



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**

**CARACTERIZACIÓN DE FUNCIÓN RENAL EN DIABÉTICOS, ENTRE 30-50 AÑOS,  
DEL POLICLÍNICO SANTA RITA DE GUAYAQUIL**

TESIS PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

**Autora:**

**Q.F. DOLORES BEATRIZ ERAZO LOPEZ**

**Tutora:**

**Prof. Yolanda Cristina Valdés Rodríguez PhD in Biological Sciences  
Biochemical Specialty Havana University**

**Guayaquil - Ecuador**

**2014**

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**

Esta tesis cuya autoría corresponde a la Química y Farmacéutica DOLORES BEATRIZ ERAZO LÒPEZ, ha sido aprobada luego de su defensa pública, en la forma presente por el Tribunal examinador de Grado, nominado por la Universidad de Guayaquil, como requisito parcial para optar el Grado Académico de MAGÍSTER EN BIOQUIMICA CLÍNICA.

Q.F. Héctor Núñez Aranda, M.Sc.  
DECANO  
PRESIDENTE TRIBUNAL

Dr. Wilson Pozo Guerrero, PhD  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL  
DELEGADO VICERRECTORADO ACADEMICO

Dr. Julio Rodríguez Zurita, M.Sc.  
DOCENTE EXAMINADOR

Dr. Tomás Rodríguez León, M.Sc.  
DOCENTE EXAMINADOR

Ing. Nancy Vivar Càceres  
SECRETARIA ENCARGADA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÌMICAS

En mi calidad de tutor del trabajo de investigación de la tesis titulada: para optar por el título de magister en Bioquímica Clínica, de la Facultad de Ciencias Químicas de Guayaquil.

Certifico que: la tesis de grado presentada por la Dra. Q.F. Beatriz Dolores Erazo López con CI: 0907564892, cuyo tema es: "Caracterización de Función Renal en Diabéticos, entre 30-50 años, del Policlínico Santa Rita de Guayaquil".

Revisada y corregida la tesis se aprobó en su totalidad, lo certifico

  
Prof. Yolanda Cristifia Valdés Rodríguez  
PhD. Ciencias Biológicas, Especialidad  
Bioquímica  
Prof. Titular de Bioquímica y Prof. Consultante  
Instituto de Farmacia y Alimentos  
Universidad de La Habana

## CERTIFICADO DE REVISIÓN DE LA REDACCIÓN Y ORTOGRAFÍA

Yo, Lcda. Nora Ordóñez Anastacio, Certifico que he revisado la redacción y la ortografía del contenido de la Tesis con el Tema: "**CARACTERÍSTICAS DE FUNCIÓN RENAL EN DIABÉTICOS, ENTRE 30 - 50 AÑOS, DEL POLICLÍNICO SANTA RITA DE GUAYAQUIL**" elaborado por: **Q.F. DOLORES BEATRIZ ERAZO LÓPEZ**, previo a la obtención del Título de: **MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**.

Para el efecto he procedido a leer y analizar de manera profunda el estilo y la forma del contenido y anexos. Concluyendo que:

- Se denota la pulcritud en la escritura en todas sus partes.
- La acentuación es precisa.
- Se utilizaron los signos de puntuación de manera acertada.
- En todos los ejes temáticos se evita los vicios de dicción.
- Hay concreción y exactitud en las ideas.
- No incurre en errores en la utilización de las letras.
- La aplicación de la sinonimia es correcta.
- Se maneja con conocimiento y precisión la morfosintaxis.
- El lenguaje es pedagógico, académico, sencillo y directo, por lo tanto de fácil comprensión.

Por lo expuesto, y en uso de mis derechos como Lcda. en Literatura y Castellano, recomiendo la **VALIDEZ ORTOGRÁFICA** de su tesis previo a la obtención del título de: **MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**.

Atentamente,



**Lcda. Nora Ordóñez Anastacio**  
**Docente Universitaria**  
**Reg. 1006 - 03 - 420899**

## DEDICATORIA

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por darme su amor, fortaleza y sabiduría para crecer espiritual e intelectualmente.

A mis queridos padres: Manuela y Deuvigildo (+) aunque no se encuentren presentes físicamente gracias por la semilla que sembraron para seguir superándome y poder ser un ejemplo para sus nietos.

A mi amado: Mauro, gracias por compartir mi vida desde mi época de adolescente, ofreciéndome su amor incondicional, paciencia, comprensión y apoyo en cada etapa de la existencia que hemos recorrido juntos.

A mis hijos: Mauro Jr. Erika y Gabriel. Gracias por comprender mis días de ausencia, por ser incondicionales durante mi preparación y poder culminar una meta más, demostrándoles que en la vida, con la fe en Dios, perseverancia y voluntad se logran las metas .

## AGRADECIMIENTO

A DIOS, por su regalo inagotable de amor, bendiciones y sabidurías.

A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, mediante la maestría en bioquímica clínica actualice mis conocimientos y poder concretar este proyecto.

A MIS QUERIDOS PADRES (+) mis amores eternos, por su esfuerzo y confianza depositadas en mi.

A MAURO mi compañero de vida, amigo extraordinario, por su amor y apoyo incondicional.

A MIS HIJOS, fuente inagotable de amor, la razón de mi vida y la alegría de mi hogar.

## RESUMEN

La nefropatía diabética (ND) se reconoce como la causa principal de la elevada cifra de pacientes con enfermedad renal crónica, en programas de diálisis y, consecuentemente de la mortalidad cardiorenal de la población diabética. El objetivo de este estudio fue evaluar el estado de la función renal, en 64 pacientes diabéticos tipo 2 de..., mediante la determinación de indicadores bioquímicos, antropométricos, bio-socioeconómicos de ND y/o enfermedad cardiaca. Resultados: El 73% de los pacientes eran mujeres, el 67% tenía de 45-50 años, el 70% nivel escolar de primaria, 67% estilos de vida sedentarios, 44% consumen alcohol y el 73% con historia familiar de DM, hipertensión renal (HTR), insuficiencia renal y síndrome metabólico (SM). Alrededor del 48% clasificaron con sobrepeso u obesidad según índice de masa corporal (IMC) y el 59% con circunferencia de la cintura por encima del valor de corte, indicando presencia de obesidad abdominal. La prueba estadística de Correlacion de Spearman encontró relaciones muy significativas ( $p < 0,01$ ) de la variable: [Cre] 24h vs [Alb]; [HbA1c] versus [Alb], [HbA1c] vs [Cre] 24 h y glucemia; mientras que la prueba de Chi cuadrado de Pearson, confirmó la presencia de asociación muy significativa ( $p < 0,01$ ) de [Alb] vs [Cre] 24h y significativa ( $p < 0,05$ ) de [Alb] respecto a [Cre] y [Urea] en suero. Los resultados de la prueba Chi cuadrado de Pearson de correlaciones de variables analíticas versus IMC y PA, encontró asociaciones significativas ( $p < 0,05$ ) de [Cre] sérica vs HbA1c; [Cre] suero vs IMC  $> 25,0$ ; HbA1c vs PA y glucemia vs PA. Uno de los hallazgo más significativo del estudio, fueron los valores de  $\mu$ -Alb  $> 30$  mg/día en 61 (95%) pacientes, así como la asociación significativa ( $p < 0,05$ ) de la  $\mu$ -Alb vs CC. Conclusión: La presencia de obesidad abdominal en el 59% de los pacientes y la  $\mu$ -Alb de 30-299 mg/día, indicador de estadio de ND, en el 95%, confirman el alto para mortalidad cardiorenal en la muestra de diabéticos estudiada. **Conclusión:** La obesidad abdominal en 59% pacientes y de  $\mu$ - Alb de 30-299 mg/día, estadio marcador 3 del ND, en 95%, esto confirma el riesgo potencial de mortalidad cardiorenal en la muestra estudiada de diabéticos

**Palabras clave:** Nefropatía Diabética, Microalbuminuria, Hemoglobina Glicosilada, Obesidad Abdominal

## SUMMARY

The ND is recognized as the main cause of the high figure of patient with illness renal chronicle, in dialysis programs and, consequently of the diabetic population's cardiorenal mortality. The objective of this study was to evaluate the state of the renal function, in 64 patient's diabetic type 2 of..., by means of the biochemical determination of indicators, anthropometric biological and socioeconomic for ND and/or cardiac disease..Results: 73% of the patients was women, 67% had of 45-50 years, 70% school level of primary, 67% sedentary lifestyles, 44% consumes alcohol and 73% with family history of (MD), renal hypertension (RHT), renal inadequacy and metabolic syndrome (SM). Around 48% they classified with overweight or obesity according to the body mass index (BMI) and 59% with circumference (WC) of the waist above the court value, indicating presence of abdominal obesity. The statistical test of Correlation of Spearman found very significant relationships ( $p < 0,01$ ) of the variable: [Cre] 24h vs microalbumin concentration [Alb]; [HbA1c] vs [Alb], [HbA1c] vs [Cre] 24h and glycemia. The results of the test square Chi of Pearson in the correlations of analytic variables versus BMI and blood pressure (BP), found significant associations ( $p < 0,05$ ) of [Cre] serum vs HbA1c; [Cre] serum vs BMI  $> 25,0$ ; HbA1c vs BP and glycemia vs BP. One of the most significant discovery in the study, they were the values of  $\mu$ -Alb 30 mg/day in 61 (95%) patient, as well as, the significant association ( $p < 0,05$ ) of the  $\mu$ -Alb vs WC. Conclusion: The abdominal obesity in 59% patients and of  $\mu$ -Alb of 30-299 mg/day, stadium marker 3 of the ND, in 95%, this confirm the potential risk of cardiorenal mortality in the studied sample of diabetics

**Keywords:** Diabetic nephropathy, Microalbuminuria, Glycated Hemoglobin, Abdominal Obesity.



Presidencia  
de la República  
del Ecuador



Plan Nacional  
de Ciencia Tecnología  
Innovación y Saberes



**SENESCYT**

SECRETARÍA NACIONAL DE EDUCACIÓN SUPERIOR,  
CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA	
FICHA DE REGISTRO DE TESIS	
TÍTULO Y SUBTÍTULO: Caracterización de la función renal en diabéticos, entre 30 – 50 años, del policlínico Santa Rita de Guayaquil	
AUTOR/ ES: Q.F Dolores Beatriz Erazo López	DIRECTOR: Profa. Yolanda Cristina Valdés Rodríguez PhD in Biological Sciences, Biochemical Specialty
	REVISORES:
INSTITUCIÓN: Universidad de Guayaquil	FACULTAD: Facultad de Ciencias Químicas
CARRERA: Bioquímica Clínica	
FECHA DE PUBLICACION: X	Nº DE PÁGS: 101
ÁREAS TEMÁTICAS: Área de la Salud	
PALABRAS CLAVE: Nefropatía Diabética, Microalbuminuria, Hemoglobina Glicosilada, Obesidad Abdominal .	
RESUMEN: La Nefropatía diabética (ND) es la de mayor incidencia sobre el aumento de la prevalencia de pacientes con ERCT en programas de diálisis y/o en espera de terapia renal sustitutiva (TRS) y, sobre los índices de morbimortalidad, economía familiar y producto interno bruto (PIB) del País. Aunque existen pruebas analíticas de rutina y bajo costo, que permiten diagnosticar el estado real de la función renal. Por tanto, la aplicación de estas en la evaluación del paciente con DM contribuirá a elevar la calidad de vida de esta población y, en buena medida, a reducir la alta prevalencia de ND terminal y/o ERCT	
Nº DE REGISTRO (en base de datos): X	Nº DE CLASIFICACIÓN: X
DIRECCIÓN URL (tesis en la web): X	
ADJUNTO PDF: SI	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 09985918925-0983370986 -2103483 -4068186 E-mail: dolores.erazol @ ug.edu.ec E-mail: drlolybea@hotmail.com
CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:	Nombre: Ing. Nancy Vivar Cáceres Teléfono: (04)2293680 E-mail: consuelo8655@hotmail.com

Quito: Av. Whympet E7-37 y Alpallana, edificio Delfos, teléfonos (593-2) 2505660/ 1; y en la Av. 9 de octubre 624 y Carrión, edificio Prometeo, teléfonos 2569898/ 9. Fax: (593 2) 250-9054

	<b>Págs.</b>
<b>1.- Introducción</b>	1
1.1 Planteamiento del problema	4
1.1.1 Determinación del problema	4
1.1.2 Justificación	5
1.1.3 Pertinencia	6
1.2 Objetivos	6
1.2.1 Objetivos Generales	7
1.2.2 Objetivo Específicos	7
1-3. Hipótesis	7
1.4 Variables	8
<b>2.- Marco Teórico</b>	9
2.1 Desarrollo histórico conceptual de la entidad de diabetes mellitus	9
2.2 Diagnóstico y Clasificación de la diabetes mellitus	10
2.2.1 Diagnóstico	10
2.2.2 Clasificación de la DM	13
2.3 Impacto Epidemiológico de Diabetes Mellitus tipo 2 como ENT	14
2.3.1 Pandemia de la DM tipo 2	15
2.3.2 Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica	17
2.3.2.1 Prevalencia de la DM en Suramérica	18
2.3.2.1.1 Prevalencia de la DM tipo 2 en Ecuador	19
2.4 Etiopatogenia y desarrollo evolutivo de la DM 2	21
2.4.1 Desarrollo de microangiopatías y macroangiopatías en DM tipo 2	23
4.5 Complicaciones angiopáticas de la DM	24
2.5 Complicaciones de la DM tipo 2	25
2.5.1 Nefropatía diabética	26
2.5.1.1 Factores de riesgo de la ND	27
2.5.2 Etiopatogenia de la ND	28
2.5.2.1 El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) y ND	29
2.6 Marcadores bioquímicos de ND en diabéticos tipo 2	32
2.6.1 Valor semiológico de la microalbuminuria en el diagnóstico de ND	33
2.7 Epidemiología de la ND	34

<b>DEFINICIÓN DE TÉRMINOS Y PALABRAS CLAVES</b>	37
<b>3.- Materiales Y Métodos</b>	41
3.1 Materiales	41
Lugar de la investigación	41
3.1.2 Período de investigación	42
3.1.3 Recursos empleados.	42
3.1.3.1 Talento Humano.	42
3.1.3.2 Recursos Físicos	42
3.1.4 Universo	42
3.1.5. Muestra	42
3.1.5.1 Criterios de inclusión	42
3.1.5.2 Criterios de exclusión	43
3.1.5.3 Variables de estudio	43
3.2 Métodos	44
3.2.1 Tipo de investigación	44
3.2.2 Diseño de la investigación	44
3.2.2.1 Técnicas y Procedimientos para toma de Muestra	45
3.3 Procesamiento estadístico de los datos	45
<b>4.-Resultados</b>	47
4.1 Frecuencia de distribución de pacientes po años de edad y género	47
4.2 Caracterización socioeconómica de la muestra de pacientes	48
4.2.1 Nivel de Escolaridad	48
2.2.2 Ocupación laboral	48
4.2.3 Distribución de pacientes según hábitos y estilos de vida	49
4.2.1 Hábitos tóxicos	49
4.2.4 Estilos de vida no saludables	49
4.3 Caracterización de las muestra de pacientes con antecedentes patológicos	50
4.3.1 Antecedentes Patológicos Familiares (APF)	50
4.3.3 Pacientes con APP o comorbilidades	51
4.3.4 Caracterización de los pacientes según marcadores antropométricos	51
4.3.5 Distribución de las variables analíticas en la muestra de pacientes	53
4.4 Correlaciones entre las variables estudiadas	53

4.4.1 Correlaciones entre las variables analíticas	54
4.4.2 Correlaciones de variables analíticas vs somatométricas y psicosociales	55
4.4.2.1 Correlación de variables analíticas versus somatométricas	55
4.4.2.1.1 Correlación de HbA1c versus valores de IMC de los pacientes	56
4.4.2.1.2 Correlación de los niveles de HbA1c versus PA	57
4.4.2.1.3 Correlación de la glucemia versus PA	57
4.4.3 Correlación estadística de variables analíticas versus patológicas	58
4.3 Valor semiológico de la variable ACU como indicador de ND	59
4.3.1 Asociación de la variable ACU versus las variables analíticas.	59
4.3.2. Asociación entre ACU versus variables antropométricas	60
4.3.2.1 Cociente Alb/creatinina como marcador idóneo de daño renal	61
<b>5.- Discusión</b>	63
5.1 Factores biopsicosociales de riesgo en los pacientes con DM tipo 2	63
5.2 Riesgo de la presencia de obesidad en los pacientes	65
5.3 Asociación entre variables analíticas y somatométricas	65
5.4 Asociación entre variables analíticas, somatométricas y psicosociales	67
5.4 Relación del cociente ACU versus variables analíticas	67
Discusión general	68
Albuminuria y HbA1c en ND	69
Valor semiológico Cociente albúmina/creatinina de 24 h en detección de ND	71
<b>6.-Conclusiones y Recomendaciones</b>	
Conclusiones	72
Recomendaciones	73
<b>7.- Bibliografía y Anexos</b>	
Bibliografía	74
Anexos	92

## 1.INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad endocrino-metabólica que afecta múltiples tejidos órganos<sup>1-2</sup>. Particularmente, la DM tipo 2 representa entre el 90-95% de todos los casos de diabetes<sup>3</sup>, siendo la de mayor impacto sobre el incremento de morbilidad y el coste por atención sanitaria a la población diabética<sup>4-6</sup>. Llama la atención como en países con economías en desarrollo, como los de América Latina, presentan los índices más altos de prevalencias y, en particular del amplio espectro de complicaciones crónicas que se asocian al estado diabético<sup>5-10</sup>.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la población mundial de diabéticos ha sobrepasado los 30 millones de 1985 a 220 millones en 2009 y, se espera que para el 2030 aumente a 336 millones<sup>10</sup>. El estado diabético se caracteriza por una hiperglucemia crónica que, si no se detecta y controla a tiempo provoca alteraciones en la vasculatura que irriga a los tejidos y órganos, lo cual se manifiesta por fallos estructurales y funcionales. De ahí que la DM sea la primera causa de ceguera, de insuficiencia renal, de amputaciones, de los eventos y accidentes cardiovasculares, cerebrales y vasculares periféricos obstructivos en la población adulta<sup>11-20</sup>.

Organismos internacionales y regionales como la OMS, la FID y la ALAD, así como otros regionales opinan, que independientemente de la genética, los factores de mayor riesgo para el desarrollo de la DM tipo 2 y las complicaciones crónicas asociadas se entran en los hábitos y estilos de vida de la sociedad contemporánea<sup>21-25</sup>. Ante la alta prevalencia de DM tipo 2 y los efectos nefastos de esta, recomiendan el pesquaje clínico-epidemiológico en la población adulta con factores de riesgo para DM (FRDM). Considerando como FRDM: la edad avanzada, la HTA, el sobrepeso y/u obesidad intrabdominal (síndrome metabólico, SM) y los antecedentes patológicos familiares de DM, HTA, dislipidemias, obesidad, y/o enfermedades cardiovasculares<sup>2, 21, 25-26</sup>.

Llama la atención que una entidad patológica como la DM, conocida desde la antigüedad y, ampliamente estudiada, represente una de las peores pandemias del presente siglo, de más elevado coste.<sup>21, 24, 27-28</sup>. Si se conocen los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la expresión y desarrollo, en lo particular la DM tipo

2, nos tenemos que preguntar: ¿por qué es una de las primeras causas de morbimortalidad de la población? Es obvio que

no es la diabetes en sí misma, sino el amplio espectro de las diversas complicaciones crónicas invalidante las responsables<sup>4, 29-32</sup>.

Por tanto, la Sociedad Contemporánea se encuentra en pleno siglo XXI ante un desafiante problema de salud pública, por las dimensiones pandémicas, así como el fuerte impacto sobre la economía de los pacientes y de los Servicios de Salud a la población de la tendencia al incremento de prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles<sup>5,8-9, 11, 21</sup>. Ante este alarmante efecto del incremento de ECNT como: el sobrepeso, la obesidad, la HTA, la DM tipo 2 y las ECV, sobre el producto interno bruto (PIB) de cada Estado, la ONU citó a una reunión extraordinaria en septiembre del 2011 a los Jefes de los Estados integrantes, alertándoles sobre la necesidad priorizar la atención y recursos disponible para frenar y/o prevenir la expansión del desarrollo de estas<sup>2, 22, 25, 32-35</sup>.

La DM tipo 2 es una patología, cuya instauración silente, de modo que el fallo endocrino-metabólico del control en los niveles de glucosa en sangre pasa inadvertido y avanza hasta establecer una hiperglucemia persistente, el rasgo común del estado diabético<sup>1, 4, 9-10, 36-37</sup>. Esta es el elemento primario de la cadena de reacciones bioquímicas implicada en las alteraciones microangiopáticas y macroangiopáticas, que subyacen en la diversidad de complicaciones vasculares crónicas asociadas a la DM<sup>36-37</sup>. Merece una mención especial, la relación de la hiperglicemia con el incremento en la producción y liberación de las especies reactivas de oxígeno (EROs), los radicales libres y los mediadores inflamatorios, en el desarrollo silente progresivo de la aterosclerosis responsable de la disfunción del endotelio vascular (DEV) en las complicaciones angiopáticas<sup>36-43</sup>

Por tanto, entre las principales causas del incremento de la prevalencia de la DM tipo 2 y, las complicaciones crónicas asociadas, se encuentra un diagnóstico tardío y los hábitos y estilos de vida de la sociedad contemporánea que resultan de la globalización del proceso de transición nutricional<sup>2, 21-22, 32-33</sup>. Por lo general, esta se diagnostica de forma fortuita, en chequeos preoperatorios o de rutina o, cuando ya está presente una de

las complicaciones crónicas asociadas<sup>1, 4, 9</sup>, lo cual incrementa la morbilidad y el riesgo de mortalidad en esta población con DM<sup>11, 25</sup>. Entre las enfermedades crónicas invalidante, de mayor prevalencia y de riesgo de mortalidad en la población diabética, se destacan las microangiopáticas que afectan la retina, los riñones y nervios periféricos<sup>14, 17, 29, 44-45</sup> y las macroangiopáticas que provocan afecciones vasculares cardíacas, cerebrales y periféricas obstructivas<sup>12-13, 15-16, 18-20, 31-32</sup>.

La retinopatía diabética (RD)<sup>17</sup> y la nefropatía diabética (RD)<sup>14, 44-45</sup> son las complicaciones microangiopáticas más frecuentes y de manifestación clínica más tempranas en el diabético. El desconocimiento del padecimiento de la diabetes, favorece la evolución de la RD y ND sin que el paciente o el médico tratante las detecte, debido que al igual que el desarrollo del estado diabético, estas cursan de forma silente al inicio, sin una sintomatología que indique su presencia<sup>29, 44-45</sup>. Esta es precisamente la causa de la tendencia de la evolución de los pacientes con ND hacia una enfermedad renal crónica (ERC) que encarece aún más la atención sanitaria de esta población y por, consiguiente el incremento de la mortalidad por fallo renal y/o cardíaco<sup>46-49</sup>.

Precisamente, los efectos de la prevalencia de ND contribuye marcadamente sobre el incremento el número de pacientes con ERCT que necesitan de una terapia renal sustitutiva (TRS): diálisis y/o trasplante renal en los estadios IV y V<sup>45, 48</sup>. De ahí que, una de las causas de la alta prevalencia de ERCT, como uno de los principales problemas de salud pública, en la actualidad<sup>50</sup>, lo constituye la ausencia del diagnóstico temprano de ND, porque cuando no se detecta a tiempo evoluciona hacia la ERCT<sup>50-53</sup>, deteriorando el estado diabético y favoreciendo la manifestación clínica del síndrome cardiorrenal o renocardiaco<sup>54-57</sup> que incrementa aún más la mortalidad de estos pacientes<sup>58-59</sup>.

El alto riesgo de mortalidad por fallo renal y/o cardiovascular en los pacientes con ERCT está condicionado por la integración funcional neuroendocrina de los riñones y el corazón<sup>60</sup>. Está suficientemente bien documentada la participación de ambos órganos en la regulación del equilibrio hidroeléctrico, que mantiene estable el volumen sanguíneo, la presión arterial (PA), la resistencia total periférica (RTP) y el tono vascular, es decir, la hemodinámica de los líquidos: intracelulares y extracelulares (intersticial y vascular),

a través de mecanismos renales de excreción, síntesis, secreción y reabsorción de sustancias y frecuencia de ritmo y del gasto cardiaco en respuesta a la precarga y postcarga<sup>61</sup>.

La situación actual del importante problema de salud pública que representa el incremento de la población con ERCT puede revertirse mediante la aplicación de las recomendaciones de las guías para la práctica clínica de la evaluación y control de la ERC, emitidas por la ADA (2012)<sup>62</sup> y la KDIGO (2013)<sup>63</sup>. Por tanto, el control del estado de compensación metabólica en diabéticos mediante indicadores clínicos como los niveles de glucemia, de hemoglobina glicosiladas (HbA1c) y, marcadores de función renal como los niveles de creatinina y albúmina en orina, así como otros del perfil renal permitirán detectar una ND y/o una ERC en curso y, con ello tomar las medidas terapéuticas requeridas para evitar la evolución hacia estadios terminales irreversibles<sup>62-78</sup>.

La situación en Ecuador respecto a la prevalencia y las complicaciones crónicas asociadas a la DM existe poca información. No obstante, la OMS informó la existencia de 500 000 diabéticos ecuatorianos<sup>79</sup>; el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSPE) en el 2011 declaró que la diabetes es la tercera causa de muerte en el País. En este contexto de salud de la Nación Ecuatoriana, es que el presente anteproyecto de investigación se ubica, para lo cual se seleccionó una muestra poblacional de pacientes adultos de ambos sexos con DM tipo 2 de edades comprendidas entre 30-50 años, del Policlínico Santa Rita de Guayaquil.

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1.1 DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA:**

En la actualidad existe un alto incremento de las cifras de pacientes con ERCT incluidos en los programa de diálisis que son candidatos a trasplante renal. La medicina basada en la evidencia demuestra que, los pacientes tipo 2 con ND son los de mayor contribución al incremento de los pacientes con ERCT que necesitan terapia renal sustitutiva. Sin embargo, existen los medios disponibles para evitar esta tendencia y contribuir a reducir la morbilidad y, en especial la alta mortalidad por fallo renal y/o cardiovascular de la

población con ERCT. Al mismo tiempo, que estas acciones contribuirá a disminuir los recursos financieros destinado a la atención sanitaria de estos enfermos.

## **1.2 JUSTIFICACIÓN**

En Ecuador, la DM representa la segunda causa de muerte, solo en el 2010 fallecieron 4 017 pacientes con diabetes. Según datos estadísticos de la OMS, en el País existen 500 000 diabético, cifra probablemente subestimada por la naturaleza asintomática de la instauración de esta entidad patológica, por lo que una gran proporción de la población, supuestamente sana, ignora que padece de diabetes. Situación que se extrapola a la gama de complicaciones crónicas invalidante de mayor prevalencia en la población como la ND.

Como la incidencia de las complicaciones crónicas asociadas a la DM suelen relacionarse con el tiempo de evolución del estado diabético, los estudios clínico-epidemiológicos de la población diabética, deben incluir los indicadores clínicos de valor semiológico para el diagnóstico de cada una de estas. En el caso de los pacientes con diagnóstico confirmado de DM tipo 2 de cinco años o más años de evolución, en el control tanto del estado metabólico como del desarrollo de angiopatías como la ND, se deben incluir las pruebas de glicemia, de HbA1C, excreción de creatinina y albúmina en orina.

En este contexto, corresponde a los laboratorios clínicos un papel protagónico en el diseño y ejecución de estos estudios. En pruebas sencillas como el urinoanálisis de un pequeño volumen de orina, de la primera hora de la mañana, aporta información importante sobre el estado de salud del organismo, particularmente del perfil funcional excretor de los riñones. Igualmente, en un pequeño volumen de sangre venosa, tomada por venopunción, se pueden evaluar diferentes analitos cuyos resultados contribuyen a la orientación diagnóstica sobre alteraciones de origen metabólico, endocrino, renales, hematológico, etc.

Solo falta la voluntad política de acometer estas acciones, encaminadas a preservar la salud y/o mejorar la calidad de vida de la población enferma. En este contexto, las Universidades están ante el desafío de la formación de académicos de excelencia, comprometidos con el desarrollo y bienestar social. Por tanto, corresponde a estas

instituciones, en coordinación con los organismos de salud del Estado, acometer la honrosa tarea de desarrollar trabajos de investigaciones preclínicas y clínicas dirigidas a la preservación de la salud ambiental y a elevar la calidad de vida de la población y con ello la preservación del PIB del País.

Como parte de la respuesta de los académicos guayaquileños, al riesgo que representa el diagnóstico tardío de una ND en curso, la ejecución de este Anteproyecto de Investigación se determinará cuales de los pacientes con DM tipo 2, que asisten al policlínico de Santa Rita de Guayaquil presentan indicadores de riesgo y/o padecen de una ND. Los resultados de la investigación se pondrán a disposición de los pacientes y de los médicos tratantes para que tomen las medidas terapéuticas correspondiente a cada paciente.

En el estudio analítico-observacional-descriptivo, se obtendrán los valores cuantitativos de urea (U), creatinina (CR), hemoglobina glicosiladas (HbA1c), glucosa (Glu), albuminuria (Alb), que servirán como indicadores de la prevalencia o inicio de una insuficiencia renal en los pacientes que integren la muestra de estudio.

#### **1.1.4 PERTINENCIA**

El tema seleccionado para la investigación responde a las directrices del programa de la maestría en Bioquímica Clínica, así como a los intereses del cuidado de la salud pública, en particular de los pacientes con DM tipo 2, del área de salud a la que responde este estudio. En particular se beneficiarán los pacientes, que den el consentimiento informado para participar en el estudio, pues tendrán acceso a la información sobre estado real funcional de sus riñones, así como el grado de compensación metabólica que presentan y, en segundo lugar los médicos tratante y demás personal que presta los servicios de salud a estos, en el Policlínico Santa Rita de Guayaquil.

#### **1.2HIPÓTESIS**

- La utilización de marcadores bioquímicos sencillos para evaluar la función renal, en los pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 de uno a diez años de evolución, podrían tener valor semiológico en la detección temprana de una insuficiencia renal

establecida o en curso, lo cual puede contribuir a promover las acciones terapéuticas correspondientes para evitar la progresión hacia un estadio terminal.

### **1.3 OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar el estado de la función renal en pacientes con DM tipo 2, de la consulta de endocrinología del Policlínico Santa Rita de Guayaquil, mediante la medición de variables analíticas de control metabólico y de función renal, así como las antropométricas y , biopsicosociales relacionadas con fallo de la función renal

#### **1.3.1OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Estratificar una muestra de pacientes con DM tipo 2, de la consulta de endocrinología del Policlínico Santa Rita de Guayaquil, que presenten un perfil de riesgo para una nefropatía diabética, a partir del estudio de las variables antropométricas, patológicas y biopsicosociales.
2. Dosificar los niveles de concentración en suero y orina de la urea, la creatinina, así como los niveles de excreción de albúmina y creatinina en orina, de los pacientes en estudio, profundizando en la posible relación entre estos analitos con el tiempo de evolución con la enfermedad.
3. Dosificar la excreción de Albúmina y creatinina, en una primera o segunda orina de la mañana, para establecer el valor del cociente de Alb/creatinina como marcador idóneo de daño renal.
4. Evaluar los niveles de concentración de glicemia en suero y HbA1c en especímenes de sangre de los pacientes con uno a diez años de evolución *versus* el tiempo de evolución con DM tipo 2.
5. Diagnosticar el estado funcional renal, mediante la correlacion estadística entre los valores de las variables analíticas entre si y, *versus* las variables antropométricas, biopsicosociales y tiempo de evolución con diabetes.

**1.4 VARIABLES:**

**14.1 VARIABLE INDEPENDIENTE:** Nefropatía diabética

**1.4.2 VARIABLE DEPENDIENTE:** Niveles de urea, creatinina,  $\mu$ -albuminuria y HbA1c

**1.4.3 VARIABLES INTERVINIENTES:** Sexo, Edad, Tiempo de la evolución de la enfermedad, hábitos y estilos de vida.

## 2.- MARCO TEÓRICO

### 2.1 Desarrollo histórico conceptual de la entidad de diabetes mellitus

Existen evidencias de la presencia de la diabetes mellitus, como patología, desde el año 1 550 a.c, registrado en el papiro de Ebers, conservado en la Biblioteca de la Universidad de Leipzig, Alemania. Durante el Imperio Romano, el médico Cornelio Celso, hace referencia a los rasgos del estado diabético: "excesiva profusión de orina dependiendo de la fluidez o densidad" y, recomendó no ingerir sustancias diuréticas<sup>80</sup>.

En el primer siglo de la era Cristiana, Areteo de Capadocia consideró la diabetes como una enfermedad, destaca la presencia de la poliuria y le denomina diabetes, (verbo diabeinein = paso grande, caminar o estar de pie con las piernas en pedazos, por la semejanza con un sifón. Claudio Galeno (año 167), la reconoció como una enfermedad renal. En el año 1025, Avicena, describe la presencia de gangrena e impotencia en diabéticos, así como el sabor dulce de la orina de estos pacientes, al mismo tiempo que hizo referencia a una DM primaria y otra secundaria. El publicó un tratado de terapéutica, en el que se destacó el carácter sistémico de la enfermedad, e inició el estudio químico de la orina procedentes de diabéticos<sup>80</sup>.

Varios siglos pasaron antes de que Thomas Willi (1674), establece la diferencia entre poliuria dulce e insípida, destacando la semejanza del sabor de la orina de diabéticos con la miel, denominación aún presente de "diabetes mellitus" (DM). Un siglo después (1776), el médico inglés Mathew Dobson, demostró la presencia de azúcares reductores en la orina procedentes de diabético y 1869, Paul Langerhans describe la existencia de los islotes de células no exocrinas en el páncreas, hoy denominados islotes de Langerhans o de pancreáticos. Veinte años más tarde, O. Minkowski y J. Von Mering, demostraron la relación entre la función del páncreas y la eliminación de la glucosa, mediante ensayos preclínicos con animales a los que le realizaron pancreatectomía<sup>81</sup>.

Corresponde a Banting y Best (1921) el reconocimiento de haber sido los primeros en aislar la insulina, así como demostrar la acción hipoglicémica y haberla empleado en el tratamiento de pacientes diabéticos. Ellos demostraron que la insulina reduce los

niveles de concentración de la glucosa en sangre, llevándolos hacia el estado basal<sup>81</sup>. En 1946, el argentino B. Houssay, premio nobel de medicina, demostró que la insulina actuaba sobre la degradación de la glucosa y que la hipófisis controlaba la oxidación excesiva de glucosa y manteniendo el control de la glucemia durante los períodos de ayuno<sup>81</sup>.

En 1997, la ADA definió a la DM como un síndrome clínico dentro del cual se engloban diferentes entidades nosológicas<sup>82</sup>. Este nuevo concepto de la enfermedad diabética fue ratificado por la Organización Mundial de la Salud en 1998<sup>83</sup>.

La DM, particularmente el tipo 2, es una de las cuatro enfermedades no transmisibles (ENT) prioritarias identificadas por la OMS, junto con la enfermedad cardiovascular (ECV, que incluye el infarto de miocardio y el derrame cerebral), el cáncer y la enfermedad respiratoria crónica. Es una patología frecuente, crónica y costosa. Se caracteriza por hiperglucemia, como resultado de la falta de insulina (DM tipo 1) o nivel de insulina insuficiente y/o resistencia a la hormona (DM tipo 2)<sup>1, 21, 25</sup>. Tiene un componente genético, de ahí que algunas personas presenten mayor susceptibilidad para desarrollar la diabetes.

## **2.2 Diagnóstico y Clasificación de la diabetes mellitus**

### **2.2.1 Diagnóstico**

Desde el consenso de 1997, el diagnóstico de la DM se fundamentaba en el valor de la glucemia en ayunas ( $> 126$  mg/dL, en dos ocasiones) o en la prueba de tolerancia a la glucosa (PTGO), tras la ingesta de 75 gramos de glucosa, ( $>200$  mg/dL, en dos ocasiones), o en el caso de presentar un valor  $> 200$  mg/dL, en cualquier momento del día, y síntomas compatibles de diabetes (como poliuria, polidipsia o pérdida de peso)<sup>82</sup>. Estos criterios se habían consensado en base a los resultados de estudios epidemiológicos, en los que se observó incremento en el desarrollo de retinopatía a largo plazo, como una de las primeras manifestaciones relacionadas con la DM<sup>82-83</sup>.

En el año 2009, cuando el Comité Internacional de Expertos de representantes de la ADA, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (AEED, sigla en inglés) y la Federación Internacional de Diabetes (FID), se aprobó la hemoglobina A1C (HbA1c)

como criterio de diagnóstico de diabetes<sup>84</sup>. En el 2010, la ADA incorpora la HbA1c, al panel de las pruebas de laboratorio, como el primer criterio de diagnóstico de DM en individuos asintomáticos o con sospecha clínica de la enfermedad. También definió tres puntos de corte para la HbA1c:  $\leq 5,6\%$ , nivel no diabético; entre 5,7% y 6,4%, nivel pre-diabético; y,  $\geq 6,5\%$ , compatible con diagnóstico de DM<sup>84-86</sup>.

La ADA, recomendó, mantener como meta del control del tratamiento del paciente diabético, un nivel de HbA1c  $\leq 7\%$ . Además, de enfatizar en la necesidad de que las pruebas se realicen en laboratorios clínicos que utilice instrumentos y reactivos certificados por el NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) y estandarizados de acuerdo con las especificaciones del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)<sup>84-87</sup>. A partir, de que se mejoró la técnica analítica para dosificar la HbA1c, esta difundió rápidamente convirtiéndose en el “estándar de oro” para evaluar la respuesta al tratamiento, ratificado por la ADA<sup>84-85</sup> y organismos internacionales como Canadian Diabetes Association<sup>88</sup> y American Diabetes Association y American College of Obstetricians<sup>98</sup> la Fundación Nacional de Riñón<sup>90</sup>, Sociedad Europea de Cardiología<sup>91</sup> y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)<sup>92</sup>.

**Tabla 1 Criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus (ADA-2013)<sup>93</sup>**

Indicador y valor de corte	Recomendación
HbA1c $\leq 6,5\%$ ... ó Glicemia $\leq 126$ mg/dL (7,0mmol/L) ó	Prueba por método certificado por el NGSP y estandarizado de acuerdo con el DCCT  En ayuno de 8 horas
Glicemia 2 h postcarga de 75 g de glucosa $\leq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) ó	Como establece la OMS (utilizar 75 g glucosa anhidra en agua
Glicemia al azar sin estar en ayunas $\leq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) Realizar en cualquier momento	Para pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis de hiperglicemia

(\*) En ausencia inequívoca de hiperglicemia, confirmar los puntos 1-3, repitiendo la prueba

Los criterios establecidos para el diagnóstico de la diabetes basados en la glucosa (glucosa plasmática en ayunas y 2h después de una PSOG o postprandial) mantiene la validez. Al igual que la mayoría de las pruebas de diagnóstico, una prueba de la HbA1c, con resultado positivo de diabetes, se debe repetir para descartar un error de laboratorio.

Tabla 2. Categorías de riesgo aumentado de diabetes<sup>93</sup>

1. Glucemia basal alterada (GBA): 100–125mg/dL (5,6–6,9mmol/L)
2. Intolerancia al test de glucosa (ITG): 140–199mg/dL (7,8–11mmol/L) a las 2h de administrar una sobrecarga oral de 75g de glucosa (GP2h tras SOG)
3. Hemoglobina glicosiladas (HbA1c): 5,7–6,4%

Para las tres pruebas, el riesgo es continuo, extendiéndose por debajo del límite inferior (LIR) del intervalo de referencia (IR) y siendo desproporcionadamente mayor en los límites superiores (LSR). La OMS y la FID, mantienen la categoría de GB alterada para el intervalo de 110-125 mg/dL (6,1-6,9 mmol/L). Esta categoría no debe considerarse como un factor de riesgo de padecer diabetes y/o enfermedad cardiovascular.

Tabla 3. Resumen de las recomendaciones de glucemia para adultos con diabetes (se excluyen las embarazadas)

PRUEBA	CRITERIOS
HbA1C	<7,0% *
Glucemia capilar preprandial	70–130mg/dL (3,9–7,2mmol/L)
Glucemia capilar posprandial máxima **	<180mg/dL (<10,0mmol/L)

\* Con referencia a un intervalo no diabético del 4,0–6,0% empleando un análisis basado en el Diabetes Control and Complications Trial<sup>87</sup>

\*\* Las mediciones de glucosa postprandial deben hacerse 1-2 h tras el inicio de la comida, momento en el que generalmente se alcanzan los valores máximos en los pacientes diabéticos. El criterio del 7% de HbA1C SE puede reducir en aquellos pacientes con diagnóstico reciente sin complicaciones conocidas y con una expectativa

de vida larga, y ser menos estrictos en pacientes con complicaciones vasculares y muy evolucionadas<sup>93</sup>.

### 2.2.2 Clasificación de la DM

En 1997 la Asociación Americana de Diabetes (ADA), propuso una clasificación que aún está vigente. Esta incluyen 4 clases de pacientes y un 5º grupo de individuos que tienen glicemias anormales con alto riesgo de desarrollar diabetes: intolerancia a la glucosa y glicemia de ayunas alterada (también con mayor riesgo cardiovascular)<sup>82</sup>.

<b>Tabla 4 Clasificación de la Diabetes mellitus (ADA, 1997)<sup>82</sup></b>	
<p><b>1. Diabetes mellitus tipo 1</b>            A. Autoinmune            B. Idiopática</p> <p><b>2. Diabetes mellitus tipo 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predomina la RI sobre defectos de secreción de la hormona</li> <li>• Predominan defectos en secreción de insulina frente a la presencia de RI</li> </ul> <p><b>3. Otros tipos específicos de DM</b></p> <p><b>A. Defectos genéticos de función de célula <math>\beta</math></b>            Cromosoma 12, HNF-1<math>\alpha</math> (MODY 3)            Cromosoma 7, glucocinasa (MODY 2)            Cromosoma 20, HNF-4<math>\alpha</math> (MODY 1)            ADN mitocondrial</p> <p><b>B. Defectos genéticos de acción de la insulina</b>            Resistencia a la insulina tipo A            Leprechaunismo            Síndrome de Rabson-Mendenhall            Diabetes lipoatrófica</p> <p><b>C. Enfermedades del páncreas exocrino</b>            Pancreatitis            Pancreatectomía/traumatismo            Neoplasia            Fibrosis quística            Hemocromatosis            Pancreatopatía fibrocalculosa</p> <p><b>D. Endocrinopatías</b>            Acromegalia            Síndrome de Cushing            Glucagonoma            Feocromocitoma            Hipertiroidismo            Somatostatinaoma            Aldosteronoma</p>	<p><b>E. Inducida (fármacos o sustancias químicas)</b>            Vacor            Pentamidina            Ácido nicotínico            Glucocorticoides            Hormonas tiroideas            Diazóxido            Agonistas <math>\beta</math> adrenérgicos            Tiazidas            Dilantín            Interferón <math>\alpha</math></p> <p><b>F. Infecciones</b>            Rubéola congénita            Citomegalovirus</p> <p><b>G. Formas infrecuentes de DM autoinmunes</b>            Síndrome del hombre rígido (Stiff-man syndrome)            Anticuerpos contra el receptor de la insulina</p> <p><b>H. Otros síndromes asociados a diabetes</b>            Síndrome de Down            Síndrome de Klinefelter            Síndrome de Turner            Síndrome de Wolfram            Ataxia de Friedreich            Corea de Huntington            Síndrome de Lawrence-Moon-Biedel            Distrofia miotónica            Porfiria            Síndrome de Prader-Willi</p> <p><b>4. Diabetes mellitus gestacional</b>  <b>5. Intolerancia o Glicemia Ayuna Alterada</b></p>

**DM tipo 1**, se establece como resultados de la destrucción de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos. Esta evoluciona provocando una deficiencia absoluta de de insulina. Cuando se confirma que la destrucción de las células beta ha tenido lugar por reacciones inmunológicas, se plantea que la DM tipo 1 es autoinmune y cuando no se confirma el origen, se le clasifica como idiopática<sup>82</sup>.

**DM tipo 2**, se instaura de forma silente, por lo general pasa inadvertido durante años, como resultado del desarrollo progresivo de un defecto secretor de insulina debido a la resistencia a la acción de la insulina por los órganos blanco<sup>82</sup>.

**Otros tipos específicos de diabetes**, debido a otras causas, por ejemplo, defectos genéticos en la función del  $\beta$  célula, defectos genéticos en la acción de insulina, enfermedades del páncreas del exocrino ( fibrosis cística), y/o químioinducidos como en el tratamiento de HIV/AIDS, en el trasplante del órgano, etc<sup>82</sup>.

**Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)** (diabetes diagnosticada durante embarazo<sup>2</sup>

**El 5º grupo**, incluye a los pacientes pueden presentar alteración en los niveles de glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa, entre 1-2 h después de recibir una sobrecarga oral de glucosa, estos se clasifican como prediabéticos<sup>82-83</sup>.

### **2.3 Impacto Epidemiológico de Diabetes Mellitus tipo 2 como ENT**

Entre las enfermedades no transmisibles, consideradas como verdaderas pandemias del siglo XXI, se destacan la DM tipo 2, el sobrepeso y la obesidad<sup>1, 21-22</sup>. Las ENT son en la actualidad la principal causa de mortalidad mundial<sup>22</sup>. Llama la atención como de los 57 millones de defunciones del 2008 en el mundo, 36 millones (63%) fueron por ENT, principalmente ECV, cáncer, DM y enfermedades pulmonares crónicas y, alrededor del 80% (29 millones) de esas se registraron en países de ingresos bajos y medios, siendo la DM la principal causa de la muerte de 1,3 millones de personas<sup>23, 25, 95-98</sup>.

Llama la atención como la mayor tendencia al aumento de la carga combinada de las ENT se registra en los países de más bajos ingresos, además, alrededor de una cuarta parte de la mortalidad mundial, relacionada con las ENT, afecta a personas menores de 60 años<sup>99</sup>. No obstante, un gran porcentaje de estas son prevenibles pues, tienen en

común factores de riesgo modificables como tabaquismo, dieta no saludable, sedentarismo y uso nocivo del alcohol. Factores que contribuyen al incremento del sobrepeso y la obesidad, la HTA y la hipercolesterolemia<sup>100</sup>.

### **2.3.1 Pandemia de la DM tipo 2**

Durante los últimos 50 años se ha observado un alarmante incremento de prevalencia de la DM, principalmente en países con economías en desarrollo<sup>11, 21</sup>. Estimados de la OMS indican que, a nivel mundial, de 1995 a la fecha casi se ha triplicado el número de personas que viven con diabetes, cuya cifra actual se estima en más de 347 millones de personas con diabetes<sup>94-95</sup>. De acuerdo con datos de la FID, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, presentan el mayor número de diabéticos<sup>28</sup>. Según la FID, en el 2011, la prevalencia a nivel mundial se situó alrededor del 8,3 %, que supone 366,3 millones de personas entre 20 y 79 años viviendo con DM; mientras que para el 2030 se prevé que un 9,9% de la población adulta mundial tendría diabetes (551 millones de personas<sup>1, 25, 28</sup>).

Según datos del Atlas de Diabetes de la FID<sup>28</sup>, en el 2011, murieron 4,6 millones de personas entre 20-79 años de edad por causa de la DM, que representa un 8,2% de todas las causas de mortalidad en este grupo de edad y, el equivalente a una muerte por cada siete segundos<sup>28</sup>. Llama la atención, como el 48% de estas muertes ocurrieron en personas con menos de 60 años, de ahí que la DM también se considere una de las principales causas de muerte prematura<sup>101</sup>.

Alrededor de 48 millones de adultos en Europa padecen de diabetes y, se estima que se produzca un aumento de la prevalencia<sup>102</sup>. En el 2010, 25,8 millones de personas de todas las edades (8,3 % de la población de Estados Unidos) tenían diabetes, de estos: 18,1 millones con diagnóstico confirmado y, sin diagnosticar en 7,0 millones. En ese mismo año, se diagnosticó 1,9 millones de nuevos casos de diabetes en adultos con 20 o más años de edad<sup>103</sup>.

Por otra parte, la cifra de decesos de Estados Unidos en el 2010, asociados a DM ascendió a 4,6 millones y, el coste por atención sanitaria de la población diabética a 465,000 millones de dólares<sup>1,69</sup>. La población con 65 o más años, 10,9 millones (26,9%) tenían diabetes y, alrededor de 215,000 personas con menos de 20 años de edad

tenían DM (tipo 1 ó tipo 2); mientras que, 1.9 millones de adultos con 20 o más años de edad recibieron diagnóstico inicial de diabetes en el 2010<sup>103</sup>.

Del 2005-2008, según los niveles de glucosa en ayunas o niveles de HbA1c, el 35% de los adultos de 20 o más años eran prediabéticos (50% de las personas de 65 o más años). De aplicar este porcentaje a la población global de los EE. UU en el 2010, se obtiene un estimado de 79 millones de estadounidenses adultos de 20 o más años con prediabetes<sup>103-104</sup>.

La DM2, junto a la obesidad, se incluye entre las enfermedades crónicas no transmisibles de mayor impacto sobre la salud pública, no solo por la alta prevalencia sino por las complicaciones crónicas invalidante asociadas, que causan el incremento del índice de morbilidad de la población diabética<sup>11, 21, 24, 28, 96-99,105</sup>. En Estados Unidos, la DM es causa principal de insuficiencia renal<sup>49</sup>, amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y nuevos casos de ceguera en adultos, además de ECV y de accidentes cerebrovasculares y, la séptima causa de muerte<sup>103</sup>.

**Tabla 5 de la prevalencia de la DM tipo 2 en Estados Unidos (CDC-2010)**

Grupo	Cifra y % de personas con DM en USA
Edad ≥20 años	25,6 millones (11,3%) de este grupo en la población general
Edad ≥65 años	10,9 millones (26,9%) de este grupo en la población general
Hombres	13,0 millones (11,8%) de hombres con 20 años o mas
Mujeres	12,6 millones (10,8% de las mujeres con 20 años o mas
Blancos no hispanos	15,7 millones (10,2%) de 20 años o más
Negros no hispanos	4,9 millones (18% de negros no hispanos de 20 años o mas)

Como se reconoce por la OMS, en la actualidad existe la tendencia al incremento de la prevalencia de la DM tipo 2, la hipertensión arterial (HTA) y el sobrepeso y la obesidad intrabdominal en la población adulta de 20 o más años de edad<sup>21, 95, 99, 104</sup>. Estos son los principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y de de diversos tipos de cáncer<sup>104</sup>, además de las dislipidemias, hiperhomocisteinemia y los inadecuados estilos de vida y alimentación de la sociedad contemporánea<sup>104-108</sup>.

Esta tendencia de la prevalencia de la DM no es particular de países como Estados Unidos y los de Europa, la denominación de la pandemia de la diabetes se debe a la extensión a nivel mundial. El 2010 se distingue por la prevalencia global en personas de 20 a 70 años

**Tabla 6 Prevalencia Mundial de la Diabetes Mellitus<sup>28</sup>**

<b>Población Mundial</b>	<b>2010</b>	<b>2030</b>
Población mundial total	7,0 x 10 <sup>9*</sup>	8,3 x 10 <sup>9*</sup>
Población adulta (20-79 años)	4,4 x 10 <sup>9*</sup>	5,6 x 10 <sup>9*</sup>
<b>Diabetes (20-79 años )</b>		
Prevalencia global (%)	8,3 %	9,9 %
Prevalencia ajustada	8,5 %	8,9 %
Cifra de personas	366 x 10 <sup>6</sup>	552 x 10 <sup>6</sup>

\* millardo= mil millones (n x 10<sup>9</sup>) Fuente: IDF. Diabetes Atlas, 5<sup>a</sup> ed. Internacional Diabetes Federation, 2011<sup>28</sup>

### **2.3.2 Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica**

La situación de la prevalencia de la DM tipo 2 en América Latina, no difiere del resto del mundo. Según la OPS el número de personas con algún tipo de ENT en América Latina asciende a más de 200 millones, además un gran grupo importante padece más de una ENT. Llama la atención como tres de cada cuatro defunciones del continente americano se deben a ENT, éstas provocan 1,9 millones de muertes: por cáncer, 1,1 millón; por DM 260, 000 y por enfermedades respiratorias crónicas 240, 000 al año<sup>109</sup>. La carga de muertes prematuras por ENT es preocupante, 1,5 millones de personas mueren al año antes de los 70 años de edad<sup>99-100, 109</sup>.

La región latinoamericana (LA) incluye 21 países con casi 500 millones de habitantes y, se estima que incremente a 14% en los próximos 10 años. Llama la atención como, en el 2006 había alrededor de 15 millones de personas con diagnóstico de DM en la región y, un pronóstico de incremento a 20 millones en 10 años. Esta tendencia, probablemente se debe a varios factores de riesgo, entre los cuales se destacan la raza, cambio en los hábitos y estilos de vida y el envejecimiento de la población<sup>9</sup>.

La prevalencia de diabetes es mayor en los países desarrollados, sin embargo el aumento proporcional de ésta es mayor en los que están en vías de desarrollo, tendencia que continuará durante los próximos años<sup>4, 7-9,11, 22, 25, 28-29, 96, 101, 103, 110-111</sup>. En América Latina las poblaciones urbanas tienen tasas de prevalencia dos veces mayores que las rurales<sup>108-109, 112-113</sup>.

La mayor parte de la población latinoamericana es mestiza (excepto Argentina y Uruguay) y, en países como Bolivia, Perú, Ecuador y Guatemala, más del 40% son indígenas. Estudios en comunidades nativas americanas han demostrado una latente pero alta propensión al desarrollo de diabetes y otros problemas relacionados con resistencia a la insulina, que evidencian la incidencia progresiva de los cambios en los hábitos y estilos de vida<sup>103</sup>.

En países de América Latina se observa una estrecha asociación entre el incremento de las tasas de sobrepeso y de obesidad con el desarrollo de la DM tipo 2<sup>2, 4, 32-33, 106-109</sup>. Entre los factores que influyen, sobre el incremento de la comorbilidad en la población diabética es la rápida urbanización experimentada en los últimos años y, junto a esta, los cambios en los estilos de vida y hábitos dietéticos<sup>110-111</sup>. Los niños y adolescentes resultan los más afectados por el fenómeno de transición nutricional, como se evidencia en el incremento de la obesidad y la DM tipo 2 en la población en edad pediátrica<sup>112-121</sup>. En el 2008 la prevalencia estimada de sobrepeso y obesidad infantil en España fue del 26,3%<sup>122</sup>.

### **2.3.2.1 Prevalencia de la DM en Suramérica**

Se estima que para el 2030 en los países suramericanos, la población con DM aumentará en 148%, mientras que, la población general aumentará en un 40%<sup>99-101</sup>. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud de Chile, entre el 2009-2010, la prevalencia de la 2010 en la población mayor de 15 años fue de 9,4 para 1, 248 274 afectados ( $\approx$  1,2 millones de personas); y en el grupo etario de 44-64 años 16,9% (647 039); mientras que en mayores de 65 años fue de 25,8% (397,774) respecto a la población general<sup>123-124</sup>.

La región de Centro y Suramérica comprende 20 países y territorios, la mayoría en proceso de desarrollo. Aproximadamente, 25.100.000 personas (8,3%) de la población

adulta padecían de diabetes en el año 2010. Se espera que en los siguientes 20 años, esta cifra se incremente en más del 60%<sup>125</sup>. Un buen número de los países de Suramérica registran cifras altas de las ENT de mayor prevalencia a nivel mundial, como la DM, la HTA, el sobrepeso y la obesidad. Llama la atención como en el 2008 la población adulta de 20 a 70 años presenta cifras altas de estas ENT.

En el 2009, Argentina tenía una prevalencia del 18% de DM y de estos el 45% tenían sobrepeso y el 32% obesidad<sup>118</sup>. Costa Rica registró 3 963 000 adultos de 20 a 79 años con diabetes y, una prevalencia del tipo 2 de 8,8% (261 700) y el 25% de los niños obesos tenían intolerancia a la glucosa. En Paraguay, el riesgo potencial de DM tipo 2 es elevado si se compara con los porcentajes de prevalencia de sobrepeso (34,8%) y de obesidad (22,8%)<sup>126</sup>. Llama la atención como en las estadísticas de la OMS del 2008 al 2009, en algunos países de la región, se produjo un incremento de la cifra de adultos de 20-70 años con hiperglicemia<sup>125, 127</sup>, lo cual se corresponde con los datos informados por la FID en el 2011.

**Tabla 7 Prevalencia de la DM tipo 1 y 2. Región Central y suramericana**

<b>Diabetes en Región Centro y Suramericana</b>	2011	2030
Población total	463 x 10 <sup>6</sup>	545 x 10 <sup>6</sup>
Población adulta (20-79 años)	289 x 10 <sup>6</sup>	376 x 10 <sup>6</sup>
<b>Diabetes Mellitus tipo 2 (20-79 años)</b>		
Prevalencia regional	8,7%	10.6%
Prevalencia ajustada	9,2%	9,4%
Cifra de personas con DM	25,1 x 10 <sup>6</sup>	39,9 x 10 <sup>6</sup>
<b>Diabetes Mellitus tipo 1 (0-4 años)</b>		
Cifra de niños con DM tipo 1	36 100	
Nuevos casos con diagnóstico de DM tipo 1	5 500	

Fuente: IDF. Diabetes Atlas, 5ª ed. Internacional Diabetes Federation 2011

### **2.3.2.1.1 Prevalencia de la DM tipo 2 en Ecuador**

La diabetes tipo 2 (DM2) se presenta a cualquier edad, aunque es más prevalentes en personas con 45-59 años. Además de la edad, sobre el incremento de prevalencia de la DM tipo 2 influyen: el sobrepeso, obesidad, el sedentarismo, la dislipidemia, antecedentes familiares o de diabetes gestacional, HTA. Por tanto, se debe considerar la DM2 como el fenotipo final de problemas metabólicos crónicos asintomáticos que se

pueden iniciar en edades tempranas y que en la mayoría de los casos se pueden evitar modificando el factor ambiental<sup>128-132</sup>.

En el 2011, la OMS informó que en Ecuador existían 500 000 personas con diabetes<sup>21</sup>, lo cual guarda relación con los datos del 2008 que registra una prevalencia en la población adulta de 20-70 años de edad con un 20,0% de hiperglucemia, 43,9% obesidad y 56,2% con HTA<sup>104</sup>. No obstante, como todo estadístico, estos porcentajes de prevalencia probablemente estén subestimados, sobre todo por el desarrollo asintomático de la DM tipo 2 durante años, por lo que en general cuando se diagnostica, ya el paciente presenta o tiene en curso, al menos, una complicación crónica asociada. De ahí la importancia de realizar estudios clínicos en poblaciones con factores de riesgo para la manifestación de DM tipo 2

La obesidad, que antes solo era considerada un problema en los países de ingresos altos, está aumentando en los de ingresos bajos y medianos, así como la HTA y la DM tipo 2, principalmente en la región africana y de las Américas<sup>104, 106-108, 112-121, 123,126</sup>. No podemos olvidar que, precisamente esto son los principales factores de riesgo de enfermedades cerebro y cardiovasculares<sup>96-100, 102-103, 105-107, 110-114,129-130</sup>.

Llama la atención como en Ecuador, el IPE (Instituciones Públicas del Ecuador), informó que solo en el 2010, se notificaron 92 629 casos con DM tipo 2. Conociendo, que la hiperglicemia y, por consiguiente el desarrollo de la DM tipo 2 es asintomático, por lo que el estado diabético suele evolucionar durante los primeros años sin que se diagnostique, es muy probable que la prevalencia sea aún mayor<sup>131</sup>.

Como se puede apreciar en lo antes expuesto y en las tablas presentadas la DM, en particular el tipo 2 representa una pandemia de gran impacto sobre la morbimortalidad de población como factor de riesgo de ECV, en diferentes grupos de edades y etnias<sup>132</sup>. Por otra parte, la DM tiene un fuerte impacto sobre los recursos financieros disponibles para la asistencia sanitaria de estos pacientes<sup>133-136</sup>, sobre todo en países con economías en desarrollo como Ecuador.

Ecuador, como país con una economía en desarrollo y un incremento de la transición de la vida rural a la urbanización, está expuesto al igual que el resto de los países de

América Latina a los efectos nefastos de la pandemia de la DM y la obesidad. En particular la población de 45-59 años que, muestra los índices más altos de ENT como obesidad, HTA, DM tipo 2, las ECV y accidentes cerebrovasculares, principales causas de muerte a nivel mundial.

#### **2.4 Etiopatogenia y desarrollo evolutivo de la DM 2**

El aumento persistente de la glucosa en sangre acelera la reacción entre azúcares y otras moléculas como las proteínas, los lípidos y ácidos nucleicos, provocando la glicación no enzimática (GNE). Como resultado se forman los productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs), que se entrecruzan irreversiblemente con muchas macromoléculas tales como el colágeno, presente en el subendotelio vascular.

Algunos AGEs están claramente relacionados con el control de la glucemia, mientras que también se modifican con la edad. Existen evidencias que demuestran que altos niveles de los AGEs se correlacionan con la incidencia de retinopatía, nefropatía y limitación de la movilidad articular. De ahí que se les relaciones tanto con la inducción como progresión de las complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes. La las glicosilación de proteínas está implicada en la incidencia de cataratas, HTA, reducción de la contractilidad del miocardio y enfermedad renal en los diabéticos<sup>137</sup>.

Los mecanismos etiopatogénicos de la DM tipo 2 giran en torno a la combinación de una disfunción de las células beta del páncreas y una resistencia a la insulina (RI). Este defecto de acción de la hormona en los tejidos periféricos y el hígado se traduce en un estado de hiperinsulinismo compensador en las primeras etapas de la enfermedad, pero que con los años va deteriorando la reserva pancreática. Como consecuencia de esta hiperglucemia crónica, junto con la acumulación de ácidos grasos libres, se establece un ambiente «tóxico» para la célula beta<sup>138</sup>.

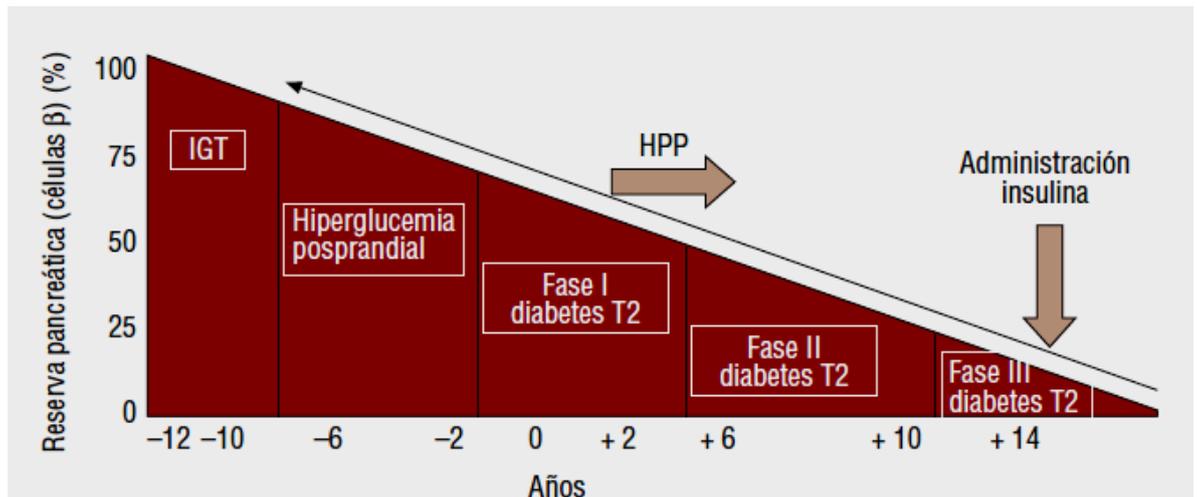


Fig. 1 Pérdida de la población de células $\beta$ , por mecanismos de apoptosis y/o citotóxicos (necrosis) se suele iniciar alrededor de los 10 años de evolución con DM tipo 2.

Fuente: Calderón M. Rev Esp Cardiol Supl. 2007; 7:3H-11H<sup>138</sup>

La resistencia a la acción de la insulina por el hígado y el tejido muscular y el fracaso de las células  $\beta$  constituye el eje central del origen de la DM tipo 2. En una versión actualizada de la etiopatogenia de la DM tipo 2, De Fronzo en el 2009, identificó ocho de los mecanismos que condicionan el estado de hiperglicemia, a los que denominó “el octeto del mal agüero”:

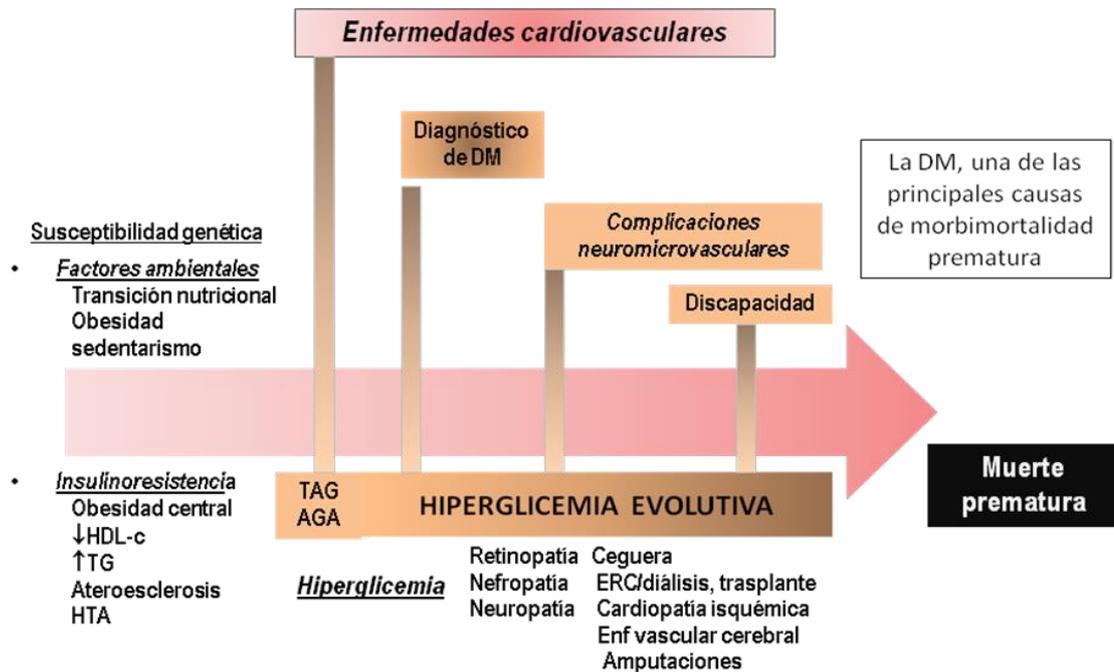
1. Disminución del efecto de incretinas (regulan vaciamiento intestinal y niveles de insulina postprandial)\*
2. Incremento de la lipólisis (en el tejido adiposo incrementa los AGL en sangre).
3. Incremento en la reabsorción tubular de glucosa en el riñón.
4. Disminución de la captación de glucosa por el músculo, el tejido de mayor demanda de glucosa en personas no diabéticas.
5. Disfunción en los neurotransmisores cerebrales.
6. Incremento de la gluconeogénesis por el hígado.
7. Incremento en la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas.
8. Disminución paulatina en la secreción de insulina por el páncreas.

\*Eje entero-insular del sistema neuroendocrino que responde a las señales originadas en las células neuroendocrinas especializadas del intestino, cuyo blanco de acción son los islotes de Langerhans. La unión entre las hormonas intestinales con los receptores de las células del páncreas endocrino, provoca una serie de cambios significativos tanto en la producción como secreción de la insulina en el estado postprandial hasta en un 30- 60%.

La obesidad intrabdominal, por depósito de grasa en los adipocitos y el desbalance entre la secreción de adipocitocinas antihiper glucemias a favor de las pro glucemias potencian aún más la RI, así como la disminución del efecto incretinas favorece la disfunción de las células- $\beta$ . Además, la predisposición genética en interacción con factores ambientales también interviene sobre el desarrollo de la RI y disfunción de células- $\beta$ , dando lugar al desarrollo de un estado de prediabetes, que con los años de evolución culmina en una franca DM tipo 2<sup>138</sup>.

#### **2.4.1 Desarrollo de microangiopatías y macroangiopatías en DM tipo 2**

Entre los factores que intervienen en la progresión y la manifestación clínica de las complicaciones crónica de la DM tipo 2, se incluyen: factores genéticos y ambientales. La predisposición genética en interacción con los factores ambientales como la transición nutricional contemporánea, la obesidad y el sedentarismo, así como otros factores de riesgo asociados a estilos de vida, como consumo de tabaco. Por otra parte, la resistencia a la insulina, que se instaura en la DM tipo 2, impacta sobre el incremento de la adiposidad visceral asociada a Hipertrigliceridemia, reducción en los niveles de HDL-c, el desarrollo de la inflamación aterosclerótica, que provoca la disfunción endotelial y manifestación clínica de la HTA.



**Fig. 2** Susceptibilidad genética, factores ambientales y resistencia a la insulina, en la manifestación de angiopáticas durante el tiempo de evolución con DM tipo 2.

#### 4.5 Complicaciones angiopáticas de la DM

Los individuos con diabetes tienen mayor riesgo de complicaciones micro (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad arteria coronaria y enfermedad vascular cerebral) y de amputaciones en extremidades inferiores. La evidencia científica sugiere que la enfermedad cardiovascular tiene su origen en edades tempranas de la vida y que el riesgo de enfermedad cardiovascular está determinado por el efecto sinérgico de los factores de riesgo cardiovascular a través del tiempo. La asociación frecuente de la obesidad, sedentarismo, dislipemias y DM aumenta el efecto aterogénico de la HTA.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica, responsable de la mayoría de los eventos coronarios y muertes en el mundo occidental. En 2011 ha quedado patente la relevancia de la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) como los dos principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV) y problema de salud pública de primer orden <sup>140-141</sup>. En España, las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de muerte que

origina una elevada morbimortalidad con importante repercusión socioeconómica<sup>142-143</sup>, como en el resto del mundo.

Si bien la HTA, la dislipidemias y el tabaquismo son tres factores de riesgo modificables fuertemente asociados a enfermedad coronaria<sup>144</sup>. La DM se reconoce como la condición de más alto riesgo para el desarrollo de aterosclerosis de coronarias y, consecuentemente de muerte precoz por ECV<sup>145</sup> aunque, la HTA y la DM se consideran los dos principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de la ECV<sup>146</sup>.

En pacientes diabéticos la Hipertrigliceridemia y bajos niveles de la HDL-c se asocian a la progresión de la aterosclerosis<sup>147</sup>. Por otra parte, la hiperglicemia e hiperlipidemias, que se establecen en la RI, están implicadas en la manifestación clínica de las complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas que causan la morbimortalidad en los diabéticos tipo 2<sup>15-21, 31-32, 36, 43-44, 46, 88, 91, 145-148</sup>.

## **2.5 Complicaciones de la DM tipo 2**

La isquemia cardíaca es una de las manifestaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria de la aterosclerosis y, causa de muerte prematura tanto en mujeres como en hombres diabéticos. Existe un riesgo 2-4 veces mayor de IAM y muerte cardiovascular en los diabéticos, por tanto, la DM es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular y probablemente para la aterosclerosis de coronarias<sup>145-149</sup>. La mujer con DM tipo 2, tiene un peor pronóstico y un riesgo relativo para enfermedad coronaria fatal mayor al 50%, el observado en hombres<sup>149</sup>.

El impacto de las complicaciones microvasculares y macrovasculares en la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida convierten a la DM en uno de los principales problemas sociosanitarios del mundo. Los cambios en hábitos y estilo de vida, con predominio del sedentarismo y elevada ingesta calórica, están modificando la incidencia y prevalencia de la DM, independientemente de la localización geográfica, particularmente de la DM tipo 2 que constituye el 90% de todos los casos de diabetes<sup>1-2, 7-8, 22, 25, 32-34, 68, 148</sup>.

Las complicaciones micro y macrovasculares tienen impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes con DM tipo 2. Las evidencias clínicas corroboran la implicación de la dislipidemia aterogénica en el incremento de la morbimortalidad cardiovascular de la población diabética. Además, la dislipidemia diabética se encuentra implicada en el riesgo de complicaciones microvasculares. Considerados conjuntamente, estos datos respaldan la necesidad de aumentar la percepción de la importancia de la dislipidemia diabética en las complicaciones macro y microangiopáticas<sup>149</sup>.

Llama la atención como la retinopatía diabética, es entre las microangiopatías la de mayor prevalencia. Esta está presente en alrededor del 21% de los diabéticos en el momento del diagnóstico y, es la principal causa de ceguera en el mundo occidental en la población de 20 a 74 años. Le sigue en orden, la nefropatía diabética que afecta alrededor del 18% de los pacientes con diagnóstico de DM, siendo la principal causa de insuficiencia renal terminal; mientras que, la neuropatía diabética afecta alrededor del 12% de los pacientes al momento del diagnóstico, siendo la primera causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores<sup>150-152</sup>.

Tradicionalmente el tratamiento de la diabetes se enfocaba al control de la glucemia para reducir el riesgo de estas complicaciones. No obstante, las evidencias sugieren el control de la PA y niveles de los lípidos séricos<sup>153</sup>. De ahí que la ADA, estableció las metas para el tratamiento del control de glucemia, PA y niveles de lípidos, así como la suspensión del tabaquismo: HbA1c  $\leq$  7%; PA  $\leq$  130/80 mmHg; [TG] en ayunas  $\leq$  150 mg/dL; así como cifras de colesterol en base a la concentración de las lipoproteínas de baja densidad [LDL-c]  $\leq$  100 mg/dL y de alta densidad [HdL-c]  $\geq$  40 mg/dL<sup>136</sup>.

### **2.5.1 Nefropatía diabética**

La nefropatía diabética (ND) se desarrolla tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2, así como en cualquier otro tipo de DM<sup>17</sup>. Es una glomerulonefropatía caracterizada por cambios estructurales y funcionales progresivos: hiperfiltración glomerular, proteinuria, microalbuminuria, insuficiencia renal (IR) e HTA<sup>17, 46</sup>.

En los pacientes con DM tipo 2, la ND presenta una historia natural menos definida, y, es posible que las manifestaciones clínicas más evolucionadas estén presentes desde el diagnóstico de la diabetes<sup>15-15, 50, 53</sup>. En la DM tipo 2, la edad, así como la presencia de otras patologías como la HTA, la dislipidemia y las ECV, modifican la manifestación clínica de la enfermedad.

### 2.5.1.1 Factores de riesgo de la ND

Existen diversos factores de riesgo que influyen sobre el desarrollo y la progresión de la ND en la población diabética. Entre estos se distinguen los que no pueden modificarse y los que pueden ser modificados. No obstante, la prevalencia y relación de estos últimos con otras ENT de alta prevalencia, suelen dificultar la detección temprana del fallo renal.

**Tabla 8. Factores de riesgos para el desarrollo de una Nefropatía Diabética,**

FRNDM 2	Significado para la progresión de la ND	FRNDM2
Fase de ND al diagnosticar DM	Peor pronóstico	HTA <sup>a</sup>
Susceptibilidad genética	Polimorfismo gen ECA	Proteinuria <sup>b</sup>
Etnia	Mayor incidencia en afroamericanos, mejicanos e indios Pima frente a caucásicos*	Glicemia
Sexo	Peor pronóstico e hombres	HbA1c <sup>c</sup>
Edad	Prevalencia en relación con menor masa renal y glomérulos esclerosados asociados a edad	Hiperuricemia <sup>d</sup>
		Nefrotóxicos

\* resulta difícil separar la influencia de factores socioeconómicos y grado de control metabólico.

<sup>a</sup>uno de los principales factores de riesgo modificables para prevenir la ND.

<sup>b</sup> un predictor de progresión a ERC, más potente que la HTA.

<sup>c</sup>elevación de un 1% de HbA1c aumenta en 1,26 el riesgo relativo de ND manifiesta.

<sup>d</sup>Hiperuricemia, dislipidemia, obesidad, anemia y tabaquismo se relacionan con mayor incidencia de enfermedad renal pero no existe una evidencia clara de que su corrección se asocie a un mejor pronóstico de la misma.

<sup>e</sup>Existe una amplia variedad de Fármacos nefrotóxicos.

### 2.5.2 Etiopatogenia de la ND

El conocimiento sobre los factores que determinan el origen y la progresión del daño renal en la ND, se ha incrementado notoria en los últimos años. Existen evidencias de la relación directa e indirecta de la hiperglicemia con el desarrollo de la complicación microangiopática en la ND<sup>12, 14-15, 154</sup>. No obstante, en la génesis y progresión de esta, además de la hiperglicemia, intervienen otros factores metabólicos y hemodinámicos<sup>14, 43, 45, 64</sup>. Aunque, se considera que la hiperglicemia activa los mecanismos hemodinámicos, metabólicos y neuroendocrinos y la interacción recíproca entre estos, además de otros efectos que favorece microangiopatías, en particular la ND.

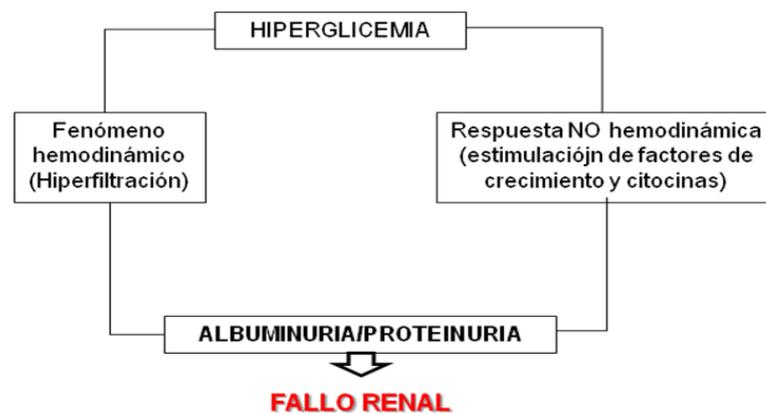


Fig. 3 Representación de la Hiperglicemia como el factor que desencadena los procesos bioquímicos fisiológicos que conducen a fallo renal en los diabéticos.

La hiperglicemia es un estado metabólico que induce condiciones de estrés oxidativo, mediante vías enzimáticas y no enzimáticas. Dentro de estas últimas se encuentran la auto-oxidación de la glucosa, los fenómenos de glicosilación avanzada, la vía de los polioles y, de manera crítica, alteraciones de los procesos redox mitocondriales<sup>38-41,155-157</sup>.

Sugiriendo que, la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs) por mitocondrias tiene una importante contribución en el desarrollo de las complicaciones asociadas a la DM<sup>158</sup>.

Entre las enzimáticas se destaca la NADPH oxidasa, una importante ruta de producción de anión superóxido a nivel celular y vascular en pacientes diabéticos<sup>159</sup>. Todas las

estructuras renales son susceptibles al efecto tóxico de radicales libres (RL) y EROs. En pacientes con ND se ha demostrado una relación directa entre la severidad de la lesión renal y el grado de EO. Por otra parte, los pacientes con un aumento en la excreción urinaria de albumina (EUA) muestran mayores niveles de peroxidación lipídica que sujetos con normo albuminuria<sup>160</sup>.

Estudios histológicos demuestran la presencia de productos de glicooxidación y lipo-oxidación en la matriz mesangial y en las lesiones nodulares glomerulares de pacientes diabéticos. Por otra parte, está bien documentado, que el uso de bloqueadores del SRA, así como el empleo de estatinas modulan el EO. Estudios clínicos de pacientes con ERC y proteinuria, tratados con bloqueadores de receptores AT1 de la angiotensina II e IECA, se encontraron descensos de la peroxidación lipídica y de la oxidación de la albumina urinaria<sup>161</sup>.

### 2.5.2.1 El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) y ND

Existen evidencia sólida del papel crítico que tiene el sistema renina angiotensina-aldosterona en el desarrollo y progresión de la ND. La inhibición, en diferentes niveles de este sistema es una de las estrategias terapéuticas más importantes en pacientes diabéticos con ND y, continúa siendo un área de investigación biomédica de gran interés.

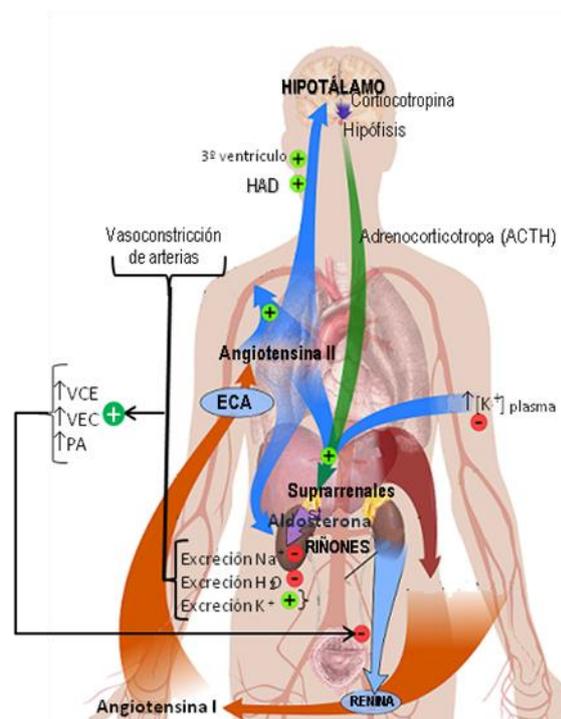


Fig. 4 Representación del sistema que regula la actividad cardiorrenal , mediante el manejo del equilibrio hemodinámico del organismo.

En la integración funcional del corazón y los riñones, en el mantenimiento del equilibrio hemodinámico y perfusión de órganos, participan el sistema nervioso autónomo (SNA), el SRAA y péptidos atrial natriuréticos, entre otros. Estos agentes tienen los receptores en el corazón, los riñones, y la vasculatura que afectan estado de volumen, tono vascular, la frecuencia cardíaca e inotrópica. Las alteraciones de la función de uno de estos órganos, provoca la liberación de una cascada de mediadores que afectan el funcionamiento del otro, provocando la manifestación clínica del síndrome cardiorrenal<sup>155-60</sup>.

Particularmente, el SRAA está implicado en la generación y mantenimiento del daño vascular y renal en pacientes con DM. La unión de angiotensina II (Ag II) con receptores AT1, mediada por la actividad aldosterona, promueve la activación de vasoconstricción, aumenta la reabsorción tubular de Na<sup>+</sup> y establece las condiciones de EO, a la vez que, estimula la secreción cardiovascular y renal de varias tipo de citocinas fibrogenicas e inflamatorias, entre otras sustancias. Por tanto, el SRAA juega un rol fundamental en los mecanismos que intervienen en el daño renal y vascular<sup>162-163</sup>.

La síntesis y activación de los diferentes componentes del SRA se inicia con producción de la renina en las células yuxttaglomerulares (vía clásica), esta proteasa actúa sobre el angiotensinógeno generando angiotensina I (Ag I), de bajo efecto sobre la PA. La Ag I se convierte a Ag II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-1) que se secreta por los pulmones.

La AII actúa en el corazón y los riñones uniéndose a una proteína G que se encuentra en los receptores tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2). La activación del receptor AT1 desencadena los efectos deletéreos de la AII: incrementa la vasoconstricción y la hipertrofia vascular y cardiaca, además de promover procesos inflamatorios, proliferativo y fibróticos. La, Ag II favorece la producción adrenal de aldosterona, reconocida recientemente como mediador en el daño renal y cardiaco<sup>45, 164-167</sup>. Ag II, influye sobre la disfunción endotelial pues, provoca el aumento el tamaño y rigidez de células endoteliales, lo que favorece la perdida de proteínas a través de las uniones intercelulares.

Durante la instauración de un daño renal se producen alteraciones del SRA circulante y tisular renal en los pacientes con DM que provocan incremento en los niveles circulantes de Ag II, reconocida como un potente vasoconstrictor.

- Disminución de la actividad renina plasmática (ARP)
- ↑ de los valores de prorenina
- ↑ respuesta del flujo plasmático renal (FPR) a IECA y antagonistas de Ag II (IECA/ARA II)
- ↓ supresión de renina tras ARA II
- ↑ ECA y quinasa en el riñón
- ↓ ECA II renal
- Secreción de prorenina-renina por conducto colector
- Aumento de receptores AT1 en podocitos
- Aumento de receptores prorenina-renina

Existe una forma de ECA-2 que al actuar sobre la Ag I la convierte en una forma inactiva y por acción de la ECA-1 se convierte en Ag de acción vasodilatadora y antiproliferativa, sobre todo en las condiciones de mayor actividad del SRA (restricción de Na<sup>+</sup>). La ECA-2 está presente en el tejido renal humano, pero no se conoce con exactitud su distribución tisular en las situaciones de daño renal, aunque en los estudios de las biopsias renales de pacientes con diferentes tipos de enfermedad renal se observó la expresión de ECA-2 en endotelio de capilares glomerulares y peritubulares, además se comprobó que inhibidores de la ECA (IECA) no modificaba esta expresión<sup>168-169</sup>.

Prácticamente el 100% de los pacientes ND, en cualquiera de las fases, es hipertenso. En todo paciente diabético con HTA, la estrategia terapéutica antihipertensiva está presidida por el bloqueo del SRAA, independientemente del grado de afectación renal. Tanto los IECA como los ARA-II han demostrado prevenir la aparición de microalbuminuria y conseguir que disminuya la excreción de albúmina urinaria (EUA)<sup>169-170</sup>. No obstante, resulta imprescindible un óptimo control de la glucemia para lograr regular la PA.

Por otra parte, el hecho que solamente un porcentaje de diabéticos desarrollen la ND y, que a pesar de ser sometidos a la misma estrategia terapéutica, solo algunos responden

al tratamiento; mientras que otros permanecen estables o progresan hacia la ERCT, sugiere que existen factores genéticos relacionados con el desarrollo y progresión de la ND y la respuesta al tratamiento. Actualmente existen diversos estudios clínicos y proyectos de base genética en el contexto de la enfermedad renal en general y de la ND en particular<sup>171</sup>.

## **2.6 Marcadores bioquímicos de ND en diabéticos tipo 2**

La hiperglucemia crónica y con la participación de la angiotensina II y otras moléculas inflamatorias, así como la acumulación de productos de glicación avanzada, se producen las lesiones renales en los pacientes diabéticos. Estas se pueden dividir en tres grupos:

1. El engrosamiento de la membrana basal.
2. La expansión del mesangio.
3. Cambios fibróticos en arteriolas.

La manifestación clínica más temprana que evidencia una nefropatía, es la aparición de albúmina en orina, por encima del valor de referencia (>30 mg/g) para individuos supuestamente sanos. La albuminuria o microalbuminuria ( $\mu$ -Alb) en pacientes con DM, indica un fallo renal y, de no intervenir se progresa hacia ND, siendo la manifestación más significativa la excreción de albúmina  $\geq 300$  mg/g. La  $\mu$ -Alb valor diagnóstico en la ND tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2<sup>172-173</sup>.

Aunque la HbA1c carece de valor diagnóstico en la ND, constituye un buen predictor de la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a DM. Por lo que, especialmente en los pacientes con ERCT en diálisis, la dosificación de HbA1c informa valores que no reflejarían su condición metabólica previa real. Los niveles de HbA1c son considerados actualmente el mejor indicador del grado de control glicémico de pacientes con DM tipo 1 y con DM tipo 2<sup>173</sup>.

### 2.6.1 Valor semiológico de la microalbuminuria en el diagnóstico de ND

La excreción de valores de albúmina  $> 300$  mg/día ( $200$   $\mu$ g/min en orina minutada o un índice de albúmina-creatinina (ACR)  $>300$  mg/g) se considera proteinuria franca. La definición de  $\mu$ -Alb utiliza el parámetro cuantitativo ( $> 30$  mg/g). Sin embargo, en los estudios recientes se plantea que la  $\mu$ -Alb debe considerarse como una variable continua, que aumenta el riesgo cardiovascular, desde valores de excreción tan bajos como  $8-10$  mg/día. La presencia de niveles de proteínas en orina, incluso en niveles relativamente bajos, es el hallazgo clínico más temprano de enfermedad renal y constituye un marcador de riesgo de disfunción vascular generalizada y predictor independiente de alto riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes e HTA, así como en la población general<sup>175-179</sup>.

Un resultado importante, en los estudios clínicos-epidemiológicos de prevalencia sobre la ND en pacientes con DM tipo 2, es que alrededor del 7% de estos presentaban  $\mu$ -Alb en el momento del diagnóstico. De hecho la  $\mu$ -Alb, definida como el rango de excreción de albúmina de  $30$  a  $300$  mg/g o de  $20$  a  $200$   $\mu$ g/min constituye el signo más temprano de nefropatía. La  $\mu$ -Alb se corresponde con el estadio reversible de nefropatía. No obstante, sin tratamiento, entre el 20% a 40% progresa a ND y, a los 20 años de evolución con DM, un 20% desarrollará la ERT<sup>177-180</sup>.

Llama la atención como esta cifra aumenta hasta en un 18% en los primeros 5 años, tras el diagnóstico de DM tipo 2, y alrededor del 25% a los 10 años de este. Esto se debe a la presencia de una DM no tratada durante un promedio de 10 años antes del diagnóstico y/o porque la  $\mu$ -Alb es un marcador de riesgo cardiovascular que se asocia otras patologías (obesidad, HTA sistémica, insuficiencia cardiaca) independiente de la ND<sup>174-180</sup>, y un predictor de mortalidad cardiovascular<sup>172, 178-179; 181-185</sup>.

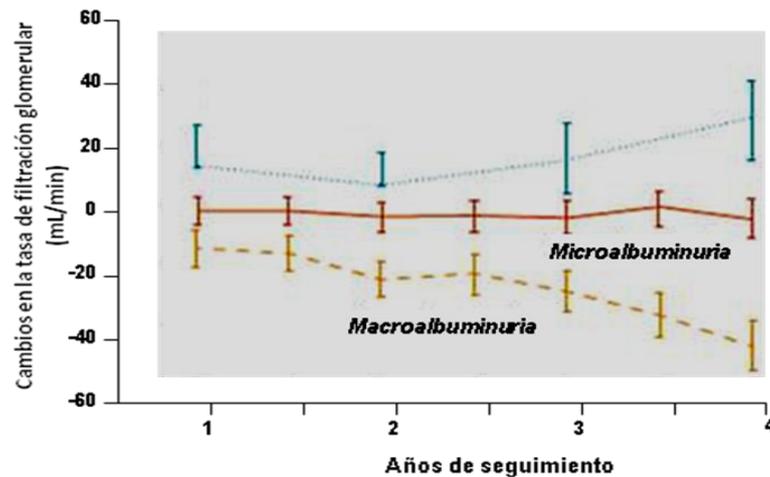


Fig. 5 Progresión de la insuficiencia renal según el grado de albuminuria (tomado de Nelson y col. N. Engl. J. Med. 1996; 335:1636-42)<sup>186</sup>

En la fase inicial de la ND, las intervenciones agresivas dirigidas a reducir la  $\mu$ -Alb, mediante el control estricto de la glucemia y de la HTA con IECAs, mejora el pronóstico de estos pacientes. Precisamente, la necesidad del monitoreo anuales de  $\mu$ -Alb en los pacientes diabéticos se basa en estos datos. No obstante, a pesar de contar con los medios e infraestructura para acometer esta atención de salud a la población con DM, la ND sigue representando la principal causa de ERCT <sup>45, 47, 63,187</sup>.

## 2.7 Epidemiología de la ND

La ND tiene un gran impacto sobre la salud y la economía de la población mundial pues es, la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC). Más del 80% de los diabéticos en programa de diálisis tiene DM tipo 2. En países desarrollados, la mayor parte de los pacientes con ND mueren de complicaciones cardiovasculares o infecciosas, antes de llegar a la ERC, debido en parte a la presencia y gravedad de la ND que empeora el pronóstico global.

La ERC afecta a un porcentaje significativo de la población debido a que las principales causas se registran entidades patológicas de alta prevalencia como HTA, DM, obesidad, dislipidemia y, otros específicos de enfermedad renal). En Particular la DM tipo 2 se encuentra en ascenso, condicionada por la prevalencia de la obesidad. Por tanto, resulta necesario acometer acciones que promuevan estilos de vida saludables y el control de

personas con factores de riesgo, como la detección precoz de enfermedad renal en pacientes con DM<sup>188-191</sup>.

La diabetes constituye la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal tanto en EE UU como en Europa. Aunque la nefropatía se desarrolla con mayor frecuencia en la DM tipo 1, dado que la prevalencia de la DM tipo 2 es 10 a 15 veces superior, el 60-90% de los pacientes diabéticos que inician programas de diálisis sufren diabetes tipo 2, siendo, por tanto, la de mayor impacto en la prevalencia de la ERCT y, consecuentemente del SCR<sup>48-49</sup>.

El aumento de la prevalencia de pacientes con ERC, la ha convertido en un problema de Salud Pública mundial, no sólo por el requerimiento de tratamiento sustitutivo renal, sino porque el desarrollo de ECV constituye la primera causa de muerte en estos paciente. En España, la ND es la primera causa de ERCT y de tratamiento sustitutorio con diálisis. El Informe de los Registros Autonómicos de Enfermos Renales correspondiente al año 2010 registró un incremento en el porcentaje de nuevos casos en TRS debido a ND. En México, afecta al 40% de los diabéticos, siendo una de las complicaciones más severas debido a la morbimortalidad e incremento del riesgo de muerte cardiovascular, con una expectativa de vida a los 5 años menor del 50%<sup>54, 192-195</sup>.

Según datos de la Federación Renal del Ecuador (FRE), cada año la ERC en Ecuador se incrementa en mil personas, 3 personas mueren diariamente en espera de la donación de un órgano, de estas, anualmente 1 700 debido a algún tipo de ERC y, al menos 500 de son candidatos a potenciales a trasplante renal<sup>196</sup>. Sólo el 35% de los pacientes con enfermedad renal recibe atención médica y alrededor de 1000 están incluidos en el programa del Ministerio de Salud Pública de Ecuador, tanto en los hospitales de especialidades como en diferentes unidades de diálisis<sup>197</sup>.

Teniendo en cuenta que la población diabética de 45-65 años de edad tiene mayor riesgo de desarrollar una ERCT, los resultados que se obtengan en la detección precoz de fallo, renal en los pacientes diabéticos incluidos en este anteproyecto de investigación, podrán contribuir a prever una ERC y, por tanto a mejorar la calidad de vida de estos pacientes,

así como de la atención que se les brinda en el Policlínico Santa Anta Rita de Guayaquil.

Entre las vías que se utilizan para diagnosticar una ND y en particular su evolución hacia una ERC, se distingue la excreción de albúmina y creatinina en orina, particularmente en orina de la primera hora de la mañana. A partir de estos valores se determina el cociente de excreción entre la albúmina y la creatinina (Alb/creatinina en orina ó ACR) <sup>199</sup>. No obstante la guía de KDIGO 2009, mantiene como método para determinar el riesgo de mortalidad cardiovascular y progresión de la ERC, los niveles de filtración glomerular (FG) respecto al estadio de  $\mu$ -Alb, según los niveles de concentración (mg/g) <sup>200</sup>. Este se aplica por diferentes grupos de investigación<sup>200-204</sup>.

Tabla 9 Riesgo relativo según la relación de excreción de albúmina/creatinina y la tasa de filtración glomerular en las diferentes etapas de la ERC

				Albuminuria Estadios, descripción e intervalo (mg/g)				
				A1		A2		A3
				Óptimo y alto-normal		Alto		Muy alto y nefrótico
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
FG Estadios, (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	G1	Alto y óptimo	>105					
			90-104					
	G2	Leve	75-89					
			60-74					
	G3a	Leve-moderado	45-59					
	G3b	Moderado-Grave	30-44					
	G4	Grave	15-29					
G5	Fallo renal	<15						

Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal. El color verde corresponde a riesgo menor (categoría bajo riesgo, si no hay lesión renal no se puede catalogar como ERC). Color amarillo para riesgo moderadamente aumentado, naranja alto riesgo, y rojo oscuro riesgo muy alto. Las unidades de albuminuria en la gráfica se expresan en mg/g y son aproximadamente 10 veces los valores expresados en mg/mmol: A1= A/CR <3mg/mmol indicador de ausencia de fallo renal, A2=A/CR 3-30 mg/mmol (nivel alto indica alteración de la función renal y A3= A/CR ≥30 mg/mmol (muy alto, sugiere ERC).

## 2.8 Definición de términos y palabras claves:

TÉRMINO	SIGNIFICADO
AA	Arteria Aferente
AC	Accidente cerebral
AEED	Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes
ACE	Colegio Americano de Endocrinología
AcMc	Anticuerpo monoclonal
AcPc	Anticuerpo Policlonal
ACR	Cociente albúmina/creatinina en orina
ADA	Asociación Americana de Diabetes
Adiponectina	Hormonas secretadas por el tejido adiposo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AE	Arteria Eferente
GNE	GNE glicación no enzimática (GNE)
AGES	AGES productos finales de la glicosilación avanzada
AGA	Glucemia alterada en ayunas
AL	América Latina
ALAD	Asociación Latinoamericana de Diabetes
AP-1	Factor de transcripción heterodimérico (Fosc y c-Jun)
APF	Antecedentes Patológicos Familiares
APP	Antecedentes Patológicos Personales
ATP III-NCEP	Adult Treatment Panel III
CAD	Enfermedad ó Síndrome Coronario Agudo
CARI	Caring for Australasian with Renal Impairment180
CR	Creatinina
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
CDE	Depuración o aclaramiento de creatinina
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DEV	Disfunción del endotelio vascular
DM	Diabetes mellitus
Dislipidemia	Alteraciones de los niveles de lípidos en sangre
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DTG	Disminución de Tolerancia a la Glucosa
ENT	Enfermedades no transmisibles
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EEUU	Estados Unidos
EG	Esclerosis Glomerular
ELISA	Inmunoenzimático, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EO	Estrés Oxidativo

EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERCT	Enfermedad Renal Crónica Terminal
EROs	Especies Reactivas de Oxígeno
EUA	Excreción Urinaria de Albúmina
EVC	Enfermedad Vascul ar cerebral
EVPO	Enfermedad Vascul ar Periférica Obstructiva
FAO	Food and Agriculture Organization
FED	Federación Ecuatoriana de Diabetes
FG	Filtrado Glomerular
FID	Federación Internacional de Diabetes
FPCQLC	Programa de Control Externo de la Calidad
FR	Factor de riesgo
FRCV	Factor de Riesgo Cardiovascular
FRDM	Factores de Riesgo de Diabetes Mellitus
FSR	Flujo Sanguíneo renal
GA	Glomerulonefritis aguda
GB	Glucosa Basal
GPx	Glutación peroxidasa
GTPasa	Proteína GTP asa
HAD	Hormona antidiurética
HbA1c	Hemoglobina glicosiladas
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HNF-1 $\alpha$	Hepatocito nuclear factor 1-alfa en la mutación MODY tipo 3
HNF- $\beta$	Hepatocito nuclear factor 1-alfa en la mutación MODY tipo 5
Hiperuricemia	Altas concentraciones de ácido úrico en sangre
HIV	Virus de Inmunodeficiencia Humana
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrógeno
HO•	Radical hidroxilo
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HTA	Hipertensión Arterial
HVI	Hipertrofia del Ventrículo izquierdo
IAM	Infarto Agudo del Miocardio
IC	Isquemia Cardíaca
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
Idiopática	Origen desconocido
IFCC	Federación Internacional de Química Clínica
IFG	Índice de Filtración Glomerular
IGT	Intolerancia a Glucosa oral ó IOG
II	Infiltración Intersticial
IL-6	Citocina inflamatoria
IL-1 $\beta$	Citocina inflamatoria

IMC	Índice de Masa Corporal
INEC	Instituto Nacional Ecuatoriano
IPE	IPE Instituciones Públicas del Ecuador
IPFI	Insulin promoter factor-1 en MODY 4
IR	Insuficiencia Renal
IRS-1	Substrato 1 receptor de insulina
IVP	Insuficiencia Vascular Periférica
JNK	Cinasas que fosforilan a proteína c-Jun en Ser-63 y Ser-73
K/DOQ	National Kidney Foundation
KDIGO	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
LA	Latinoamérica
LC-IDMS	Espectrometría de masas por dilución isotópica
LCMS/MS	Cromatografía líquida en tándem
LDL-c	Lipoproteínas de baja densidad
LIR	Límite inferior de referencia
Lp	Lipoproteína
LSR.	Límite Superior de Referencia
MAPk	Proteína cinasa activada por mitógenos
Malb+	Macroalbuminuria
MBG	Membrana Basal Glomerular
MCP-1	Proteína-1 quimioatrayente de monocitos
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MERENA	Estudio Morbimortalidad ERC estadios 3-4
MODY.	Maturite Onset Diabetes of the young
MSPE	Ministerio de Salud Pública de Ecuador
NAD(P)H+H+	Nicotina adenina dinucleótido fosfato reducido
ND	Nefropatía Diabética
NFκB	NFκB factor transcripcional nucleolar kappa B
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NICE	Caring for Australasian with Renal Impairment
NKF	National Kidney Foundation
O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	(ERO) Anion superóxido-
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
P/C	Cociente de la relación Proteína/creatinina en orina
PA	Presión Arterial
Papiro Ebers	Tratados de Medicina del antiguo Egipto año 1500 a.n.e.
PFGA ó PGAs	Productos Finales de Glicosilación de Avanzada
PI	Fosfoinositol
PI3	2º mensajero intracelular fosfoinositol-3-fosfato
PIG	Presión Intraglomerular
PI3K	Proteínas cinasa fosfoinositol 3- fosfato

PKC	Proteína cinasa C
Proteinuria	Presencia de proteínas en orina
PNs	Péptidos Natriuréticos
PTGO	Prueba de Tolerancia a Glucosa Oral
RD	Retinopatía Diabética
RDP	Retinopatía Diabética Proliferativa
RE	Retículo endoplasmático
RI	Resistencia a la Insulina
RIA	Radioinmunoensayo
RL	Radical libre
RPT	Resistencia Periférica Total
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SCR	Síndrome Cardiorrenal
SENC	Sociedad Española Medicina de Familia y Comunitaria
SEQC	Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular
SNA	Sistema nervioso autónomo
SM	Síndrome Metabólico
SN	Síndrome Nefrótico
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SOD	Enzima superóxido dismutasa
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
STAT	STAT
TG	Triglicéridos
TGF- $\beta$	Factor transformante del crecimiento beta
TIC	Técnicas de información y comunicación
TN	Transición nutricional
TNF- $\alpha$	Interferon alfa
TRS	Terapia Renal Sustitutiva
U	Urea
UCP2	Proteína desacopladora 2
UK	United Kingdom
UKRA.	United Kingdom Renal Association
VEGF	Factor de crecimiento del epitelio vascular
VM	Volumen min
VR	Valor de Referencia

### **3.- MATERIALES Y MÉTODOS**

Previo al inicio del estudio, se realizaron las entrevistas individuales con los pacientes diabéticos de la consulta externa del Policlínico Santa Rita de Guayaquil para explicarles los objetivos de la investigación y solicitarles su participación voluntaria para registrar los datos generales y de interés clínico de cada uno.

#### **3.1 MATERIALES.**

Tubos de vidrio

Jeringuillas

Alcohol

Algodón

Guantes

Mascarillas

Pipeta automática de punto variable de 100 a 1000  $\mu\text{L}$ .

Pipeta automática, punto fijo de 10 y de 50  $\mu\text{L}$ .

Puntas descartables para pipetas automatizadas: amarillas y azules.

Probetas de 100 mL y de 50 mL

Centrífuga

Refrigeradora

Horno para secar material.

Espectrofotómetro

#### **3.1.1 LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN.**

Las determinaciones de las variables antropométricas y analíticas, incluidas en el estudio, se realizaron en el Laboratorio Clínico del Policlínico Santa Rita de la ciudad de Guayaquil, que dispone de la infraestructura y equipos con la tecnología necesaria para la parte analítica

### **3.1.2 PERÍODO DE INVESTIGACIÓN.**

El trabajo de investigación se realizó de abril del 2013 a septiembre del 2013.

### **3.1.3 RECURSOS EMPLEADOS.**

#### **3.1.3.1 Talento Humano.**

La investigadora

Tutor.

#### **3.1.3.2 Recursos Físicos.**

Microscopio.

Instrumental de vidriería

Computadora.

Impresora.

Hojas de papel bond A4

Laboratorio.

Reactivos

Bolígrafos

Planilla de Encuesta (soporte duro)

### **3.1.4 UNIVERSO**

El universo de estudio estará constituido por todos los pacientes adultos de 30 a 50 años, con diagnóstico de DM de 1 a 10 años de evolución, que asisten a la consulta externa del Policlínico Santa Rita de la ciudad de Guayaquil.

### **3.1.5 MUESTRA**

La muestra se conformará con los pacientes diabéticos adultos de ambos sexos que den su consentimiento para participar en el estudio (Anexo I), según los criterios de inclusión y exclusión establecidos. El diseño de esta investigación cumple con los requerimientos bioéticos que se establecieron en la Declaración de Helsinki para estudios en humanos<sup>205</sup>.

#### **3.1.5.1 Criterios de inclusión**

Consentimiento para participar voluntariamente (Anexo I)

Diagnóstico confirmado de DM tipo 2 de 1 a 10 años de evolución

Pacientes de ambos sexos en edades comprendidas entre 30-50 años

### 3.1.5.2 Criterios de exclusión

Con diagnóstico de nefropatía diabética

Diagnóstico de DM tipo 2 de >10 años de evolución

Otros tipos de DM

Diagnóstico de cardiopatía

### 3.1.5.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Variables biológicas:

APF (Fuente: Planilla de datos generales, ANEXO II)

Para la interpretación estadística de los resultados categorizar las variables cualitativas asignándole un número arábigo para distinguirlas entre sí (ej. 1-HTA, 2-DM, ETC)

APP (Fuente: Planilla de datos generales, ANEXO II)

IMC= peso kg/m<sup>2</sup>, para clasificar a los pacientes según las categorías de la OMS

Perímetro abdominal en cm, VR recomendados para América central y suramericana:

PC= 90 cm Hombres (H) y 80 cm mujer (M)

Presión arterial, VR recomendados por APT III y la FID: PAS ( $\geq 130$  mm/Hg y/o  $\geq 85$  mm/Hg).

Complicaciones asociadas a DM: las que se detecten en los pacientes

Variables socioeconómicas (Fuente: Planilla de datos generales, ANEXO II)

Antecedentes patológicos personales (APP)

Nivel de escolaridad. 1-primario, 2- medio secundario, 3 técnico medio, 4 superior

Ocupación de interés: 1-ama de casa, 2-profesiones asociadas a sedentarismo o 3-estrés,

Estilos de vida 1-activos. Practica ejercicios como mínimo 30 min 2-3 veces a la semana

Hábitos tóxicos. 1-Tabaco, 2-Alcohol, 3-Café y 4-automedicación de: esteroides o antidepresivos.

Variables analíticas (en sangre, suero y/u orina. Estas deben correlacionarse entre sí y con las variables cualitativas, mediante pruebas estadísticas para establecer las posibles relaciones de asociación)

Hemoglobina glicosiladas (HbA1c) en sangre total. VR recomendado por la ADA<sup>cita</sup>, 6,5-7,0%

Niveles de concentración de glucosa en suero

VR:  $\leq 100$  mg/dL

Creatinina en suero, VR (M): 0,5-0,9 mg/dL

(H): 0,6-1,2 mg/dL  
Creatinina en orina, VR (M): < 100 mg/día  
(H): <50 mg/día  
Urea, VR en suero: 7-20 mg/dL  
Ácido úrico en suero, VR: ≤2,0 mg/dL  
μ-Albúminuria (μ-Alb) VR: 30-300 mg/mL<sup>K/DOQI(2012)</sup>, .giuia NICE  
Relación semicuantitativa de Alb-Creatinina urinaria (ACU):<sup>montañez y col 2011</sup> .  
A/CR ≥30 mg/mL (indicador de ER).

## 3.2 MÉTODOS

### 3.2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Se realizó un estudio transversal analítico y descriptivo en una muestra de pacientes adultos con diagnóstico de DM tipo 2 de 1-10 años de evolución, que asisten a la consulta externa del Policlínico Santa Rita de la ciudad de Guayaquil. Durante la etapa de abril del 2013 a septiembre del 2013. Para lo cual, previo el consentimiento de los participantes, se revisaron las fichas clínicas de cada uno y se les entrevistó individualmente. Además se les midió la PA, el peso corporal, la talla, el perímetro abdominal y la determinación cuantitativa de cada una de las variables analíticas, incluidas en el estudio, en la sangre, el suero y la primera orina de la mañana procedente de cada uno de los pacientes.

### 3.2.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

A cada paciente se le explicó el objetivo del estudio, solicitándole el consentimiento para participar en él. Después se entregó la planilla para la recolección de los datos primarios (Anexo II). En la planilla, se registraron los datos generales de cada paciente: edad, sexo, estado civil, grado de escolaridad, ocupación, estilos de vida (sedentarismo y hábitos tóxicos), antecedentes patológicos familiares (APF) y los personales (APP), tiempo de evolución con DM tipo 2, tipo y tipo de control del estado metabólico que realiza, así como la frecuencia con que realizan este.

Para determinar el IMC, el perímetro abdominal y la presión arterial (PA), a cada paciente se le tomó el peso, la talla, se les midió la circunferencia de la cintura y de la cadena, además de las cifras de PA.

A cada uno de los pacientes encuestados se les extrajo 10 mL de sangre total, en ayunas por venopunción. En la que se realizaron las determinaciones de los niveles de concentración en suero de glucosa (Glu), urea (U), ácido úrico, creatinina (CR) y en sangre total de hemoglobina glicosiladas (HbA1c); mientras que, para la determinación de la microalbuminuria, se determinó los niveles de albúmina excretada a orina, estos se dividieron entre los valores de creatinuria de 24 h (ACU). La orina se colectó en frascos estériles.

### 3.2.2.1 Técnicas y Procedimientos para toma de Muestra

Se medirá el peso corporal (kg) y talla (m<sup>2</sup>) para calcular el IMC de cada paciente, según la fórmula:  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$  que permitirá clasificarlos de acuerdo al grado de obesidad, según los criterios de la OMS<sup>207</sup> y el perímetro abdominal en cm, a partir de las medidas de circunferencia de la cintura (CC) e índice cintura-talla (ICT).

A partir de especímenes de sangre u orina, se determinaron los niveles los analitos previa elección del método requerido y los valores de referencia (VR) (tabla 10)

**Tabla10 Técnicas empleadas para determinación de variables analíticas**

Variable	Fuente	Método	Equipo	VR
Glucemia	suero	Glucosa-oxidasas	Espectrofotómetro	≥100 mg/dL
HbA1c	sangre			6,5 -7,0%
Urea	suero			
Ac. úrico	suero			≥ 2,0 mg/dL
Creatinina	suero			
Creatinina 24 h	orina			14-26 mg/mL (H) 11-20 mg/mL (M)
Albúmina	orina			≥ 25 mg/dL

### 3.3 Procesamiento estadístico de los datos

Los resultados se procesaron por el Software IBM SPSS Statistics 21<sup>208</sup>. Para la caracterización de la muestra de pacientes según las variables incluidas en el estudio, se utilizó la Estadística Descriptiva. Para el análisis de distribución aleatoria y de normalidad de las variables se empleó la Estadística inferencial 1: Prueba de las Rachas y la Prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis del nivel de significación de la asociación entre variables, se empleó: la Estadística Inferencial.

Para las correlaciones entre variables cuantitativas continuas y cualitativas: sexo, APF y APP, se utilizó la Prueba de Independencia Chi cuadrado para Tablas de Contingencia, que permitió calcular los coeficientes de contingencia de Pearson para precisar si existía dependencia significativa entre variables.

Para la correlación entre pares de variables, se empleará la Estadística Inferencial 3 ( $\mu$ -Alb), 4 (glicemia) y 5 (HbA1c): Coeficiente de correlación de Spearman (Rho Spearman) y Prueba de Independencia por Chi cuadrado). Las inferencias estadísticas realizadas a partir de los resultados de las pruebas se efectuarán para un nivel de significación del 5 %, es decir, un 95% de confianza.

## 4.- RESULTADOS

### 4.1 Frecuencia de distribución de pacientes por años de edad y género

La muestra de pacientes comprendió 64 pacientes con una edad promedio de 45 años, con una desviación típica  $\pm 6$  años. Sin embargo, existe predominio de pacientes con edades próximas a 50 años, lo cual guarda cierta correspondencia con el valor de la mediana de 48 años. Como la distribución de la variable edad no resulta estadísticamente normal, se utilizará la mediana en los análisis de correlación respecto a las otras variables estudiadas

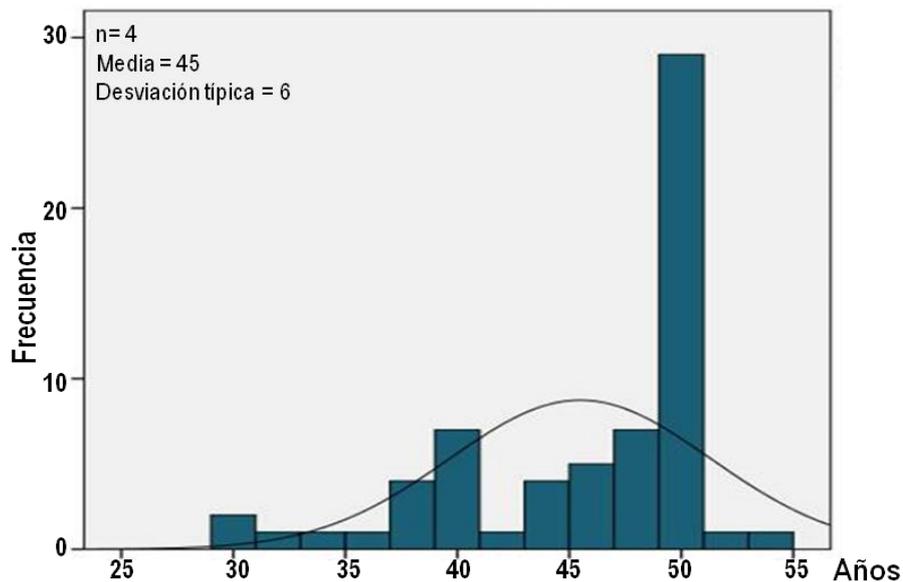


Fig. 6 Histograma de la frecuencia de distribución de pacientes por años de edad.

Por otra parte en la distribución de pacientes por género, se observó un franco predominio del femenino, representado por 47 (73%) mujeres.

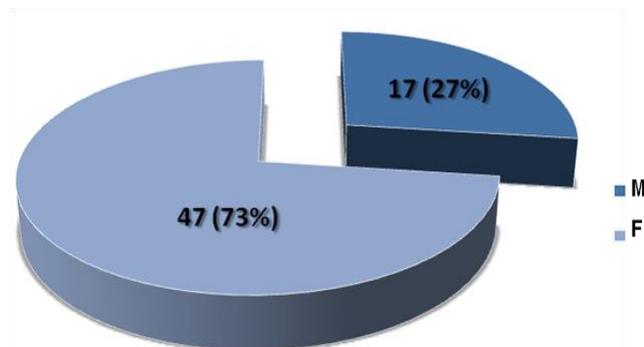


Fig. 7 Distribución de pacientes con DM tipo 2 por género.

## 4.2 Caracterización socioeconómica de la muestra de pacientes

### 4.2.1 Nivel de Escolaridad

La fig. 8, muestra la distribución de pacientes según el nivel de escolaridad alcanzado. Como se puede apreciar existe un predominio de pacientes con nivel de primaria, 45 (70%) contaban con nivel escolar de primaria, 15 (23%) se secundaria; mientras que solo 3 (5%) alcanzaron un nivel medio-superior.

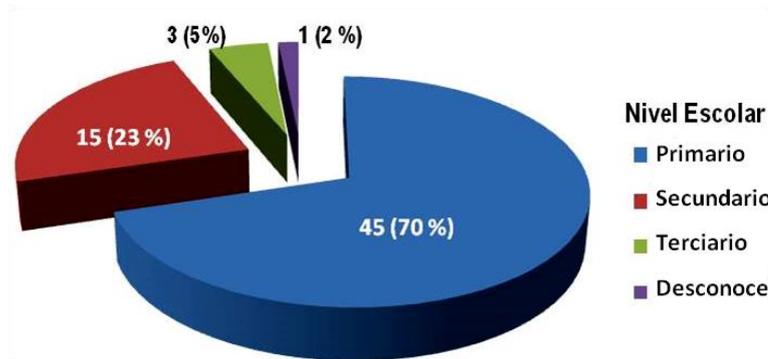


Fig. 8 Distribución de pacientes según nivel de escolaridad vencido

### 2.2.2 Ocupación laboral

La fig. 9 presenta la distribución de pacientes según ocupación laboral. 38 (59%) de las mujeres se dedican a tareas domésticas, 22 (34%) en su hogar, 11 (17%) como empleadas domésticas y 5 (8%) cocineras. Del resto, 9 (14%) son obreros: 5 (55%) en albañilería, 4 guardia de seguridad, 4 jardineros y los 3 restantes se dedican a otras ocupaciones.

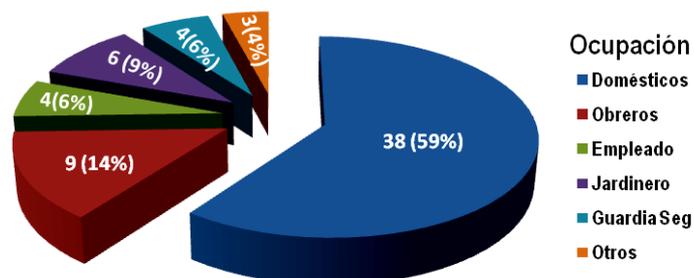


Fig. 9 Distribución de los pacientes según la labor que realizan

### 4.2.3 Distribución de pacientes según hábitos y estilos de vida

#### 4.2.1 Hábitos tóxicos

La fig. 10 muestra el porcentaje de distribución de pacientes con hábitos tóxicos. Como se puede apreciar, 19 (30%) son fumadores y 45 (73%) consumen café.

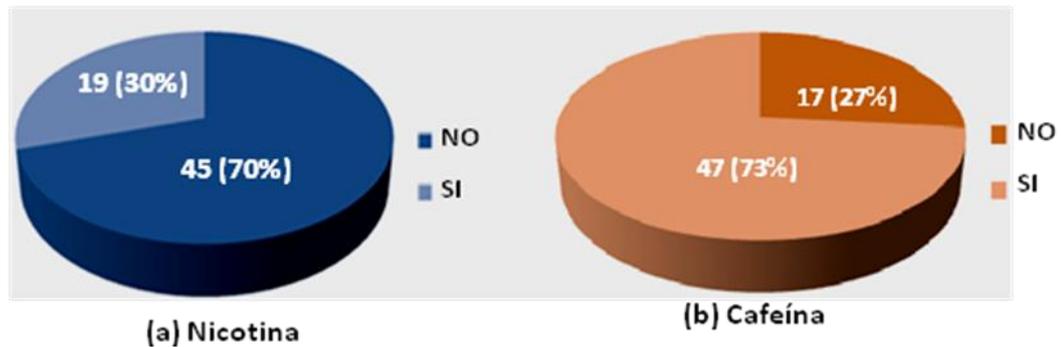


Fig. 10 Distribución de pacientes de hábitos tóxicos.

En cuanto al consumo de alcohol en la muestra de estudio, se encontró que 31 (48%) de los pacientes consumen alcohol, de estos 3 (5%) declararon que no consumen en exceso. Además 7 (11%) declararon que dejaron de consumirlo hace alrededor de 2 años (fig.11)

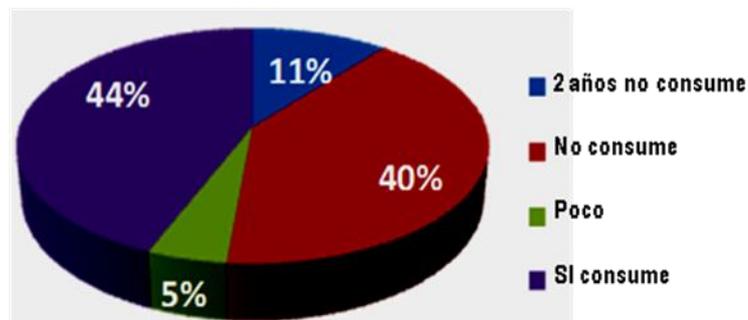


Fig. 11 Distribución de los pacientes con hábitos etílicos

#### 4.2.4 Estilos de vida no saludables

En la muestra de estudio se encontró una alta prevalencia de estilos de vida sedentarios, 42 (65,6%) pacientes no realizan ningún tipo de actividad física y, 3 (5%) solo en ocasiones, lo cual equivale a 45 (70%) pacientes con estilos de vida sedentarios (fig. 12).

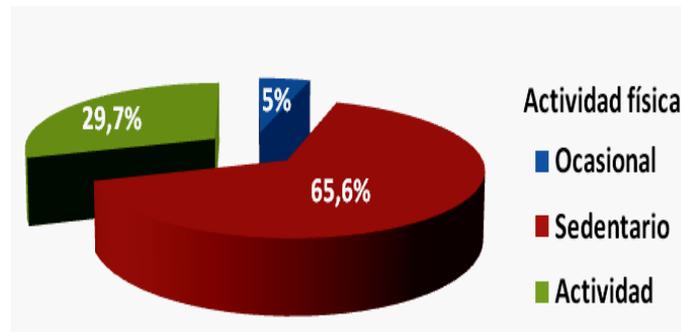


Fig. 12 Distribución de pacientes según estilos de vida

### 4.3 Caracterización de las muestra de pacientes con antecedentes patológicos

#### 4.3.1 Antecedentes Patológicos Familiares (APF)

La fig. 13, muestra la carga familiar, solo 17 (27 %) pacientes se registró ausencia de APF o desconocimiento sobre la existencia de estos. Como se puede observar, en 23 (36%) pacientes habían APF de DM, en 18 (28%) de Hipertensión renal (HTR), en 18 (28%) de enfermedades cardiovasculares (ECV) y en 5 (8%) de insuficiencia renal.

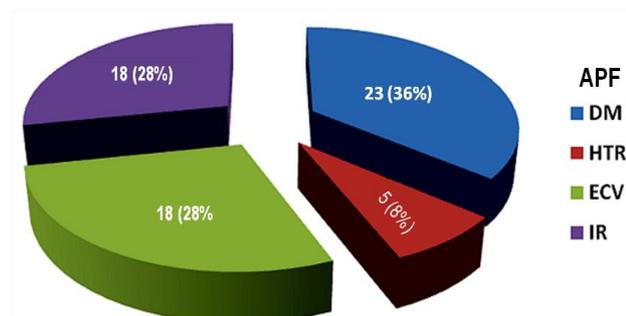


Fig. 13 Distribución del porcentaje de APF en la muestra de estudio

La fig. 14 presenta la frecuencia de distribución de pacientes según la cantidad de APF. Como se puede apreciar, una buena proporción de estos tiene más de un APF: 17 (27%) presentaron la combinación de dos: en 9 de DM e HTR; en 4 IR y ECV y en 4 DM y ECV y en 1, la combinación de tres: DM e IR y ECV y 30 (47%) con solo un APF (fig. 14).

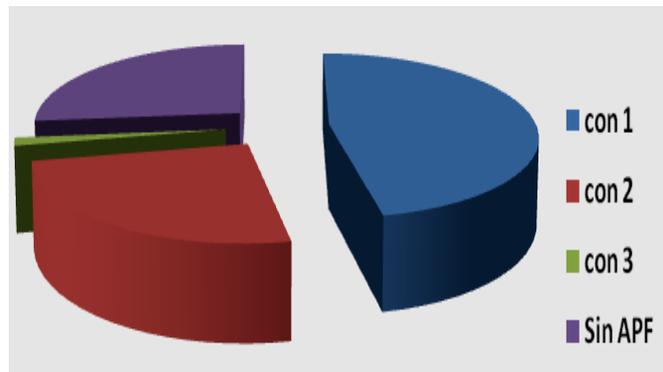


Fig. 14 Distribución de pacientes según la cantidad o ausencia de APF que presentan

#### 4.3.3 Pacientes con APP o comorbilidades

Puesto que el estudio comprende una muestra de pacientes con DM y tipo 2, los otros APP que presentan pueden ser considerados como comorbilidades pues afectan la calidad de vida de los pacientes. Entre los pacientes objeto de estudio, las comorbilidades de mayor prevalencia fueron: alergia en 16 (25%); HTA en 15 (23,4%) y SM en 13 (20,3%).

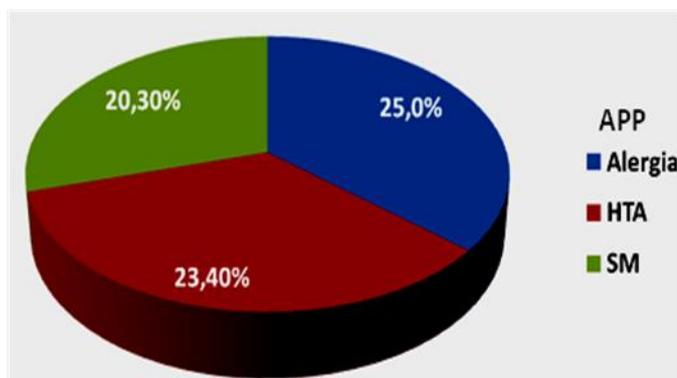


Fig. 15 Distribución del porcentaje de pacientes diabéticos con comorbilidades

#### 4.2. 5 Caracterización de los pacientes según marcadores antropométricos

En la fig. se representa la distribución de pacientes con valores de IMC compatibles con las categorías de sobrepeso u obesidad de la OMS y, de CC e ICT que sugieren la presencia de obesidad abdominal a nivel de la muestra de estudio. De acuerdo a los valores del cálculo del IMC, en la muestra de estudio, 31 (48%) de los pacientes clasificaron en la categoría de sobrepeso, obesidad grado I y grado II respectivamente. Además, en 38 (59%) casos las medidas de la CC y, en 31 (48%) el ICT estaban por encima de los VR, lo cual confirma la presencia de obesidad abdominal en estos.

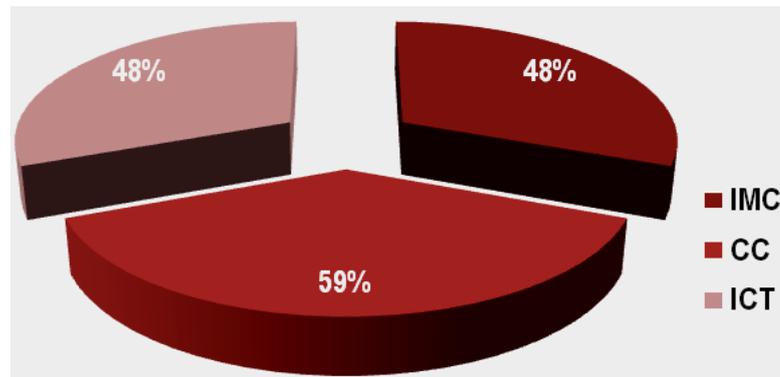


Fig. 16 Frecuencia de distribución de los pacientes con valores indicadores de obesidad.

Al realizar el análisis del comportamiento de los indicadores de obesidad por grupo etario, encontramos que en el grupo de 30-45 años, 11 (50%) pacientes presentaban valores altos de IMC, CC e ICT indicadores de obesidad y, en particular de la obesidad abdominal. Resultados similares se observaron en el grupo de 46-50 años, 20 (48%) casos presentaron valores altos de IMC, el 28% clasificó con pre-obesidad y un 17% en las categorías d obesidad de grado I o grado II.

Por otra parte, 27 (64%) pacientes presentaron valores de CC por encima de los de corte, los que guardaron cierta correspondencia con los valores de ICT en 22 (52%) de los casos, indicando un franco predominio del tipo de obesidad abdominal en la muestra de estudio (tabla 11 y fig. 17).

Tabla 11 Distribución de pacientes con valores altos de indicadores de obesidad.

Marcador Edad	IMC		CC		ICT	
	n	%	n	%	n	%
30-45 años (n=22)	11	50	11	50	11	50
46-50 años (n=42)	20	48	27	64	22	52
Total (n=64)	31	48	38	59	31	48

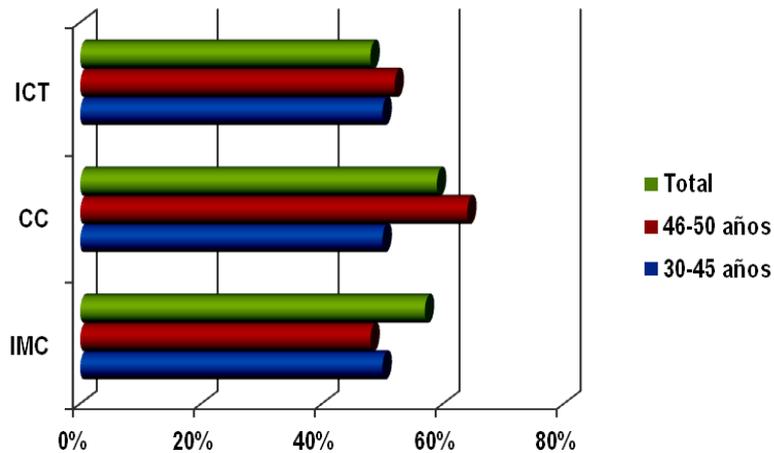


Fig. 17 Frecuencia de distribución de indicadores de aumento de adiposidad corporal.

#### 4.4 Distribución de las variables analíticas en la muestra de pacientes

En la tabla se presenta el resultado del análisis exploratorio de distribución de variables las variables analíticas en la muestra de pacientes. En los resultados de la Prueba de las Rachas indican confirman que las variables: creatinina en orina de 24 h, creatinina y ácido úrico en suero no se distribuyen aleatoriamente ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, en los resultados de la Prueba de Kolmogorov-Smirnov confirman que excepto la variable creatinina en suero, el resto de los analitos no se distribuyen normalmente ( $p < 0,05$ ).

Tabla 12 Distribución de las variables analítica en la muestra de pacientes con DM tipo 2

Análisis Exploratorio		Glucosa (mg/dL)	Urea (mg/dL)	Cre (mg/dL)	HbA1c (%)	$\mu$ -Alb (mg/L)	Cre 24h (mg/kg/L)	Úrato (mg/dL)
N		64	64	64	64	64	64	64
Prueba de rachas	Z	,000	-,389	-3,776	-,756	,000	-3,271	-2,268
	Sig. asintót	1,000	,697	,000	,450	1,000	,001	,023
Prueba de Kolmogorov-Smirnov	Z	<b>1,996</b>	<b>1,684</b>	<b>1,300</b>	<b>1,293</b>	<b>1,865</b>	<b>2,417</b>	<b>3,140</b>
	Sig. asintót.	<b>,001</b>	<b>,007</b>	<b>,068</b>	<b>,071</b>	<b>,002</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>

#### 4.4.1 Correlaciones entre las variables estudiadas

##### 4.4.1.1 Correlación entre las variables analíticas

Por el análisis de correlación estadística entre las variables analíticas, se utilizó el Coeficiente de Correlación de Spearman, técnica utilizada para las variables continuas cuya distribución se desconoce. Para el análisis de las correlaciones se tomaron como variables principales la excreción de albúmina (microalbuminuria) y creatinina en orina de 24 h, aunque se incluyen todas las correlaciones. En la tabla se presentan los resultados del análisis de las correlaciones entre los valores de las variables analíticas, en la muestra de los 64 pacientes con DM, mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Como se muestra en la tabla 13, existe correlación muy significativa (99% de confianza) de la excreción de Alb respecto a los niveles de Cre en orina de 24h y *versus* la HbA1c en sangre y, significativa (95 % de confianza) respecto a los niveles de concentración de urea en suero. Resultado similar se observó para la variables Cre de 24 h la cual mostró una correlación muy significativa (99% confianza) respecto a la HbA1c y significativa (95% confianza) versus glucemia. Además, en la tabla se observa una correlación significativa entre la glucemia *vs* la HbA1c y de la urea *vs* los niveles de Cre en suero.

Tabla 13. Correlaciones variables analíticas, por la prueba de Correlación de Spearman

Correlaciones: Rho Spearman		[Cre 24h] mg/kg/L	[Glu] mg/dL	[Urea] mg/dL	[Cre] mg/d L	[HbA1c] %	[Uratos ] mg/dL
[μ- Alb] mg/L	Coef. correl.	0,437**	0,241	0,312*	0,179	0,421**	0,59
	Sig. Bilater.	0,000	0,55	0,012	0,157	0,001	0,642
[Cre] mg/kg/ dL/d	Coef. correl.		0,258*	0,66	- 0,129	0,409**	0,245
	Sig. Bilater.		0,40	0,604	0,311	0,001	0,51
[Glu] mg/dL	Coef.corre l.			0,101	0,158	0,567**	0,007
	Sig. Bilater			0,428	0,214	0,000	0,954
[Urea]	Coef.corre				0,85*	0,36	-0,48

mg/dL	l.						
	Sig. Bilateral				0,023	0,777	0,708
[Cre] mg/dL	Coef.corre l.					0,169	0,001
	Sig. Bilateral					0,183	0,991
[Uratos] mg/dL	Coef.corre l.						0,10
	Sig. Bilateral						0,940
** El nivel de correlación significativa al 0,01 (bilateral).							
* El nivel de correlación significativa al 0,05 (bilateral)							

#### 4.4.2 Correlación de variables analíticas vs variables somatométricas y psicosociales

En el análisis estadístico de la asociación entre las variables analíticas y las biopsicosociales, se utilizó la Prueba de Independencia por Chi Cuadrado para tablas de contingencia. Para lo cual las variables analíticas fueron primeramente categorizadas de acuerdo a los VR. En esta parte solo se muestran los resultados de correlaciones significativas ( $p < 0,05$ )

Al categorizar las variables analíticas se encontró que todos los pacientes presentaban valores de riesgo para  $\mu$ -Alb y creatinina en orina de 24 h, comportándose como variables constante, por lo que no se puede utilizar la Prueba de independencia.

##### 4.4.2.1 Correlación de variables analíticas *versus* somatométricas

En la tabla 14, se muestra el análisis de correlaciones de los niveles de Crea sérica *versus* la clasificación de pacientes en las categorías de obesidad, establecidas por la OMS. Como se puede apreciar existe una asociación significativa ( $p < 0,05$ ) aunque no intensa, entre ambas variables. Llama la atención como en la categoría de normopeso se registran el mayor número de pacientes con valores de riesgo para la [Cre] sérica.

Tabla 14. Relación de Asociación de la [Cre] *versus* Clasificación de pacientes por grado de obesidad, según los valores de IMC

TABLA DE CONTINGENCIA							
RECuento							
VR [Cre] mg/dL	Clasificación según valores del IMC						
	Valor	Normal	Sobrepeso	Obeso	Obeso I	Obeso II	Total
	Recomendado	15	0	14	3	4	36
	Riesgo	20	1	4	0	3	28
Total	35	1	18	3	7	64	
Prueba de Chi cuadrado							
Chi cuadrado Pearson		Valor	gl	Sig. bilater			
		9,562*	4	0,048			

#### 4.4.2.1.1 Correlación de HbA1c *versus* valores de IMC de los pacientes

En la tabla 15, se presentan los resultados de la prueba de Chi cuadrado para tablas de contingencia de las correlaciones de los niveles de HbA1c *versus* los valores registrados de la variable IMC en la muestra de estudio. En esta se observa una relación de asociación entre los valores de riesgo de HbA1c ( $\geq 7,0\%$ ) en los pacientes con IMC clasificados en las categorías de normopeso y obeso.

Tabla 15. Resultados de la correlación de los niveles de HbA1c *versus* la variable IMC

TABLA DE CONTINGENCIA							
RECuento							
HbA1c 6,5-7%	Valor	Clasificación según valores del IMC					
		Normal	Sobrepeso	Obeso	Obeso I	Obeso II	Total
	Recomendado	3	1	0	0	1	5
	Riesgo	32	9	18	3	6	59
Total	35	1	18	3	7	64	
Prueba de Chi cuadrado							
Chi cuadrado Pearson		Valor	gl	Sig. bilater			
		9,562*	4	0,048			

#### 4.4.2.1.2 Correlación de los niveles de HbA1c versus PA

En la tabla 16, se muestran los resultados de la correlación de los niveles de HbA1c versus la variable de PA a nivel de la muestra de pacientes. Como se puede apreciar existe una correlación de asociación significativa ( $p= 0,002$ ) entre los valores de riesgo de HbA1c y valores altos de PA

Tabla 16. Correlación de los niveles de la HbA1c versus la variable PA

TABLA DE CONTINGENCIA					
RECuento					
Variable analítica	VALOR	Hipertensión arterial			Total
			NO	SI	
HbA1c VR 6,5-7,0%	Recomendado	1	3	1	5
	De Riesgo	0	45	14	59
Total		1	48	15	64
Prueba de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)		
Chi-cuadrado Pearson	11,990 <sup>a</sup>	2	,002		

#### 4.4.2.1.3 Correlación de la glucemia versus PA

La tabla 17, presenta el análisis de correlación de la variable glucemia versus la variable somatométrica PA, de la prueba de Chi cuadrado para tablas de contingencia utilizada. En ella se muestra una asociación significativa ( $p<0,05$ ) entre ambas variables

Tabla 17. Resultado de la correlación de la variable niveles de glucemia versus PA

TABLA DE CONTINGENCIA				
RECuento				
		Clasificación de acuerdo a PA		Total
		V Riesgo $\geq$ 130/80)	V Recomendado	
Glucosa VR $\geq$ 100 mg/dL	V. Recomendado	0	15	15
	V. Riesgo	14	35	49
Total		14	50	64
Prueba de chi-cuadrado				
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson	5,486 <sup>a</sup>	1	,019	

#### 4.4.3 Correlación estadística de variables analíticas *versus* patológicas.

En la tabla 18 se muestran los resultados del análisis de correlación de la variable niveles de glucemia *versus* antecedentes de intervenciones quirúrgicas de pacientes de la muestra de estudio. Como se puede observar existe una asociación significativa ( $p < 0,05$ ), aunque no muy fuerte entre ambas variables

Tabla Correlación de los niveles de glicemia *versus* intervenciones quirúrgicas

Tabla de contingencia				
Recuento				
Valor		Antecedentes Quirug.		Total
		NO	SI	
Glu VR: $\geq 100$ mg/dL	Recomendado	10	5	15
	Riesgo	44	5	49
Total		54	10	64
Prueba de chi-cuadrado				
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado Pearson	4,660 <sup>a</sup>	1	,031	

Por otra parte en el análisis de correlación de niveles séricos de urea *versus* alergias indica una relación de asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre ambas variables (tabla 19).

Tabla 19. Correlación de asociación entre la variables urea en suero *versus* alergia

TABLA DE CONTINGENCIA					
RECUENTO					
		Alergia			Total
		NO	NS	SI	
Urea VR en suero: 7-20 mg/dL	Valor Recomendado	0	0	3	3
	Valor de Riesgo	46	2	13	61
Total		46	2	16	64
Prueba de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica		
Chi-cuadrado de Pearson	9,443a	2	,009		

La tabla 20, muestra el resultado del análisis de correlación de la variables niveles de HbA1c *versus* alergia. Como se puede apreciar, existe una relación de asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre ambas variables.

Tabla 20. Correlación de niveles de HbA1c versus la variables patológica alergia

TABLA DE CONTINGENCIA					
RECuento					
		Alergia			Total
		NO	NS	SI	
HbA1c VR 6,5-7,0%	Valor Recomendado	2	1	2	5
	Valor de Riesgo	44	1	14	59
Total		46	2	16	64
Prueba de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)		
Chi-cuadrado de Pearson	6,197 <sup>a</sup>	2	,045		

#### 4.4 Valor semiológico de la variable ACU como indicador de ND

##### 4.3.1 Asociación de la variable ACU *versus* las variables analíticas.

Para el análisis estadístico de las posibles relaciones de asociación entre el indicador de la presencia de  $\mu$ -Alb, mediante el cálculo del cociente Alb/Cre en orina, se utilizó la prueba de Coeficiente de Spearman, cuyo valor significativo ( $p < 0,05$ ) indica la existencia de algún tipo de asociación entre los pares de variables analizadas. Un valor cercano a  $\pm 1$  del coeficiente significa que la asociación es intensa y el signo indica si la correlación entre las dos variables es directa o inversa.

En la tabla 21 y la fig. 18 se presentan los resultados de las correlaciones de la variable ACU *versus* variables analíticas de terminados por la prueba de Coeficiente de Spearman. Como se puede observar, la variable ACU o  $\mu$ -albuminuria, se correlaciona positiva muy significativa con la excreción de albúmina ( $p = 0,000$ ) y significativa ( $p < 0,05$ ) con niveles de la [Cre] y la [Urea] en suero. Lo cual significa que en la medida que aumenta la  $\mu$ -Alb también aumentarán los valores de estas variables.

Tabla 21 Correlaciones de  $\mu$ -Alb *versus* variables analítica por la prueba de Coeficiente de Correlación de Spearman

Analitos Estadística		Orina mg/dL		Concentración en Suero (mg/dL)			Plasma %	
		[Alb]	[Cre 24h]	[Glu]	[Urea]	[Cre]	[Uratos]	[HbA1c]
Rho de Spearman	C	,607	-,337	,183	,294	,333	-,060	,213
	A	,000	,006	,148	,018	,007	,636	,091
	U	64	64	64	64	64	64	64

Por otra parte, se encontró correlación muy significativa negativa de la  $\mu$ -Alb *versus* la creatinuria de 24h, significa que existe una relación inversamente proporcional entre el incremento de la  $\mu$ -Alb disminuyen los de creatinina en orina, indicador de fallo a nivel de la filtración glomerular. El cociente ACU mostró una asociación significativa ( $p < 0,01$  ó  $p < 0,05$ ) con los marcadores séricos de función renal y, no significativa ( $p > 0,05$ ) respecto a las variables glucemia, HbA1c (marcadores del estado metabólico) y ácido úrico (predictor de riesgo para ECV, en particular IAM).

#### 4.3.2. Asociación entre ACU *versus* variables antropométricas

La tabla 22, muestra el resultado del análisis de correlaciones de ACU *versus* variables antropométricas de obesidad. En ella, se puede apreciar que existe asociación significativa ( $p = 0,033$ ) entre ACU y CC y, aunque no resulta significativa ( $p = 0,053$ ) existe cierto nivel de correlación entre ACU y CCT. Por el contrario no se encontró asociación significativa ( $p = 0,393$ ) *versus* el IMC. Por lo que, se puede afirmar con un 95% de confianza que existe relaciones de asociación la  $\mu$ -Alb y la presencia de obesidad abdominal en los pacientes estudiados. No debemos olvidar que, ambas variables son predictores de ECV

Tabla 22 Relaciones de asociación entre ACU e indicadores de obesidad

Correlaciones de Spearman		CC	CC/T	IMC
Rho de Spearman	Cociente Alb/Creat	,267	,243	,109
		,033	,053	,393
		64	64	64

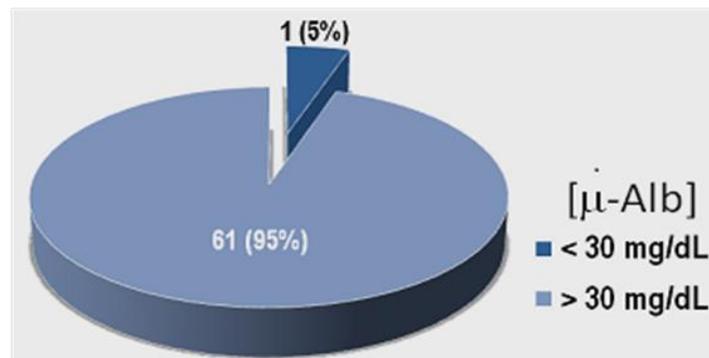
#### 4.3.2.1 Cociente Alb/creatinina como marcador idóneo de daño renal

En el análisis estadístico descriptivo de la distribución de los valores del cociente albúmina -creatinina en orina de 24 h, en la muestra de estudio, el valor de la media fue de 72,82, que se corresponde con una mediana de 65,28 y una desviación típica de 33,72. Además el rango fue de 172,23 con un valor mínimo de 6,35 y un máximo de 178,57.

Tabla 23 Frecuencia de distribución de pacientes con presencia o ausencia de  $\mu$ -Alb.

		ACU			
		Frecuencia	%	% válido	% acumulado
Válidos	<30 mg (normal)	3	4,7	4,7	4,7
	30-299 $\mu$ Alb	61	95,3	95,3	100,0
	Total	64	100,0	100,0	

Como se puede apreciar en la tabla 23, en 61 (95%) se encontraron valores del cociente Alb/Cre en orina de 24 h indicativos de  $\mu$ -Alb. Por otra parte, al evaluar el porcentaje de acumulado, prácticamente se puede considerar que el 100% presenta  $\mu$ -Alb.

Fig. 18 Frecuencia de distribución de los pacientes estudiados, según niveles de  $\mu$ -Alb.

El promedio del cociente ACR en la muestra de pacientes fue  $72,8 \pm 33,7$ . El elevado valor relativo de desviación estándar respecto a la media, junto al amplio rango de valores (172,2), está condicionado por la diferencia entre los valores extremos de los

coeficientes calculados, lo cual indican una gran dispersión en los valores. Por lo que, se utilizó el valor de la mediana (65,3) como medida de tendencia central de la presencia de  $\mu$ -Alb, la cual reforzó el análisis porcentual, que confirmó la presencia de  $\mu$ -Alb en el 95% de los pacientes de la muestra estudiada.

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 Factores biopsicosociales de riesgo en los pacientes con DM tipo 2

Llama la atención que países con economías en desarrollo, como los latinoamericanos, presentan índices altos de prevalencia de DM y, por extensión de complicaciones crónicas asociadas<sup>5-10</sup>. Poblaciones latinoamericanas urbanas tienen tasas de sobrepeso, obesidad y DM 2 dos veces mayores que las rurales<sup>2, 4,32-33, 106-109, 112-113</sup>, siendo este uno de los factores de mayor influencia, sobre el incremento de comorbilidad en los diabéticos.

En Ecuador, solo en el 2010 se registraron 92 629 nuevos casos de DM 2<sup>131</sup>, lo cual puede atribuirse a la rápida urbanización experimentada en los últimos años. Llama la atención como la población de 45-59 años, socialmente activa, presenta los índices más altos de obesidad, HTA, DM tipo2, ECV y AVC, principales causas de muerte<sup>cita</sup>. En la muestra de estudio, 43 (67%) tenían entre 45-50 años de edad, en el que predominaron los pacientes con alrededor de 50 años.

En el 2011, la FID informó que la DM fue la causa del fallecimiento de 4,6 millones de personas entre 20-79 años de edad, cifra que representa alrededor del 8,2% de todas las causas de mortalidad en este grupo de edad, a la vez, que equivale a una muerte por cada siete segundos<sup>28</sup>. Llama la atención que un 48% de los fallecimientos se produjeron en personas con menos de 60 años, por lo que la DM se considere una de las principales causas de muerte prematura<sup>101</sup>.

Por otra parte, existen suficientes evidencias que la relación de la urbanización con el fenómeno de transición nutricional y estilos de vida no saludables, como el sedentarismo<sup>110-111, 128-1321</sup>, contribuyen al desarrollo de las alteraciones metabólicas que subyacen en el estado diabético. Por otra parte, la exposición permanente a estos factores favorece el desarrollo y manifestación clínica de complicaciones crónicas asociadas como la ND, una de las más frecuentes, tempranas y, a la vez, asintomática en los estadios iniciales.

El predominio del género femenino en la muestra de estudio y, en particular con un nivel escolar de primaria, posiblemente condicionó la ocupación laboral de quehaceres

en el hogar y de servicios domésticos, así como otras de remuneración baja. Llama la atención, los estilos de vida de tabaquismo, consumo de alcohol y sedentarismo en los pacientes, factores que contribuyen al deterioro del estado de salud del diabético.

El perfil de riesgo para el desarrollo de una ND, de los pacientes de la muestra de estudio, resultó elevado. En estos, además de los factores medioambientales a que están expuestos, se encontró una carga familiar de DM, HTR, ECV e IR que incrementa el riesgo para ND. Adicionalmente los APP o comorbilidades, en particular HTA y SM presentes en algunos pacientes, afectan la calidad de vida del diabético, a la vez, que son importantes factores de riesgo para ND, además, la HTA y el tabaquismo son factores de riesgo fuertemente asociados a la enfermedad aterosclerótica de coronaria<sup>144</sup>.

OMS, en la actualidad existe la tendencia al incremento de la prevalencia de la DM tipo 2, la hipertensión arterial (HTA) y el sobrepeso y la obesidad intrabdominal en la población adulta de 20 o más años de edad<sup>21, 95, 99, 104</sup>. Estos son los principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y de diversos tipos de cáncer<sup>104</sup>, además de las dislipidemias, hiperhomocisteinemia y los inadecuados estilos de vida y alimentación de la sociedad contemporánea<sup>104-108</sup>.

En los pacientes con DM tipo 2, la ND presenta una historia natural menos definida, y, es posible que las manifestaciones clínicas más evolucionadas estén presentes desde el diagnóstico de la diabetes<sup>15-15, 50, 53</sup>. En la DM tipo 2, la edad, así como la presencia de otras patologías como la HTA, la dislipidemia y las ECV, modifican la manifestación clínica de la enfermedad.

En los pacientes con DM tipo 2, la ND presenta una historia natural menos definida, y, es posible que las manifestaciones clínicas más evolucionadas estén presentes desde el diagnóstico de la diabetes<sup>15-15, 50, 53</sup>. En la DM tipo 2, la edad, así como la presencia de otras patologías como la HTA, la dislipidemia y las ECV, modifican la manifestación clínica de la enfermedad. OMS, la IFD y la ALAD, entre otros, opinan que independiente de la herencia familiar, los factores de mayor riesgo para la DM 2 y las complicaciones crónicas asociadas son los hábitos y estilos de vida de la sociedad contemporánea<sup>21-25</sup>.

## 5.2 Riesgo de la presencia de obesidad en los pacientes

La DM2, junto al sobrepeso y la obesidad, se incluye entre las enfermedades crónicas no transmisibles de mayor impacto sobre la economía y la salud pública. Lo cual, no solo se atribuye a la alta prevalencia de estas, sino a las complicaciones crónicas asociadas que, incrementan el índice de morbilidad en la población diabética<sup>11, 21, 24, 28, 96-99,10</sup>. Esta es de mayor incidencia sobre el incremento de morbilidad y de atención sanitaria en la población diabética<sup>3-6, 133-136</sup>.

OMS, en la actualidad existe la tendencia al incremento de la prevalencia de la DM tipo 2, la hipertensión arterial (HTA) y el sobrepeso y la obesidad intrabdominal en la población adulta de 20 o más años de edad<sup>21, 95, 99, 104</sup>. Estos son los principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y de diversos tipos de cáncer<sup>104</sup>, además de las dislipidemias, hiperhomocisteinemia y los inadecuados estilos de vida y alimentación de la sociedad contemporánea<sup>104-108</sup>.

En el estudio realizado, se encontró que la mayoría de los pacientes clasificaron en las categorías de sobrepeso y obesidad grado I o grado II según el IMC. Además, se encontró una aparente relación entre IMC altos con los valores de la CC y el ICT que confirman la presencia de obesidad abdominal como el de distribución de la adiposidad en los pacientes con sobrepeso u obesos. Al analizar los resultados de la determinación de de ICM, CC e ICT entre los dos grupos etarios, encontramos resultados similares aunque, con un ligero incremento en los valores de CC e ICT en los pacientes con 46-50 años, lo cual sugiere mayor riesgo para la manifestación de complicaciones asociadas al estado diabético.

## 5.3 Asociación entre variables analíticas y somatométricas

En el análisis de correlaciones estadísticas entre las variables analíticas, mediante el Coeficiente de Correlación de Spearman, se encontró relaciones de asociación muy significativa ( $p \leq 0,001$ ) de los niveles de HbA1c versus, los de glucemia, de  $\mu$ -Alb y de creatinina en orina de 24 h, así como significativo ( $p < 0,05$ ) entre la glucemia y creatinina de 24 h y urea versus creatinina en suero; mientras que en la comparación de  $\mu$ Alb versus Creatinina 24 h, Urea y HbA1c, resultó muy significativa ( $p \leq 0,001$ ).

En conjunto los resultados de correlación entre las variables analíticas y, en particular las relaciones de asociación entre los niveles de HbA1c, reconocido marcador del estado de compensación metabólica del diabético, constituye una evidencia de los efectos de la hiperglicemia crónica sobre la función renal. La falta de control de la hiperglucemia, promueve alteraciones en la vasculatura que irriga a los tejidos y órganos, provocando la manifiesta clínica de fallos estructurales y funcionales. Lo cual explica porque la DM es la primera causa de ceguera, de insuficiencia renal, de amputaciones, de eventos y accidentes cardiovasculares, cerebrales y vasculares periféricos obstructivos en los adultos<sup>11-20</sup>.

Existen evidencias de la relación directa e indirecta de la hiperglicemia con el desarrollo de las complicaciones microangiopáticas en la ND<sup>12, 14-15, 154</sup> aunque, en la etiopatogenia y la progresión de esta, además de la hiperglicemia, intervienen otros factores metabólicos y hemodinámicos<sup>14, 43, 45, 64</sup>. No obstante, la hiperglucemia promueve diferentes mecanismos hemodinámicos, metabólicos y neuroendocrinos y la interacción entre estos además, de otros efectos que favorecen las microangiopatías, en particular la que subyace en la ND.

Desde el punto de vista analítico, la determinación de una glucemia basal, no suele ser un indicador fiable del estado de compensación metabólica del diabético. Por el contrario, la determinación de los niveles de HbA1c tiene un valor muy significativo como indicador del estado de compensación metabólica, adherencia y eficacia del tratamiento prescrito al paciente diabético. Lo cual explica porque la ADA estableció como metas para el control de la glucemia, la PA, los niveles de lípidos y la suspensión del tabaquismo: una HbA1c  $\leq 7\%$  y una PA  $\leq 130/80$  mmHg<sup>136</sup>. No obstante, el criterio de 7% de HbA1C se puede reducir en pacientes con diagnóstico reciente de DM y sin complicaciones conocidas, a la vez, debe ser menos estricto en los pacientes con complicaciones vasculares avanzadas<sup>93</sup>.

Por otra parte, la  $\mu$ -Alb, definida como el rango de excreción de albúmina de 30 a 300 mg/g o de 20 a 200  $\mu$ g/min constituye el signo más temprano de nefropatía La  $\mu$ -Alb se corresponde con el estadio reversible de nefropatía. No obstante, sin tratamiento, entre

el 20% a 40% progresa a ND y, a los 20 años de evolución con DM, un 20% desarrollará la ERT<sup>177-180</sup>.

#### **5.4 Asociación entre variables analíticas y las somatométricas y psicosociales**

En el análisis de la relación entre las variables analíticas versus somatométricas, por la prueba de Chi cuadrado para tablas de contingencia, se encontró asociación significativa ( $p < 0,05$ ) de la [Cre] en suero versus los IMC de pacientes que clasificaron con sobrepeso, obesidad grado I y grado II respectivamente. Igualmente, la relación de la HbA1c versus los IMC de estos pacientes, resultó significativa ( $p < 0,05$ ).

Por otra parte, el hallazgo de la relación significativa ( $p < 0,05$ ) de los niveles de HbA1c versus PA y la correlación significativa ( $p < 0,019$ ) de la glucemia versus la PA, resultados que confirman la fuerte asociación entre hiperglicemia crónica, HTA y la aterosclerosis de coronaria<sup>144</sup>. Lo cual reafirma el criterio de DM e HTA como los principales factores de riesgo de enfermedad aterosclerosis de coronarias (AEC) y, consecuentemente de muerte precoz por ECV<sup>145-146</sup>.

Como era de esperar, la comparación de la glucemia versus antecedentes quirúrgicos fue significativa ( $p = 0,031$ ), debido al efecto de esta sobre los mecanismos de coagulación y de cicatrización. Llama la atención las relaciones significativas ( $p < 0,05$ ) de la HbA1c y la Urea versus los estados de alergia pues no eran esperadas, sin embargo, conociendo que las alergias son enfermedades inmunoinflamatorias, resultaría interesante ampliar la muestra de estudio de los pacientes diabéticos alérgicos.

#### **5.4 Relación del cociente ACU versus variables analíticas**

La  $\mu$ -Alb se define como el rango de excreción de albúmina de 30 a 300 mg/g o de 20 a 200  $\mu$ g/min, siendo un signo temprano de una nefropatía. Aunque la  $\mu$ -Alb se corresponde con la fase reversible de la ND. Sin embargo, la ausencia de tratamiento influye en la progresión de esta hacia un estadio terminal de enfermedad renal (ERT)<sup>177-180</sup>.

Estudios recientes plantean que la  $\mu$ -Alb debe considerarse como una variable continua, que aumenta el riesgo cardiovascular, desde valores de excreción tan bajos como 8-10

mg/día. La presencia de niveles de proteínas en orina, incluso en niveles relativamente bajos, es el hallazgo clínico más temprano de enfermedad renal y constituye un marcador de riesgo de disfunción vascular generalizada y predictor independiente de alto riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes e HTA, así como en la población general<sup>175-179</sup>.

Entre las vías que se utilizan para diagnosticar una ND y en particular su evolución hacia una ERC, se distingue la excreción de albúmina y creatinina en orina, particularmente en orina de la primera hora de la mañana. A partir de estos valores se determina el cociente de excreción entre la albúmina y la creatinina (Alb/creatinina en orina ó ACR)<sup>199</sup>. No obstante la guía de KDIGO 2009, mantiene como método para determinar el riesgo de mortalidad cardiovascular y progresión de la ERC, los niveles de filtración glomerular (FG) respecto al estadio de  $\mu$ -Alb, según los niveles de concentración (mg/g)<sup>200</sup>. Este se aplica por diferentes grupos de investigación<sup>200-204</sup>.

### **Discusión general**

Las complicaciones crónicas invalidante de mayor prevalencia y de riesgo de mortalidad en la población diabética son las microangiopáticas, que subyacen en la RD, ND y la neuropatía periférica<sup>14, 17, 29, 44-45</sup> y, las macroangiopáticas que provocan las afecciones vasculares cardíacas, cerebrales y periféricas obstructivas<sup>12-13, 15-16, 18-20, 31-32</sup>. En particular, la alta prevalencia de ND contribuye al incremento el número de pacientes con ERCT en programas de terapia renal sustitutiva (TRS): diálisis y/o trasplante renal<sup>45, 48, 50</sup>. De ahí la importancia del diagnóstico temprano de ND<sup>50-53</sup>. Cuando la ND no se detecta, favorece la manifestación clínica del síndrome cardiorrenal o renocardiaco<sup>54-57</sup> que incrementa aún más la mortalidad de estos pacientes<sup>58-59</sup>.

Aunque la ND se desarrolla tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2, así como en otros tipo de DM<sup>17</sup>. No obstante, la mayor contribución al incremento de prevalencia de la ND y, consecuentemente de la ERC, es la población con DM tipo 2, reconocida pandemia del siglo XXI. Si se aplican las recomendaciones de para de las guías para la práctica en clínica de evaluación y control de la ERC, de la ADA (2012)<sup>62</sup> y la KDIGO

(2013)<sup>63</sup>, este fenómeno podría evitarse. Entre estas, el control sistemático de compensación metabólica en los diabéticos, evitaría la evolución de la ND y otras complicaciones asociadas.

### **Albuminuria y HbA1c en ND**

En la evaluación del estado diabético, se emplea la medición de indicadores analíticos en sangre y orina y, somatométricos. Entre estos, la glucemia, la HbA1c, la creatinina en suero y en orina matutina o de 24 h, la Alb en orina, así como otros indicadores del perfil renal además, de la PA y marcadores de obesidad. Los resultados de estas evaluaciones, aportan información precisa sobre el estado diabético y, en particular, de función renal. La detección temprana de una ND evita el desarrollo progresivo hacia ERC y, contribuirá a la elección de las estrategias terapéuticas requeridas según el caso<sup>62-78</sup>.

Los hallazgos más significativos de la muestra de estudio se centraron en:

El 69% de los pacientes de ambos géneros, tenían más de 45 años de edad aunque, hubo un franco predominio de mujeres de bajo nivel escolar, dedicadas a quehaceres domésticos y, consecuentemente, con despreocupación de la apariencia personal y el estado de salud en particular. El resultado se constata en la alta prevalencia de obesidad, particularmente de la obesidad abdominal en este grupo de pacientes, que contribuye a incrementar el perfil de riesgo para el desarrollo de las complicaciones micro y macroangiopáticas asociadas a la diabetes.

En los resultados del procesamiento estadísticos de los valores de indicadores clínicos y somatométricos empleados en el estudio, se destaca la presencia de sobrepeso u obesidad grado I y II en el 48% de los pacientes de la muestra de estudio, así como valores de CC e ICT compatibles con obesidad abdominal en el 59-48% de los casos. Estos resultados indican la presencia de comorbilidades en estos pacientes, a la vez que, se asocian a estilos de vida, como el sedentarismo.

Además de la presencia de obesidad abdominal, estos pacientes presentan historia familiar de HTR, IR y ECV, las complicaciones invalidante asociadas de mayor prevalencia y de riesgo en la población diabética. No obstante, las que mostraron la

mayor prevalencia en la muestra de estudio fueron alergias, HTA y SM. Estas dos últimas, consideradas como ENT de alto impacto sobre la salud y economía de los pueblos.

Por otra parte, en los resultados del análisis estadístico de las relaciones de asociación entre indicadores analíticos y, entre estos y los marcadores somatométricos y de comorbilidad se confirmó la presencia de ND en los pacientes de la muestra de estudio. Llama la atención el incremento significativo ( $p < 0,05$ ) de  $\mu$ -Alb en la muestra estudiada. La  $\mu$ -Alb es un reconocido predictor de muerte cardiovascular, asociado a HTA, obesidad e insuficiencia cardiaca<sup>172, 178-179; 181-185</sup> y, marcador por excelencia de fallo renal. Existen suficientes evidencias sobre la  $\mu$ -Alb como indicador precoz de la presencia de una ND, en individuos supuestamente sanos (asintomáticos).

En estudios recientes, se reconoce la  $\mu$ -Alb como una variable continua de riesgo para IAM, a niveles tan bajos como 8-10 mg/día. La presencia de proteinuria, incluso a niveles relativamente bajos, es el hallazgo clínico más temprano de enfermedad renal y constituye un marcador de riesgo de disfunción vascular generalizada y predictor independiente de alto riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes e HTA, así como en la población general<sup>175-179</sup>. Por tanto, la detección de  $\mu$ -Alb en diabéticos indica, no solo fallo renal, sino también riesgo potencial para HTA y ECV, valores de excreción  $\geq 300$  mg/día es la señal más significativa de la presencia ND<sup>172-173</sup>.

Por otra parte, las relaciones altamente significativas ( $p < 0,01$ ) de la Alb en orina versus [Cre] en orina 24 h y versus HbA1c, esta última, indicador del estado de compensación metabólica<sup>173</sup>. Este hallazgo sugiere cierta asociación entre la descompensación metabólica con el incremento en la excreción de Alb. Aunque, la HbA1c carece de valor semiológico para diagnóstico de ND, resulta un excelente predictor de la progresión de complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas asociadas a DM, lo cual explicaría la correlación con los niveles de Alb.

### **Valor semiológico del Cociente albúmina/creatinina de 24 h en el diagnóstico de ND**

Los valores de ACU de 30-299 mg/mL en prácticamente casi todos los pacientes que integraron la muestra de estudio (61 de 64 para un 95%) confirman la presencia de  $\mu$ -Alb y, consecuentemente la presencia de ND en estadios reversibles, mediante la aplicación del tratamiento correspondiente en cada caso. Por otra parte, los resultados del Coeficiente de Correlación de Spearman utilizado, de la relación de asociación entre los valores de ACU o  $\mu$ -Alb versus otros marcadores de fallo renal encontraron correlaciones muy significativa ( $p < 0,01$ ) a significativa ( $p < 0,05$ ) entre estos.

**CONCLUSIONES:**

1. En la muestra de pacientes estudiados, se encontró predominio de representantes del género femenino, niveles de escolaridad de primaria y la práctica de estilos de vida inadecuados para la compensación metabólica del estado diabético.
2. Los pacientes *de la muestra estudiada tenían como APF además de DM, HTR, IR y SM, que probablemente incidió en el origen del estado diabético y una mayor susceptibilidad para el desarrollo de una ND.*
3. *Se observó una asociación de los valores promedio de glucemia y HbA1c, indicadores de descompensación metabólica del estado diabético con los marcadores somatométricos de PA e IMC.*
4. Se observó alta prevalencia de la obesidad abdominal, componente del SM y predictor de enfermedad aterosclerótica de coronaria, lo que sugiere un alto riesgo de mortalidad en estos pacientes *estudiados.*
5. *De acuerdo con los valores de concentración de ácido úrico y  $\mu$ -Alb observados en los pacientes de la muestra de estudio, resulta evidente la presencia de un riesgo potencial alto para accidentes cardiovasculares.*
6. *La presencia de  $\mu$ -Alb en el 95% de pacientes estudiados, confirma la presencia de la ND, aún reversible, cuya progresión hacia un estadio terminal y/o evolución hacia la ERC se puede evitar mediante la aplicación de estrategias terapéuticas.*
7. *Los valores del cociente albúmina/creatinina en orina de 24 h demostró tener valor semiológico en la presencia de  $\mu$ -Alb en la muestra de estudio.*

**RECOMENDACIONES:**

1. Informar los resultados del estudio a los pacientes, destacando aquellos aspectos relacionados con los hábitos y estilos de vida que provocan el fallo de la función renal y, el efecto de este sobre la calidad y expectativas de vida.
2. Informar los resultados a los médicos tratantes para que adopten las estrategias terapéuticas en cada caso y, recomendarles la inclusión de la HbA1c, para el monitoreo del control del estado de compensación metabólica y la determinación del cociente Alb/creatinina en una muestra de orina matinal u orina de 24 h para la evaluación de la función renal en la población diabética.

## Bibliografía

1. Federación Internacional de Diabetes (2011) What is diabetes? Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Guven S., JA. Kuenzi, G. Matfin. Diabetes Mellitus y síndrome metabólico. En: Fisiología-Salud-Enfermedad un enfoque conceptual de Porth C. Sépt. Ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid-España. 2009, pp.1582.
3. Arroyo J, Badía X, de la Calle H, Díez J, Estmatjes E, Fernández I, et al. Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria en España. Med Clin (Barc). 2005; 125:166-72.
4. Pérez BF. epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Rev. Med. Clin. CONDES-2009; 20(5):565-571.
5. Barcelo A, C. Aedo, S. Rajpathak, S. Robles. The Cost of Diabetes in Latin America and the Caribbean. Bull World Health Organ 2003; 81:19-27.
6. Lobo OJ, B. Molina, S. Monereo. Estudio de los costes directos sanitarios de los pacientes con diabetes mellitus en España. Working Paper. Economics Series. Madrid: Departamento de Economía Universidad Carlos III; 2004 [citado 16-02-2010]. <http://earchivo.uc3m.es/dspace/bitstream/10016/39/1/>.
7. Ascher P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. Av diabetol 2010; 26(2):95-100
8. Aguilar-Salina CA, RA. Gómez Díaz y FJ Gómez Pérez. La Diabetes tipo2 en México. Principales retos y posibles soluciones. Rev ALAD 2011; 4(1):146-161
9. Gruber de Bustos E, M. Hernández-Ruano, T. Hernández, A. Hernández-Yera y cols. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Capítulo 1. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica. Rev. ALAD. Diabetes. 2006; 14(3):101.
10. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Washington: OPS; 2009.
11. OMS. Diabetes. Organización Mundial de la Salud. OMS. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012. <http://www.who.int/gho/publications/>.
12. Stratton IM, AI Adler, HA Neil et al. Association of glycemia and macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. BMJ 2000; 321:405-412.

13. Meijer WT, AW Hoes, D. Rutgers et al. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:3333-41.
14. Louhibi Rubio L; J. Silva Fernández e I. Huguet Moreno. Complicaciones microvasculares: nefropatía diabética. *Medicine*. 2012; 11(17):1003-10.
15. Brownlee M, L. Aiello, M. Cooper, AL Vinik et al. Complications of diabetes mellitus. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen Pr, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. pp. 1443-50.
16. Roberts JD, Oudit GY, Fitchett DH. Acute coronary thrombosis in a patient with diabetes and severe hyperglycemia. *Can J Cardiol* 2009; 25:e217-219.
17. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376: 124-136.
18. King KD. Microvascular and macrovascular complications of diabetes mellitus. *Am J Pharm Educ* 2005; 69: 1-10.
19. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay J, Kuller LH, Mozaffarian D, Mukamal K, et al. Diabetes and coronary heart disease as risk factors for mortality in older adults. *Am J Med* 2010; 123:556 e551-559.
20. Roberts JD, Oudit GY, Fitchett DH. Acute coronary thrombosis in a patient with diabetes and severe hyperglycemia. *Can J Cardiol* 2009; 25:217-219.
21. OMS- enfermedades cardiovasculares Informativa nota septiembre 2011. WHO [media centre inquiries@who.int](mailto:media centre inquiries@who.int).
22. Revelo Padua G y WJ Díaz Piñera. Enfermedades no transmisibles. Tendencias actuales. *Revista Cubana de Salud y Trabajo* 2012; 13(2):50-54.
23. OMS Nota descriptiva No. 312, septiembre 2012.
24. FID Guía Global para la DM tipo 2. 2005; 1-79.
25. FID Plan Mundial Contra la Diabetes 2011-2021: 14-27.
26. Karin Noack de la F.1, Marco Mendoza E.2, María Vergara A.2, Natalia Samur M. Características clínicas de adultos con Diabetes Mellitus 2 del consultorio del Hospital de Penco-Lirquén, Chil. *REV. ANACEM*. 2012; 6(1):38-42.
27. WebRing 2. Historia de la Diabetes. Disponible en: <http://webspaces.webring.com/people/.../Historia>.
28. International Diabetes Federation. Atlas de Diabetes. Update 2012. 5th edition. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.

29. Fierro CJ. Nefropatía Diabética: Fisiopatología, diagnóstico, evolución Clínica y epidemiología. Chile. Rev. Med. Clin. Condes. 2009; 20 (5): 639- 650.
30. Roldán Castillo, B; C. Ayuso Raya; C. González Villora; S. Matos Berroa; F. Escobar Rabadán. ¿Es diferente el seguimiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en medio rural y urbano? Rev. Clín. Med. Farm. 2012; 5 (2): 104-110.
31. Icea J.; JL. Vilorio, C.I. Ponte N., J R. Gómez M. Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus: cardíacas, vasculocerebrales y Enfermedad arterial periférica. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2012; 10(Supl. 1): 96-110.
32. Alegría Ezquerro E; J.M. Castellanos Vázquez; A. Alegría Barrero. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. Rev. Esp. Cardiología. 2008; 61(7):752-64.
33. Naciones Unidas. Declaración política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles. Sexagésimo sexto período de sesiones de la Asamblea General (documento A/66/L.1 y resolución A/RES/66/2). Nueva York: Naciones Unidas; 2011. En: <http://documents-dds-y.un.org/doc/UNDOC/LTD/N11/497/80/pdf/>.
34. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades no transmisibles en las Américas: Construyamos un futuro más saludable. Washington, DC: OPS; 2011 en: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5884&It](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5884&It)
35. Organización Panamericana de la Salud. Métodos poblacionales e individuales para la prevención y el tratamiento de la diabetes y la obesidad. Washington, D.C.: OPS, 2011 en: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc) .
36. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117(12):1610-1619.
37. Campuzano M.G, SG Latorre. La HbA1c en el diagnóstico y el manejo de la diabetes. Programa de educación media continua certificado. y La clínica y el Laboratorio. Antioquia-Colombia. 2010;16 (5-6)-215.

38. Ramos I. R., GC Batista, MB Gómez, PA Zamora. Diabetes, Estrés Oxidativo y Antioxidantes. Guadalajara-México. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. 2006, VIII(1):7-15.
39. Díaz D. Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. Rev Cub Invest Biomed 2006; 25(3):1-9.
40. Yim MB, SH Yim, C. Lee, SO Kang, PB Chock. Protein glycation: creation of catalytic sites for free radical generation. Ann NY Acad Sci 2001; 928:48.
41. Cruz Hernández, J; ME Licea Puig; P Hernández García, EA Abraham Marcel, MY Quesada. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. Rev. Mex. Patol Clin. 2011; 58(1):4-15.
42. Cruz Hdez J; ME Licea Puig; P. Hernández García P; M. Yáñez Quezada y A. Salvato Dueñas. Disfunción endotelial y diabetes mellitus. Rev. Cubana Endocrinología 2012; 23(2)166-185.
43. Lu L, Pu LJ, Xu XW, Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS, et al. Association of serum levels of glycated albumin, C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha with the severity of coronary artery disease and renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Biochem 2007; 40: 810-816.
44. Martínez C A. Complicaciones microvasculares: nefropatía diabética. Barcelona-España. Revista Médica. 2004, 13(4):219-226.
45. Remuzzi G, A. Benign, A. Remuzzi. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. J Clin Invest 2006; 116(2):288-296.
46. Rosas Guzmán J., E. García Rubí, FJ Gómez Pérez, J Calles J. y col. Consenso ALAD. Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la Nefropatía Diabética. Recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Avalado por la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH). 2009; XVII (3):106-114.
47. Martins D, Agodoa L, Norris K. Chronic kidney disease in disadvantaged populations. Int J Nephrol. 2012; 12:1-6.
48. Lorenzo V, L. Perestelo, M. Barroso, A. Torres, J. Nazco J. Economic evaluation of haemodialysis. Analysis of cost components based on patient-specific data. Nefrología 2010; 30(4):403-412.

49. United States Renal Data System: Chronic Kidney Disease. United States Renal Data System 2007 Annual Data Report. <http://www.usrds.org/adr.htm>.
50. Cruz Abascal RE, O. Fuentes Febles; O. Gutierrez Simón; R. Garay Padrón; O. Aguila Moya. Nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2. Rev Cubana Medicina 2011; 50(1):29-39.
51. Martínez CA, AL Martín de Francisco, JL Górriz, LO. Alcázar. Estrategias en salud renal: un proyecto de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología 2009; 29(3):185-192.
52. Bakris G, M. Williams, L. Dworking L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. Am J Kidney Dis 2000;35:646-661
53. Remuzzi, G. M.D., Arrigo Schieppati, M.D., and Piero-Ruggenti, M.D. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2002; 346:1145-1151.
54. Rodríguez Hernández JM, R González Nájera<sup>2</sup> y C. Albavera Hernández. Comportamiento de la mortalidad por enfermedad renal crónica hipertensiva en la República Mexicana entre 1998-2009. Un problema creciente. Gaceta Médica de México. 2013;149-152.
55. Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in serch of the systematic definition. Int Journal Artif Organs 2008; 311-2.
56. Ronco C., M. Haapio, A. House et al Cardiorenal Syndrome J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-1539.
57. Lobo Márquez, LL y F. de la Serna. Síndrome cardiorrenal. Rev Fed Arg Cardiol. 2013; 42(2): 88-95 disponible en: [www.fac.org.ar/revista](http://www.fac.org.ar/revista).
58. Górriz JL, Castelao AM, De Álvaro F, Portolés J, Luño J, Navarro J, Cases A. One year mortality and risk factors management in diabetic vs non-diabetic patients with CKD stages 3-4. Merena Study. J Am Soc Nephrol 2006; 17 (Supl.).
59. Portolés Pérez, J y B. Cuevas. Síndrome cardiorrenal. Enfermedad Renal Crónica Avanzada y Pre-Diálisis. Nefrología. 2008; Supl. 3:29-32 en: <http://www.senefro.org>. Guía SEN (Sociedad Española de Nefrología).
60. Echazarreta, Diego F. Insuficiencia cardíaca y síndrome cardio-renal. Insuf Card 2010; (Vol 5) 1:92-96. Disponible en <http://www.insuficienciacardiaca.org>.

61. Brewster, UC; MA. Perazella. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effect on kidney disease. *Am J. Med.* 2004; 116:263-270.
62. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2012; 35(suppl 1).
63. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements Kidney International Suppl.* 2013; 3(1) en: <http://www.kidney-international.org>.
64. Mardones S.J y Durruty A. P. Microalbuminuria como elemento de predicción de nefropatía y riesgo cardiovascular en paciente diabéticos Chile. *Rev. Soc. Chilena de Endocrinología y Diabetes.* 2010, 3(3): 189-196.
65. Viberti GC, RD Hill, JR Jarrett et al. Microalbuminuria as predictor of nephropathy in diabetics. *The Lancet.* 1982; 320: 61.
66. Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol.* 2011; 43:771-84.
67. Wang Y, X. Chen, Y. Song, B. Caballero, LJ Cheskin. Association between obesity and kidney disease. A systematic review and metaanalysis. *Kidney Int* 2008; 73:19-33.
68. Yáñez C. OMS alerta que Obesidad, Hipertensión y Diabetes ya son un problema mundial. *Diario La Tercera Online.* Chile. Mayo 2012.
69. Charytan DM. Albuminuria and cardiovascular risk: Time for a new direction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:1235-1237.
70. Bover J, P. Fernandez-Llama, R Montanes, F. Calero F. Albuminuria: beyond the kidney. *Med Clin (Barc)* 2008;130(1):20-23.
71. Fernandez-Llama P, J. Bover. Is albuminuria a marker of arterial remodeling? *J Hypertens* 2008;26(4): 633-635.
72. de Jong P & GC. Curhan. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8):2120-2126.
73. Múnera-Jaramillo MI, MA Restrepo-Lozada, LM Gómez-Bahamón, D del R. Mesa-Suarez et al. Glycosylated haemoglobin A1c compared to fasting plasma glucose in outpatients referred to a medical laboratory. *Rev. salud pública.* 2011; 13(6):980-989.

74. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-1478.
75. Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, Karasawa S, Wada K, Kameda W, et al. Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 126-131.
76. Selvaraj N, Bobby Z, Sridhar MG. Increased glycation of hemoglobin in chronic renal failure: [corrected] potential role of oxidative stress. *Arch Med Res* 2008; 39: 277-284.
77. Kilpatrick ES. Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *J Clin Pathol* 2008; 61: 977-982.
78. Saudek CD, Brick JC. The clinical use of hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:629-634.
79. OMS. 2011. En Ecuador hay 500.000 casos de diabetes. Disponible en: <http://www.telegrafo.com.ec>.
80. WebRing 1. "Historia de la Diabetes" Disponible en: <http://webpace.webring.com/people/.../.../Historia de la diabetes1>.
81. WebRing 2. "Historia de la Diabetes" Disponible en: <http://webpace.webring.com/people/.../Historia/Historia de la diabetes 2>.
82. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997, 21(Suppl1): S5-S16.
83. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Part 1: Report of a WHO Consultation: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org.1999.
84. ADA. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 1): S13-61.
85. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1327-34.
86. Criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S11-61.

87. DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; HbA1C: hemoglobina glucosilada; OMS: Organización Mundial de la Salud Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S11-61.
88. Bhattacharyya OK, Shah BR, Booth GL. Management of cardiovascular disease in patients with diabetes: the 2008 Canadian Diabetes Association guidelines. *CMAJ* 2008; 179:920-926.
89. Holt RI, Jacklin PB, Round JA, Muggleston MA, Hughes RG. Gestational diabetes mellitus: NICE for the U.S.? A comparison of the American Diabetes Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists Guidelines With the U.K. National Institute for Health and clinical excellence guidelines: response to Simmons et al. *Diabetes Care* 2010; 33: e46-47.
90. Nelson RG, Tuttle KR. The new KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD. *Blood Purif* 2007; 25: 112-114.], el US Preventive Services Task Force (USPSTF).
91. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
92. Sheehy AM, Flood GE, Tuan WJ, Liou JI, Coursin DB, Smith MA. Analysis of guidelines for screening diabetes mellitus in an ambulatory population. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 27-35.
93. ADA. 2013. Clinical Practice Recommendations of American Diabetes Association 2013. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2003; 36(Sppl 1):S4-S10.
94. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21(9):1414-1431.
95. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota Descriptiva No.312. OMS; 2012. ]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.
96. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87:4-14.

97. Mario J. Patiño Torres\*, Elizabeth Hernández Maurice. Diabetes Mellitus: Perspectiva epidemiológica e implicaciones clínicas. Med. Interna (Caracas) 2011; 27(1):7-22
98. Alwan A et al. Monitoring and surveillance of chronic noncommunicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. The Lancet. 2010, 376:1861-1868
99. OMS Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011.
100. Documento de debate revisado de la OMS (version del 25 de Julio de 2012). Marco mundial de vigilancia integral, con Inclusión de indicadores y un conjunto de objetivos mundiales de aplicación voluntaria para prevenir y controlar las enfermedades no transmisibles 2012.
101. Isla Prera, P. Diabetes mellitus: la pandemia del siglo XXI. Revista Científica de Enfermería, 2012; No5:1-13.
102. Datos Europa. [www.ehnheart.org](http://www.ehnheart.org). European cardiovascular disease statistics 2008.
103. Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud. División de Diabetes Aplicada (CDC), Hoja informativa nacional sobre la diabetes, 2011. Disponible en: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/references11.htm>.
104. OMS Estadísticas Mundiales 2013 pág 107.
105. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. Am J Med. 2004; 116(Sppl 5A):11S-22S.
106. P, P Poirier, P Pibarot, I Lemieux, JP Després. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. Hypertension. 2009; 53(4):577-84.
107. Feliciano-Alfonso JE, Mendivil CO, Ariza IDS, Pérez CE. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in a population of young students from the National University of Colombia. Rev Asso Medica Bras. 2010;56(3):293-8.
108. Cardona Arias J, Rivera Palomin Y, Llanes Agudelo O. Prevalencia de diabetes mellitus y dislipidemias en indígenas del resguardo Cañamomo-Lomaprieta, Colombia. Investig andin. 2012; 14(24):414-24.
109. OPS/OMS. 28ª Conferencia Sanitaria Panamericana. 64ª Sesión del Comité Regional. Washington D.C. EUA, 17-21 de septiembre del 2012.

110. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther.* 2008; 88:1254-64.
111. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004; 27:1047-53.
112. Astrup A, D.J., Selleck M, Stender S. , Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev.* 2009; (Suppl 1): 48-52
113. Hassain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N Engl Med.* 2007; 352:213-6.
114. Astrup, A.; Dyerberg, J.; Selleck, M.; Stender, S.: «Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases». *Obes. Rev.* 2008; 9(Suppl 1):48-52.
115. Rivera, J.A.; Irizarry, L.; González-de Cossío, T.: «Overview of the Nutritional status of the Mexican population in the last two decades». *Salud Publica Mex.* 2009; 51(suppl 4):s645-56.
116. Morrison, J.A., et al.: «Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later». *J. Pediatr.* 2008; 152(2): 201-6.
117. Bustos, P.; Saez, K.; Gleisner, A.; Ulloa, N.; Calvo, C.; Asenjo, S.: «Metabolic síndrome in obese adolescents». *Pediatr. Diabetes.* 2010 Feb; 11(1): 55-60
118. Cardone, A.; Borracci, R.A.; Milin, E.: «Estimación a largo plazo de la prevalencia de obesidad en la Argentina». *Rev. Arg. de Cardiol.*, 2010; 78.
119. Vio, F.; Albala, C.; Kain, J.: «Nutrition transition in Chile revisited: mid-term evaluation of obesity goals for the period 2000-2010». *Public Health Nutrition* 2008; 11(4): 405-12.
120. Kim, D.; Kawachi, I.: «Obesity and health-related quality of life». En: Hu FB, editor. *Obesity. Epidemiology.* Oxford: Oxford University Press; 2010. pp. 234-260.
121. Wardle J, Brodersen NH, Cole TJ, Jarvis MJ, Boniface DR. Development of adiposity in adolescence: Five year longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of young people in Britain. *Br Med J.* 2006; 13:1130–1135

122. Quiles Izquierdo, J; C. Pérez Rodrigo; L. Serra Majem; B. Román; J. Aranceta. Situación de la obesidad en España y estrategias de intervención. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2008; 14(3):142-149.
123. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. Tomo II, Cap. V, Resultados. Disponible en [www.encuestasalud.cl/pdf/InformeENS\\_2009-2010\\_CAP5.pdf](http://www.encuestasalud.cl/pdf/InformeENS_2009-2010_CAP5.pdf).
124. Solís, I; N. Hurtado, D. De Mangel, C. Cortés, N. Soto. Control glicémico en pacientes diabéticos hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna. *Rev Med Chile* 2012; 140: 66-72.
125. Camejo, M; : Visión epidemiológica de la diabetes Mellitus. Situación en Venezuela. Registro epidemiológico y Propuesta de registro. Programas de Detección Precoz. *Rev. Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2012; 10(1):2-6.
126. Real Academia Nacional de Medicina. [www.ranm.es](http://www.ranm.es) en colaboración con la Fundación MAPFRE. [www.fundacionmapfre.com](http://www.fundacionmapfre.com) La Obesidad como Pandemia del Siglo XXI. Una perspectiva epidemiológica desde Iberoamérica.
127. Escobedo J, Buitrón L, Velasco M, Ramírez J, Hernández R, Macchia A, et al. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabet Med*. 2009; 26:864-71.
128. Carillo C, Panduro A. Genética de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Invest Salud* 2001; 3: 27-34.
129. Lanás F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American Study. *Circulation*. 2007; 115:1067-74.
130. Organización Panamericana de la Salud. Consulta regional: prioridades para la salud cardiovascular en las Américas. Mensajes clave para los decisores. Orduñez-García Campillo-Artero P. C, eds. Washington, D.C: OPS; 2011.
131. IPE "Instituciones Públicas del Ecuador conciencian sobre la diabetes" on-line. [generaciónXXI.pdf.iup.es/.../instituciones-públicas-del-ecuador-conc...](http://generaciónXXI.pdf.iup.es/.../instituciones-públicas-del-ecuador-conc...)
132. Lutsey, P.; Pereira, M.; Bertoni, A.; Kandula, N.; Jacobs, D.: «Interactions between race/ethnicity and anthropometry in risk of incident diabetes. The multi-ethnic study of atherosclerosis». *Am. J. Epidemiol*. 2010; 172: 197-204.

- 133.Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The Cost of Diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003; 81:19-27.
- 134.Arredondo A. Diabetes: A Global Challenge with High Economic Burden for Public Health Systems and Society. doi:10.2105/ AJP.2012.301106).
- 135.Guzmán JR, Lyra R, Aguilar-Salinas CA, Cavalcanti S, Escaño F, Tambasia M, et al. Treatment of type 2 diabetes in Latin America: a consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. *Latin American Diabetes Association. Rev Panam Salud Publica* 2010; 28:463-471.
- 136.American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012; 35:s1-s63.
- 137.Cohen Sabban EN. La glicosilación no enzimática: una vía común en la diabetes y el envejecimiento *Med Cutan Iber Lat Am* 2011; 39(6):243-246
- 138.Calderón Montero. A. Epidemiolog. Genetic y mecanismos patogenicos de la DM. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:3H-11H.
- 139.De Fronzo R.A. From the Triumvirate to the Ominous octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4):773-795.
- 140.Partridge EE, Mayer-Davis EJ, Sacco RL, Balch AJ. Creating a 21st century global health agenda: the General Assembly of the United Nations High Level Meeting on Non-Communicable Diseases. *Circulation.* 2011; 123:3012-4.
- 141.Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123:e18-e209.
- 142.Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en Españaa. Del riesgo a la enfermedad. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 8Suppl E:2-9.
- 143.Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2009. Instituto Nacional de Estadística. Madrid. 2011. Disponible en: [http:// www.ine.es](http://www.ine.es).
- 144.Critchley JA, Capewell S. Withdrawn: smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Data base Syst. Rev.* 2012; 2:CD003041.
- 145.Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus – A scientific statement from the American

- Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007; 30:162-72.
- 146.Cordero A.; I. Lekuonab, E. Galvec y P. Mazón Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(Supl 1):12-23.
- 147.Hernando Marrupe, H; A. Suárez; R. Hernández-Antolín;C. Bañuelos; P. Jiménez-Quevedo et al. Inadecuado control lipídico y progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes diabéticos; El congreso de enfermedades cardiovasculares. Valencia. *Rev española de Cardiología* 2013.
- 148.López-Maldonado FJ; A. Reza-Albarrán; Ó.J. Suárez,a Antonio R. Villa, A. Ríos-Vaca et al. Grado de control de factores de riesgo cardiovascular en una población de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 de difícil manejo *Gac Méd Méx*. 2009; 145(1): páginas.
- 149.Agramante Martínez M. Prevalencia de factores de riesgo de aterosclerosis en pacientes diabéticos tipo 2. *Rev Haban Cienc Méd*. 2009;8(4):342-9.
- 150.Larosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease.*N Engl J Med*. 2005; 352:1425-35.
- 151.Pedro-Botet, J; D. Benaiges y À. Pedragosa. Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía. *Medline* 2012; 24(6):páginas.
- 152.Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87:4-14.
- 153.Guzmán JR, Lyra R, Aguilar-Salinas CA, Cavalcanti S, Escaño F,Tambasia M, et al. Treatment of type 2 diabetes in Latin America: a consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. *Latin American Diabetes Association. Rev Panam Salud Publica* 2010;28:463-471.
- 154.Alvaro Moreno F, Navarro-Gonzalez JF. Fisiopatología de la nefropatía diabética. *Nefro Plus* 2008; 1:28-38.
- 155.Lapolla A, Reitano S, Seraglia R, Sartore G, Ragazzi E, Traldi P. Evaluation of advanced glycation end products and carbonyl compounds in patients with different conditions of oxidative stress.*Mol Nutr Food Res* 2005; 49 (7): 685-690.
- 156.Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (8): 233-236.

157. Rebolledo OR, SM. Actis Dato. Postprandial hyperglycemia and hyperlipidemia-generated glycooxidative stress: Its contribution to the pathogenesis of diabetes complications. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2005; 9 (4): 191-208.
158. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000; 404:787-790.
159. Tan AL Y, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27:130-143.
160. Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, Nawata H, Kawano K, Ochi H. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism* 2000; 49:1030-1035.
161. Smith G et al. Renal impairment and outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96.
162. Agarwal R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin II blockade. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284:F863-869.
163. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63:225-32.
164. Stankovic AR, Fisher ND, Hollenberg NK. Prorenin and angiotensin-dependent renal vasoconstriction in type 1 and type 2 diabetes. *Am Soc Nephrol* 2006; 17:3293-9.
165. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggerenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:S57-S65.
166. Griffin KA, Bidani A K. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1054-1065.
167. Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1738-47.

168. Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, Ohashi Y, Tanaka Y, Miyagi M, et al. Expression of ACE and ACE2 in individuals with diabetic kidney disease and healthy controls. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:613-23.
169. Ruggenenti P, Macia M, Remuzzi G. Angiotensin receptor blockers for renal protection in type 2 diabetes. *Am J Health* 2006; 2: 1-7.
170. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907-17.
171. De Borst MH, Benigni A, Remuzzi G. Strategies for identifying genes involved in renal disease. *Nat Pract Clin Nephrol* 2008;4:265-276.
172. Mogensen CE. Microalbuminuria and Hypertension with Focus on Type 1 and 2 Diabetes. *J Intern Med* 2003; 254:45-66.
173. Nathan D, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine R. 2008. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values *Diabetes Care* 31: 1473-1478. Does Glucose Variability Influence the Relationship Between Mean Plasma Glucose and HbA1c Levels in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients? *Diabetes Care* August 2011 34: 13-1847.
174. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007;25:1105-87. <http://www.semergen.es/semergendoc>.
175. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan B, Zoung S, Pillai A, Jardine M, et al. on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813–21.
176. Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glasscock RJ, Brenner BM. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int* 2004; Suppl 92:S76-89
177. Redon J. Urinary albumin excretion: lowering the threshold of risk in hypertension. *Hypertension* 2005;46:19-20.
178. González I. La microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2007; 7:31-43.

179. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168:617-24
180. Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, et al. Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 2011; 54:1025-31. A.
181. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, et al. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56:1727-30. [\[PubMed\]](#)
182. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:2490-6.
183. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1226-34.
184. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005; 45:198-202.
185. Barkoudah E, Skali H, Uno H, Solomon SD, Pfeffer MA. Mortality rates in trials of subjects with type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:8-15.
186. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996; 335:1636-42.
187. KDIGO Controversies Conference. Definition, Classification and Prognosis in CKD, London, October 2009. Disponible en: [http://www.kdigo.org/meetings\\_events/CKD\\_Controversies\\_Conference.php](http://www.kdigo.org/meetings_events/CKD_Controversies_Conference.php).
188. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5:713-22.

189. Martínez CA, Martín de Francisco AL, Górriz JL, Alcázar LO. Estrategias en salud renal: un proyecto de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2009; 29(3):185-192.
190. Bakris G, Williams M, Dworking L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:646-661.
191. Martín de Francisco AL, Aguilera L, Fuster V. Enfermedad cardiovascular, enfermedad renal y otras enfermedades crónicas. Es necesaria una intervención más temprana en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2009; 29(1):6-9.
192. Saracho RR, Martínez FI, Amoroto E, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica (IRC) estadio 3 en la población general. *Nefrología Latinoamericana* 2009; 13(1):168.S217.
193. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Trasplante* 2010; 31(1):7-11.
194. Chen J, Muntner P, Lee HL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US Adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140:3
195. Amato D, Álvarez-Aguilar C, Castañeda LR, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl 97):S11-S17.
196. El Universo septiembre 13 del 2004, disponible en [www.eluniverso.com](http://www.eluniverso.com).
197. IRC Ecuador, 2008 Marzo. [www. eluniverso.com](http://www.eluniverso.com), pág. E8D4B087.
198. Alles, A.; A. Fraga; R. García; A. Gómez; G. Greloni; F. Inserra et al. Detección precoz de Enfermedad Renal Crónica *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44 (3): 377-84.
199. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006; 69:1264-71.
200. Riesgo integrado conjunto (mortalidad total y cardiovascular, progresión de insuficiencia renal) según la tasa de filtrado glomerular y el nivel de albuminuria (guías clínicas KDIGO 2009).

201. Retnakaran P; CA Cull; KI Thorne; AI Adler; RR Holman; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55:1832-9.
202. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073-81.
203. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Parikh NI, Meigs JB, Vasan RS, et al. Cross classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: Associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007; 167:1386-92.
204. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073-81
205. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para la investigación médica en seres humanos. Ferney-Voltaire, Franc:AMM; 2004 Disponible en <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>.
206. Montañés Berrmúdez R, S. Gràcia García, D. Pérez Surribas et al. , A. Martínez, J. Bover. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2011; 31(3):331-45. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com>.
207. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of World Health Organization. Consultation Obesity, Geneva 1997. World Health Organization 1998.
208. Software IBM SPSS Statistics 21 CD-Room.

**ANEXO I**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Información al paciente:

Estimado paciente tenemos a bien informarle que estamos realizando una investigación dirigida a la detección de afecciones vasculares en pacientes adultos con diagnóstico de DM tipo 2 de 1-10 años.

Los resultados de este estudio servirán para que los pacientes y/o los médicos tratantes tomen las medidas correspondiente, según el caso, para evitar la manifestación y/o las progresión de las enfermedades microangiopáticas, como la nefropatías diabética y las macroangiopáticas como infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, etc.

Para llevar a cabo el estudio, requerimos de la participación voluntaria de ustedes, la cual consistirá en asistir al laboratorio para realizar le una entrevista individual y obtener 10 mL de sangre por venopunción. Además ese día debe llevar consigo una muestra de la primera orina de la mañana o en su defecto se puede obtener durante su estancia en el laboratorio. Se le tomará la presión arterial, el peso, la talla (altura) y el perímetro abdominal (circunferencia de la cintura y la cadera) con una cinta métrica.

Le aseguramos además, que sus datos personales no serán divulgados, solo se informará al interesado y los médicos tratantes.

Queda de Usted atentamente,

\_\_\_\_\_  
Dra. Dolores Erazo  
Investigadora

Si Usted consiente en participar, sírvase a firmar la presente:

Yo, \_\_\_\_\_  
estoy de acuerdo en participar en el estudio.

Fecha \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

## ANEXO II

### FICHA CLÍNICA DE LOS PACIENTES

#### A. Datos Personales:

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_ Nivel de Escolaridad: Primario (\_\_\_) Secundario (\_\_\_) Medio Superior \_\_\_ Universitario \_\_\_\_ Ocupación: Labores Domésticas (\_\_\_) Obrero (\_\_\_) Comerciante (\_\_\_) Oficinista (\_\_\_) Profesor (\_\_\_) Médico (\_\_\_) Otras: \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Hábitos tóxicos: a-Alcohol (\_\_\_) Frecuencia: Diaria (\_\_\_) Una Vez por Semana (\_\_\_) Ocasionalmente (\_\_\_) b-Tabaquismo 1-2 Cajetilla de cigarros al día (\_\_\_), 1-2 a la Semana 1-2 al mes (\_\_\_) c-Café: 1-4 tazas diarias; 1-2 tazas diarias,

Consume cereales, frutas y/o vegetales: con frecuencia (\_\_\_) solo en ocasiones (\_\_\_)

Realiza Ejercicios: a diario (\_\_\_), 1-2 veces por semana, 1-2 veces al mes, solo en ocasiones (\_\_\_) nunca (\_\_\_)

#### B. Antecedentes Patológicos Familiares (APP) (padre, madre, hermanos y abuelos)

Enfermedades alérgicas	(___)	Diabetes mellitus	(___)
Hipertensión arterial:	(___)	Obesidad	(___)
Enfermedades cardiovasculares:	(___)	Cáncer	(___)
Accidente Cerebrovascular	(___)	EVPO*	(___)
vascular periférica obstructiva			*Enfermedad

#### C. Antecedentes Patológicos Personales:

Hipertensión arterial	(___)	Isquemia cardiaca	(___)
Insuficiencia Renal	(___)	Enfermedad alérgica	(___)
Sobrepeso u Obesidad	(___)	Intervención quirúrgica	(___)

#### D. Parámetros Antropométricos

Peso \_\_\_\_kg Talla \_\_\_\_ m<sup>2</sup> IMC \_\_\_\_ Perímetro abdominal \_\_\_\_

#### E. Variables Analíticas: (incluir la unidad de medida empleada y los comentarios según los valores, intervalos de referencia o de corte empleados)

Glicemia \_\_\_\_ HbA1c \_\_\_\_ Urea \_\_\_\_ Urea \_\_\_\_ Cratinina \_\_\_\_ Albúminuria

## ANEXO III

	EDAD	SEXO	NOMBRE	LABOR QUE REALIZA	NIVEL DE EDUCACION
1	50	M	MARIA MEDINA RONQUILLO	QUE HACER DOMESTICA	PRIMARIA
2	30	H	HILARIO PEREZ LEON	ALBAÑIL	PRIMARIA
3	50	H	PEDRO SALLAY OBANDO	GUARDIA SEGURIDAD	SECUNDARIA
4	40	H	FRANCISCO CEVALLOS	MECANICO	SECUNDARIA
5	46	H	LASCANO ALVARADO ALBERTO	AGRICULTOR	PRIMARIA
6	39	H	CARLOS NUÑEZ	ALBAÑIL	PRIMARIA
7	37	H	JUAN SANTILLAN ZAMBRA	GUARDIA SEGURIDAD	SECUNDARIA
8	42	H	JONATHAN SONORZA ALCANTARA	JARDINERO	PRIMARIA
9	47	H	PEDRO TIGUA GUARANDA	QUE HACER DOMESTICA	PRIMARIA
10	51	M	NATALIA LINO PICO DURA	NIÑERA	PRIMARIA
11	54	M	GLADYS SANZ	COCINERA	PRIMARIA
12	50	M	CARMEN SOLEDISPA	QD	PRIMARIA
13	47	M	ZOILA DEL PESO	TRABAJA EN CASAS	PRIMARIA
14	30	M	JOHANNA JUSTILLO GIL	EN CASAS	SECUNDARIA
15	48	M	SANDY CORREA GARCIA	QD	PRIMARIA
16	46	M	PEDRO PLAMA	JARDINERO	TERCER SECUNDARIA
17	43	M	LUIS SOLEDISPA	GUARDIA SEGURIDAD	SECUNDARIA
18	50	M	MARIA CEJOS	QD	PRIMARIA
19	40	M	MARIA PACHECO	QD	PRIMARIA
20	50	M	MARIANA HERRERA	EMPLEADA	PRIMARIA
21	49	H	TORIBEO SANCAN	JARDINERO	PRIMARIA
22	46	M	CARLOS FERNANDO VEGA	ALBAÑIL	PRIMARIA
23	45	M	FANNY CHAVEZ QUIMIS	COCINERA	PRIMARIA
24	43	M	ROSARIO ORTIZ LOOR	QD	PRIMARIA
25	40	M	EVERINDA ARIAS ARIAS	TRABAJA EN CASAS	PRIMARIA
26	50	M	MARIA PEÑAFIEL	EN CASAS	PRIMARIA
27	40	M	SABINA TOBAR HOLGUIN	QD	PRIMARIA
28	50	M	EVELIN GARCIA	EMPLEADA DOMESTICA	PRIMARIA
29	48	M	YOLANDA PINZA CARDENAS	QUE HACER DOMESTICA	PRIMARIA
30	49	M	CESAR VIZUETA	ALBAÑIL	PRIMARIA

## ANEXO IV

	EDAD	SEXO	NOMBRE	LABOR QUE REALIZA	NIVEL DE EDUCACION
31	44	M	EMMA SALAVARRIA QUIN	COCINERA	PRIMARIA
32	50	M	REGINA NAVARRETE REYE	QD	PRIMARIA
33	37	M	TANIA ZUÑIGA ZUÑIGA	TRABAJA EN C	PRIMARIA
34	39	M	HENRY LLANOS ZAMBRAN	EMPLEADO	SECUNDARIA
35	32	M	JESSICA OLIVARES COSIO	QD	PRIMARIA
36	50	M	GLORIA RODRIGUEZ SALVA	JARDINERO	TERCER SEC
37	50	H	ANGEL ACUÑA TORRES	GUARDIA SEG	SECUNDARIA
38	49	M	JOSEFA CEDEÑO MANZAB	QD	PRIMARIA
39	49	M	EVANGELITA CHAVEZ QUI	QD	PRIMARIA
40	46	M	BERTHA MORAN MORAN	EMPLEADA	PRIMARIA
41	49	M	LORENZA ALVARADO QUI	QD	PRIMARIA
42	48	H	DAVID QUIMIS CHIQUITO	JARDINERO	PRIMARIA
43	50	H	OSWALDO LARROSA LARR	OBRERO	SECUNDARIA
44	48	M	TOSA MORA PLUAS	QD	PRIMARIA
45	49	H	DAVIS QUIMI CHIQUITO	JARDINERO	TERCER SEC
46	39	M	AURORA SANCHEZ HERRE	AUXILIAR DE EI	SECUNDARIA
47	50	M	CLARA SANTOS MENA	QD	PRIMARIA
48	50	M	RUTH ALMEIDA VELIZ	QD	PRIMARIA
49	37	M	SABINA AGUSTINA MIRAN	EMPLEADA DO	PRIMARIA
50	50	M	SANTA MORA ALVARADO	QD	PRIMARIA
51	35	H	CRISTIAN LOZANO MOREI	OBRERO	PRIMARIA
52	50	M	EMMA ANDRADE RUIZ	EN CASAS	SECUNDARIA
53	49	M	GLADYS PILAY PILAY	QD	PRIMARIA
54	50	H	SEGISMUNDO PITA SOLIS	ALBAÑIL	SECUNDARIA
55	50	H	LUIS ROBLES VALERO	OBRERO	PRIMARIA
56	50	M	AMADITA MAGALLANES D	COCINERA	PRIMARIA
57	50	M	AURORA LERNA MINA	COCINERA	PRIMARIA
58	50	M	SANTA SANTOS MERO	QD	PRIMARIA
59	33	M	AMPARO ZUÑIGA	QD	SECUNDARIA
60	38	M	MARIANA LITARDO MUÑO	EMPLEADA	SECUNDARIA
61	50	M	ARMANDINA MERS PANTA	EMPLEADA DO	DESCONOC
62	43	H	EDDY MUÑOZ MENDEZ	OBRERO	SECUNDARIA
63	47	M	MARIA VILLAGUARI	QD	PRIMARIA
64	50	M	YOLANDA RODRIGUEZ VA	EMPLESADA D	SECUNDARIA

## ANEXO V

	EDAD	SEXO	NOMBRE	ANTECEDENTES FAMILIARES			
				DIABETICO	INSUFICIENCIA RENAL	HIPER. RENAL	ENFER. CARDIACAS
1	50	M	MARIA MEDINA RONQUILL	NO	DESCO	SI	DESCO
2	30	H	HILARIO PEREZ LEON	DESCO	DESCO	DESCO	DESCO
3	50	H	PEDRO SALLAY OBANDO	NO	NO	NO	NO
4	40	H	FRANCISCO CEVALLOS	DESCO	DESCO	DESCO	DESCO
5	46	H	LASCANO ALVARADO ALB	SI	DESCO	DESCO	DESCO
6	39	H	CARLOS NUÑEZ	SI	SI	DESCO	DESCO
7	37	H	JUAN SANTILLAN ZAMBRA	DESCO	SI	NO	SI
8	42	H	JONATHAN SONORZA ALC	NO	NO	NO	NO
9	47	H	PEDRO TIGUA GUARANDA	SI	SI	DESCO	DESCO
10	51	M	NATALIA LINO PICO DURAN	SI	DESCO	NO	NO
11	54	M	GLADYS SANZ	DESCO	DESCO	SI	NO
12	50	M	CARMEN SOLEDISPA	NO	NO	NO	NO
13	47	M	ZOILA DEL PESO	DESCO	DESCO	NO	SI
14	30	M	JOHANNA JUSTILLO GIL	DESCO	DESCO	NO	SI
15	48	M	SANDY CORREA GARCIA	DESCO	DESCO	NO	SDESC
16	46	M	PEDRO PLAMA	NO	SI	NO	NO
17	43	M	LUIS SOLEDISPA	NO	NO	NO	SI
18	50	M	MARIA CEJOS	SI	SI	DESCO	DESCO
19	40	M	MARIA PACHECO	DESCO	SI	NO	SI
20	50	M	MARIANA HERRERA	NO	NO	NO	NO
21	49	H	TORIBEO SANCAN	SI	SI	DESCO	DESCO
22	46	M	CARLOS FERNANDO VEGA	SI	DESCO	NO	NO
23	45	M	FANNY CHAVEZ QUIMIS	DESCO	DESCO	SI	NO
24	43	M	ROSARIO ORTIZ LOOR	NO	NO	NO	NO
25	40	M	EVERINDA ARIAS ARIAS	DESCO	DESCO	NO	SI
26	50	M	MARIA PEÑAFIEL	DESCO	DESCO	NO	NO
27	40	M	SABINA TOBAR HOLGUIN	DESCO	DESCO	NO	SDESC
28	50	M	EVELIN GARCIA	SI	NO	NO	NO
29	48	M	YOLANDA PINZA CARDENA	SI	SI	DESCO	DESCO
30	49	M	CESAR VIZUETA	SI	DESCO	NO	NO

## ANEXO VI

	EDAD	SEXO	NOMBRE	ANTECEDENTES FAMILIARES			
				DIABETICO	INSUFICIENCIA RENAL	HIPER. RENAL	ENFER. CARDIACAS
31	44	M	EMMA SALAVARRIA QUIN	DESCO	DESCO	DESCO	NO
32	50	M	REGINA NAVARRETE REYE	NO	NO	NO	NO
33	37	M	TANIA ZUÑIGA ZUÑIGA	DESCO	DESCO	NO	SI
34	39	M	HENRY LLANOS ZAMBRAN	SI	SI	NO	SI
35	32	M	JESSICA OLIVARES COSIO	DESCO	DESCO	NO	SDESC
36	50	M	GLORIA RODRIGUEZ SALVA	NO	SI	NO	NO
37	50	H	ANGEL ACUÑA TORRES	NO	NO	NO	SI
38	49	M	JOSEFA CEDEÑO MANZAB	SI	SI	DESCO	DESCO
39	49	M	EVANGELITA CHAVEZ QUI	DESCO	SI	NO	SI
40	46	M	BERTHA MORAN MORAN	SI	NO	NO	NO
41	49	M	LORENZA ALVARADO QUI	NO	NO	NO	NO
42	48	H	DAVID QUIMIS CHIQUITO	SI	DESCO	NO	SI
43	50	H	OSWALDO LARROSA LARR	DESCO	DESCO	NO	SI
44	48	M	TOSA MORA PLUAS	DESCO	DESCO	NO	SDESC
45	49	H	DAVIS QUIMI CHIQUITO	NO	SI	NO	NO
46	39	M	AURORA SANCHEZ HERRE	SI	NO	NO	SI
47	50	M	CLARA SANTOS MENA	SI	NO	DESCO	DESCO
48	50	M	RUTH ALMEIDA VELIZ	SI	SI	NO	NO
49	37	M	SABINA AGUSTINA MIRAN	DESCO	NO	NO	SI
50	50	M	SANTA MORA ALVARADO	NO	NO	SI	NO
51	35	H	CRISTIAN LOZANO MOREI	DESCO	DESCO	NO	SI
52	50	M	EMMA ANDRADE RUIZ	NO	DESCO	NO	NO
53	49	M	GLADYS PILAY PILAY	DESCO	DESCO	NO	SDESC
54	50	H	SEGISMUNDO PITA SOLIS	SI	NO	NO	NO
55	50	H	LUIS ROBLES VALERO	SI	SI	DESCO	DESCO
56	50	M	AMADITA MAGALLANES D	SI	DESCO	NO	NO
57	50	M	AURORA LERNA MINA	DESCO	DESCO	DESCO	NO
58	50	M	SANTA SANTOS MERO	DESCO	SI	NO	NO
59	33	M	AMPARO ZUÑIGA	SI	NO	NO	SI
60	38	M	MARIANA LITARDO MUÑO	SI	NO	DESCO	DESCO
61	50	M	ARMANDINA MERS PANTA	NO	SI	NO	NO
62	43	H	EDDY MUÑOZ MENDEZ	SI	NO	NO	SI
63	47	M	MARIA VILLAGUARI	DESCO	NO	SI	NO
64	50	M	YOLANDA RODRIGUEZ VA	NO	SI	NO	SI

## ANEXO VII

	EDAD	SEXO	NOMBRE	ANTECEDENTES PATOLOGICOS PERSONALES									
				TABAQUISMO	ALCOHOLISMO	ACT. FISICA	CAFEINA	ALERGIA	DIABETICO	HIPERT. ARTERIAL	ENFER. CARDIACAS	SINDRO. METABOLICO	ANT. QUIRURGICO
1	50	M	MARIA MEDINA RONQUILL	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI
2	30	H	HILARIO PEREZ LEON	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
3	50	H	PEDRO SALLAY OBANDO	NO	NO	SI	SI	NO	SI (4 años)	NO	NO	NO	NO
4	40	H	FRANCISCO CEVALLOS	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO
5	46	H	LASCANO ALVARADO ALBE	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
6	39	H	CARLOS NUÑEZ	NO	DEJO H	SI	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO
7	37	H	JUAN SANTILLAN ZAMBRA	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO
8	42	H	JONATHAN SONORZA ALC	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO
9	47	H	PEDRO TIGUA GUARANDA	NO	DEJO H	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
10	51	M	NATALIA LINO PICO DURAN	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI
11	54	M	GLADYS SANZ	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
12	50	M	CARMEN SOLEDISPA	SI	SI	NO	SI	NO	SI 2 AÑ	NO	NO	NO	NO
13	47	M	ZOILA DEL PESO	NO	SI	SI	NO	NO	SI 2 AÑ	NO	NO	NO	NO
14	30	M	JOHANNA JUSTILLO GIL	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
15	48	M	SANDY CORREA GARCIA	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO
16	46	M	PEDRO PLAMA	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
17	43	M	LUIS SOLEDISPA	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO
18	50	M	MARIA CEJOS	NO	DEJO H	SI	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO
19	40	M	MARIA PACHECO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO
20	50	M	MARIANA HERRERA	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO
21	49	H	TORIBEO SANCAN	NO	DEJO H	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
22	46	M	CARLOS FERNANDO VEGA	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI
23	45	M	FANNY CHAVEZ QUIMIS	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
24	43	M	ROSARIO ORTIZ LOOR	SI	NO	NO	NO	NO	SI 2 AÑ	NO	NO	NO	NO
25	40	M	EVERINDA ARIAS ARIAS	NO	NO	DE VES	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
26	50	M	MARIA PEÑAFIEL	NO	NO	NO	SI	NO	SI 2 AÑ	NO	NO	NO	NO
27	40	M	SABINA TOBAR HOLGUIN	NO	NO	NO	SI	SI	SI 3 AÑ	SI	NO	NO	NO
28	50	M	EVELIN GARCIA	NO	POCO	NO	SI	SI	SI 2 AÑ	NO	NO	SI	SI
29	48	M	YOLANDA PINZA CARDENA	NO	NO	NO	SI	NO	SI AÑ	NO	NO	NO	NO
30	49	M	CESAR VIZUETA	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI

## ANEXO VIII

	EDAD	SEXO	NOMBRE	ANTECEDENTES PATOLOGICOS PERSONALES									
				TABAQUISMO	ALCOHOLISMO	ACT. FISICA	CAFEINA	ALERGIA	DIABETICO	HIPERT. ARTERIAL	ENFER. CARDIACAS	SINDRO. METABOLICO	ANT. QUIRURGICO
31	44	M	EMMA SALAVARRIA QUIN	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
32	50	M	REGINA NAVARRETE REYE	SI 2 EN	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
33	37	M	TANIA ZUÑIGA ZUÑIGA	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI	NO	NO	SI
34	39	M	HENRY LLANOS ZAMBRAN	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
35	32	M	JESSICA OLIVARES COSIO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO
36	50	M	GLORIA RODRIGUEZ SALVA	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
37	50	H	ANGEL ACUÑA TORRES	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO
38	49	M	JOSEFA CEDEÑO MANZAB	NO	DEJO H	SI	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO
39	49	M	EVANGELITA CHAVEZ QUI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO
40	46	M	BERTHA MORAN MORAN	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO
41	49	M	LORENZA ALVARADO QUI	SI	SI	NO	SI	NO	SI 2 AÑ	NO	NO	NO	NO
42	48	H	DAVID QUIMIS CHIQUITO	NO	SI	SI	SI	NO	SI 1 AÑ	NO	NO	NO	NO
43	50	H	OSWALDO LARROSA LARR	NO	SI	NO	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NO
44	48	M	TOSA MORA PLUAS	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	SI	SI	NO
45	49	H	DAVIS QUIMI CHIQUITO	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
46	39	M	AURORA SANCHEZ HERRE	SI	SI	SI	SI	SI	SI 1 AÑ	NO	NO	NO	NO
47	50	M	CLARA SANTOS MENA	NO	DEJO H	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO
48	50	M	RUTH ALMEIDA VELIZ	NO	NO	NO	SI	NO	SI 2 AÑ	NO	NO	SI	NO
49	37	M	SABINA AGUSTINA MIRAN	NO	NO	1 VES,	NO	NO SA	SI 2 AÑOS	NO	NO	SI	NO
50	50	M	SANTA MORA ALVARADO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO
51	35	H	CRISTIAN LOZANO MOREI	NO	NO	DE VES	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
52	50	M	EMMA ANDRADE RUIZ	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
53	49	M	GLADYS PILAY PILAY	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO
54	50	H	SEGISMUNDO PITA SOLIS	NO	POCO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
55	50	H	LUIS ROBLES VALERO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
56	50	M	AMADITA MAGALLANES D	NO	POCO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI
57	50	M	AURORA LERNA MINA	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
58	50	M	SANTA SANTOS MERO	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
59	33	M	AMPARO ZUÑIGA	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO
60	38	M	MARIANA LITARDO MUÑO	NO	DEJO H	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO
61	50	M	ARMANDINA MERS PANTA	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	SI	NO
62	43	H	EDDY MUÑOZ MENDEZ	NO	NO	NO	NO	NO SA	SI	SI	NO	NO	SI
63	47	M	MARIA VILLAGUARI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO
64	50	M	YOLANDA RODRIGUEZ VA	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO

## ANEXO IX

EDAD	GÉNERO	NOMBRE	EXAMEN FISICO					
			PRESION ARTERIAL	PESO KG	TALLA	INTUR	INDICE DE MASA CORPORAL	
1	50	M	MARIA MEDINA RON	120/80	48	1,48	80	21.9
2	30	H	HILARIO PEREZ LEON	120/80	50	1,52	79	21.6
3	50	H	PEDRO SALLAY OBAN	123/80	47	1,55	83	19.5
4	40	H	FRANCISCO CEVALLO	120/80	48	1,47	86	22.2
5	46	H	LASCANO ALVARADO	130/80	50,3	1,54	80	17,77
6	39	H	CARLOS NUÑEZ	140/80	56.2	1.68	79	19.9
7	37	H	JUAN SANTILLAN ZAM	129/80	70	1.48	90	31
8	42	H	JONATHAN SONORZA	120/80	78	1,62	85	30,83
9	47	H	PEDRO TIGUA GUARA	120/80	62	1,43	82	30,31
10	51	M	NATALIA LINO PICO D	120/80	50	1,43	81	20.4
11	54	M	GLADYS SANZ	140/90	50.2	1.55	80	20,9
12	50	M	CARMEN SOLEDISPA	120/80	51,8	1.47	83	23,87
13	47	M	ZOILA DEL PESO	120/80	50,1	1,49	79	22.57
14	30	M	JOHANNA JUSTILLO C	120/80	59	1,54	85	24.89
15	48	M	SANDY CORREA GARC	139/90	66	1,56	90	27,16
16	46	M	PEDRO PLAMA	120/80	47,4	1,57	78	19.35
17	43	M	LUIS SOLEDISPA	120/80	49,3	1,57	79	19,9
18	50	M	MARIA CEJOS	120/80	80	1,67	97	28,6
19	40	M	MARIA PACHECO	130/90	75	1,62	95	27,47
20	50	M	MARIANA HERRERA	149/95	95	176	92	30,6
21	49	H	TORIBEO SANCAN	120/80	79	1.76	90	25,48
22	46	M	CARLOS FERNANDO	120/80	68	1.53	85	29,05
23	45	M	FANNY CHAVEZ QUIN	120/80	44	1,49	79	18,8
24	43	M	ROSARIO ORTIZ LOOF	148/90	54	1.60	81	21,09
25	40	M	EVERINDA ARIAS ARI	120/80	59	1.50	81	26,22
26	50	M	MARIA PEÑAFIEL	120/80	66	1.57	88	28,83
27	40	M	SABINA TOBAR HOLG	120/80	75	1.66	89	27,1
28	50	M	EVELIN GARCIA	120/80	53	1,57	80	21,45
29	48	M	YOLANDA PINZA CAR	120/80	74	1.56	90	30,45
30	49	M	CESAR VIZUETA	120/80	45	1.56	79	18,52

## ANEXO X

			EXAMEN FISICO					
EDAD	GENERO	NOMBRE	PRESION ARTERIAL	PESO KG	TALLA	INTUR	INDICE DE MASA CORPORAL	
27	40	M	SABINA TOBAR HOLG	120/80	75	1.66	89	27,1
28	50	M	EVELIN GARCIA	120/80	53	1,57	80	21,45
29	48	M	YOLANDA PINZA CAR	120/80	74	1.56	90	30,45
30	49	M	CESAR VIZUETA	120/80	45	1.56	79	18,52
31	44	M	EMMA SALAVARRIA	129/80	71,2	1,6	78	27,81
32	50	M	REGINA NAVARRETE	120/80	50,3	1,54	79	19,85
33	37	M	TANIA ZUÑIGA ZUÑI	130/80	56.2	1.68	80	19,92
34	39	M	HENRY LLANOS ZAM	129/80	70	1.48	81	31,96
35	32	M	JESSICA OLIVARES C	120/80	78	1.59	82	30,83
36	50	M	GLORIA RODRIGUEZ	120/80	79	1,43	91	38,63
37	50	H	ANGEL ACUÑA TORR	120/80	50	1,43	79	20,4
38	49	M	JOSEFA CEDEÑO MA	120/80	56.7	1.56	78	23,23
39	49	M	EVANGELITA CHAVEZ	120/80	72	1.53	80	30,76
40	46	M	BERTHA MORAN MC	120/80	54	1.60	88	21,09
41	49	M	LORENZA ALVARADO	120/80	59	1.50	81	26,22
42	48	H	DAVID QUIMIS CHIC	120/80	66	1.57	79	26,82
43	50	H	OSWALDO LARROSA	128/80	75	1.66	80	27,17
44	48	M	TOSA MORA PLUAS	139/90	53	1,57	85	24,54
45	49	H	DAVIS QUIMI CHIQU	120/80	74	1.56	91	30,45
46	39	M	AURORA SANCHEZ H	120/80	45	1.56	79	18,5
47	50	M	CLARA SANTOS MEN	120/70	65	1.55	82	27,08
48	50	M	RUTH ALMEIDA VELI	120/80	68	1.63	80	25,56
49	37	M	SABINA AGUSTINA N	120/80	70	1,66	88	25,36
50	50	M	SANTA MORA ALVAR	120/80	49.05	1,48	92	22,37
51	35	H	CRISTIAN LOZANO M	120/80	49.7	1.49	79	22,38
52	50	M	EMMA ANDRADE RU	129/80	50.2	1.55	80	20,91
53	49	M	GLADYS PILAY PILAY	120/80	51,8	1.47	81	20,88
54	50	H	SEGISMUNDO PITA S	120/70	50,1	1,49	80	22,56
55	50	H	LUIS ROBLES VALERO	150/90	59	1,54	79	24,89
56	50	M	AMADITA MAGALLAN	150/90	66	1,56	88	27,16
57	50	M	AURORA LERNA MIN	120/80	47,4	1,57	79	19,26
58	50	M	SANTA SANTOS MER	129/80	49,3	1,57	78	20,04
59	33	M	AMPARO ZUÑIGA	120/80	80	1,67	79	28,77
60	38	M	MARIANA LITARDO N	120/80	75	1,62	88	27,57
61	50	M	ARMANDINA MERS P	148/90	95	1.76	90	26,46
62	43	H	EDDY MUÑOZ MEND	129/80	79	1.76	85	19,89
63	47	M	MARIA VILLAGUARI	140/90	68	1.53	80	29,05
64	50	M	YOLANDA RODRIGUE	120/80	65	1,49	81	29,27

## ANEXO XI

	EDAD	GENERO	NOMBRE	EXAMENES DE LABORATORIO						
				LUCOS	UREA	CREATINA	HEMOGLOBINA GLICOSILADA	u - ALBUMINURIA	CRETININ A 24H	AC URICO
1	50	M	MARIA MEDINA RONC	32mg/dl	24 mg/dl	1,7 mg/dl	6,00%	7.8	6.7	4.4mg/dl
2	30	H	HILARIO PEREZ LEON	153	31	2,15	7,1	5,5	7,1	3,2
3	50	H	PEDRO SALLAY OBAN	113	77	2,01	5,8	7,2	5,5	31
4	40	H	FRANCISCO CEVALLOS	154	49	1,6	3,2	4,5	8,4	4,6
5	46	H	LASCANO ALVARADO	290	65	1,56	7,6	6,2	10,1	3,8
6	39	H	CARLOS NUÑEZ	303	35	1,4	9,5	4,1	12,3	4,2
7	37	H	JUAN SANTILLAN ZAM	252	25	1,37	12	6,2	7,9	2,4
8	42	H	JONATHAN SONORZA	105	42	1,29	4,3	5,8	9,4	3,4
9	47	H	PEDRO TIGUA GUARA	210	32	0,99	4,6	5	6,05	5,6
10	51	M	NATALIA LINO PICO D	74	30	1,17	5,6	5	6,9	5,3
11	54	M	GLADYS SANZ	253	31	1,12	10,7	6,8	7,1	4.4
12	50	M	CARMEN SOLEDISPA	97	71	1,11	5,2	9,5	5,5	3,2
13	47	M	ZOILA DEL PESO	87	200	1,1	5,3	15	8,4	31
14	30	M	JOHANNA JUSTILLO G	67	26	1,09	3,9	6,5	10,1	4,6
15	48	M	SANDY CORREA GARC	278	36	1,01	5,99	15	9,5	3,8
16	46	M	PEDRO PLAMA	58	40	0,86	5,2	15	10,7	4,2
17	43	M	LUIS SOLEDISPA	108	43	0,81	8,5	6,3	9,4	3,6
18	50	M	MARIA CEJOS	153	27,5	0,8	14	6,9	7,08	3,5
19	40	M	MARIA PACHECO	247	45	0,72	3,7	7,6	6,9	5.5
20	50	M	MARIANA HERRERA	104	35	0,7	4,8	5,9	7,1	4,2
21	49	H	TORIBEO SANCAN	94	38	0,7	5,6	6,1	5,5	4,9
22	46	M	CARLOS FERNANDO V	55	37	0,89	4,5	3	5,3	5,7
23	45	M	FANNY CHAVEZ QUIM	283	43	0,68	5,6	5,3	13,8	4,5
24	43	M	ROSARIO ORTIZ LOOR	287	59	0,65	7,73	6,7	11,4	4.81
25	40	M	EVERINDA ARIAS ARIA	93	26	0,65	8,9	5,4	11.8	7.17
26	50	M	MARIA PEÑAFIEL	93	35	0,62	2,1	7,8	12,1	6.7
27	40	M	SABINA TOBAR HOLG	87	12	0,61	7,7	6,6	11,2	6.76
28	50	M	EVELIN GARCIA	76	10	0,5	2	5,9	12	3,6
29	48	M	YOLANDA PINZA CAR	186	45	0,44	15,1	9,5	13,5	3,5
30	49	M	CESAR VIZUETA	78	28	0,96	5,2	15	73,24	5.5

## ANEXO XII

	EDAD	GENERO	NOMBRE	EXAMENES DE LABORATORIO						
				LUCOS	UREA	CREATINA	HEMOGLOBINA GLICOSILADA	u - ALBUMINURIA	CRETININA A 24H	AC URICO
31	44	M	EMMA SALAVARRIA C	123	24	0.65	6.10	6.7	18	4,2
32	50	M	REGINA NAVARRETE	152.15	36	0.99	10.90	7,1	17	5,1
33	37	M	TANIA ZUÑIGA ZUÑIG	141.0	24	0.84	5.56	8.2	14	4.44
34	39	M	HENRY LLANOS ZAMI	120	35	0.76	6.80	7.2	15	5.0
35	32	M	JESSICA OLIVARES CC	74	35	0.60	6.20	5.0	12	4.81
36	50	M	GLORIA RODRIGUEZ S	145	60	2,2	14.30	18.4	20,1	7.17
37	50	H	ANGEL ACUÑA TORR	331	70	2.1	13.80	17.9	19.9	6.7
38	49	M	JOSEFA CEDEÑO MA	121	30	0.99	7.10	5,4	13	6.76
39	49	M	EVANGELITA CHAVEZ	135	36	0.76	12.20	7.9	12,1	4.7
40	46	M	BERTHA MORAN MO	115	41	0.89	6.00	4,2	11,4	3.69
41	49	M	LORENZA ALVARADO	129	50.3	0.98	5.30	7.7	11.8	3.54
42	48	H	DAVID QUIMIS CHIQU	130	48.66	1.03	8.70	7.9	12,1	3.68
43	50	H	OSWALDO LARROSA	247	22	0.90	11.80	8.4	12.5	4.17
44	48	M	TOSA MORA PLUAS	96.5	23	0.81	6.30	5.2	10.2	4.19
45	49	H	DAVIS QUIMI CHIQUI	133.28	31	1.04	9.10	6.3	11,2	4.5
46	39	M	AURORA SANCHEZ H	112	38	1.34	7.00	7,4	12	4.40
47	50	M	CLARA SANTOS MEN	261	34	0.75	12.30	10.74	13,5	4.8
48	50	M	RUTH ALMEIDA VELIZ	95	28	1,29	10,6	7.84	10,2	3,88
49	37	M	SABINA AGUSTINA M	117	24	1.02	6,9	5,32	10,1	3,01
50	50	M	SANTA MORA ALVARA	130	79.61	1,3	13,8	15.3	18.2	3.19
51	35	H	CRISTIAN LOZANO M	120	35	1,03	5.10	5,28	11,1	5,1
52	50	M	EMMA ANDRADE RUI	167	47	0.81	10,2	10.18	15,6	4,3
53	49	M	GLADYS PILAY PILAY	124	19	0.89	6.80	5,2	10.6	3,8
54	50	H	SEGISMUNDO PITA SC	87	49	1,28	6.0	13.2	17.7	8.74
55	50	H	LUIS ROBLES VALERO	582	65	1,38	15.0	17.8	18.9	6.9
56	50	M	AMADITA MAGALLAN	503	46	1,84	15	17.5	18.8	6,2
57	50	M	AURORA LERNA MINA	109	35	0.89	6,8	2	13.1	4,1
58	50	M	SANTA SANTOS MERC	274	39	0,63	11,8	7.72	11	2,58
59	33	M	AMPARO ZUÑIGA	122	40	0.50	5.20	5.6	12,3	3.5
60	38	M	MARIANA LITARDO M	135,6	29	0.61	5.60	6.6	10.4	3.8
61	50	M	ARMANDINA MERS PA	329	35	1.0	14,8	14.8	15,7	5.6
62	43	H	EDDY MUÑOZ MENDE	260	25	0.96	9.70	12.4	12.6	4.8
63	47	M	MARIA VILLAGUARI	348	26	0.72	12	12.4	13.8	3.8
64	50	M	YOLANDA RODRIGUEZ	142	36	.90	8.0	11.1	12.0	2.9