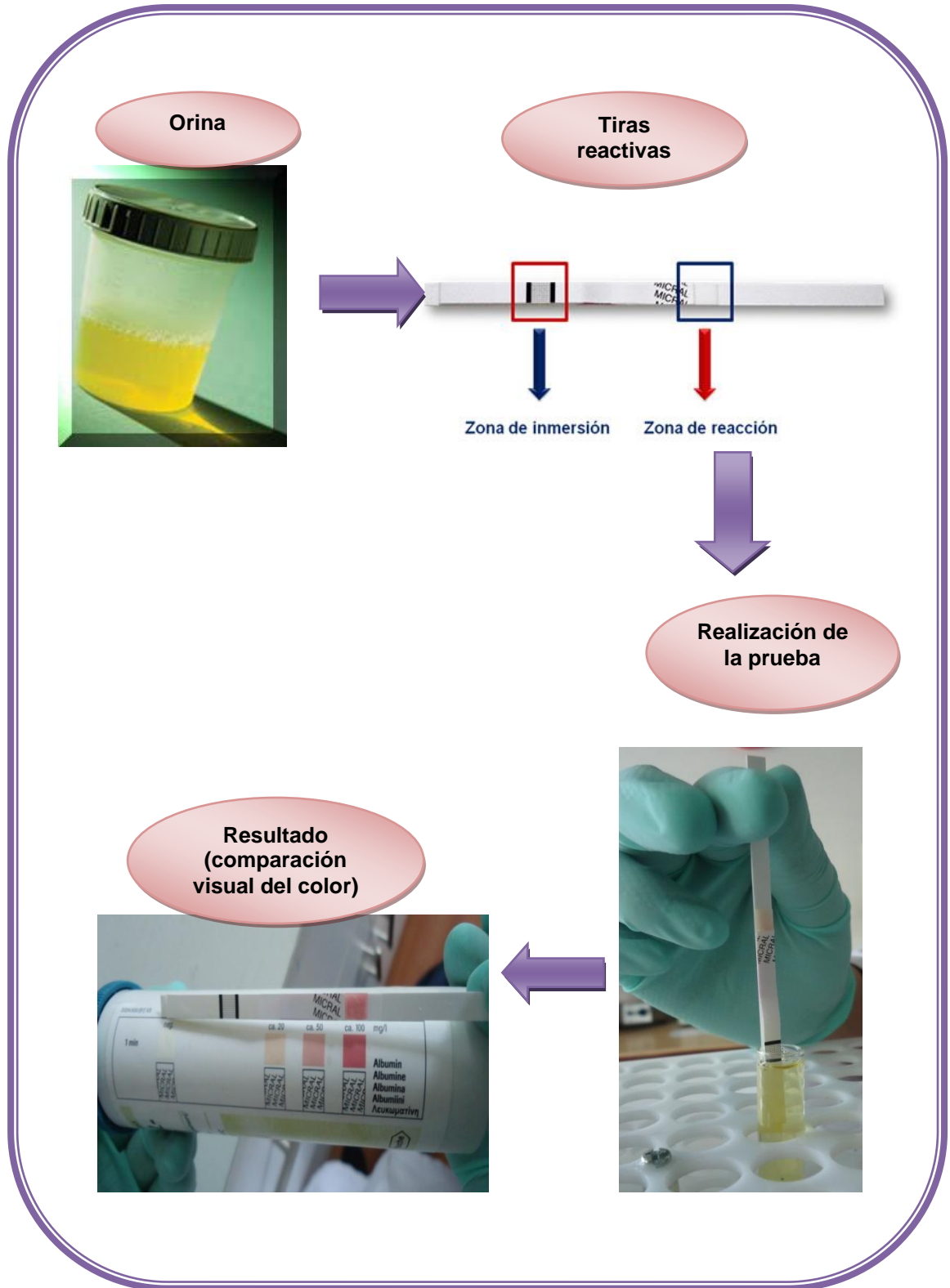


a. Fotografía 1. Proceso y análisis de la muestra sanguínea.



ELABORADO POR: El autor.

**b. Fotografía 2. Proceso y análisis de la muestra de orina.**

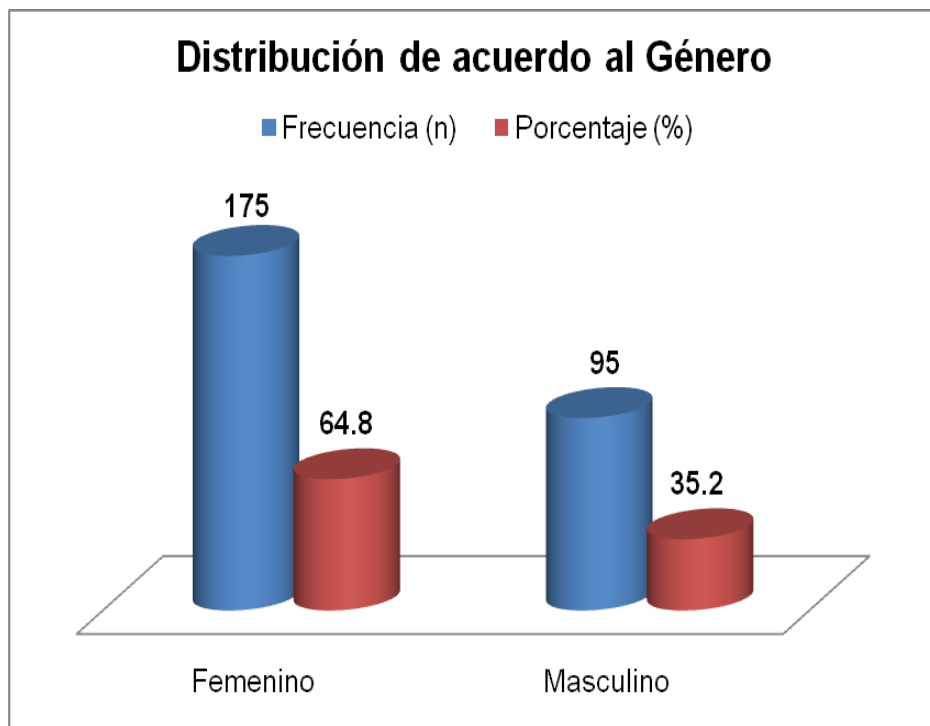


**ELABORADO POR:** El autor.

#### 4. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

En este estudio se evaluó 270 muestras recolectadas de pacientes de ambos sexos, sin distinción de edad que acudieron al Laboratorio Clínico del Hospital Manuel Ignacio Monteros de la ciudad de Loja en estas muestras se cuantificó HbA1c y microalbuminuria semicuantitativa de las que se obtuvieron los siguientes resultados:

Del total de pacientes estudiados (270) se determinó que 175 pertenecen al género femenino con un porcentaje del 64,8%, mientras 95 son de género masculino con un 35,2%.



**Gráfica 3:** Representación de la frecuencia y porcentaje según el género en la población estudiada.

Como podemos observar en la gráfica correspondiente a la distribución de pacientes según el género, se muestra el elevado número de población femenina que padece de la enfermedad en comparación con el número de pacientes masculinos, lo cual es comparable con las estadísticas proporcionadas por las

instituciones de salud, que muestran que la enfermedad tiene una mayor incidencia en el género femenino<sup>75</sup>.

Existen varias razones que explican la mayor incidencia de DM2 en el género femenino, entre los cuáles tenemos: el síndrome del ovario poliquístico y la diabetes mellitus gestacional que son trastornos frecuentes en las mujeres premenopáusicas y el proceso menopáusico como tal se encuentran asociados con un aumento en el riesgo de la intolerancia a la glucosa y de DM2<sup>76</sup>. Después de la menopausia, la secreción pancreática y de insulina disminuyen y la resistencia a la hormona se incrementa. Estos cambios pueden deberse a la combinación del envejecimiento con la deficiencia de estrógenos, ya que estos potencian la sensibilidad frente a la insulina<sup>77</sup>. Otro hecho que explica la elevada prevalencia de la DM2 en mujeres está relacionado con la obesidad femenina, debido a que la adiposidad central (intrabdominal) tiene una relación más estrecha con resistencia a la insulina y con otro número de variables metabólicas entre las que se encuentran la glicemia y la concentración total de insulina, colesterol total, triglicéridos y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad que con la adiposidad total<sup>78</sup>.

Como se mencionó anteriormente, la medición de la HbA1c es fundamental en el control de la diabetes, cuyo objetivo es evaluar el nivel de la glucosa sanguínea en un periodo de tiempo prolongado. Cuanto más alto sea el nivel de HbA1c, mayor será el riesgo para el paciente de desarrollar las múltiples complicaciones de la enfermedad<sup>79</sup>. En la gráfica 1 se expone la relación de la concentración de la HbA1c con las complicaciones microvasculares cuyos valores mayores al 7%, muestran mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones diabéticas<sup>80</sup>.

En el presente estudio de acuerdo con las recomendaciones vigentes y con base a los niveles de HbA1c, los pacientes se clasificaron en control glucémico: bueno

---

<sup>75</sup> Departamento de estadística DPSL-2010.

<sup>76</sup> Komaroff A, *et al* 2009.

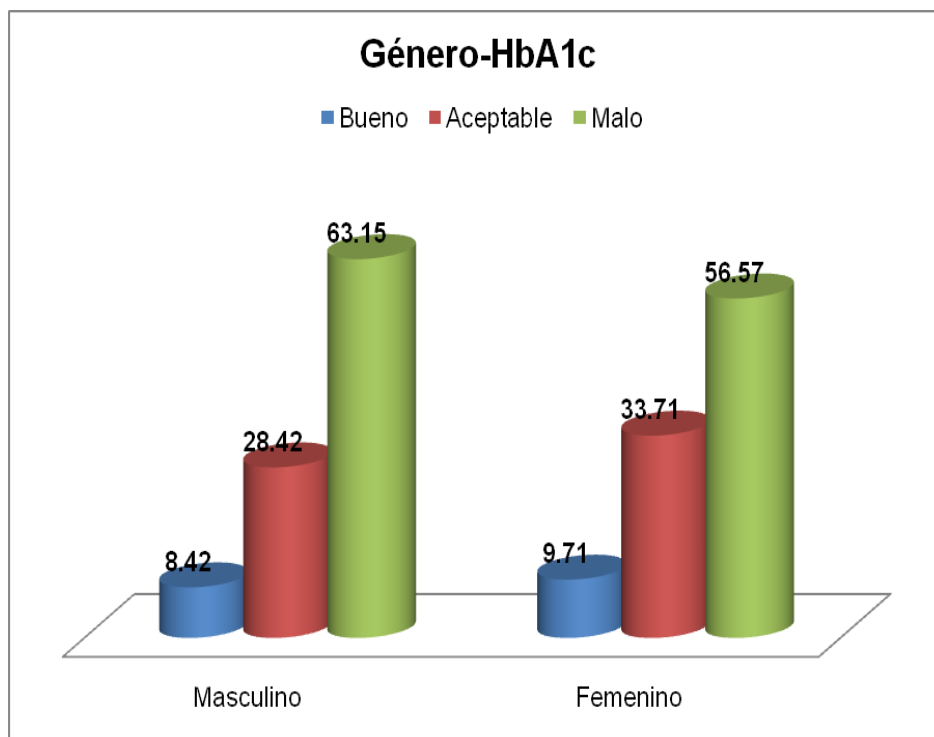
<sup>77</sup> Islas S, *et al.* 2005

<sup>78</sup> Kronenberg *et al.*, 2009.

<sup>79</sup> Lacle A., *et al.* 2004

<sup>80</sup> Campuzano G, *et al.* 2010.

(< 5,99), aceptable (entre 6 y 6,99) y malo (>7%)<sup>81</sup>. Esta categorización con sus respectivos porcentajes se muestran a continuación:



**Gráfica 4.** Representación del porcentaje en pacientes de acuerdo al género y su control de HbA1c.

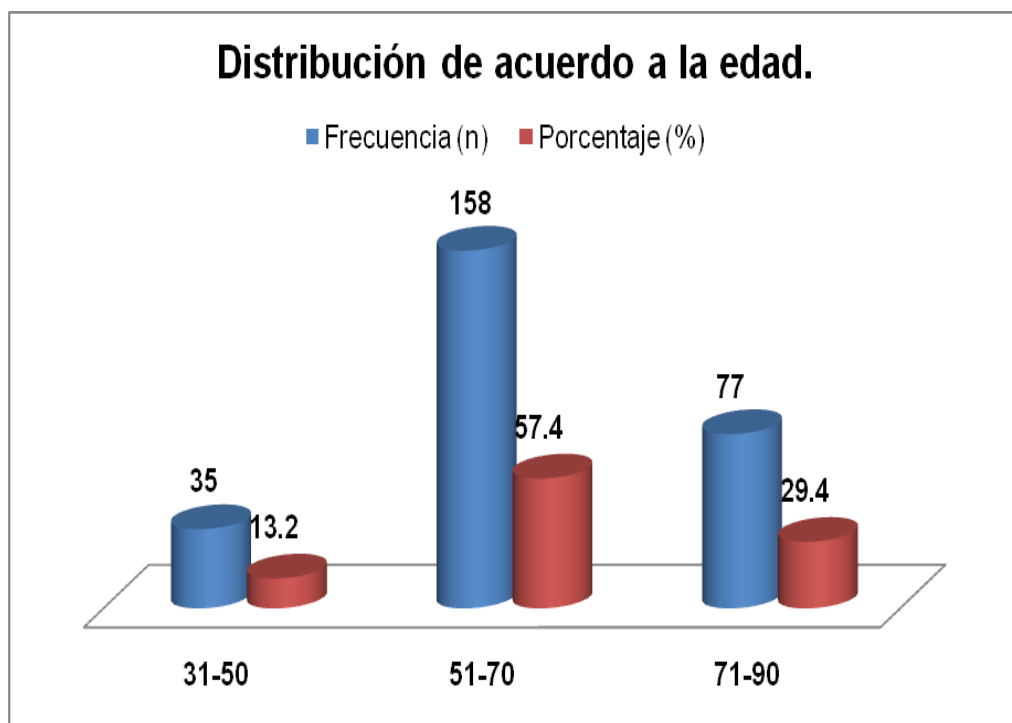
Se representa el nivel de control glucémico de la población según el género, de lo cual podemos evidenciar que la mayor parte de los pacientes se distribuye en el control malo con un 63,15% para el género masculino y el 56,57% para el género femenino, mientras que el 28,42% del género masculino se encuentra en el control aceptable en contraste con el 33,71% de población femenina para el mismo nivel de control, por último con los porcentajes más bajos se encuentra el control bueno con un 8,42% para el género masculino y 9,71% para el género femenino.

Estos resultados reflejan el deficiente control de la enfermedad que existe entre la población diabética, ya sea por falta de educación o por el propio descuido del

<sup>81</sup> Luzbelis., et al 2008

paciente, lo cual aumenta enormemente el riesgo para desarrollar las múltiples y graves complicaciones de la falta de control diabético. Para evitar esto sería necesario una asistencia médica adecuada, asociada a los cuidados de un equipo multiprofesional, una educación tanto para el paciente diabético como para su entorno familiar (teniendo como objetivo las técnicas de autocuidado) y un control metabólico riguroso, ya que estudios como el UKPDS ha demostrado que la normalización de la glucemia en pacientes con DM2 reduce el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares, evidenciando que cada descenso de un 1% de la HbA1c se asocia a una reducción de al menos un 30% del riesgo a padecer complicaciones microvasculares en 10 años<sup>82</sup>.

De acuerdo a la literatura se sabe que el riesgo del desarrollo de DM2 aumenta con la edad, ya que la incidencia de esta enfermedad alcanza un máximo en los grupos de edad avanzada<sup>83</sup>. A continuación en la gráfica 5, se muestra las frecuencias y porcentajes de la población de acuerdo a los rangos de edad.



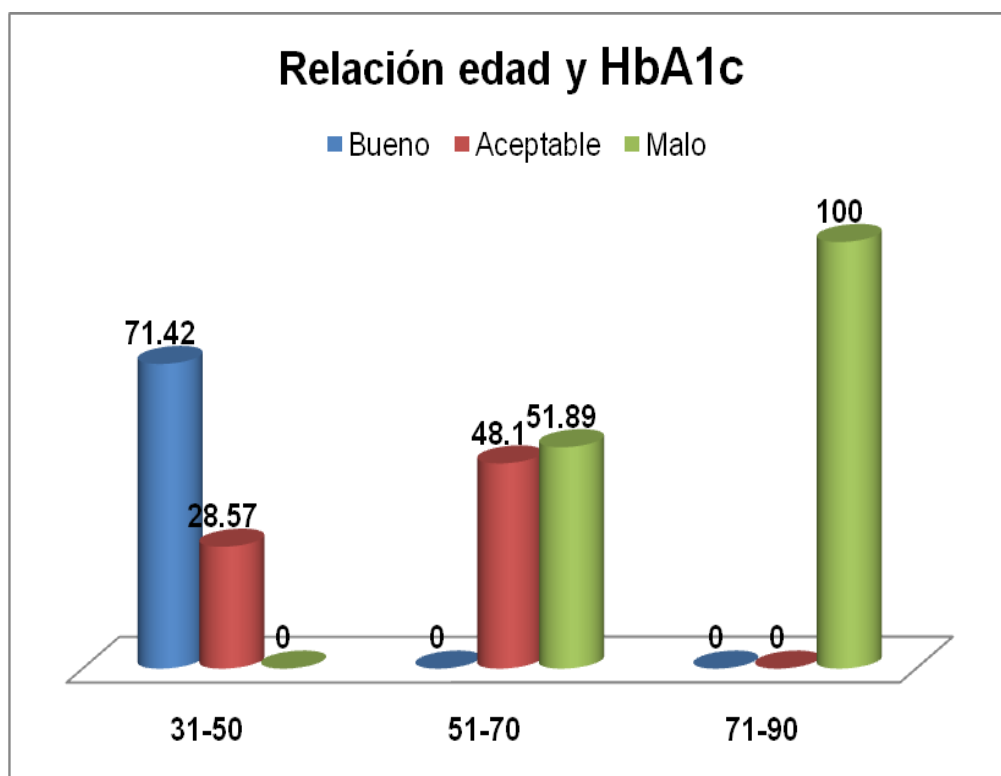
**Gráfica 5:** Representación del porcentaje y frecuencia de los pacientes de acuerdo al rango de edad.

<sup>82</sup> Burton *et al* 2008.

<sup>83</sup> ADA. 2010.

En los pacientes estudiados, la media de la edad fue de 63,58 años con un rango de edades de 30 a 90 años, predominando los pacientes en el rango de 51 a 70 años con el 57,4%, mientras que el 29,4% de la población se encuentra en un rango de 71 a 90 años y el 13,2% en edades entre 31 a 50 años.

A continuación en la gráfica 6 se muestra el grupo etario en relación con el nivel de control de HbA1c.



**Gráfica 6.** Representación del grupo etario de pacientes con relación a su control de HbA1c.

Los resultados obtenidos en la gráfica 5 concuerdan con investigaciones que señalan que el envejecimiento es un importante factor de riesgo de DM2, relacionados con los resultados de la gráfica 6 en donde se muestra que un control metabólico malo es más representativo en el rango de edades de 51 a 70 y de 71 a 90 años con el 51,89% y el 100% respectivamente, debido a que la tolerancia a la glucosa va disminuyendo progresivamente con la edad, y con esto se dan una serie de condiciones que aumentan los defectos de secreción de las

células  $\beta$  pancreáticas y al aumento de la resistencia a la insulina, como el aumento de la adiposidad, el sedentarismo, la coexistencia de otras enfermedades crónicas y la polimedicación<sup>84</sup>. Hechos que reflejan que conforme la edad avanza el control del paciente empeora, lo cual se puede deber a un efecto acumulativo de los factores etiológicos, o a un proceso propio del envejecimiento.

Con el desarrollo de la diabetes mellitus se inicia una larga fase silente, a menudo desde una etapa muy precoz en la evolución de la diabetes, en la que pueden detectarse en el riñón alteraciones tanto estructurales como funcionales, seguido de una fase de afectación renal incipiente conocida como microalbuminuria, en la que solo se detecta un aumento subclínico de excreción urinaria de albúmina. Esta fase de microalbuminuria es clave ya que permite identificar a un grupo poblacional de riesgo sobre el que pueden planearse determinadas opciones terapéuticas para modificar la evolución natural de la enfermedad renal<sup>85</sup>.

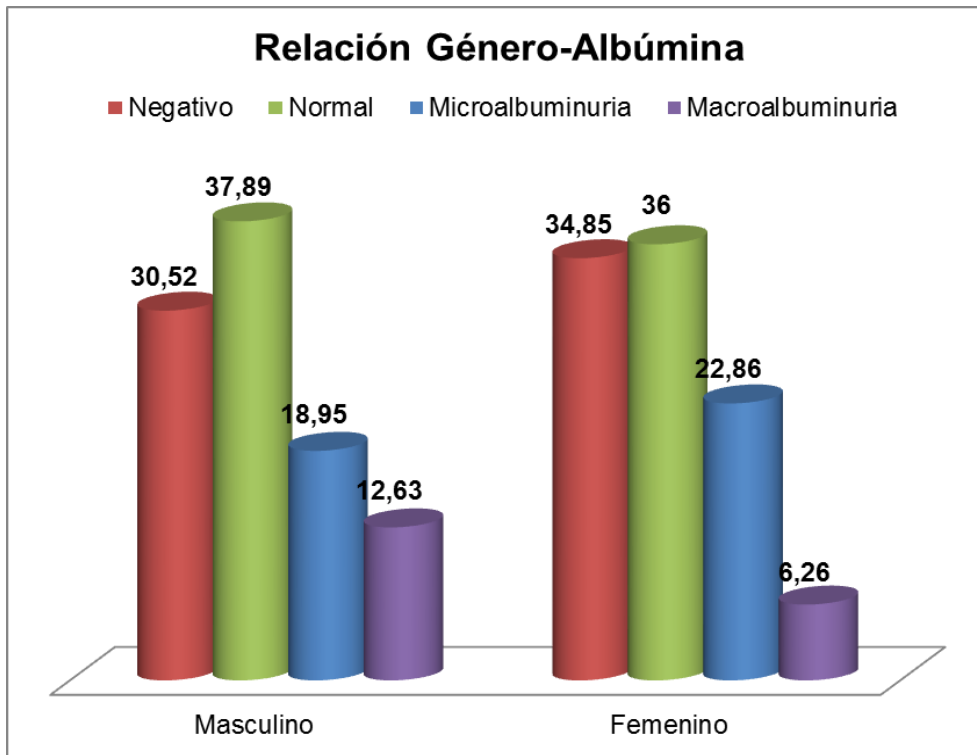
A las 270 muestras analizadas en la presente investigación, se les realizó, simultáneamente las pruebas de HbA1c y microalbuminuria semicuantitativa y con base a los niveles de concentración de esta última, los pacientes se clasificaron en: negativo (0mg/L), normal (20mg/L), microalbuminuria (50mg/L) y macroalbuminuria (100mg/L), en relación al género masculino y femenino.

---

<sup>84</sup> Alvarado M, 2007.

<sup>85</sup> Rodríguez F. 2007.





**Gráfica 7.** Representación del porcentaje de pacientes de acuerdo al género y su concentración de albúmina en orina.

A continuación se muestra la distribución del número de pacientes de acuerdo a la concentración de albúmina en orina relacionada con la edad.

| Edad       | Negativo   | Normal     | Micro Albuminuria | Macro albuminuria | Total     |
|------------|------------|------------|-------------------|-------------------|-----------|
| 31-50 n(%) | 16(45,71%) | 14(40%)    | 5(14,29)          | 0(0%)             | 35(100%)  |
| 51-70 n(%) | 51(32,28%) | 58(36,71%) | 35(22,15%)        | 14(8,86%)         | 158(100%) |
| 71-90 n(%) | 23(29,87%) | 27(35,06%) | 18(23,38%)        | 9(11,69%)         | 77(100%)  |

**Tabla 2.** Distribución del grupo etario y el nivel de concentración de albúmina en orina.

Como se observa en la gráfica 7, el 41,81% de la población presentaron microalbuminuria, el 18,89% macroalbuminuria, el 73,89% con una concentración normal de albúmina y el 65,37% sin albuminuria. En cuanto a la distribución de los

pacientes según el sexo, con presencia de microalbuminuria el 22,86% fueron de sexo femenino y el 18,95% fueron del sexo masculino. Existen factores de riesgo asociados a nefropatía diabética como altas concentraciones de HbA1c, edad avanzada, sexo masculino con un riesgo más bajo que entre mujeres, por lo menos antes de la menopausia<sup>86</sup>. De manera similar en el presente estudio se encontró mayor frecuencia en el sexo femenino en relación con el masculino y mayor prevalencia en edades comprendidas entre los 51 y 70 años, lo cual se puede observar en la tabla 2.

En los pacientes con DM2, el desarrollo de microalbuminuria ha sido correlacionado con factores como la hiperglicemia característica del proceso diabético y más recientemente con la alteración específica de la HbA1c, planteándose además, que los niveles de microalbuminuria pueden estabilizarse si se reducen los valores de esta última<sup>87</sup>.

Por tal motivo, en el presente estudio se considero importante correlacionar los valores de microalbuminuria como marcador temprano de insuficiencia renal y HbA1c como parámetro de control.

| Parámetros       | HbA1c |               |
|------------------|-------|---------------|
|                  | r     | Significancia |
| Microalbuminuria | 0,19  | 0,002         |

**Tabla 3:** Correlación lineal en los niveles de excreción de microalbuminuria con el parámetro glicémico de HbA1c en pacientes con DM2. Correlación de Pearson (positiva  $0 < r < 1$ , correlación significativa  $p < 0.01$ )

Se encontró correlación estadísticamente significativa  $r=0,19$  ( $p=0,002$ ) entre estas dos pruebas, como se muestra en la tabla 3, cuyo valor es comparable con los estudios realizados por Nakhjavani., *et al.* 2008., en el que muestra dicha correlación de 0,24 ( $p < 0,001$ ). Con los resultados obtenidos se evidencia que, en

<sup>86</sup> Torres O *et al* 2005

<sup>87</sup> Luzbelis J. 2008.

presencia de un mal control metabólico expresado por la HbA1c, se establece alteración de la función renal; ya que la hiperglucemia puede afectar la permeabilidad capilar glomerular, permitiendo el paso de proteínas a través de la cápsula de Bowman al producir lesiones tóxicas que traen como consecuencia un aumento en la excreción urinaria de albúmina<sup>91</sup>.

Los resultados del estudio realizado por Luzbelis., *et al* 2008, demuestran que el tratamiento hipoglicemiante tiene una importante influencia sobre la regulación del metabolismo glicémico; pues, se halló que la mayoría de pacientes tratados mantenían un control entre bueno y regular, resultados contrarios obtenidos en el presente trabajo pues la mayoría de pacientes se encuentra dentro de un control malo, lo que podría deberse a un fallo en el tratamiento hipoglicemiante, falta de concienciación y educación del paciente diabético con respecto al cuidado de la enfermedad, ya que con un manejo adecuado de lo anteriormente expuesto se puede obtener un mejor control glicémico influyendo de manera positiva en el paciente, minimizando de esta manera la presencia de complicaciones y con esto una mejor calidad de vida.

Es así que la detección temprana de la microalbuminuria o proteinuria en los pacientes diabéticos puede retardar la evolución de la enfermedad hacia insuficiencia renal terminal por medio de evaluaciones tempranas y un control estricto de la presión sanguínea, glucemia y uso apropiado de medicamentos<sup>88</sup>, pues la insuficiencia renal en etapas avanzadas genera costos elevados tanto para el paciente como para las instituciones de salud.

---

<sup>88</sup> Enrique M, *et al*. 2010.

## 5. CONCLUSIONES:

- \* El estudio demostró el deficiente control diabético que existe en la población estudiada reflejado por los niveles elevados de HbA1c presentes tanto en el género femenino como masculino.
- \* La presencia de microalbuminuria es frecuente en esta población y se asocia a daño renal, por lo que su detección temprana es fundamental para el diagnóstico temprano de nefropatía diabética, ya que un buen control metabólico es la base de prevención de esta complicación microvascular.
- \* La correlación existente entre los parámetros de HbA1c y microalbuminuria, respaldan la necesidad de mejorar continuamente el control glucémico, ya que la presencia de un mal control metabólico podría conferir daño a la función renal, agravando aún más el cuadro del paciente diabético.
- \* Solo la educación encaminada a conocer la patología, su manejo adecuado y sus posibles complicaciones le permitirán a la persona con diabetes tener una vida saludable incluyendo control médico periódico, una alimentación balanceada y actividad física diaria logrando un estilo de vida armónico sin limitación únicamente con cuidados especiales que le permiten convivir con esta condición de vida.

## **6. RECOMENDACIONES:**

- \* Este estudio evidencia el deficiente control del paciente diabético, siendo necesario el cambio de estilo de vida del paciente, un control médico más minucioso, de esta manera se podría retardar por muchos años la aparición de las complicaciones diabéticas.
  
- \* Es necesario desarrollar programas dirigidos a la detección temprana y adecuada del daño renal por medio de la medición de la microalbuminuria, así como el compromiso del paciente y de la utilización apropiada de los servicios de Salud Pública.
  
- \* Proponer que la prueba de microalbuminuria se la realice como un examen de rutina en el paciente diabético, con el propósito de mejorar su calidad de vida.

## 7. BIBLIOGRAFÍA:

- \* Acosta N, Acevedo A, Cabrera E, Delgado W, Piccardo R, Acosta C. 2005. Microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2. Investigación Ciencia y Salud; vol.3 no.1 pp.37-42.
- \* Alvarado M. 2007. Guías para la atención de las personas diabéticas tipo 2. pp.99-103.
- \* Aguilar E. 2007. Número de casos y tasas de incidencia anual de diabetes. EPIDEMIOLOGIA-MSP.
- \* American Diabetes Association. 2009. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care; vol.31 no.1 pp.12-54.
- \* American Diabetes Association. 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care; vol.33 no.1 pp.562-569.
- \* Ayaviri M, Lino R, Caballero R. 2009. Prueba de microalbuminuria. Revista Paceyña de Medicina Familiar; vol.6 no.10 pp.66-67.
- \* Bernal J. 2008. Análisis Molecular de la Disfunción de la Célula  $\beta$  Pancreática en la Progresión de la Diabetes Tipo 2. Su Aplicación a Nuevos Blancos Terapéuticos. Sociedad Argentina de Diabetes.
- \* Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna R, Muggeo M. 2001. Plasma Glucose Levels Throughout the Day and HbA1c Interrelationships in Type 2 Diabetes. Diabetes Care; vol.24 no.12 pp.2023-2029.
- \* Burton R, McCulloch D. 2008. Microalbuminuria en la nefropatía diabética. Revista Cubana Médica; vol.39 no.1 pp.57-65.
- \* Bunn H, Haney D, Kamin S, Gabbay K, Gallop P. 1976. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. Journal Clinical Investigation; vol.57 no.4 pp.1652-1659.
- \* Campuzano G, Latorre G. 2010. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. Medicina & Laboratorio; vol.16 no.5 pp.211-241.
- \* Costa J. 2006. De la insulinoresistencia a la Diabetes tipo 2, en: Síndrome Metabólico. Una mirada abierta desde la clínica. Editorial Médica AWWE., Buenos Aires Argentina, pp.123-138.

- ✘ Chillarón J, Flores J, Goday A, Benaiges D, Carrera M, Puig J, Cano J, Botet J. 2010. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 1: prevalencia y factores relacionados. *Revista Española de Cardiología* vo.63 no.4 pp.423-429.
- ✘ Correa R. 1998. Atención Integral del paciente diabético. Segunda edición. Editorial McGraw Hill. México DF. pp.159-168.
- ✘ DEPARTAMENTO DE ESTADISTICA DPSL.
- ✘ Díaz A. 2010. Caracterización clínico-epidemiológica de la Diabetes Mellitus Medicina Preventiva y Salud Pública. *Endocrinología y Nutrición Medicina Familiar y Atención Primaria. Revista de Medicina y Ciencias de la Salud Madrid-España.*
- ✘ Dyck R, Osgood N, Lin T, Gao A, Stang M. 2010. Epidemiology of diabetes mellitus among First Nations and non-First Nations adults. *Revista de la Asociación Médica de Canadá*; vol. 182 no.7 pp. 249-256.
- ✘ Enrique M, Campos D. 2007. Microalbuminuria in type 2 diabetes: a risk sign and therapeutic opportunity. *Archivos Medicos* vol.3 no.1 pp.23-29.
- ✘ Esmatjes E. 2005. Incidencia de insuficiencia renal terminal por nefropatía diabética. *Endocrinología y Nutrición*; vol.52 no.9 pp.527-532.
- ✘ Figueroa V, Urroz K, Arguedas C. 2001. Importancia clínica de la proteinuria en la Diabetes Mellitus. *Acta médica costarricense* vol.43 no.2 pp.50-54.
- ✘ Gaede P, Lund H, Parving H, Pedersen O. 2008. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*; vol.358 no.7 pp.580- 591.
- ✘ Gallegos E, Bañuelos Y. 2004. Conductas protectoras de salud en adultos con diabetes mellitus tipo II. *Investigación y Educación en Enfermería*; vol.22 no.2 pp.40-49.
- ✘ García C. 2008. Diabetes mellitus gestacional. *Medicina Interna México*; vol.24 no.2 pp.148-156.
- ✘ González E, Ortiz M, Praga M. 2001. Diabetes y riñón: predictores de nefropatía y factores de progresión. *Nefrología*; vol. 21 no.3 pp.46-51.

- × González O. 2006. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la nefropatía diabética. *Endocrinología y Nutrición* vol.53 no.2 pp.27-30.
- × González E, Pascual I, Laclaustra M, Casanovas J. 2005. Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus. *Revista Español de Cardiología*; vol.5 no.30 pp.23-26.
- × Greci L, Kailasam M, Malkani S, Katz D, Hulinsky I, Ahmadi R, Nawaz H. 2003. Utility of HbA1c levels for Diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* vol.26 no.4 pp.1064-1068.
- × Harris F, Chatfield L, Singh J, Phoenix D. 2004. Role of calpains in diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Biochemistry*; vol.11 no.2 pp.15-19.
- × INEC-2007.
- × INEC-2009.
- × Islas S, Revilla C. 2005. Diabetes y menopausia en: *Diabetes Mellitus*. Tercera edición. Editorial McGraw Hill., México DF, cap.8.
- × Jeppsson J, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. 2002. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clinical Chemistry*; vol.40 no.7 pp.78-89.
- × Komaroff A, Nicholson C, Dunaif A. 2009. Salud de la mujer, en: *Harrison Principios de medicina interna*. Editorial McGraw Hill. Interamericana ediciones, pp.28.
- × Kronenberg. 2009. *Tratado de endocrinología*.
- × Laclé A, Jiménez M. 2004. Calidad del control glucémico según la hemoglobina glicosilada vs la glicemia en ayunas: análisis en una población urbana y otra rural de diabéticos costarricenses, *Acta Médicas Costarricenses* vol.46.
- × Laclé A, Valero L. 2009. Prevalencia de nefropatía diabética y sus factores de riesgo en un área urbano marginal de la meseta Central de Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*; vol.51 no.1 pp.26-33.
- × Leahy J. 2004. Disfunción de las células beta en la diabetes mellitus tipo2, in: *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14<sup>ta</sup> edición. Versión en Español. Wolters Kluwer, España, pp. 448-458.



- × López G, Espinoza D, Hernández A, Arce A. 2008. Factores asociados con microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 no hipertensos. *Revista de Investigación Clínica* vol.60 no.1 pp.4-10.
- × Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Ayus J. 2002. Tratamiento del síndrome nefrótico y de las glomerulopatías, en: *Manual de Nefrología. Segunda Edición*. Editorial El Servier Science, pp.4-26.
- × Luzbelis J, Hernández H, Mujica L. 2008. Asociación entre microalbuminuria y grado de control glicémico en pacientes diabéticos tipo 2, procedentes del Hospital “Dr. Diego Carbonell”, Cariaco, estado Sucre Venezuela; vol.20 no.3 pp.304-309.
- × Marrón B, Ortiz A, Egado J. 2001. Factores patogénicos en la nefropatía diabética ¿de dónde venimos, hacia dónde vamos? *Nefrología* vol.21 no.3 pp.18-23.
- × Montanya M, Téllez N. 2007. Control y Mecanismos Implicados en la Secreción de Insulina, en: *Tratado de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínica y tratamiento*. Editorial Médica Panamericana. España. pp.111-122.
- × Mora C, Macías M, Martínez A, Górriz J, Moreno F, Navarro J. 2008. Fisiopatología de la nefropatía diabética. *Nefro Plus* vol.1 no.1 pp.28-38.
- × Nakhjavani M, Esteghamati A, Esfahanian F, Aghamohammadzadeh N, Hamidi S, Meysamie A, Abbasi M. 2008. Albuminuria and its correlates in an Iranian type 2 diabetic population. *Lipids in Health and Disease*; vol.7 no.28 pp.1-5.
- × OMS-2008.
- × OMS-2011.
- × OPS. 2007. *Condiciones de Salud y sus Tendencias. La Salud en las Américas*. ISBN 978 92 75 31626 0.
- × Pacheco V, Acosta M. 2008. Elementos epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 2 y de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, en: *Diabetes Mellitus Tipo 2: de la teoría a la práctica*. Quito-Ecuador, pp. 41-44.

- × Prentki M, Joly E, Assaad W, Roduit R. 2002. Role in  $\beta$ -cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes* vol.51 no.3 pp.405-413.
- × Reinauer H, Home P, Kanagasabapathy A, Heuck C. 2003. Diagnóstico y monitorización de la Diabetes Mellitus desde el Laboratorio. Organización Mundial de la Salud. Disponible en el enlace: <http://www.who.int/es/>
- × Roche Diagnostics 2010.
- × Roche E. 2003. Type 2 diabetes: gluco-lipo-toxicity and pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction. *Ars Pharmaceutica*; vol.44 no.4 pp.313-332.
- × Rodríguez F. 2007. Epidemiología de la nefropatía diabética en España (hechos y cifras). *Revista Español de Cardiología*; vol.7 no. A pp.5-8.
- × Rohlfing C. 2000. Use of HbA1c in screening for undiagnosed Diabetes in the U.S. Population. *Diabetes Care*; vol.23 no.11 pp.187-191.
- × Ruiz M., Elbert A., Pilotti R. 2004. Nefropatía Diabética. *Asociación Latinoamericana de Diabetes*; vol.2 no.2 pp.37-42.
- × Selli L, Kauffmann L, Meneghel S, Torneros J. 2005. Educational techniques in diabetes treatment. *Revista de salud pública, Rio de Janeiro*; vol.21 no.5 pp.1366-1372.
- × Sánchez R, Ayala M, Baglivo H, Velázquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al. 2010. Guías Latinoamericanas de Hipertensión Arterial. *Revista Chilena Cardiología*; vol.29 no.2 pp.117-144.
- × Smyth S, Heron A. 2005. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nature Medicine*; vol.12 no.8 pp.75-80.
- × Tébar F, Escobar F. 2009. Concepto, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus, en: *La diabetes mellitus en la práctica clínica*. Editorial Panamericana., España, pp. 1-10.
- × Tobe S, McFarlane P, Naimark D. 2002. Microalbuminuria in diabetes mellitus. *Medic Association*; vol.167 no.5 pp.499-503.
- × Torrades S. 2006. Diabetes Mellitus Tipo 2 una nueva epidemia. *Offarm* vol.25 no.5 pp.96-101.

- ✘ Torres O, Briones E, González M, De la Cruz M, Ramos E, 2005. Microalbuminuria y diabetes tipo 2. Revista Médica Instituto Mexicano Seguro Social; vol.43 no.6 pp.487-493.
- ✘ Tusié M. 2007. Marcadores genéticos para el entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades. Salud Pública de México; vol.49 no.7 pp.153-154.
- ✘ Vázquez B, Meza L. 1999. Nefropatía diabética, en: Diabetes Mellitus. Segunda edición. Editorial McGraw Hill., México, pp.247-248.
- ✘ Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care; vol.27 no.5 pp.1047-1053.
- ✘ Zuñiga L. 2008. Cambios en la excreción urinaria de N-acetil-beta-glucosaminidasa en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con losartán.