



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**“VALOR SEMIOLÓGICO DE LA CREATININA EN EL
ESTADO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO 2 QUE ACUDEN AL LABORATORIO
DR. JOSÉ DARIO MORAL”**

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL
GRADO DE MAGISTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

AUTOR:

Q.F. Zoila Ninfa Allieri López

TUTOR:

Prof. Titular 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 Sra. **Q y F ZOILA ALLIERI LOPEZ**, 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 de **MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**.

Q.F. HECTOR NUÑEZ ARANDA, MSc.

SUBDECANO
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

DR. WILSON POZO GUERRERO

DELEGADO VICERRECTORADO
ACADÉMICO

DR. TOMAS RODRÍGUEZ LEÓN, MSc.

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

DR. JULIO RODRÍGUEZ ZURITA, MSc.

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

ING. NANCY VIVAR CÁCERES
SECRETARIA ENCARGADA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CERTIFICADO DEL TUTOR

En mi calidad de tutora del trabajo de investigación de la tesis titulada:

“Valor semiológico de la creatinina en el estado de la función renal en pacientes diabéticos tipo 2 que acuden al laboratorio José Darío Moral”, en opción al título de *Magíster en Bioquímica Clínica*, que otorga la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil,

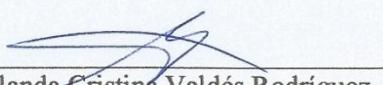
Certifico que:

He revisado y dirigido la redacción y presentación del documento de la Tesis de Grado, presentado por la **Dra. Zoila Ninfa Allieri López** con C.I. N°0901293738

En primer lugar, debo resaltar la importancia y originalidad del tema desarrollado, en particular la impactante utilidad de los resultados relacionados con la sospecha de la enfermedad renal crónica en algunos pacientes. Como bien recomienda la autora, estos deben ser confirmados para dar la asistencia correspondiente a cada caso y evitar que lleguen a los estadios finales, lo cual incrementaría el riesgo de morbimortalidad y los costes de la atención médica.

Por otra parte, quisiera hacerles saber la receptividad mostrada por la autora, pues como comprobé tuvo en cuenta los señalamientos y sugerencias realizadas en la corrección de la redacción de la versión final del documento de tesis. Por tanto, como tutora aprobé el mismo en su totalidad, además recomiendo la divulgación de los resultados entre los interesados: pacientes y médicos tratantes, así como su publicación.

Certifico que el documento de tesis reúne los requisitos para ser aceptado en opción al título de Magíster en Bioquímica y, para que así se haga constar, firmo el presente a los veintitrés días del mes de febrero del 2014.



Prof. Titular Yolanda Cristina Valdés Rodríguez
PhD in Biological Sciences, Biochemical Specialty
Food and Pharmacy Institute, Havana University

CARTA DE REVISIÓN GRAMATICAL CERTIFICACIÓN

MSc. Jacinto Calderón Vallejo, profesor principal de Idioma Español, en la Escuela de Lenguas y Lingüística de la Facultad de Filosofía, Letras y Ciencias de la Educación de la Universidad de Guayaquil.

CERTIFICO:

Que he procedido, a petición de la interesada, a revisar en los aspectos: **ortográficos, semántico, morfo-sintáctico y formato de presentación**, la Tesis presentada como requisito, para optar el grado de: **Magister en Bioquímica Clínica**.

Elaborado por la Doctora Química Farmacéutica:

Zoila Ninfa Allieri López.

C.C. 090129373-8

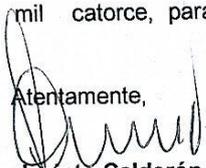
Tema: "VALOR SIMIOLÓGICO DE LA CREATININA EN EL ESTADO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 QUE ACUDEN AL LABORATORIO DR. JOSÉ DARÍO MORAL".

Que una vez terminada la revisión gramatical del mencionado trabajo, determino:

Que el presente documento de investigación, en contexto general; **Sí cumple** con los requisitos **lingüísticos, gramáticos y normativos**, expedidos por la Real Academia Española de la Lengua, para el uso del Idioma Español.

Certificación, que la otorgo en la ciudad de Guayaquil, a los veintidós días del mes de marzo del dos mil catorce, para los fines académicos respectivos.

Atentamente,


Ab. Jacinto Calderón Vallejo, MSc.

SENECYT

Código: 1006-08-856487

Código: 1005-04-495709

Código 1006-02-75253

DEDICATORIA

A Dios, por haberme dado el don de la vida y la oportunidad de alcanzar esta meta en mi vida profesional.

A mi esposo, Dr. Jorge Monroy Nicola, que ha sido mi apoyo incondicional durante todos los años de mi estudio, para que pueda continuar lo que un día comencé.

A mis hijos, Betsy, Kléber y Pepe, quienes han constituido mi motivación en mi vida personal y profesional y me han inspirado a ser cada día mejor con la bendición de Dios.

A mis padres, José Allieri Navarro (+) y Zoila López de Allieri quienes han sabido guiarme con el amor y el buen ejemplo siempre durante toda mi existencia.

A mis hermanos, quienes también en una u otra forma han sabido estar junto a mí apoyándome y dándome ánimo.

AGRADECIMIENTO

A Dios por haber derramado bendiciones en mi vida manteniéndome junto a mi familia en todo momento.

A mi familia por su cariño y apoyo demostrado en todo tiempo

Al Decano y demás Autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil por el apoyo brindado a los profesionales que trabajamos en la facultad para actualizar nuestros conocimientos científicos.

A la Tutora Dra. Yolanda Valdés Rodríguez PhD.; quien con sus conocimientos y dedicación me guio hasta la culminación de esta Tesis.

A la Dra. Rose Mary Stay por su ejemplo de dedicación, perseverancia, estudio, y amistad manifestada en todo tiempo.

A los profesores y colegas que compartimos el tiempo de estudio por sus conocimientos expuesto y la amistad brindada.

A mis compañeras de trabajo por su amistad y colaboración en infundirnos ánimo a seguir adelante sin desmayar.

Y a todas y cada una de las personas que en una y otra forma colaboraron en la culminación de este trabajo

Resumen

Los pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC) generalmente presentan otras patologías, como diabetes o hipertensión arterial (HTA, importantes factores de riesgo de ERC. La DM es la causa más común de fracaso renal, del 20-30% de la población diabética desarrolla ERC, cuya presencia y estadio se puede diagnosticar mediante la evaluación de la tasa de filtración de glomerular (TFG), el valor referencial es en H de 94-140 ml/min/1.73m² y en la M de 72-110 ml/min/1.73m². En este estudio se evaluó la función renal de 50 pacientes de 42-59 y 60-80 años y, 3-20 años con DM tipo 2. Se caracterizaron mediante variables biológicas, patológicas y socio-culturales, a partir de los datos declarados en las entrevistas realizadas, después de consentir voluntariamente a participar. Además se evaluaron variables analíticas de los parámetros del estado metabólico y se incluyó la determinación de creatinina en suero y orina de 24 h para evaluar el TFG mediante la ecuación de MDRD. Para la interpretación de los resultados se utilizó el paquete estadístico, software SPSS versión 21, ajustando a 95-99% de confianza ($p < 0,05$ o $p < 0,01$) para la asociación entre variables. Se encontró una asociación muy significativa ($p < 0,001$) entre la glucemia en dos momentos diferentes, y significativa ($p < 0,05$) respecto a la hemoglobina glicosiladas (HbA1c), que sugirió descompensación del estado diabético de los pacientes. Este hallazgo, podría atribuirse a irregularidades con la dieta y tratamiento, posiblemente asociadas al nivel socio-cultural y, predominio de mujeres obesas dedicadas a labores domésticas. Además de una edad media de 62 ± 9 años y tiempo medio $11,5 \pm 7,757$ años con la diabetes, 92% por otro lado, el resultado muy significativo ($p < 0,01$) de los valores de depuración de creatinina (DCE) en orina de 24h, los que se correspondieron con reducción de la TFG en el 40% de los pacientes. Este hallazgo, sugiere la presencia de ERC en la muestra de pacientes, no obstante, debe confirmarse mediante la prueba de aclaramiento o DCE, por lo menos dos veces más.

Palabras clave:

Diabetes mellitus, Enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, obesidad, filtración glomerular, aclaramiento o depuración de creatinina,

Summary

Adult's patients with chronic kidney disease (CKD) usually have other health problems too, such as diabetes mellitus (DM) or high blood pressure, important factors of risk for CKD. The DM is the cause more common of renal failure, around the diabetic population's 20-30% the CKD develops whose presence and stadium for diagnostic by means of the rate of glomerular filtration rate (GFR), the referential value is in the M 94-140 ml/min/1.73m² and in the W 72-110 ml/min/1.73m². The study evaluated the renal function in 50 patients from 42 to 80 years, 3-20 years with diagnostic of DM type 2. Those that were characterized by means of biological, pathological and socio-cultural variables, starting from the application of the data referred by these, in interviews singular, once to give the consent to participate in the study. Besides the analytic variables, parameters of the metabolic state, were included the determination in serum of urea, creatinina and creatinina in urine of 24 h to evaluate the FGR by the equation of MDRD. The interpretation of results was carried out with statistical package: software SPSS version 21, fixing 95-99% of trust ($p < 0,05$ or $p < 0,01$) for the association among variables. The highly significant association ($p < 0,001$) among glycemia, in two different moments, and regarding the levels of HbA1c, indicates alteration of the diabetic state. This could be attributed to irregularities with the diet and the treatment, possibly associate the socio-cultural level and, the prevalence of obese women dedicated to domestic works. Also the 62 ± 9 year-old half and half time $11,5 \pm 7,757$ years of evolution with diabetes, 92% On the other hand, the highly significant result ($p < 0,01$) of the values of creatinine clearance in urine of 24h belonged together with a reduction of the RGF of slight to moderate and burden in 40% of the patients. This suggests the suspicion of CKD in these; nevertheless, this should be confirmed, evaluating the FG, at least twice.

Words key

Chronic kidney disease (CKD), high blood pressure (HBP), glomerular filtration rate (GFR), obesity, creatinina clearance

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO: "Valor semiológico de la Creatinina en el estado de la función renal en pacientes diabéticos tipo 2 que acuden al laboratorio Dr. José Darío Moral"		
AUTOR/ES: Q.F. Zoila Ninfa Allieri López	TUTOR: Dra. Yolanda Cristina Valdés Rodríguez, PhD	
	REVISORES:	
INSTITUCIÓN: Universidad de Guayaquil	FACULTAD: Ciencias Químicas	
CARRERA: Maestría en Bioquímica Clínica		
FECHA DE PUBLICACIÓN: 2014	No. DE PÁGS: 132	
TÍTULO OBTENIDO: Magister en Bioquímica Clínica		
ÁREAS TEMÁTICAS: Diabetes Mellitus, Enfermedad renal crónica, Determinación de Creatinina en sangre y Orina de 24 horas como indicador de daño renal.		
PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus, Enfermedad renal crónica, Hipertensión arterial, Obesidad, Filtración glomerular, Aclaramiento o Depuración de Creatinina		
RESUMEN: La Diabetes es la causa más común del fracaso renal, del 20-30% de la población diabética desarrolla enfermedad renal crónica. Cuya presencia y estadio se puede diagnosticar mediante la evaluación de la Tasa de filtración glomerular (TFG), el V.R. es en H.94-140 ml/min/1.73m ² , y en la M. de 72-110 ml/min/1.73m ² . En este estudio se evaluó la función renal de 50 pacientes divididos en dos grupos etarios (42-59 y 60-80 años de edad), con una evolución de 3-20 años con Diabetes Mellitus tipo 2. Se caracterizaron mediante variables biológicas, patológicas y socio-culturales, a partir de los datos declarados en las entrevistas realizadas previo consentimiento voluntario. Además se evaluaron variables analíticas de los parámetros de los estados metabólicos y se incluyó la determinación de la Creatinina en suero y orina de 24 horas para evaluar la TFG mediante la ecuación MDR. Para la interpretación de los resultados se utilizó el paquete estadístico, software SPSS versión 21, ajustando a 95-99% de confianza ($p < 0.0555$ o $p < 0,01$) para la asociación entre variables. Además de una edad media de 62 ± 9 años y tiempo medio $11,5 \pm 7,75$ años con la diabetes, por otro lado el resultado muy significativo ($p < 0,01$) de los valores de depuración de Creatinina (DCE) en orina de 24 horas, los que se correspondieron con reducción de la TFG en el 40% de los pacientes.		
No. DE REGISTRO (en base de datos):	No. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		
ADJUNTO PDF:	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0997361117	Email: zoilaallierilo@yahoo.es
CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:	Nombre: Sra. Rosemery Velasteguí López	
	Teléfono: (04)2293680	
	E-mail: rosemery958@hotmail.com	

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1 Planteamiento del Problema	5
1.1.1 Determinación del Problema	5
1.1.2 Justificación	5
1.1.3 Viabilidad	7
1.2 Hipótesis	7
1.3 Objetivos	7
1.3.1 Objetivo General	7
1.3.2 Objetivos específicos	8
1.4 Variables	8
2.- MARCO TEÓRICO	9
2.1 Pandemias del siglo XXI	9
2.1.1 Tendencias de las enfermedades no transmisibles	9
2.1.1.1 Estado de las ENT en América Latina	10
2.2 Factores que favorecen el incremento de las ENT	12

2.2.1 Globalización y transición nutricional	12
2.2.2 ENT: sobrepeso y obesidad	13
2.2.3 Expansión epidemiológica de la DM tipo 2	14
2.2.4 Clasificación de la DM	16
2.3 Antecedentes históricos de DM como enfermedad en humanos	17
2.4 Etiopatogenia de la DM tipo 2	19
2.4.1 Obesidad y resistencia a la insulina en el origen de la DM tipo 2	19
2.4.1.1 Resistencia a la insulina e inflamación	20
2.4.1.2 Gluco-lipotoxicidad y disfunción de las células β	21
2.4.1.3 EO y disfunción mitocondrial de las células β	22
2.4.1.4 Plasticidad y memoria metabólica de las células β	23
2.5 Hiperglucemia y complicaciones vasculares asociadas a DM	24
2.5.1 Complicaciones vasculares crónicas asociadas a DM	25
2.5.2 Complicaciones microvasculares en diabéticos	27
2.5.2.1 Retinopatía diabética	27
2.5.2.2 Nefropatía diabética	27
2.5.2.2.1 Etiopatogenia de la nefropatía diabética	27
2.5.2.3 Enfermedad renal crónica (ERC)	30
2.6 Monitoreo del estado metabólico del diabético	32

2.7 Monitoreo de función renal en el paciente diabético	32
2.7.1 Valor semiológico de creatinina sérica como indicador de daño renal	33
DEFINICIÓN DE PALABRAS CLAVES	35
3. MATERIALES Y MÉTODOS	37
3.1 Materiales	37
3.1.1 Lugar de investigación	37
3.1.2 Período de investigación	37
3.1.3 Recursos empleados.	37
3.1.3.1 Talento Humano.	37
3.1.3.2 Recursos Físicos	37
3.1.4 Universo	38
3.1.5. Muestra de los pacientes del estudio	38
3.1.5.1 Criterios de inclusión	38
3.1.5.2 Criterios de exclusión	39
3.2 Métodos	39
3.2.1 Determinación de variables analíticas	39
3.2.2 Tipo de estudio	39
3.3 Diseño de investigación	40
3.3.1 Determinación en suero los niveles de glucosa	41

3.3.2	Determinación en sangre los niveles de HbA1c	41
3.3.3	Determinación en suero los niveles de colesterol	41
3.3.3.1	Niveles de colesterol-HDL (HDL-c)	41
3.3.3.2	Niveles de Colesterol LDL (LDL-c)	42
3.3.4	Determinación en suero de los niveles de Urea	42
3.3.5	Determinación de los niveles de concentración de Creatinina	43
3.3.5.1	Procedimientos para determinar concentración de Creatinina	43
3.3.5.1.1	Técnica para determinación en suero o plasma	43
3.3.5.1.2	Técnica para determinación en orina	44
3.3.5.1.3	Cálculo para determinar depuración de creatinina endógena (DCE)	44
4.-	RESULTADOS	47
4.1	Caracterización de los pacientes de la muestra de estudio	47
4.1.1	Distribución de los pacientes según grupo etario y sexo	48
4.1.2	Distribución por sexo y años con diagnóstico de DM tipo 2	48
4.1.3	Clasificación de pacientes según IMC y riesgo de ECV	49
4.1.4	Nivel de sociocultural y cumplimiento del tratamiento y la dieta	50
4.1.4.1	Ocupación laboral	51
4.1.4.2	Hábitos y estilos de vida	51

4.1.4.3 Cumplimiento de la dieta prescrita	51
4.1.5 Antecedentes Patológicos Familiares	52
4.1.6 Antecedentes Patológicos Personales	53
4.1.6.1 Tiempo de evolución con diagnóstico de HTA	54
4.1.7 Tiempo de evolución con diagnóstico de DM tipo 2	55
4.1.8 Indicadores clínicos de fallo de la función renal	56
4.1.9 Comportamiento de la adherencia al tratamiento	57
4.2 Evaluación de variables bioquímicas en los pacientes	57
4.2.1 Relación entre los valores de glucemia y HbA1c	57
4.2.2 Asociación en el último control de glucemia y el realizado en el estudio	59
4.2.3 Correlación entre la [glucosa(a)] y la [HbA1c]	60
4.2.4 Asociación de la [glucosa] con la adherencia al tratamiento	60
4.3 Comportamiento de marcadores de perfil lipídico por grupo etario	61
4.3.1 Correlación entre variables analíticas de compensación metabólica	62
4.3.2 Marcadores de riesgo vascular versus hábitos nutricionales e IMC	63
4.4 Depuración de creatinina como indicador de función renal glomerular	66
4.4.1 DCE en orina de 24 h versus años de evolución con DM tipo 2	68
4.4.2 DCE en orina de 24 h versus el resto de variables analíticas	71
4.4.3 Pacientes con sospecha de ERC, según valores de DCE	73

4.5 Marcadores de riesgo vascular versus variables analíticas	73
5.- DISCUSIÓN	75
5.1 Caracterización de pacientes de la muestra de estudio	75
5.1.1 Relación entre la edad y la DM tipo 2	75
5.1.2 Tiempo de evolución con DM tipo 2 y riesgo vascular	76
5.1.2.1 IMC como indicador de riesgo de ECV	76
5.1.3 Relación entre obesidad, edad y tiempo de evolución con DM tipo 2	77
5.2 Marcadores bioquímicos del estado diabético	79
5.2.1 Valores de riesgo de la glucemia y HbA1c	79
5.2.1. 1 Glucemia y Adherencia al tratamiento	79
5.3 Perfil lipídico de riesgo para enfermedad cardiovascular	80
5.3.1 Marcadores lipídico e HTA versus indicadores del estado diabético	81
5.4 Complicaciones asociadas a DM	82
5.4.1 Marcadores bioquímicos de fallo renal precoz	82
5.4 .1.1 Depuración de Creatinina	83
5.4.2 Relación entre DCE y edad de los pacientes	84
5.4.3 Indicadores de riesgo para ERC en la muestra de pacientes	84
5.4.4 Valor semiológico de la depuración de Creatinina	85
5.4.4.1 DCE en orina de 24 h versus el resto de variables analíticas	85

5.5 Valoración de pacientes con sospecha de ERC	87
6. CONCLUSIONES	88
7. RECOMENDACIONES	89
8. BIBLIOGRAFÍA	90
9. ANEXOS:	107

1. INTRODUCCIÓN

En el presente siglo, la humanidad se enfrenta a la epidemiología de las enfermedades no transmisibles (ENT) de dimensiones epidemiológicas y pandémicas, como el sobrepeso, la obesidad, la diabetes mellitus (principalmente la DM tipo 2). Particularmente, la DM es uno de los principales problemas de salud pública debido a la alta prevalencia, a que afecta a todos los grupos de edades, sexo, clase social y área geográfica, a la elevada morbilidad y de coste sanitario.

En América Latina, más de 75% del total de defunciones se producen por ENT. Llama la atención, como la tercera parte (37%) de estas ocurren en personas con menos de 70 años de edad¹⁻². Entre las primeras causas de muerte por ENT, el 10,9% se debe a las enfermedades cardiovasculares (isquemia cardiaca y accidentes cerebrales) y un 5% a la DM³⁻⁶. En Ecuador, se estima que alrededor del 80% del total de decesos se produce por causas de ENT³⁻⁶.

Según datos de la FID del 2011, los costes medios por concepto de DM, supusieron el 11% del total de gasto sanitario mundial en salud, alrededor de 465 millones de dólares americanos, lo que equivale a una media anual de 1 274 dólares por persona con DM. Además, estima que en 2030, este ascenderá a 595 millones de dólares, si se tienen en cuenta que en los países de bajos y medianos ingresos, vive el 80% de las personas con DM⁴⁻⁷, podríamos asegurar que la diabetes es una de las ENT de mayor impacto sobre la morbilidad y recursos sanitarios disponibles en América Latina⁸.

Tanto los pacientes con DM tipo 1 como tipo 2 cursan con hiperglucemia lo que puede originar complicaciones agudas asociadas a la hiperglucemias e hipoglucemias (la segunda debido al tratamiento), así como las crónicas macrovasculares y las microvasculares. Estas, subyacen en la manifestación clínica del infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente vascular cerebral, la insuficiencia renal, la ceguera, lesiones de los nervios periféricos (neuropatía diabética) y las amputaciones⁵

Precisamente, el impacto de las complicaciones microvasculares y las macrovasculares sobre la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida, convierten a la DM en uno de los

principales problemas socio-sanitarios del mundo actual. En la alta prevalencia e incidencia de la DM tipo 2, tienen una importante contribución los cambios en el estilo de vida, con predominio del sedentarismo y la elevada ingesta calórica, independiente de la distribución geográfica de la población^{4-5, 9-10}.

La DM tipo 2, es un trastorno metabólico multifactorial caracterizada por hiperglicemia crónica, resistencia a la insulina (RI) y un defecto en la secreción de insulina¹⁰⁻¹¹. Aunque en los pacientes con DM tipo 1, la manifestación de la insuficiencia renal se instaure durante los primeros años de evolución con la enfermedad, los diabéticos tipo 2 son los que más contribuyen al incremento de prevalencia de la ND en la población^{6-7, 10}.

La prevalencia de la DM2 en el mundo, se debe en gran parte, al incremento de la obesidad y estilos de vida sedentarios de la población. La evidencia actual, sobre la etiopatogenia de la DM tipo 2 se ha enfocado en cuatro grandes líneas de investigación:

- a) resistencia a la insulina e inflamación
- b) gluco-lipotoxicidad y disfunción de la célula β
- c) disfunción mitocondrial;
- d) plasticidad celular y memoria metabólica¹⁰.

En el origen de la DM tipo 2 se acepta como evento primario el desarrollo a la IR en los tejidos periféricos y como evento secundario, aunque no menos importante, deficiencia relativa en la secreción de insulina por las células- β . Por tanto, el estado diabético es el resultado de la interacción balanceada entre genes asociados a la RI y los asociados a la disfunción β pancreática¹⁰.

Los mecanismos asociados a RI se caracterizan por la deficiente acción de la hormona para estimular los efectos biológicos esperados en tejidos periféricos. La RI se puede exacerbar por con la obesidad, el envejecimiento y otras alteraciones metabólicas. Por otra parte, la reducción del número de células β pancreáticas funcionales es uno de los principales factores contribuyentes en la fisiopatología de la DM2¹¹⁻¹²

En la DM2, se produce incremento del flujo de ácidos grasos libres a la mitocondria provocando un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y radicales libres (RL) cuya concentración establece condiciones locales de estrés oxidativo (EO) e interfieren con la señalización de la insulina¹²⁻¹³.

El EO mitocondrial en los tejidos daña la retina, células vasculares endoteliales, neuronas periféricas y las nefronas del riñón, dando lugar a las manifestaciones clínicas de la etapa final de la diabetes. Esta disfunción mitocondrial crónica podría explicar gran parte de los cuadros clínicos o complicaciones asociadas a la DM2¹³⁻¹⁵

Por otra parte, el síndrome metabólico (SM) es un problema de salud de creciente prevalencia asociado a estilos de vida poco saludables y cuya característica más importante es la resistencia a la insulina (RI)^{10,16}. El origen se relaciona con un estado pro-oxidativo y pro-inflamatorio debido a alta ingesta de nutrientes, sobre todo de grasa saturada. La disfunción del retículo endoplásmico (estrés del RE) y de la mitocondria en células del tejido adiposo desencadenan respuestas moleculares y celulares de las vías inflamatorias que contribuyen a la RI¹⁷⁻²².

Particularmente las ENT cardiovasculares y cerebrovasculares son las complicaciones macroangiopáticas de mayor prevalencia y causa de mortalidad en el diabético^{7-9, 23-26}. Por otra parte, las microangiopáticas invalidante, como retinopatía y la ND incrementan la morbimortalidad^{1, 3-7, 20-22, 27-28}, así como los costes de asistencia sanitaria a la población diabética²⁹⁻³⁰.

Cuando la ND no se detecta tiempo progresa hacia enfermedad renal crónica (ERC), lo cual explica la alta cifra de diabéticos en programas de terapia sustitutiva renal (TSR)³¹⁻³³. De ahí la importancia de monitorear la función renal, tanto en pacientes con diagnóstico de DM tipo 1 o tipo 2³⁴⁻³⁵.

La evidencia basada en la medicina demuestra que la cuantificación de creatinina (CR) en suero y orina es una prueba específica, de valor semiológico en la valoración de la función renal. Los niveles elevados de CR sugieren: fallos renales, nefritis crónica u

obstrucción del tracto urinario. No obstante, los valores de concentración de la CR son dependientes del sexo, la edad y la masa muscular (peso y talla), factores a tener en cuenta al calcular la tasa de filtración glomerular³⁶. Por tanto, hay que aplicar valores de referencia establecidos para cada sexo y grupo etario.

La pandemia de la DM tipo 2 radica en que la etiopatogenia de esta, guarda una estrecha relación con el exceso de tejido adiposo abdominal (obesidad visceral) que se acompaña de resistencia a la insulina¹⁶⁻²⁰. Los datos de estudios mundiales evidencian que en el 2011 el número de personas diabéticas alcanzó la cifra de 366 millones y los decesos ascendieron a 4,6 millones; mientras que, el coste sanitario llegó a 465 000 millones USD⁶. Situación que se ha visto favorecida por los estilos de vida de la sociedad contemporánea^{1-5,19-20, 22}.

En el Ecuador, a pesar de contar con una parte de la población indígena, debido a la urbanización y el progreso en el desarrollo de la economía, al igual que en otros países de América Latina, se presenta una alta prevalencia de la DM tipo 2, la HTA y la obesidad. Las tres ENT implicadas en la manifestación clínica ECV (isquemia cardiaca y accidentes cerebrales e insuficiencia renal^{3, 8}.

En la clínica de estas ENT, se distinguen cuatro factores de riesgos (FR): **predisposición genética, tabaquismo, alimentación no saludable** (origen animal y ricas en grasas saturadas) y **sedentarismo**, que no son más que el resultado de la globalización, las nuevas tecnologías de información y comunicación (TIC) y el proceso de transición nutricional^{1,4-5, 37-44}.

La HTA, la DM tipo 2 y la obesidad son ENT que pueden presentarse solas o asociadas formando parte del síndrome metabólico (SM). El SM se caracteriza por alteración del metabolismo de lípidos y resistencia a la insulina (RI), y otros procesos adicionales. Estas ENT, elevan los riesgos de morbimortalidad por enfermedades vasculares cerebrales y cardíacas⁴⁵⁻⁴⁸.

A partir del estado del respecto a la situación epidemiológica de las ENT en la Región y particularmente la DM en Ecuador, tema objeto de estudio de esta tesis, realizamos la

valoración del estado de la función renal en una muestra de pacientes con DM que asisten al laboratorio "Dr. José Darío Moral" de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil, Ecuador.

1.1 Planteamiento del Problema

1.1.1 Determinación del Problema

La instauración inicial asintomática de un fallo en la función renal, es la condición fisiopatológica de la progresión de este a estadios avanzados. La evidencia basada en la medicina demuestra que la insuficiencia renal sola o asociada a la retinopatía diabética, es una complicación microangiopática crónica de alta prevalencia en los diabéticos. Por otra parte, los diabéticos son los que mayor impacto tienen en el incremento de las cifras de pacientes en programas de diálisis y/o candidatos a trasplante renal.

Tanto la expresión como el desarrollo de la diabetes y la IR, es asintomática durante la primera etapa, lo cual explica la ausencia de un diagnóstico temprano y aplicación del tratamiento correspondiente. En ausencia de tratamiento, la ND progresa hacia ERCT, una de las causas del incremento de morbilidad y los costos sanitarios asociados a la atención asistencia del diabético.

Teniendo en cuenta que en Ecuador existe una alta prevalencia de la DM, al igual que HTA y la obesidad (que incrementan la comorbilidad del diabético), en este contexto, la evaluación de la función renal en pacientes con diagnóstico de DM de más de un año de evolución, en la muestra objeto de estudio, aporta información importante sobre el estado diabético real de estos, que servirá para la toma de decisiones médicas y personales que eviten o frenen la evolución de una ND hacia ERCT. Con ello se contribuye a proporcionar una mejor calidad de vida a estos pacientes, así como una reducción de los gastos de asistencia sanitaria a estos enfermos.

1.1.2 Justificación

Datos informados por la OPS/OMS en el 2011, estiman que alrededor de 62,8 millones de personas en las Américas padecen diabetes y, que si la tendencia actual continúa en ascenso, se espera que aumente a 91,1 millones para 2030. Se calcula que el número de pacientes con diabetes, en América Latina, podría subir de 25 millones a 40 millones

para el año 2030; mientras que, en Norteamérica y países no hispanos del Caribe esta cifra puede ascender de 38 a 51 millones durante este mismo período⁹.

En países andinos como Ecuador, Bolivia y Perú, en los cuales aún existen poblaciones indígenas, las tasas de mortalidad por ENT son similares³. No obstante, se estima que en Ecuador alrededor del 80% del total de decesos se produce por causas de ENT^{3, 8-9}, entre las principales figuran las ECV y EVC.

Por otra parte, si tenemos en cuenta que tanto la diabetes como las comorbilidades que suelen acompañarla: HTA y obesidad, muestran alta prevalencia en el País³, posiblemente una buena proporción de estos decesos esté asociada a estas ENT. Además hay que considerar, la tendencia de evolución de la población diabética con ND hacia la ERCT la cual incrementa la morbilidad y, especialmente la mortalidad de los pacientes por el desarrollo del síndrome cardiorrenal, sobre cuya expresión y desarrollo influyen diferentes alteraciones neuroendocrino metabólicas.

En este contexto, el trabajo de investigación realizado cuenta con plena justificación pues, se enmarca en un problema de salud de primera prioridad y actualidad, no solo en Ecuador y Latinoamérica, sino en el mundo. No obstante, a pesar de los trabajos realizados por algunos profesionales, como el eminente académico, Dr. Clemente Orellana Sáenz, autor de “Diabetología para el próximo milenio” (1999) y el tratado de Diabetología Básica y Clínica (2008), así como otros incorporados a la Fundación Renal “Iñigo Álvarez de Toledo” de Ecuador. Sin embargo, aún no se tienen datos exactos sobre el número real de pacientes diabéticos con riesgo o que ya presentan ND en el País.

Para enfrentar con éxito este problema de salud, resulta indispensable la participación de un equipo multidisciplinario, integrado por clínicos, epidemiólogos, de endocrinólogos, de nutricionistas, de bioquímicos clínicos y psicólogos, entre otros profesionales de la salud. Solo un enfoque integral del paciente diabético podrá frenar la pandemia de la diabetes y los efectos nefastos sobre la morbimortalidad y recursos económicos.

En estos equipos multidisciplinarios, los laboratorios de Bioquímica Clínica participan mediante la tecnología disponible y la capacidad intelectual de sus profesionales. La detección temprana de un fallo renal, contribuye a la toma de decisiones terapéuticas por los médicos tratantes para evitar el desarrollo de una ND y/o la progresión de esta hacia una ERCT, así como el aumento de los costes de atención sanitaria al diabético. Los resultados teóricos y prácticos de este trabajo, se pondrán a disposición de las autoridades de salud, de educación y a la sociedad en general para que se utilicen en las decisiones educativas-sanitarias que frenen la tendencia al incremento de la ERC en la población con DM tipo 2

1.1.3 Viabilidad

Esta investigación es viable ya que se realizó en el laboratorio "Dr. José Darío Moral" que cuenta con la infraestructura requerida: recursos materiales y tecnológicos que hicieron posible la culminación del presente estudio, así como el acceso a los pacientes que asisten a este laboratorio.

1.2.Hipótesis

- La concentración de creatinina en suero y orina de 24 h es un reconocido indicador de la tasa de filtración glomerular en el diagnóstico de una insuficiencia renal, durante el seguimiento clínico de la evolución y adherencia al tratamiento de los pacientes con DM tipo 2, por lo que la inclusión de esta prueba podría prevenir una nefropatía diabética y/o evitar la progresión de esta hacia una enfermedad renal crónica terminal.

1.3. Objetivos

1.3.1 Objetivo general

- Determinar el valor semiológico de la concentración de creatinina en sangre y orina, en la evaluación del estado de la función renal de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, mediante el cálculo de la depuración de creatinina en orina de 24 horas.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar a los pacientes que integraron la muestra de estudio a partir de variables biológicas y patológicas: la edad, el sexo, índice de masa corporal, la presión arterial, los antecedentes patológicos familiares y el tiempo de evolución con la enfermedad.
2. Establecer la posible asociación entre los niveles de concentración de marcadores metabólicos e indicadores del perfil lipídico de riesgo para complicaciones vasculares, a partir de los valores de dosificación en sangre de glucosa, HbA1c, colesterol, triglicéridos, y las lipoproteínas LDL-c y HDL-c.
3. Comparar los valores de variables analíticas evaluadas respecto a las biológicas y patológicas que sirvan de indicadores del estado de compensación metabólica y de función renal de los pacientes de la muestra de estudio.
4. Evaluar el estado de la función glomerular renal mediante el método de aclaramiento plasmático de creatinina, a partir de la correlación entre los valores de creatinina en suero y orina de 24 h, teniendo en cuenta la superficie corporal de los pacientes.

1.4 Variables

Independiente: Diabetes Mellitus e Insuficiencia Renal

Dependiente: Examen de creatinina sérica y urinaria

Intervinientes: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Pandemias del siglo XX

La epidemia es relativa a la frecuencia habitual de una enfermedad en la misma zona, entre la población especificada y, por lo general, en la misma estación del año. La pandemia, a diferencia de la epidemia, es una enfermedad presente en áreas geográficamente extensa que, prácticamente cubre todas las regiones y afecta a todos los grupos poblacionales.

El término pandemia es de origen griego [pandemon nosema que significa: pan= todo, demos = población y nosema= enfermedad], la significación se extendió a reunión de todo el pueblo. El término Pandemia se aplica a una enfermedad, si es de alta prevalencia en las diferentes áreas geográficas del mundo, independientemente si se relacione o no con mortalidad o letalidad⁴⁹⁻⁵¹.

2.1.1 Tendencias de las Enfermedades No Transmisibles

Las enfermedades no trasmisibles (ENT) son enfermedades de curso prolongado, que no se resuelven espontáneamente, aunque es una condición patológica irreversible, se puede prevenir mediante la intervención de los factores de riesgo (FR) asociados^{1, 4-5, 22, 52}. No obstante, la mayor dificultad radica en que las ENT suelen compartir varios FR, además de los efectos interactivos, aditivos y sinérgicos que presentan.

La eliminación de estos FR podría prevenir alrededor del 80% de las ECV, los accidentes cerebrales, la DM tipo 2, y hasta un 40% de los cánceres, sin intervención son afecciones de larga duración con una progresión lenta^{1, 4-5, 16, 20, 22, 38-40, 47}. Los cuatro principales tipos de ENT, responsables del 63 % de decesos anuales en el mundo, equivalentes a más de 36 millones de personas por año, son:

1. ECV (ejemplos: los infartos de miocardio y/o accidentes cerebrales)
2. Cáncer
3. Enfermedades respiratorias crónicas (ejemplos: EPOC y el asma)

4. Diabetes.

La mayor dificultad en el control de estas ENT, radica en que por lo general se detectan tardíamente, cuando los pacientes ya presentan alguna o algunas complicaciones graves y/o agudas que afecta la calidad de vida y requieren de una atención hospitalaria más costosa^{3, 6-7, 22, 24-30}. Además del impacto sobre la economía²⁹⁻³⁰, actualmente constituyen la principal causa de morbilidad a nivel mundial^{1-3, 22-24, 38-39}. Llama la atención, como alrededor del 80% de las muertes por ENT ocurren en países de ingresos bajos y medios, a pesar de la existencia de vías y medios disponibles para evitar el desarrollo de estas^{1-2, 4-6}.

De los 57 millones de defunciones ocurridas en el año 2008, 36 millones fueron por ENT: las enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades pulmonares crónicas y diabetes, registrándose la mayor prevalencia en países, poblaciones de ingresos bajos¹. Otro aspecto que llama a la reflexión, es que alrededor de la cuarta parte de la mortalidad mundial por ENT afecta a adultos con menos de 60 años, lo cual gravita sobre la economía familiar y social, pues se trata del grupo de mayor actividad productiva⁶.

Las ECV constituyen la mayoría de las defunciones por ENT, 17,3 millones cada año, seguidas por el cáncer (7,6 millones), las enfermedades respiratorias (4,2 millones), y la diabetes (1,3 millones). Son responsables de alrededor del 80% de los decesos por ENT y tienen en común cuatro factores de riesgo: el tabaquismo, el consumo nocivo de alcohol, la inactividad física y las dietas hipercalórica²⁻³.

2.1.1.1 Estado de las ENT en América Latina

El comportamiento epidemiológico de las ENT en las poblaciones de América Latina no difiere grandemente de estas a nivel mundial. Estas representan más de 75% del total de defunciones en la Región de las Américas. Además, más de la tercera parte (37%) de estas, son defunciones prematuras, que ocurren en personas con menos de 70 años de edad. Por tanto, no es casual que las ENT se encuentren entre las principales causas de morbilidad y discapacidad en la Región²⁻⁹.

El desarrollo de las ENT tiene repercusiones socioeconómicas importantes por los efectos sobre los sistemas de salud, por la desigualdad en la carga de estas y por la tendencia en ascenso de las tasas de prevalencia. Situación, que es atribuible, en gran medida a cambios de algunas determinantes sociales de salud como: los demográficos, los ambientales, y, particularmente de los estilos de vida, además de la etnicidad y grupos raciales, el género y factores culturales y económicos¹⁻⁵.

Entre las principales ENT se incluyen: las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas. Estas tienen en común cuatro factores de riesgo: la herencia, el tabaquismo, dietas hipercalórica y el sedentarismo. Por otra parte, la lucha contra las ENT puede llevar a sinergias al abordar enfermedades relacionadas, como los trastornos mentales y las enfermedades renales, bucodentales y oculares, entre otras^{5, 8}.

América Latina y el Caribe presentan un “modelo polarizado prolongado”, con una alta incidencia tanto de enfermedades transmisibles como de ENT, una ruptura del principio unidireccional transicional, una transición prolongada y una heterogeneidad entre grupos sociales, según área geográfica de cada país y entre diferentes países^{2-3,6}. Entre las primeras causas de muerte se encuentran las ECV (10,9% por isquemia cardiaca del total; 8,2% enfermedades cerebro vasculares) y un 5% por DM, lo cual representa una clara idea de los desafíos, límites y acciones de la Región^{2-3,6}. En Ecuador, se estima que alrededor del 80% del total de decesos se produce por causas de ENT⁸.

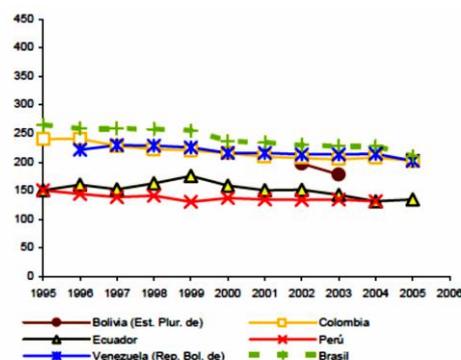
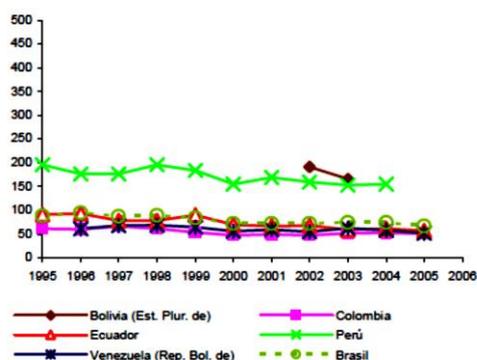


Fig. 1. Estimaciones de las tasas de mortalidad: (a) por ENT y (b) por ECV. Ajustada por edad (x 100 000 habitantes). En los países andinos, las tasas de mortalidad por ENT son similares. Colombia Venezuela y Brasil registran tasas altas de mortalidad por ECV.

2.2 Factores que influyen al incremento de ENT

2.2.1 Globalización y transición nutricional

En la tendencia actual a la sobrealimentación influyen los medios de propaganda y la globalización de los mercados. La sociedad contemporánea ha adoptado un modelo de alimentación uniforme, despreciando los tradicionales. Este cambio, se conoce como transición nutricional (TN) ¹⁷⁻²².

La TN se caracteriza por una reducción en el consumo alimentos ricos en hidratos de carbono complejos y fibra (pan, cereales, pastas, legumbres, etc.) a favor de los ricos en azúcares refinados, productos lácteos y otros de origen animal. Lo cual incrementa la incorporación de calorías, proteínas de origen animal y grasas, presentes en productos cárnicos y alimentos industrialmente procesados ^{18, 52-53}.

En el año 2008 la FAO (Organización de la Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación)¹⁹, presentó un estimado global de la tendencia a ingesta energética mundial de 2 760 Kcal/persona/día. Sin embargo, en esta cifra no se precisa el desequilibrio entre regiones o países, por ejemplo en el continente americano el consumo oscilaba entre 3 620 Kcal/ persona/día en Estados Unidos y 1 870 Kcal /persona/ día en Haití; mientras que, en los países de África subsahariana no se alcanzan las 1 500 Kcal/persona/día²⁰.

Por tanto, la TN comprende un conjunto de cambios en los hábitos alimentarios y estilos de vida, asociados al desarrollo de condiciones socioeconómicas y sanitarias (transición demográfica y transición epidemiológica), cuyo efecto directo es el aumento de sobrepeso y la obesidad, así como otras ENT, entre éstas: las ECV y la DM tipo 2^{51,53-56}. Según la OMS, la TN unida al creciente sedentarismo de la población, puede explicar la expansión de la obesidad a escala mundial, la cual se acompaña del aumento de ENT,

en particular las ECV, principal causa de muerte en países ricos y de ingresos bajos y medios^{20-22, 55-61}.

Los resultados de varios estudios prospectivos evidenciaron que el desarrollo de la DM tipo 2 se asocia a la obesidad per se y también al aumento de peso^{16-17, 21, 37, 44-47, 52.55, 62-64}.

En los países latinoamericanos se observa una evolución hacia los diferentes estadios de la TN, existen evidencias del aumento del peso en todos los grupos de edad, con predominio en mujeres adultas, en particular alta prevalencia del sobrepeso, la obesidad y las hiperlipidemias^{21,64}. La transición nutricional, por el aumento de obesos y la reducción del bajo peso y la baja estatura, está acompañando el desarrollo económico en América Latina, particularmente en poblaciones urbanas⁶⁶⁻⁶⁷.

2.2.2 ENT: Sobrepeso y Obesidad

La obesidad es una ENT compleja y multifactorial prevenible, que se inicia durante la infancia y/o adolescencia, debido a un desbalance entre la ingesta y el gasto energético. En la etiopatogenia de la obesidad, están implicados factores genéticos y ambientales, cuya interacción determina una alteración metabólica que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal^{16-17, 21, 38-40}. Por lo que, tanto el sobrepeso como la obesidad constituyen un serio problema de salud pública a nivel mundial⁵, porque no solo afecta a la población adulta sino también a la pediátrica^{21-22, 53, 55-56}.

El sobrepeso y la obesidad, como ENT multicausal, representan un importante problema de salud pública pues, afectan a todos los grupos de edades⁶⁸. Además, ambas ENT, son factores de riesgo de HTA, de ECV y de la DM tipo 2 y, aumentan significativamente el riesgo de muerte prematura^{16-17, 20-23, 69-71}. Actualmente, ambas enfermedades se consideran “pandemias del siglo XXI”⁷²⁻⁷³, alrededor de 2,8 millones de personas fallecen anualmente debido a sobrepeso u obesidad^{53, 58,74}.

El riesgo de cardiopatías, accidentes cerebrovasculares y diabetes crece paralelamente al aumento del índice de masa corporal (IMC). La prevalencia del sobrepeso es mayor en

los países de ingresos medios elevados pero, también se detectan niveles muy altos en países de ingresos medios bajos^{40, 42-43, 56, 73-75}. México y Estados Unidos ocupan los primeros lugares de la prevalencia mundial de la obesidad^{58, 76} se estima, que en el 2008, existía 1,400 millones de adultos (de 20 años o más) tenían sobrepeso, de las cuales 500 eran obesos⁵³.

La tendencia al incremento del peso corporal en niños y adolescentes, es una evidencia médica del riesgo potencial de la pandemia del sobrepeso y la obesidad en el desarrollo y manifestación clínica de ENT como la DM tipo 2 y ECV en el adulto^{43,47, 55-56}. Llama la atención, como en las últimas dos décadas se ha producido un aumento importante de DM tipo 2 en niños y adolescentes⁶¹⁻⁶³. En el 2010 había 40 millones de niños que tenían sobrepeso en el mundo^{47,53,68} de estos, alrededor de 35 millones viven en los países en desarrollo^{58-60, 65-66, 76}.

En la región de América Latina, los niveles de obesidad son cada vez mayores, sobre todo en niños y adolescentes^{58-60, 67, 69, 76-77}. México, es uno de los países con mayores tasas de mortalidad por ENT, la diabetes es la primera causa, seguida de ECV y cerebrovascular, mientras que la HTA es la octava^{58, 63}. Entre las causas de mayor relevancia en el aumento de la obesidad infantil, se destacan los medios de comunicación, la falta de actividad física, los hábitos alimenticios incorrectos en combinación con la accesibilidad a la comida chatarra^{42-43, 51-56, 58-60, 63-66, 68, 72, 77}. Sólo la adopción de cambios en los hábitos y estilos de vida implicados en el desarrollo de las ENT, se podrá detener la pandemia de la DM tipo 2.

2.2.3 Expansión epidemiológica de la DM tipo 2

La expansión epidemiológica de la diabetes mantiene un alarmante incremento. Según, información de la FID, en el 2012 existía alrededor de 371 millones de personas con diagnóstico de diabetes; la cifra de fallecido ascendió a 4,8 millones; mientras que, el coste sobrepasó los 471,000 millones de dólares^{74, 78}. Una cifra similar, fue informada por expertos de la OMS, quienes precisaron como el 80% del total de fallecidos se registró en países de ingresos bajos y medios⁶⁹. Por otra parte, existe una alarmante

tendencia al incremento de obesidad, HTA y DM tipo 2 en 194 países, donde uno de cada diez adultos es diabético y uno de cada tres es hipertenso ^{69, 71, 78-79}.

Tabla 1. Prevalencia global de la diabetes mellitus (FID, 2011)⁶

Prevalencia Mundial de la Diabetes	2010	2030
Población mundial total (millardos)	7,0	8,3
Población adulta 20-79 años (millardos)	4,4	5,6
Prevalencia de la Diabetes en la población de 20-79 años		
Prevalencia global	8,3 %	9,9 %
Prevalencia ajustada	8,5 %	8,9 %
Número de personas con Diabetes (millones)	366	552

El carácter epidemiológico de la DM tipo 2 radica en la instauración asintomática, durante la primera etapa, por otra parte, la predisposición genética en interacción con los hábitos y los estilos de vida de la sociedad contemporánea contribuyen a la expansión de la diabetes en la población, particularmente en la pediátrica⁶¹⁻⁶⁶. La medicina basada en la evidencia, demuestra la asociación entre el origen de la DM tipo 2 con la obesidad visceral, que causa la resistencia a la insulina en diabéticos tipo 2 ^{44-47, 74-75, 78-79}.

La OPS/OMS estima que alrededor de 62,8 millones de personas en las Américas padecen diabetes (dato de 2011). Si la tendencia actual continúa, se espera que este número aumente a 91,1 millones para 2030. En América Latina, se calcula el número de personas con diabetes podría subir de 25 millones a 40 millones para el año 2030, y en Norteamérica y los países no hispanos del Caribe este número puede ascender de 38 a 51 millones durante este mismo período, según estima la OPS/OMS², siendo la DM tipo 2, la de mayor contribución a la pandemia de la DM tipo 2 en América Latina y, las complicaciones asociadas ^{6,79-81}.

2.2.4 Clasificación de la DM

La clasificación para diabetes, propuesta por la Asociación Americana de Diabetes, de 1997⁸², aún se mantiene vigente, como se ha reconocido por la ADA en el 2013⁸³. Esta mantiene los cuatro grupos principales de diabetes, que se presenta en forma resumida:

Clasificación de la diabetes mellitus (ADA 1997⁸², ratificada en el 2013⁸³)

Diabetes tipo 1

- Autoinmune (1A)
- Idiopática (1B)

Diabetes tipo 2

- Obesos
- No obesos

Otros tipos de diabetes

- Anomalías de la función de la célula beta (tipo MODY)
- Defectos genéticos de la acción de la insulina
- Enfermedades del páncreas exocrino
- Secundaria a fármacos
- Endocrinopatías

Diabetes gestacional

La DM tipo 2 es la de mayor impacto pues, representa entre el 90-95% de todos los casos de diabetes³, tiene mayor impacto sobre el incremento de morbilidad y el coste sanitario de la población diabética²⁹⁻³⁰. Llama la atención como en los países que tienen 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 diabético⁵⁻¹⁰.

Lo más alarmante, de la pandemia de la diabetes en el presente siglo, radica en que la presencia, los factores que inciden en el desarrollo fisiopatológico, el diagnóstico, así como las vías de control y tratamientos son bien conocidos desde siglos anteriores. No obstante, el desarrollo demográfico de la población, la globalización, las tecnologías de información y comunicación (TI) y la TN, independientemente de la predisposición genética, tienen una importante contribución a la pandemia actual tanto de DM tipo2, como de HTA, obesidad, ECV y EVC, principales causas de muerte^{3, 5-6, 22-26, 39-43, 53-54, 56, 68-69, 73-76, 78-79, 84-85}.

2.3 Antecedentes históricos de DM como enfermedad humana

El término diabetes procede del griego diabetes, que deriva del verbo diabaino “caminar”, formado a partir del prefijo dia-, ‘a través de’, y baino, ‘pasar’. La palabra mellitus del latín mellis que significa miel. La primera referencia de DM se encuentra en el papiro de Ebers correspondiente al siglo XV AC, de la cultura Egipcia. En él se describen enfermos que adelgazaban, con hambre continua, orinas abundantes y que se sentían atormentados por una gran sensación de sed, síntomas clásicos de diabetes⁷⁸⁻⁸².

El término mellitus (dulce) fue agregado varios siglos después (siglo XVII, gracias a la curiosidad de un médico, Thomas Willis, que probó la orina de un paciente⁷⁸⁻⁸². En el siglo XVIII el médico inglés Dobson, comprobó que el sabor dulce de la orina de diabéticos era por la presencia de concentraciones altas de azúcar. Precisamente, ambos descubrimientos permitieron iniciar tratamientos basados en una dieta⁸². John Rollo fue el primero en usar el término diabetes mellitus y describió el olor a manzana (olor a acetona) en los diabéticos.

Este descubrimiento fue importante porque demostró el conocimiento sobre un síntoma no tan obvio⁷⁸⁻⁸⁰. El filósofo, Thomas Cawley en 1788, aportó la primera referencia sobre la importancia del páncreas en la enfermedad, a partir de la observación durante la autopsias de fallecidos con claros síntomas de diabetes⁹¹. La función del páncreas, en el control de la glucemia, comenzó a aclararse en la segunda mitad del siglo XIX. Oskar Minkowski y Josef von Mering, en 1889, extirparon el páncreas a un perro, observando los síntomas de diabetes: de poliuria, polidipsia e hiperfagia, además de la hiperglucemia y glucosuria⁹¹.

Paul Langerhans en 1869, durante el desarrollo del trabajo de tesis de doctorado, describió la presencia de unos islotes (racimos) de células en páncreas, diferentes a las que formaban los conductos⁸⁰, denominados islotes de Langerhans en su honor. El nombre de insulina fue propuesto por Jean de Meyer en 1909, quien aisló la hormona del páncreas a la que denominó ínsula (procedente del latín ínsula que significa isla) debido a que era producida en los islotes⁹². Sin embargo, la insulina no fue aislada

hasta inicios del siglo XX, que se descubre como la hormona que regula los niveles de glucosa en sangre, lo cual aumentó las expectativas de vida de la población diabética.

En 1921 finalmente Sir Frederick G. Banting y Charles Best, aislaron la insulina de los islotes del páncreas y demostraron su efecto hipoglicemiante. El 11 de enero de 1922 un joven diabético de 14 años se convierte en el primer paciente al que se administró insulina. Un detalle interesante de esta historia es que, Banting y Best administraron la insulina por vía oral sin resultados, por lo que le auto-administraron por i.v y, al comprobar la ausencia de efectos negativos procedieron a administrarla al paciente⁹².

En 1954 se alcanza un nuevo hito en la historia de la diabetes y en la química orgánica en general, Frederick Sanders descubre la estructura exacta de la insulina. Es la primera vez que se describe la estructura exacta de una proteína, recibiendo el premio nobel en 1955. En la década del 70 se descubren los genes que codifican para la síntesis de insulina, uno de los primeros logros de la ingeniería genética y, en la década del 80 se inicia el uso de insulinas de forma comercial y masiva⁹².

En la década del noventa se introducen análogos de la insulina humana popularizándose las primeras aplicaciones en 1996, además, se lograron éxitos en la combinación de trasplantes de islotes pancreáticos con inmunosupresores. En la primera mitad de la década del 2000 se han logrado avances notables con la introducción de la primera insulina no inyectable, inhalante (II) que salió al mercado⁹³⁻⁹⁶. El uso de insulina inhalante ha demostrado eficacia y seguridad en el control de la glucemia, cuyo efecto farmacológico es comparable al de la insulina endógena, con posología similar al esquema habitual de insulina inyectable y/o de Hipoglicemiantes orales⁹⁷. Además, existen nuevos medicamentos que disminuyen la resistencia a la insulina, factor predominante en la etiopatogenia de la DM tipo⁹⁸⁻⁹⁹

Las formas heterogéneas de manifestación de la diabetes⁸²⁻⁸³ y las complicaciones crónicas asociadas constituyen un verdadero desafío global para la capacidad y recursos sanitarios disponibles para la atención a la salud pública^{10, 16, 23-36, 40, 46, 57-58, 69-74, 78, 85-85}, debido que tanto la diabetes como las complicaciones, al inicio suelen no acompañarse de síntomas aparentes¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Además los diabéticos demandan tratamientos costosos,

que requieren de una adecuada adherencia para evitar la descompensación metabólica que, incrementa la probabilidad de mortalidad o discapacidad^{29-30,102}.

2.4 Etiopatogenia de la DM tipo 2

2.4.1 Obesidad y Resistencia a la Insulina en el origen de la DM tipo 2

En el estado de algunos pacientes obesos, se reduce el número de receptores de insulinas interfiriendo con la acción de la hormona, lo cual se identifica como RI por los tejidos diana. En estas condiciones, se incrementan los niveles de insulina en circulación periférica o hiperinsulinemia^{37, 44-45, 53-55, 70, 72, 98-99}. Sin embargo, a pesar del incremento en los niveles de la hormona, la hiperglucemia persiste, siendo reconocida como el factor determinante en el desarrollo de las complicaciones vasculares asociadas al estado diabético.

Por otra parte, en la etiopatogenia de la DM 2, están implicados los genes relacionados con la expresión y desarrollo de la diabetes, así como hábitos y estilos de vida de los pacientes, que favorecen la obesidad y con ello la manifestación de RI^{37, 44-45}. En la fisiopatología de la DM tipo 2, es posible observar tres fases bien definidas.

- a) Una primera fase que se caracteriza por la aparición de un estado de IR periférica a la insulina, generalmente asociada a valores de normo glucemia.
- b) Una segunda fase asociada a una IR más marcada a nivel de tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) con sobreproducción y secreción de insulina, que no logra controlar la homeostasis de glucosa (hiperglucemia postprandial)
- c) Una fase final, que se caracteriza por una declinación en el funcionamiento de las células- β de los islotes del páncreas.

Aunque hasta el momento, no se han dilucidado los factores y mecanismos implicados en el desarrollo de la RI y la disfunción de células β en la DM tipo 2 pero, ambas condiciones patológicas están asociadas a la obesidad. La evidencia demuestra que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de la DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular, además de ciertos tipos de cáncer, siendo un importante problema de salud pública, debido al impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario¹⁰³⁻¹⁰⁸.

Uno de los rasgos más significativos del estado obeso es la RI que le acompaña, además de otros como la inflamación y estrés oxidativo del tejido adiposo⁹⁸. Por eso, la medicina basada en la evidencia, se enfoca en cuatro direcciones de investigación, que tratan de explicar la relación entre el origen y desarrollo de la DM tipo 2 y la obesidad¹⁰⁶⁻¹⁰⁸:

1. Resistencia a la insulina e inflamación del tejido adiposo blanco
2. Efectos de gluco-lipotoxicidad sobre las células β de los islotes pancreáticos
3. Disfunción mitocondrial en el estrés oxidativo del tejido adiposo blanco
4. Plasticidad celular y memoria metabólica

2.4.1.1 Resistencia a la insulina e inflamación

La resistencia a la insulina (RI) se conoce como la reducción de la acción biológica de la insulina en tejidos diana típicos, como músculo esquelético, hígado o tejido adiposo. Se asocia a una susceptibilidad genética que favorece la manifestación de clínicas de la HTA, dislipidemia, intolerancia a glucosa que evoluciona hasta DM tipo 2, arterioesclerosis y, por consecuencia, el desarrollo de las complicaciones vasculares¹⁰⁸⁻¹¹¹. La RI tiene una base genética pero, existen ciertos factores epigénicos que desde etapa prenatal (retardo del crecimiento y/o diabetes gestacional) y ambientales (sedentarismo y sobrealimentación) influyen en su expresión y desarrollo^{17,106-107}.

En pacientes con la DM tipo 2 existe una severa RI hepática y muscular. Además, la RI induce la producción y la liberación de las adipocitoquinas inflamatorias y aterogénicas que secreta el tejido adiposo blanco (visceral o perivascular), como el TNF- α , IL-6, IL-1 β que inducen una inflamación sistémica de bajo grado, a la vez que disminuyen la secreción de adiponectinas (insulina sensibilizadora) de efectos antiinflamatorios¹⁰⁹⁻¹¹⁴.

La obesidad es un estado de inflamación crónica de bajo grado, en esta se liberan citocinas inflamatorias y ácidos grasos por el tejido adiposo visceral, generando la RI, las señales que desencadenan las citocinas, inhiben las vías de señalización celular de insulina^{12,109,112}. La cascada de señalización intracelular de MAPK (proteína quinasa

activada por mitogenos) también se activa por las citocinas inflamatorias, interfiriendo la acción de la insulina, por lo que se genera la RI^{12, 114}. Por tanto, la inflamación del tejido adiposo visceral es una fase importante en el desarrollo de la RI¹² y de la arterioesclerosis y por consiguientes de las complicaciones vasculares asociadas.

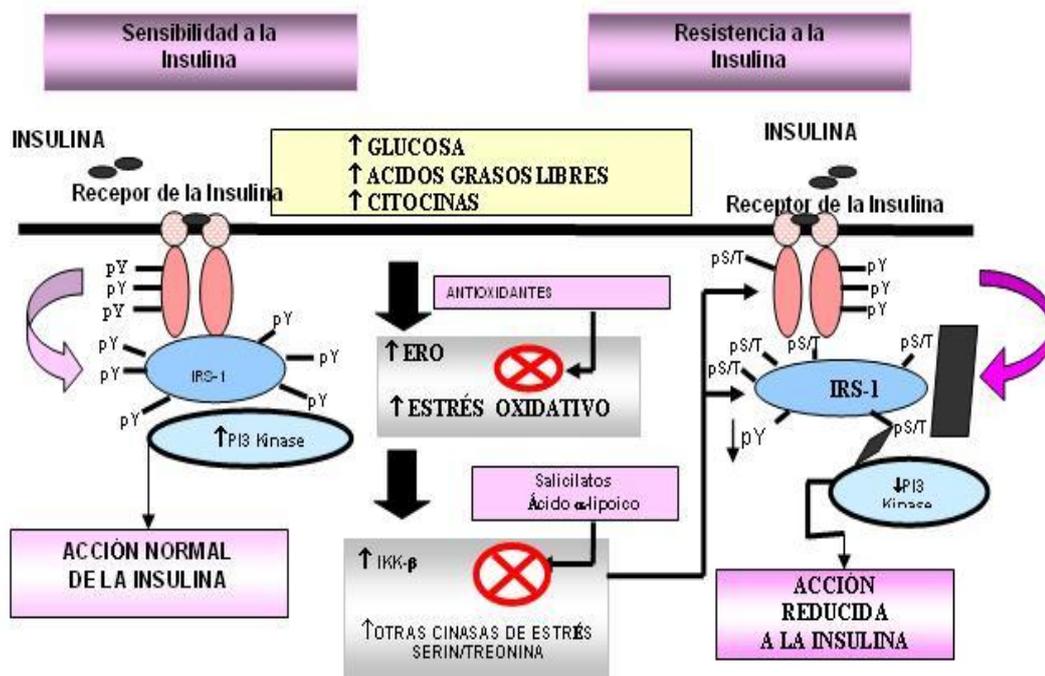


Fig.2.Efectos de la hiperglicemia, exceso de ácidos grasos libres y citocinas inflamatorias sobre la interferencia de la acción de la insulina en las células blanco (hepáticas, músculo estriado y tejido adiposo), que favorece una inflamación de bajo grado.

2.4.1.2 Gluco-lipotoxicidad y disfunción de las células β

La glucotoxicidad se define como el daño causado por la exposición crónica a elevadas concentraciones de glucosa, lo cual puede provocar a reducción funcional y/o apoptosis de las células β de los islotes pancreáticos. El efecto nocivo de las altas concentraciones de la glucosa y los ácidos grasos puede estar mediado por aumento del estrés oxidativo en el retículo endoplasmático (RE) de las células-β.

En la obesidad, el incremento de tamaño de adipocitos genera daño por “stress oxidativo” provocado por exceso de lipólisis, favorece la producción y la liberación de

las citocinas inflamatorias, debido a alteración de la función endocrina del tejido adiposo¹²⁻¹³. Lo cual explica, la relación entre el aumento del peso corporal y la producción de IL6, IL1 β , TNF α y modificaciones genéticas del factor transcripcional nucleolar kappa B (NFkB) y JNK¹¹⁵⁻¹¹⁷, ambos factores son determinantes en el origen y desarrollo de la DM tipo 2.

Por otra parte, el incremento en los niveles de glucosa en circulación, tiene un doble efecto sobre la célula β , según el tiempo de exposición a que estén sometidas. Una hiperglicemia crónica persistente es la condición patológica típica de la DM tipo 2 así como de algunos tipos de comorbilidad de la obesidad¹¹⁷⁻¹¹⁸. Además, el consumo regular de alimentación hipercalórica favorece la disfunción de células- β , mediada por gluco-lipotoxicidad, lo que al parecer está asociado al estrés que induce la apoptosis celular, debido al desbalance entre los agentes pro-oxidantes y los antioxidantes^{12, 17, 118}.

No obstante, en los pacientes con DM tipo 2, la pérdida de la función de las células β es dependiente del tiempo de evolución y, en particular la adherencia al tratamiento, así como el control del estado metabólico. Existen evidencias de la relación entre los niveles de glucemia respecto a los años de evolución con diagnóstico de diabetes y la pérdida de la función de células β en la DM tipo 2.

2.4.1.3 EO y disfunción mitocondrial de las células β

Durante la obesidad existe se establecen condiciones de estrés oxidativo caracterizado por elevadas cantidades de especies reactivas de oxígeno que se asocia con la resistencia a la insulina y con la diabetes mellitus, a la vez que mantiene un ambiente inflamatorio típico de la obesidad¹¹⁸⁻¹²⁰. Este proceso es mediado por la activación del NF-kB que estimula la expresión de los genes que codifican para proteínas y otras moléculas proinflamatorias.

Las células β pancreáticas son particularmente sensibles a la muerte mediada por EO, lo cual se atribuye a una baja expresión de las enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (C)¹²¹. Lo cual explica la alta producción de EROs en islotes de los pacientes diabéticos, en comparación con sujetos

no diabéticos¹²², siendo la fuente celular principal las mitocondrias y, a la vez, el orgánulo más sensible a los efectos citotóxicos de estas^{14, 123-125}.

El flujo de electrones por la cadena de transporte de electrones de la mitocondria genera pequeñas cantidades de anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), principalmente a nivel de los complejos I y III. También se pueden generar otras moléculas y radicales libres como el peróxido de hidrogeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (HO^{\cdot}), altamente reactivo. EROs, que cuando no son detoxificadas ocasionan daño a las moléculas del ácido desoxirribonucleico (ADN), lípidos y proteínas¹²⁶

La generación aguda de EROs en mitocondrias puede producir oxidación de fosfolípidos mitocondriales, pérdida de potencial mitocondrial y liberación de citocromo C, como se ha observado en islotes pancreáticos y líneas de célula β ¹²⁷. El $O_2^{\cdot-}$ aumenta la expresión de la proteína desacoplante 2 (UCP2)¹²⁸, reduciendo la síntesis de ATP y, por tanto, la función de la célula β ¹²⁹. En la progresión de la diabetes se ha observado un aumento de UCP2 en la célula β , lo cual explica la relación entre disfunción mitocondrial y la reducción de la masa celular β pancreática^{14-15, 118-122, 130}.

2.4.1.4 Plasticidad y memoria metabólica de las células β

El mecanismo de regulación de la población de célula β le permite adaptarse a diferentes condiciones fisiológicas y/o patológicas que exigen una mayor demanda de insulina. Esto tiene lugar mediante el balance entre un aumento de la proliferación celular (hiperplasia), el aumento de tamaño celular (hipertrofia), formación de nuevas células β , a partir de células ductales (neogenesis); y los factores que provocan la reducción del número de células β , como muerte celular (por necrosis y/o apoptosis) hipoplasia e hipotrofia insular⁶⁵.

En individuos normales las células β aumenta durante la juventud mediante hiperplasia¹³¹, mayoritariamente por proliferación de células pre-existentes¹³². En estudios experimentales y de modelación matemática, se ha encontrado que alrededor del 97% del total de células β quedan formadas antes de los 20 años de edad del individuo¹³³.

Son diversos los estudios que demuestran la alta plasticidad de la población de célula β en diversas condiciones. Por ejemplo, durante el embarazo, aumenta la demanda de insulina, lo cual provoca aumento del número y volumen de células β entre otras adaptaciones¹³⁴. Por otra parte, en situaciones patológicas, como la resistencia a la insulina sistémica se ha observado un aumento de la población de célula β y de secreción de insulina¹³⁵; mientras que en condiciones de mayor carga metabólica se produce la manifestación de DM tipo 2 per se¹³⁶. Desde hace dos décadas, la disfunción de la célula β se reconoce como un factor etiológico del desarrollo de la diabetes¹³⁷. Sin embargo, la reducción de la población de las células β no se relacionó con la etiopatogenia de la DM tipo 2

En estudios recientes se han identificado hasta 50 genes relacionados con el desarrollo de la DM tipo 2¹³⁸ y la función de las células β . Por otra parte, estudios preclínicos y post norteo, en humanos, evidencian que la reducción de la densidad celular juega un rol en la disfunción de célula β durante la progresión de la DM tipo 2¹³⁸. Lo cual se relaciona con la reducción de la secreción de insulina estimulada por la glucosa en islotes pancreáticos de pacientes diabéticos¹³⁹. Otros investigadores, consideran que una reducción de alrededor del 65% de la población de célula β se asocia a la aparición de la diabetes per se^{131,140}

2.5 Hiperglicemia y complicaciones vasculares asociadas a DM

La hiperglicemia persistente es el indicador clínico común en la diabetes. Los niveles de glucemia guardan una buena correlación con los de hemoglobina glicosiladas (HbA1c)¹⁴¹. Sin embargo, la hiperglucemia solo se detecta si la prueba se realiza en el momento en que esta se presenta. Por el contrario los niveles de HbA1c se mantienen altos aún en ausencia de hiperglicemia, cuando ha habido una descompensación en la homeostasis de la glucosa. Por eso, la ADA (2009) propuso la inclusión de la prueba de HbA1c en el diagnóstico de la DM¹⁴², siendo aprobada en el 2010¹⁴³.

Aunque se ha reconocido la existencia de errores genéticos puntuales asociados al origen de algunos casos de diabetes, en una gran mayoría se desconoce el defecto aunque lo más probable que existan alteraciones genéticas múltiples (poligénicas)¹⁰³⁻¹⁰⁴.

Ashcroft y Rorsman (2012), plantearon la existencia 50 genes susceptibles de desarrollar la disfunción de las células β en el desarrollo de la DM tipo 2¹³⁸.

Por otra parte, en la progresión evolutiva de la DM tipo 2 se observa una relación entre los incrementos progresivos de los niveles de glucemia, pasando por la etapa de IGT hasta la de hiperglicemia persistente. Es obvio, que esta condición provoca mayor demanda de secreción de insulina por células- β , que provoca el establecimiento de una hiperglicemia-hiperinsulinemia, durante el desarrollo de la DM tipo 2, hasta llegar al fallo funcional global.

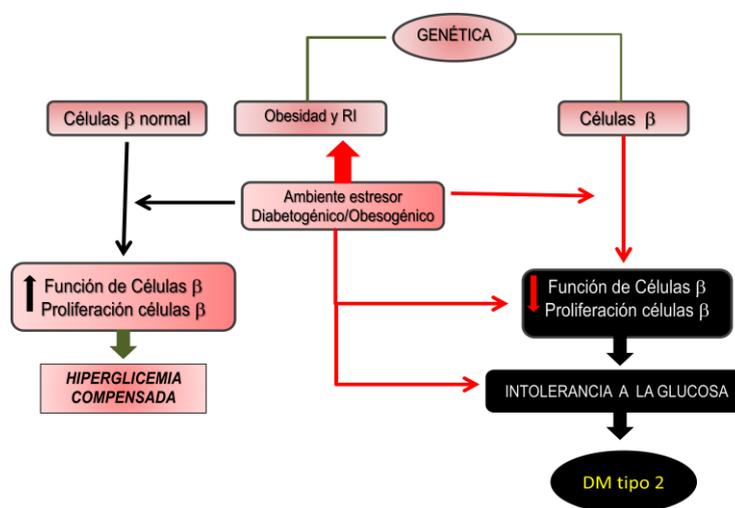


Fig.3. Interacción entre la susceptibilidad genética a RI y alteraciones de las células- β del páncreas, que cursa con la expresión intermedia de intolerancia a la glucosa (estado pre-diabético) y hasta el desarrollo de la DM tipo 2

2.5.1 Complicaciones vasculares crónicas asociadas a DM

Las complicaciones vasculares de la DM se clasifican en macrovasculares (el síndrome coronario agudo: IAM, isquemia cardiaca, ictus y angina; la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica obstructiva)^{23, 25-26, 42} y microvasculares que incluyen: la retinopatía diabética²⁷, nefropatía diabética^{28, 31-36} y neuropatía periférica. Precisamente, la duración y gravedad de la hiperglicemia es un importante factor en el desarrollo a mediano y/o largo plazo de las complicaciones vasculares^{1, 3, 5-6, 11, 23, 144}.

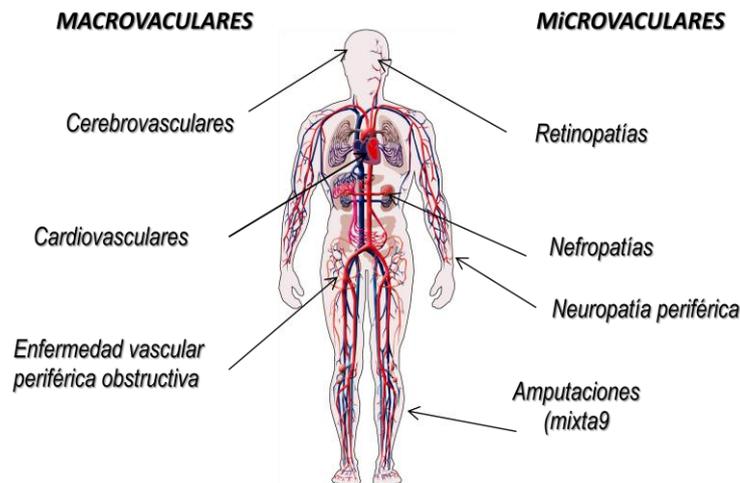


Fig. 4. Complicaciones vasculares frecuentes en pacientes con DM. En las amputaciones de miembros inferiores las complicaciones son microvasculares y macrovasculares

La hiperglicemia se produce por desajustes temporales en los mecanismos que regulan la disponibilidad y utilización de glucosa, en sujetos genéticamente predispuestos para la DM tipo 2^{10, 13, 26, 63-64, 69, 78-81}. En ausencia de un control estricto de la glucemia, se desarrollan condiciones de EO y procesos inflamatorios que inducen la expresión y desarrollo silente de aterosclerosis, la que provoca la disfunción del endotelio vascular (DEV) que subyace en la manifestación clínica de las alteraciones vasculares^{84-85, 145-146}.

El eslabón entre diabetes mellitus y la enfermedad cardíaca fue establecido y reconocido por el Tercer Panel de Tratamiento en Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III-NCEP) de los estados Unidos, quienes consideran a la DM tipo 2 como un factor de riesgo de ECV equivalente a enfermedad coronaria¹⁴⁷⁻¹⁴⁸. Lo que se corresponde con la dislipidemia que presentan los pacientes con DM tipo 2, caracterizada por concentración altas de triglicéridos (TG) y del colesterol de la lipoproteína (Lp) de baja densidad (LDL-c) y niveles bajos de la Lp de alta densidad (HDL-c)^{20, 22, 147-150}.

El nivel de riesgo lo define la magnitud de la probabilidad de presentar un desenlace coronario (infarto fatal o no fatal) o la muerte de origen cardiovascular en los próximos 10 años. La DM se considera de alto riesgo de muerte cardiovascular a los 10 años¹⁵¹,

siendo la frecuencia de esta 2 a 4 veces mayor en adultos con diabetes, lo cual se explica porque estos pacientes presentan otros factores de riesgo como HTA, dislipidemia y obesidad¹⁵².

2.5.2 Complicaciones microvasculares en diabéticos

2.5.2.1 Retinopatía Diabética

La retinopatía diabética (RN) está estrechamente relacionada al daño que la hiperglicemia ocasiona en los capilares de la retina, siendo los pericitos los primeros en ser afectados, ya que acumulan sorbitol, pierden capacidad contráctil, y mueren. Simultáneamente, ocurre una vasodilatación capilar, por la pérdida de pericitos y la activación de una proteína cinasa C, lo cual favorece la permeabilidad capilar.

2.5.2.2 Nefropatía Diabética

La nefropatía diabética (ND) es una glomerulonefropatía que se caracteriza por cambios estructurales y funcionales progresivos (hiperfiltración glomerular, microalbuminuria, HTA, proteinuria e insuficiencia renal IR³⁴⁻³⁶). Esta constituye una patología con elevada morbimortalidad y es la principal causa de ingreso a tratamiento de diálisis. En la DM tipo 2 es posible que el paciente ya presente manifestaciones evolucionadas de la enfermedad desde el diagnóstico²⁷. Existen evidencias que sugieren que el mayor riesgo de ND es equivalente a la DM tipo 1 y tipo 2²⁸

La ND tiene un gran impacto sobre la población mundial, ya que es la primera causa de enfermedad renal crónica¹⁵³. La ND se presenta entre el 20 al 40% en los diabéticos, y es la primera causa de enfermedad renal termina^{28, 31-32, 153}. Más del 80% de los diabéticos en programa de diálisis tiene DM tipo 2. La mayoría 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 global³³.

84

2.5.2.2.1 Etiopatogenia de la nefropatía diabética

La etiopatogenia es un proceso complejo, condicionado por la hiperglicemia crónica que desencadena los mecanismos de señalización celular que activa la vía metabólica de los

polioles, la vía de la glicosilación no enzimática de las proteínas hasta formar los productos de glicosilación de avanzada (PGAs) o finales, la activación de la proteínas kinasa C (PKC). Este efecto se interrelaciona con el del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) que incrementa los niveles de angiotensina II en la generación de condiciones de estrés oxidativo mediado por la actividad NAD(P)H + H⁺ oxidasa.

La actividad PKC y las EROs y RL estimulan la activación de factores transcripcionales, factores de crecimiento y citocinas que intervienen en los procesos inflamatorios relacionados directamente con los cambios estructurales y funcionales renales. Entre estos afectación de la perfusión renal, crecimiento celular y angiogénico aberrante que afectan la membrana basal glomerular y la perfusión, la apoptosis que conduce a pérdida de nefronas, hiperfiltración glomerular e hiper-permeabilidad que favorece la proteinuria, conjunto de efectos que progresan hacia la ND y que a la vez están condicionados genéticamente.

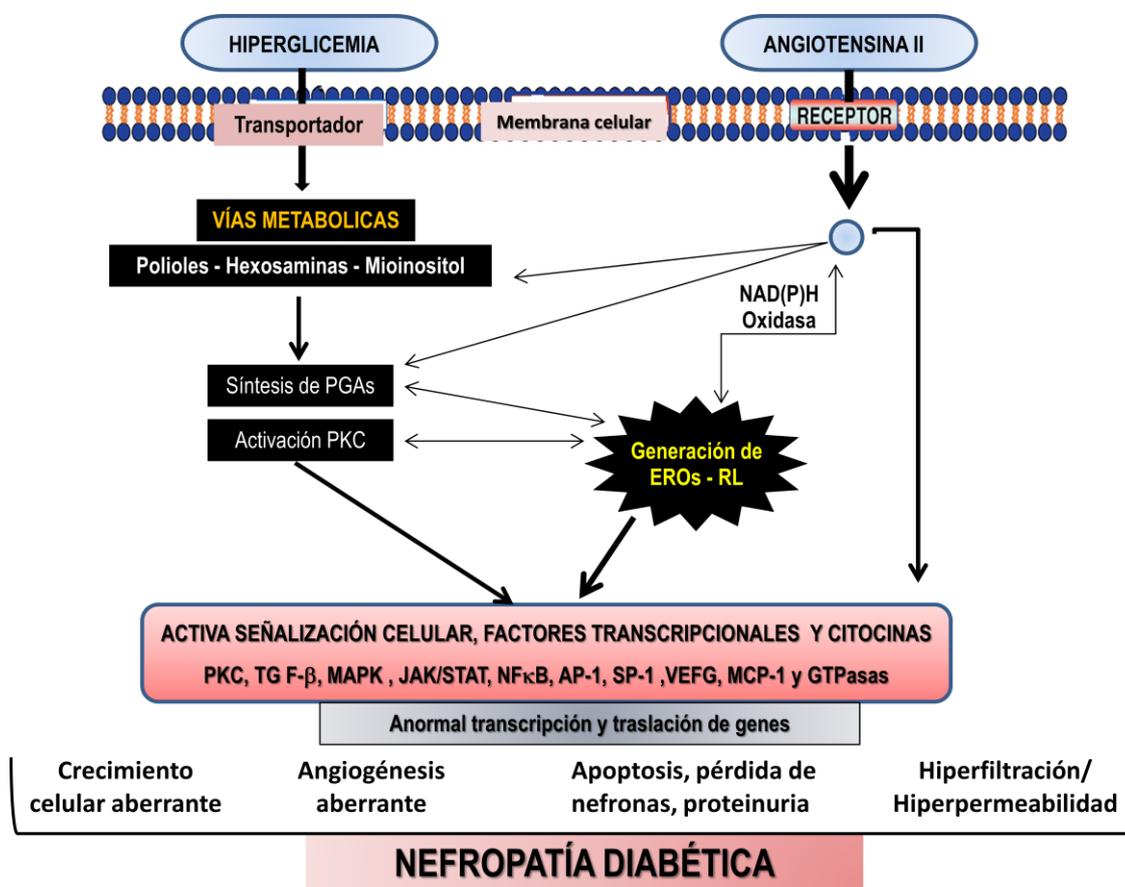


Fig.5. Interrelación entre los mecanismos intracelulares citotóxicos, desencadenados por la hiperglicemia y el incremento en la activación de la Angiotensina II, implicados en el origen y desarrollo de la nefropatía diabética.

La hiperglucemia, así como el incremento celular de la glucosa activa vías metabólicas alternativas como la vía de los polioles, con la participación de la aldosa reductasa; la de la PKC, segundo mensajero que resulta crítico en el desarrollo de la ND y la síntesis de los PGAs que interactúan con otros factores provocando el daño tisular. Por otra parte, la hiperglicemia de forma directa, mediante auto-oxidación de la glucosa o, indirectamente favorece el incremento de EROs y RL.

Las condiciones de EO tienen efecto directo en la patogenia y severidad del daño renal en la progresión de la ND. Además, en la fisiopatología de la ND participan diversos factores de crecimiento (factor transformante del crecimiento β , factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento del tejido conectivo, etc. No obstante, el papel central y crucial está a cargo del SRAA en el origen y progresión de la ND en el paciente diabético, así como el proceso inflamatorio¹⁵⁴.

El eje neuroendocrino de la acción de la hormona antidiurética (HAD) o vasopresina y el SRAA, particularmente el efector, angiotensina II y el sistema nervioso autónomo (SNA) mantienen un control estricto en la interrelación funcional renal y cardíaca. Este control es resultado imprescindible para mantener la homeostasis hidroeléctrica y hemodinámica. Por tanto, la alteración a nivel de estos mecanismos neuroendocrinos provoca el aumento de presión arterial y desajustes hemodinámicos, los cuales provocan la insuficiencia renal /o cardíaca¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

Por tanto, el SRAA es determinante fundamental en los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo del daño renal y cardiovascular. Ang II es el principal efector del sistema, ejerce el efecto vasoconstrictor de manera predominante sobre las arteriolas eferentes del glomérulo, provocando aumento de la presión capilar glomerular y, con ello el incremento de la ultrafiltración de proteínas plasmáticas que contribuye a la proteinuria, indicador precoz de daño renal¹⁶⁸⁻¹⁷³

La Ang II contribuye a la progresión de la ND también de forma no hemodinámicos pues, al actuar como citocina estimula el crecimiento celular, la inflamación y la fibrosis tisular. La unión de la Ang II con la proteína G de receptores de angiotensina tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2), en células cardíacas y renales desencadena efectos deletéreos de vasoconstricción, así como la hipertrofia vascular y cardíaca, junto a procesos inflamatorios, proliferativo y fibróticos¹⁶⁸.

En resumen, la hiperglucemia crónica, por una parte y, la alteración del mecanismo de control del SRAA son eventos que desencadenan la secuencia de eventos metabólicos y fisiopatológicos que están implicados en el origen y desarrollo de la ND. Si bien la ND se desarrolla tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2, llama la atención que en ellos casos con DM tipo 2 entre el 30-50% ya tienen algún grado de daño renal. Por tanto, resulta necesario mantener un monitoreo regular sobre la evolución de la enfermedad para prever y/o diagnosticar a tiempo una deficiencia de la función renal^{152-154, 159, 164-165, 168, 172-173}

2.5.2.3 Enfermedad renal crónica

En la actualidad, la enfermedad renal crónica (ERC) representa uno de los problemas de salud mundial de elevada morbimortalidad, debido a las ECV que se asocian a fallo renal, reconocida como síndrome cardiorrenal (SCR) o Renocardiaco (SRC) en dependencia de la enfermedad de base que le desencadena¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Se estima que existen alrededor de 600 millones de personas con ERC, con un 10% de tendencia al incremento de la prevalencia en adultos jóvenes y un 20% en mayores de 60 años¹⁵⁸.

La medicina basada en la evidencia destaca como los factores de mayor incidencia en el desarrollo de la ERC, la longevidad de la población, los estilos de vida no saludable y al aumento de prevalencia de ECV y metabólicas de la sociedad contemporánea. Al mismo tiempo, reconoce como factores de riesgos al alarmante incremento de obesidad, de DM tipo 2 e HTA que se acompañan de complicaciones, invalidez y muerte prematura^{154, 157-158}.

En las últimas dos décadas, el número de pacientes con ERC que requieren tratamiento sustitutivo de la función renal (TSR) en los Estados Unidos, ha aumentado más de tres

veces, para una prevalencia de 334 pacientes por 1 000 000 de habitantes. Teniendo en cuenta la tendencia al desarrollo demográfico de la población, se estima que para el año 2030 habrá aproximadamente 2,2 millones de pacientes en programas de TSR (diálisis y/o trasplante renal) ¹⁵⁹. Esta no exclusiva de los Estados Unidos, por ejemplo Chile se registra alrededor de 1000 pacientes nuevos que ingresan anualmente a programas de diálisis, para una prevalencia global de aproximada de 12 500 pacientes¹⁶¹.

En países de Europa como España, según los resultados preliminares del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) 2005, en la población adulta, alrededor del 11% presenta algún grado de ERC¹⁶². Situación que gravita sobre los recursos financieros destinados a la salud pública, los cuales se han estimado en más de 800 millones de euros¹⁶²⁻¹⁶⁴.

La magnitud actual del problema de salud que representan las ERC radica en que afecta a más de 500 millones de personas¹⁵⁷ y, por consiguiente aumenta el costo de atención de los pacientes, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, debido principalmente al incremento ascendente global de la prevalencia de la DM tipo 2 y la obesidad ^{31-33, 51, 53, 69-71, 84, 165-167}. Particularmente, en Ecuador la población con diabetes y/o HTA es la de mayor riesgo potencial de ERC, existe alrededor de 7000 pacientes con ERC que están sometidos a diálisis en el País y, que son candidatos a TRS.

Por otra parte, la relación entre la ERC y la presencia de episodios cardiovasculares, ha llamado la atención en los últimos años, porque los pacientes con TRS suelen presentar una mortalidad cardiovascular unas 10 a 20 veces superior a la observada en la población general, del mismo grupo etario y sexo¹²⁴. En estudios epidemiológicos se ha demostrado la relación entre las etapas evolutivas de ERC y el incremento de riesgo de accidentes cardiovasculares¹²⁴⁻¹²⁸.

En este contexto, resulta altamente importante, tanto desde el punto de vista sanitario como económico, la detección temprana de fallo renal en la población adulta con factores de riesgo como DM tipo 2, obesidad e HTA. como se ha planteado, la implantación de estrategias que incluyan programas educativos sanitarios, pesquisaje e

intervención, son las vías principales para evitar el desarrollo de la ND y, particularmente la progresión de esta a la ERC en la población diabética^{1, 2, 4-7, 19, 21, 29-30, 36, 50, 53, 56-59, 70-73, 78, 109, 154, 165-167, 169-173}.

2.6 Monitoreo del estado metabólico en diabéticos

Teniendo en cuenta que Ecuador registra un 7% de prevalencia de diabetes en adultos menores de 45 años, llegando al 40% en los que presentan 60 o más años de edad, particularmente en la población de bajos recursos económicos. Por tanto, el control del estado de compensación metabólica de los pacientes con DM tipo 2, es una necesidad que contribuye a evitar la morbimortalidad y los costes sanitarios que genera, pues permite la detección temprana de las complicaciones vasculares responsables²⁹⁻³⁰.

Por otra parte, conociendo la íntima relación entre la obesidad, la HTA, la diabetes con las enfermedades vasculares mortales, el estudio de la función renal en el estado diabético debe comprender indicadores clínicos de estas ENT. Entre los cuales se deben incluir: el índice de masa corporal (IMC); la medición de las cifras de presión arterial; la glicemia en ayunas, la HAb1c e indicadores del perfil lipídico y renal. Para lo cual se deben utilizar los intervalos y valores de corte recomendados por la OMS, la FID, la ADA y ALAD^{1,4-5, 16, 24, 52, 70-72, 141-142, 172-177}.

2.7 Monitoreo de función renal en el paciente diabético

El monitoreo de la función renal en pacientes con DM es una prioridad sanitaria pues, es una de las complicaciones vasculares de mayor prevalencia en el diabético, debido a la instauración asintomática, tiende a progresar hacia una ERC. Sin embargo, esta situación se puede revertir mediante un diagnóstico temprano de fallo renal, mediante marcadores bioquímicos de rutina. Durante el desarrollo de un fallo renal se produce aumento en las concentraciones séricas de urea y creatinina, alteraciones físico-química de la orina y la presencia de elementos deformes, así como signos clínicos. Entre los signos clínicos se destacan: los edemas, HTA, palidez cutáneo-mucosa, prurito y alteraciones en calidad y cantidad de la micción.

2.7.1 Valor semiológico de la creatinina sérica como indicador de daño renal

A pesar de algunas limitaciones, los niveles en suero de creatinina y urea proporcionan una estimación eficaz y rápida de la tasa de filtrado glomerular, aunque en los últimos años se han introducido nuevos marcadores bioquímicos de daño renal¹⁷⁶. La creatinina sérica es el analito más utilizado en el diagnóstico de fallo renal guda¹⁷⁷, aunque la relación entre los niveles de creatinina y la tasa de filtración glomerular (FG) no es lineal.

Por otra parte, sobre la concentración de creatinina en suero influyen cambios de la masa muscular, el peso, la raza, la edad y el sexo entre otros¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. A pesar de ello, existen evidencias de que un cambio mínimo de 0,3 mg/dL de creatinina basal es suficiente para que haya lesión renal aguda, por lo que se agregó este parámetro como criterio diagnóstico en el estadio 1 de la ERC¹⁸⁰⁻¹⁸¹.

En las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) de la National Kidney Foundation (NKF) para la clasificación de ERC^b se basan en la tasa del filtrado glomerular (FG), además del diagnóstico clínico. Criterio que se cumplen por todas las guías publicadas posteriormente, incluyendo las de KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes)¹⁷⁴, que confirman la definición de ERC (Independientemente del diagnóstico clínico) como la presencia durante al menos tres meses de:

- FG <inferior a 60 mL/min/1,73 m² o lesión renal (presencia anormalidades en estructuras o funciones renales, que puedan provocar descenso del FG).

A pesar de este concepto, hay que tener en cuenta que en personas > 70 años este valor tiende a disminuir a < 45 mL/min/1,73 m², lo que incrementa el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en este grupo poblacional. Por cada década de vida se produce una reducción fisiológica del FG de 10 mL/min. En estudios poblacionales se ha observado mayor prevalencia de ERC en la tercera edad (15%-50% en ≥ 70 años)¹⁸³⁻¹⁸⁴, en personas que no presenten HTA, DM, o hábitos tabácicos¹⁸⁵⁻¹⁸⁶, la edad es el principal factor de riesgo para ERC¹⁸⁶⁻¹⁸⁷.

El flujo plasmático renal disminuye aproximadamente un 10% por cada década de la vida después de los 40 años¹⁸², lo que se corresponde con una caída de la tasa de FG de 0,4 -1,02 mL/min por año (alrededor de 8 mL/min/1,73 m² año)¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. A esto, se adiciona un 30% de prevalencia de esclerosis glomerular en la octava década de la vida¹⁸⁶. Por otra parte, personas con 60 años, presentan una reducción de alrededor del 20% de la función tubular renal de concentración de la orina, es decir, de diluir la orina¹⁸⁷

En la actualidad, la clasificación en los diferentes estadios de la ERC, se realiza teniendo en cuenta la FG y la relación de la excreción de albumina y creatinina en orina (cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g), además de datos clínicos y de imagen.

DEFINICION DE PALABRAS CLAVE

Diabetes Mellitus (DM).- Es el conjunto de trastornos metabólicos, que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre: hiperglucemia.

Enfermedad renal crónica (ERC).- La enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica (IRC) es una pérdida progresiva (por 3 meses o más) e irreversible de las funciones renales cuyo grado de afección se determina con el filtrado glomerular (FG) $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Como consecuencia, los riñones pierden su capacidad para eliminar desechos, concentrar la orina y conservar los electrolitos en la sangre.

Hipertensión arterial (HTA).- Es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea de las arterias. Aunque no hay un umbral estricto que permita definir el límite entre el riesgo y la seguridad, de acuerdo con consensos internacionales, una presión sistólica sostenida por encima de 139 mmHg o una presión diastólica sostenida mayor de 89 mmHg , están asociadas con un aumento medible del riesgo de aterosclerosis y por lo tanto, se considera como una hipertensión clínicamente significativa.

Obesidad.- La obesidad es la enfermedad crónica de origen multifactorial prevenible que se caracteriza por acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo; es decir cuando la reserva natural de energía de los humanos y otros mamíferos, almacenada en forma de grasa corporal se incrementa hasta un punto donde se asocia con numerosas complicaciones como ciertas condiciones de salud o enfermedades y un incremento de la mortalidad-La OMS (Organización Mundial de la Salud) define como obesidad cuando el IMC (índice de masa corporal, el cálculo entre la estatura y el peso del individuo) es igual o superior a $30\text{ kg}/\text{m}^2$ También se considera signo de obesidad un perímetro abdominal aumentado en hombres mayor o igual a 102 cm y en mujeres mayor o igual a 88 cm .

Filtración glomerular (FG).- Proceso efectuado en el riñón que permite una depuración de la sangre a medida que ésta fluye a través de los capilares glomerulares; el agua y las sustancias contenidas en la sangre se filtran y se dirigen hacia la cápsula de Bowman. Los únicos elementos que no son filtrados son las células sanguíneas y la mayor parte de las proteínas. El líquido filtrado originará la orina mediante sucesivos mecanismos de reabsorción y secreción

Tasa de filtración glomerular.- es el volumen del fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto. Es conocido como el mejor indicador de la función y daño renal.

Depuración de creatinina.- El **Aclaramiento** o **depuración renal** es un parámetro mediante el cual es posible evaluar algunos aspectos de la función renal.

El Aclaramiento siempre está referido a una determinada sustancia, que de forma genérica se denomina X, donde X puede ser cualquier sustancia disuelta en la sangre que pueda llegar hasta el riñón.

El Aclaramiento se define como el volumen de plasma sanguíneo (en ml), que por efecto de la función renal, queda libre de la sustancia X en la unidad de tiempo (en minutos). La sustancia X pasa a formar parte de la orina...

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Materiales

3.1.1. Lugar de la investigación

El estudio se realizó en el Laboratorio Clínico “José Darío Moral” de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.

3.1.2. Periodo de investigación

El trabajo de investigación se llevó a cabo de diciembre del 2012 a julio del 2013

3.1.3 Recursos empleados

3.1.3.1. Talento humano

La investigadora

Tutora

3.1.3.2 Recursos Físicos

Set de reactivos para la determinación de Glucosa (Glu), Colesterol (C_T), HDL-c, Triglicéridos (TG), Urea (U) en suero y, Creatinina en suero y en orina de 24 h (Wiener Laboratorios S.A.I.C.)

Analizador automatizado Selectra 2 (Merck)

Thermo Spectronic Genesys 20

Centrífuga Clay Adams Dynac III

Pipetas automáticas Brand (de 10,20, 50, y 100 uL); Boeco Germany (100-1000 uL)

Puntas descartables para las pipetas automáticas (amarillas y azules)

Probetas para medir orina y diluciones de 100 y 1000 mL.

Cubetas para mediciones espectrofotométricas

Baño de agua a 25°C

Cronómetro

Jeringuillas

Alcohol
Torundas de algodón
Computadora Dell
Impresora Hp laser Jet P 3015
Tinta de impresora
Hojas de papel bond
Hojas de Encuestas
Bolígrafos
Guantes
Refrigeradora para guardar sueros y reactivos (Indurama RI-530)
Material de vidrio (pipetas, tubos)
Balanza graduada
Cinta métrica.

3.1.4. Universo

Estuvo conformado por los pacientes con diagnóstico confirmado de DM tipo 2 que asisten al laboratorio “Dr. José Darío Moral” de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.

3.1.5. Muestra de los pacientes del estudio

A partir del total de pacientes con DM tipo 2, que acuden a realizarse los exámenes en el laboratorio, se seleccionó una muestra de 50 diabéticos de 40-80 años, con una evolución de la enfermedad de 3 a 30 años. Previa solicitud de la autorización para participar en el estudio (Carta de consentimiento informado, Anexo I) ¹⁹²

3.1.5.1 Criterios de inclusión

Consentimiento informado
Diabéticos tipo 2 con 40-80 años de edad
Diabéticos de ambos sexos con 3-30 años de evolución

3.1.5.2 Criterios de exclusión

Diabéticos con diagnóstico de ECV

Diabéticos con diagnóstico de ND

3.2 Métodos

3.2.1 Determinaciones de variables analíticas

Para determinar los niveles de glucosa, de urea y de creatinina se emplearon técnicas enzimáticas y cinéticas, empleando reactivos certificados (laboratorios Wiener). Las mediciones fueron realizadas en el equipo automatizado Selectra 2 de la Merck.

Para la determinación de la creatinina en suero y orina de 24 h, se utilizó la técnica de creatinina cinética AA (Wiener Lab.). Los resultados se expresaron en mg/dL, mg/kg/24 h, y la depuración o aclaramiento de creatinina (DCE) se expresó en mL/min/1,73m². Las determinaciones en suero se realizaron en el equipo Selectra 2 de Merck; mientras que la de orina en Genesys 20. Todas las magnitudes biológicas usadas en este estudio, forman parte del programa de control interno, procesando dos niveles de un material de control de calidad (Standatrol SE 2 niveles) con concentraciones conocidas de creatinina en cada determinación.

3.2.2 Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal analítico y descriptivo, en una muestra de 50 pacientes adultos con diagnóstico de DM tipo 2 de 3 a 30 años de evolución. Para lo cual se realizó una selección de los pacientes que asisten al laboratorio “Dr. José Darío Moral” de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil al de la Universidad de Guayaquil, de diciembre del 2012 a julio del 2013.

Antes de iniciar el estudio, cumpliendo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos, a tener en cuenta en las investigaciones médicas en humanos¹⁹², se solicitó, a cada paciente, el consentimiento para emplear su sangre y orina en pruebas analíticas (Anexo I). Además, se revisaron las fichas clínicas y se realizó entrevistas individuales para obtener los datos personales de interés clínico.

El análisis de la asociación entre el peso y talla de los pacientes, se determinó mediante el IMC de cada paciente, según la fórmula: $IMC = (\text{peso (kg)}/\text{altura m}^2)$

A partir de los valores de IMC, la muestra de pacientes se clasificó según grado de obesidad y riesgo relativo para ECV, aplicando los criterios de la OMS (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación del grado de obesidad y riesgo relativo de ECV según IMC

Clasificación	IMC (Kg/m ²)	Riesgo
Normal	18.5 - 24.9	Promedio
Sobrepeso	25 - 29.9	Aumentado
Obesidad grado I	30 - 34.9	Moderado
Obesidad grado II	35 - 39.9	Severo
Obesidad grado III	Más de 40	Muy Severo

Fuente: OMS (Organización Mundial de la Salud)

Las muestra de sangre y orina, se clasificaron y procesaron para la determinación cuantitativa de cada una de las variables analíticas, incluidas en el estudio.

3.3 Diseño de investigación

A cada paciente se le explicó la finalidad de la investigación, además, se les solicitó el consentimiento para participar. Después se realizaron las entrevistas, registrando los datos personales de interés clínico en una planilla (Anexo II).

En esta se registraron los datos generales de edad, sexo, grado de escolaridad, ocupación, estilos de vida, antecedentes patológicos familiares (APF) y personales (APP), tiempo de evolución con diagnóstico confirmado de DM tipo 2, el esquema de tratamiento prescrito y la regularidad con que cumple la dieta, así como las complicaciones asociadas a la diabetes que presentan.

Para las variables analíticas, se extrajo 10 mL de sangre total por venopunción a cada paciente en ayuna, y se vertieron 8 mL en tubos para bioquímica sin anticoagulantes y siliconados (tapa roja) con gel separador de suero. Luego se centrifugaron para la

obtención del suero para la realización de la dosificación de las variables analíticas incluidas en el estudio Glucosa, Colesterol, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicéridos, Urea, Creatinina sérica y urinaria. Los 2 mL restantes se vertieron en un tubo con anticoagulante EDTA (tapa lila) para la determinación de Hb. Glicosilada.

3.3.1 Determinación en suero los niveles de Glucosa:

Para determinar la glucosa en los sueros de los pacientes estudiados utilicé la Glicemia enzimática AA de Wiener lab. en el equipo automatizado Selectra 2 de Merck empleando como valores de referencia (VR)

adultos: 74-106 mg/dL (4,11-5,89 mmol/L)

3.3.2 Determinación en sangre los niveles de HbA1c

Para la determinación de los niveles de concentración de HbA1c se empleó 100 µL de sangre y 100 µL de solución estándar empleando el método de separación por resina de intercambio iónico. Las lecturas se realizaron en el Génesys 20. VR 4,5-7.0%

3.3.3 Determinación en suero los niveles de Colesterol:

Para determinar el colesterol total en suero usé el método enzimático Colestat AA de Wiener lab, aplicando los criterios de VR del panel de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP):

Deseable < 200 mg/dL

Moderadamente alto: 200-239 mg/ddL

Elevado: \geq 240 mg/dL

3.3.3.1 Niveles de colesterol HDL (HDL-c):

Para procesar las muestras y determinar los niveles de HDL-c en suero, se aisló la lipoproteína mediante el empleo del reactivo que precipita las lipoproteínas de alta densidad de Wiener lab.

Se procedió a medir en un tubo de Kahn 250 uL de la muestra problema al que se añadió 25 uL de Reactivo Precipitante. Se homogenizó la mezcla mediante agitación

(sin invertir) durante 20'', conservándose durante 30-40 min a 4-10°C. A continuación se centrifugó durante 15 min a 3 000 r.p.m, se obtuvo el sobrenadante para determinar el contenido de HDL-c en un analizador automático. Se tomaron como criterio los VR de los expertos de NCEP de: 40-60 mg/dL.

Se Consideró como valores deseados: >40 mg/dL y como protectores >60 mg/dL (anti-aterogénicos); mientras que los valores <40 mg/dL como índice significativo de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria.

3.3.3.2 Niveles de Colesterol LDL (LDL-c)

Para la separación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en suero utilicé el Reactivo precipitante de Wiener Lab.

Se procedió a medir en un tubo de Khan o de centrífuga 200 ul de muestra y 100 ul de reactivo precipitante, homogenicé durante 20'' y dejé en refrigeración 15', luego centrifugue 15' a 3.000 rpm. Separé el sobrenadante y lo lleve al equipo automatizado.

Valores de Referencia:

El panel de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) provee los siguientes valores de LDL colesterol en relación al riesgo de contraer enfermedades cardíacas coronaria (ECC):

-Riesgo bajo o nulo (sujetos normales): valores de LDL menores de 129.mgd/ dL

-Riesgo moderado a elevado (individuos con probabilidad de contraer ECC): valores entre 130 – 189 mg/dL

-Riesgo muy elevado (individuos sospechosos de padecer ECC): valores de LDL colesterol \geq 190 mg/dL

3.3.4 Determinación en suero de los niveles de Urea

Para la determinación de Urea en suero de los pacientes utilicé el reactivo Urea cinética AA de Wiener lab.

Valores de referencia:

10 – 50 mg/dL como urea (4,7 – 23,4 mg/dL como BUN)

3.3.5 Determinación de los niveles de Creatinina

Para la determinación de los niveles de creatinina se empleó el método cinético AA de Wiener lab, que se basa en la reacción de la Creatinina con el picrato alcalino (reacción de Jaffé) que produce un cromógeno rojo. La velocidad de esta reacción, bajo condiciones controladas, es una medida de la concentración de la creatinina en la muestra problema, pues se comporta como una reacción cinética de primer orden. Por otra parte, se ha demostrado que los cromógenos no-creatinina que interfieren en la mayor parte de la técnicas convencionales, reaccionan dentro de los 30 segundos de iniciada la reacción. De manera que entre los 30- segundos a los 5 minutos de iniciada la reacción, el incremento de color se debe exclusivamente a la presencia de creatinina.

Condiciones de reacción: las lecturas se realizaron a 500nm, a una temperatura de 25° C, aunque esta puede oscilar entre 22-28° C para 0,2 mL de la muestra problema y 1,2 para la mezcla de reacción:

Volumen de muestra 0.2 ml

Volumen de Reactivo de Trabajo: 1.2 ml

Volumen final de la reacción: 1.4 ml

3.3.5.1 Procedimientos para determinación de concentración de creatinina**3.3.5.1.1 Técnica para determinación en suero o plasma**

Equilibrar el reactivo de trabajo a la temperatura de reacción (25°C). Poner los 2 reactivos en el rotor de reactivos del Analizador y en el rotor de muestra los sueros a trabajar, previamente introducir la técnica y calibrado el equipo con el Calibrador A plus (Callibrador de química clínica para analizadores automáticos) con los controles de Standatrol S-E (sueros liofilizados para control de precisión en química clínica normal y patológico)

En la obtención de la muestra de orina, se interroga al paciente sobre la forma de recolección de esta (Anexo III), procediendo a medir el volumen de la orina de 24 h en un cilindro graduado, anotando el valor correspondiente a cada paciente, después se toma una alícuota de esta y se conserva entre 2-10°C hasta el momento de realizar la prueba. Para la determinación de creatinina en orina se practicó previamente una dilución 1:50 con agua destilada.

Para establecer si la orina fue recogida correctamente, se calculó el cociente Cr/Kp. con la creatinina urinaria en mg/dL y el peso del paciente en Kg.

3.3.5.1.2 Técnica para determinación en orina

Una vez que se recolectó y preparó la muestra problema (D), se procedió a preparar el reactivo de trabajo y previa estabilización a 25°C, adicionándolo en dos cubetas para lecturas en el espectrofotómetro, marcadas con S (Standard) y D (desconocido).

	S	D
Reactivo de trabajo	1,2 mL	1,2 mL
Standard	0,2 mL	—
Muestra problema	—	0,2 mL

Se Mezclaron inmediatamente iniciando al mismo tiempo el cronómetro y proseguir la incubación. A los 30 segundos exactos se midió la absorbancia (S1 y D1) y se continuó con la incubación, midiendo nuevamente la absorbancia (S2 y D2) a los 5 min (4 minutos y 30 segundos después de la primera lectura).

Cálculo de los resultados

Creatinina en orina (g/24 hs)= $D2-D1/S2-S1 \times V$

Siendo:

V= volumen de la diuresis expresado en litros/24 h

La fórmula surge de:

Creatinina en orina (g/24 h)= $D2-D1/S2-S1 \times 0.020 \text{ g/l} \times 50 \times V$

Dónde: 0.020 g/L= concentración de standard

50= factor de dilución

3.3.5.1.3 Cálculo para determinar Depuración de Creatinina Endógena (DCE),

Para ello se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{D.C.E. mL/min} = \text{CrU (g/24 h) / Cr S (mg/L)} \times 694 \text{ mL/min}$$

Dónde:

$$694 \text{ mL/min} = \text{g/24h/mg/L} = 1.000 \text{ mg} \times 1.000 \text{ mL/1mg} \times 1.440 \text{ min}$$

Para expresar D.C.E. en “mL/min/1.73 m²” =

$$\text{D.C.E. (mL/min)} \times 1,73 / \text{superficie corporal del paciente m}^2(\text{SC})$$

CrU: creatinina urinaria mg/Dl

CrS: creatinina sérica mg/dL;

V: volumen 24h / 1440 L;

SC: superficie corporal calculada por la tabla de Dubois de peso y la talla.

Luego se procedió al cálculo de la TFG estimada mediante la fórmula MDRD simplificada (Modification of Diet in Renal Disease)¹⁹³:

$$\text{TFGe (mL/min/1,73m}^2) = 186 \times (\text{CrS})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0,742 \text{ en mujeres}).$$

VR en Suero o plasma: Hombre: 0,7-1,3 mg/dL - Mujer: 0,6-1,1 mg/dL

VR en Orina 24 h: Hombre: 14-26 mg/kg/24 h - Mujer: 11-20 mg/kg/24 h

CR de la D.C.E: Hombre: 94-140 mL/min/1,73m² - Mujer: 72-110 mL/min/1,73m²

Para clasificar a los pacientes según la sospecha de presencia de enfermedad renal o riesgo de ERC se utilizó la tabla para clasificación de ERC editada por el Documento de consenso sobre la ERC. De noviembre del 2012. Patrocinado por Abbott y Esteve.

Tabla 3. Clasificación de pacientes por estadio de la ERC según los valores del FG

Estadio		FG (mL/min/1,73 m²)	Descripción
1		≥90	Daño renal con FG normal
2		60-89	Daño renal y ligero descenso de la FG
3°	I R C *	45-59	Descenso ligero a moderado de la FG
		30-44	Descenso moderado de la FG
		15-29	Descenso grave de la FG
		<15	Estado de pre-diálisis
		Diálisis	Diálisis

4. RESULTADOS

4.1 Caracterización de los pacientes de la muestra de estudio

4.1.1 Distribución de los pacientes según grupo etario y sexo

La fig. 6 presenta la distribución de los pacientes con DM tipo 2, objeto de estudio, según el grupo etario y el sexo. En ella se puede observar el marcado predominio del sexo femenino, sobre todo en el grupo de 60 a 80 años de edad.

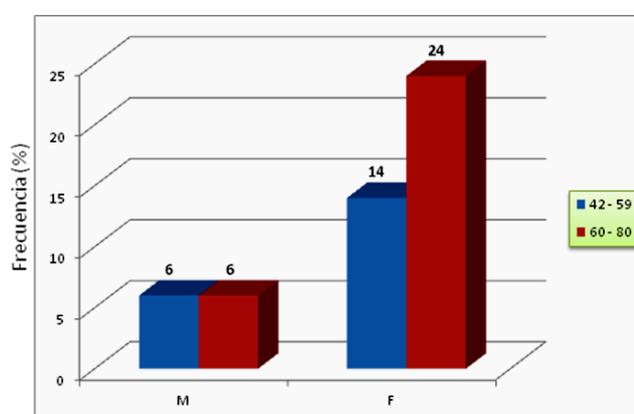


Fig. 6. Distribución de los pacientes de la muestra según grupo etario y sexo

En la fig. 7 se representa la distribución por edades de los pacientes. Como se comprobó mediante la prueba estadística Kolmogorov-Smirnov, la variable edad de los pacientes presenta una distribución normal, para una media de $61,86 \pm 8,631$.

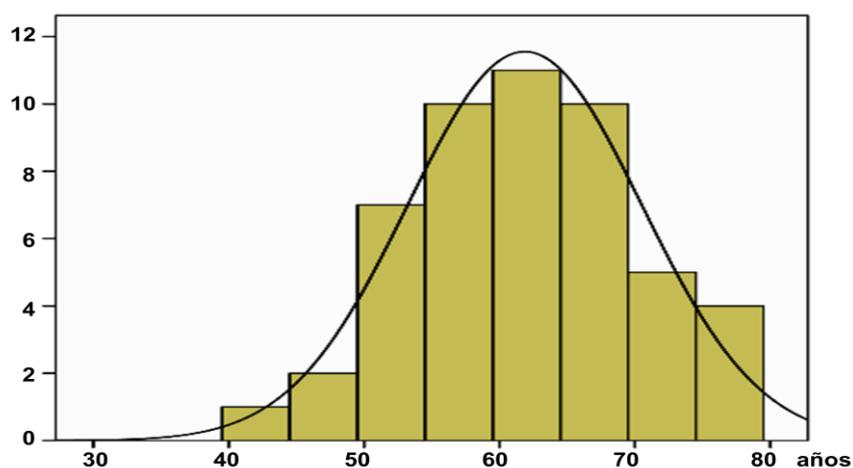


Fig. 7. Histograma de distribución de los pacientes por décadas de años vividos

Por tanto, los pacientes de la muestra de estudio tenían una edad promedio de 62 ± 9 años aproximadamente. En el histograma de frecuencias (fig. 7) se observa que la edad se distribuye normalmente entre los 40 y 80 años, aunque predominan los pacientes con 50 y 70 años respectivamente. No obstante, el 60% tiene 60 o más años de edad, grupo que se ve favorecido por la presencia del género femenino.

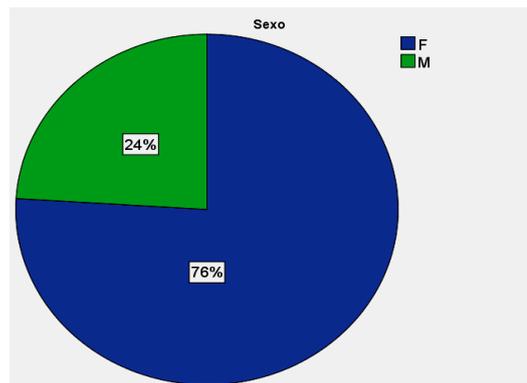


Fig. 8 En la distribución según sexo de la muestra de los 50 pacientes con DM tipo 2, 38 (76%) estaban representados por mujeres.

Como se observa, hubo predominio del sexo femenino en la muestra de estudio.

4.1.2 Distribución por sexo y años con diagnóstico de DM tipo 2

En la fig. 9 se representa la distribución de los pacientes de ambos sexos, según los años de evolución con diagnóstico confirmado de DM tipo 2. Independientemente del género, se encontró un predominio de 21 (42%) pacientes con 3-10, seguidos por 17 (34%) con 11-20 años y solo 6 (12%) mujeres tenían más de 20 años de evolución con la enfermedad. El grupo de 3-10 años, estaba integrado por 8 (29,6%) hombres y 19 (70,4%) mujeres; mientras que el de 11-20 años, por 4 (23,5%) hombres y 13 (76,5%).

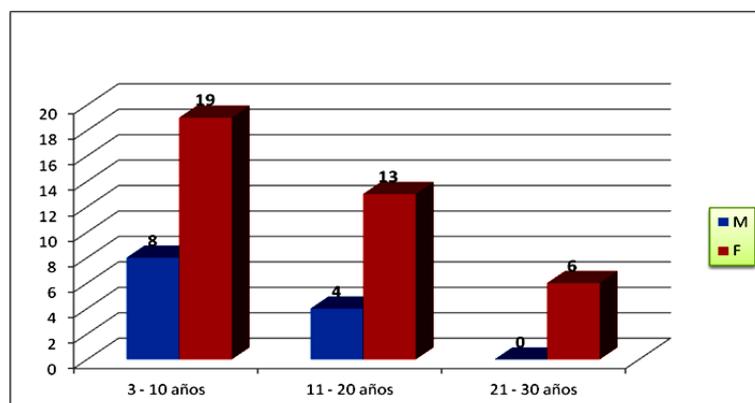


Fig. 9 Distribución de pacientes por sexo y años con DM tipo 2.

4.1.3 Clasificación de pacientes según IMC y riesgo de ECV

En la tabla se presenta la clasificación de pacientes por grupo etario según IMC y riesgo relativo de padecer una enfermedad cardiovascular. En ella se puede observar que, 30 (60%) de los pacientes presentaron valores altos de IMC, de los cuales 21 (40%) se clasificaron con sobrepeso; 6 con obesidad grado I, 4 con obesidad grado II y solo 2 con obesidad grado III (severa). Lo cual se corresponde con la presencia de un riesgo moderado a severo para ECV en la muestra de estudio, según criterios de la OMS.

Criterios de OMS (2011)		Clasificación de riesgo de ECV		
Clasificación	IMC	(n 50)	%	Riesgo para ECV
Normopeso	18,50-24,99	20	40%	Promedio
Sobrepeso o Pre-Obeso	25,00-29,99	21	42%	Aumento
Obesidad I, moderada	30,00-34,99	6	12%	Aumento Moderado
Obesidad II, severa	35,00-39,99	2	4%	Aumento Severo
Obesidad III, mórbida	≥40	1	2%	Aumento muy Severo

Tabla 4. Clasificación de los pacientes por grupo etario según IMC y riesgo de ECV

En la fig. 10, se presenta el histograma de distribución del porcentaje de pacientes según grupo etario e IMC. En esta se muestra como 25 (83%) pacientes de 42-59 años y 15 (50%) de 60-80 años, presentaron valores de IMC de riesgo para ECV.

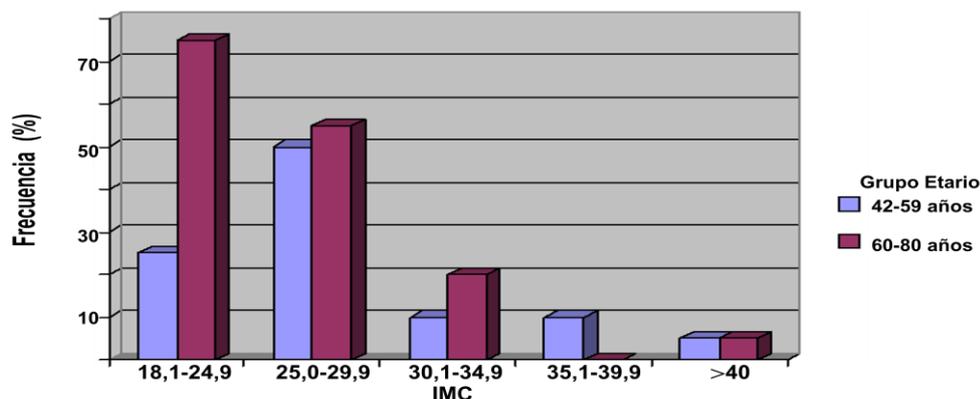


Fig. 10 Distribución del porcentaje de pacientes según el IMC por grupo etario.

En la muestra de pacientes se encontró un valor promedio de IMC de $26,8 \pm 5$, lo cual se corresponde con un estado de pre-obesidad, según criterios de clasificación de la OMS del 2011, al mismo tiempo, indica la presencia de un incremento de riesgo para ECV. No obstante, en el histograma de frecuencia de distribución, se observa que los valores de IMC entre 20 y 30 predominan (fig. 11); mientras que en el gráfico de pastel (fig.12) se observa que 30 (60 %) de los pacientes estudiados presenta sobrepeso u obesidad de moderada a mórbida.

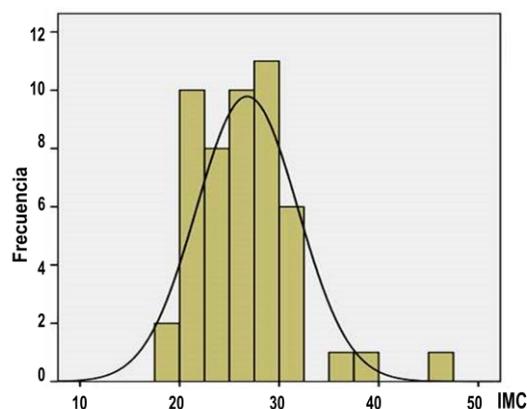


Fig. 11 Histograma de distribución de Los valores del IMC en la muestra

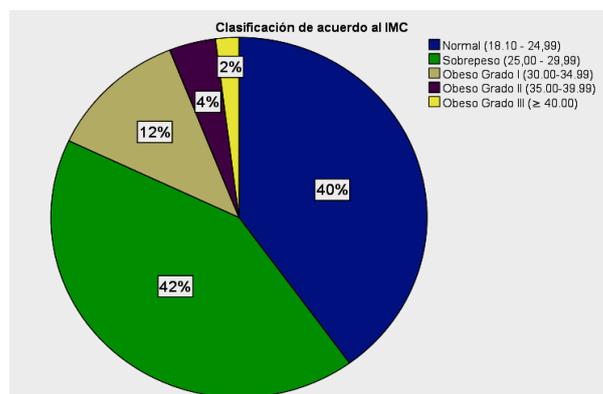


Fig. 12 Distribución de los pacientes con valores de riesgo del IMC

4.1.4 Nivel sociocultural y cumplimiento del tratamiento y la dieta

Por otra parte, los pacientes de la muestra de estudio se caracterizaron por el predominio de un segundo nivel de escolaridad, seguido por el primario, lo cual sugiere una posible influencia de este en la adherencia al tratamiento y el incumplimiento de la dieta.

En la fig. 13 se observa que 29 (58%) de los pacientes tienen instrucción secundaria y 18 (36%) primaria; mientras que solo 3 (6%) alcanzaron la instrucción superior.

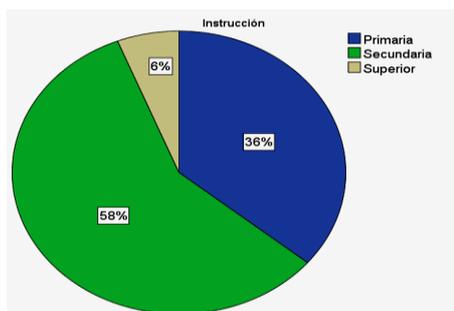


Fig. 13 Distribución de pacientes según el nivel de escolaridad alcanzado

4.1.4.1 Ocupación laboral de los pacientes

Como se puede apreciar en la fig. 13, la ocupación laboral más frecuente fue quehaceres domésticos (QHD) por 17 (34%) pacientes, seguido por 6 (12%) dedicados al comercio y 4 (8%) empleados, 6 no informaron ocupación y el resto se dedica a otras labores.

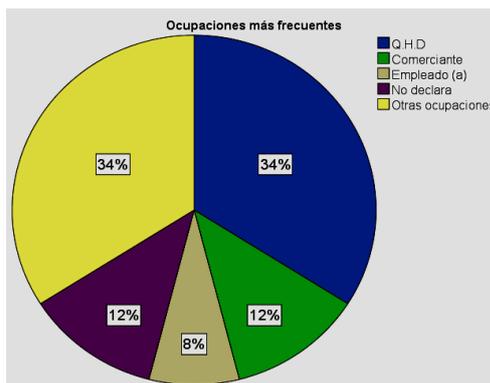


Fig. 13 Distribución de pacientes según ocupación laboral

4.1.4.2 Hábitos y estilos de vida

En cuanto a los estilos de vida, 45 (90%) de los pacientes declararon que mantienen una vida activa. Sin embargo, 23 (46%) reconocen que no practican ningún ejercicio físico y, solo 14 (28%) respondieron afirmativamente a esta pregunta.

4.1.4.3 Cumplimiento de la dieta prescrita

En la fig. 14, se presenta la distribución de pacientes según el cumplimiento de la dieta y consumo de alimentos inadecuados. Aunque el 98% refiere tener conocimientos sobre la enfermedad que padece y el 90% sobre las complicaciones que a esta se asocian, se encontró incumplimiento de la dieta en la muestra pues, solo un 28% la cumple y un 88% tiene el hábito de consumir dulces y gaseados en ocasiones. Por tanto, en esta muestra se presenta un factor de riesgo adicional por no adherencia a las indicaciones dietéticas que requiere el control de la calidad de vida del estado diabético.

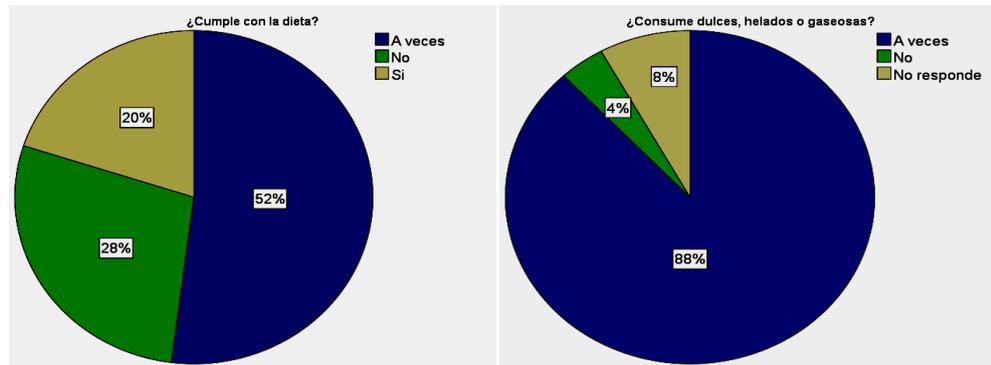


Fig. 14 Distribución de los pacientes según los hábitos alimentarios.

A pesar de que la mayoría de los pacientes afirmaron tener conocimientos sobre la DM y sus complicaciones, solo 10 (20 %) cumplen con la dieta indicada; mientras que, 26 (52%), lo que significa que la mayor parte solo lo hace a veces y, 14 (28%) reconocen no la cumplirla. Por otra parte, llama la atención que 44 (88%) de los pacientes tienen el hábito de consumo de helados, refrescos y gaseosas con regularmente y, un alto consumo de café. Particularmente, resulta significativo la cantidad y sistematicidad del consumo de café: 1-3 tazas al día en 36 de los pacientes: 22 (44%) una taza y 14 (28%) de 2-3 tazas diarias.

4.1.5 Antecedentes patológicos familiares

En la muestra de estudio, excepto 9 (18%) pacientes del género femenino, los 41 (82%) restantes tenían APF de diabetes: 29 (58%) mujeres y 12 (24%) hombres (fig. 15).

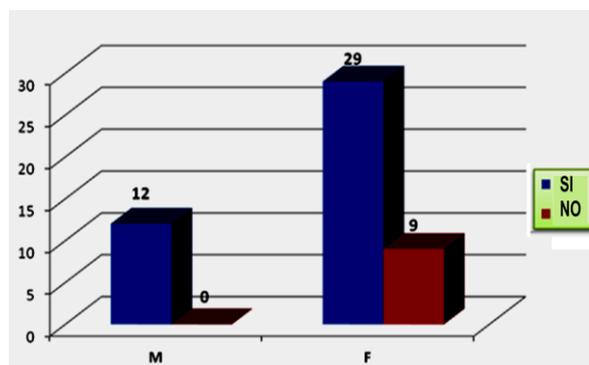


Fig. 15 Histograma de distribución de los pacientes por género, según APF de diabetes.

En la fig. 16, se presenta la distribución de los pacientes con APF según el grado de consanguineidad. Como se puede apreciar, los de mayor prevalencia fueron: en el 24% de la madre, 12% de hermanos y 10% del padre. Otros APF se presentan indistintamente en el 22% de los pacientes. Además, el 28% no informó y el 4% (2 pacientes) desconoce si tiene APF (fig.16)

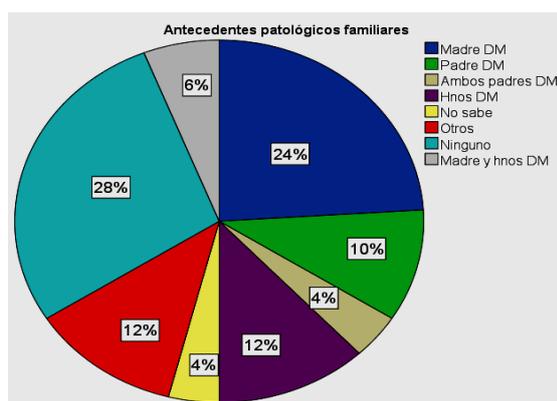


Fig. 16 Frecuencia de distribución de los pacientes según la presencia de APF por grado de consanguineidad.

4.1.6 Antecedentes patológicos personales

Al valorar los APP, se encontró una alta prevalencia de comorbilidades como la HTA, de mayor prevalencia en la muestra, en 46 (92%) pacientes, seguidos por 30 (60%) que clasificaron con diferente grado de obesidad (según los valores del IMC calculado) y, algunos ya presentaban complicaciones asociadas a la diabetes que, aunque no resultaron estadísticamente significativas, llama la atención la presencia de retinopatía, de cataratas, de várices y, 6 (12%) con más de un APP. Llama la atención la combinación de la HTA con obesidad, complicaciones asociadas y otras enfermedades en la muestra de estudio, lo cual sugiere un elevado perfil de riesgo de morbimortalidad.

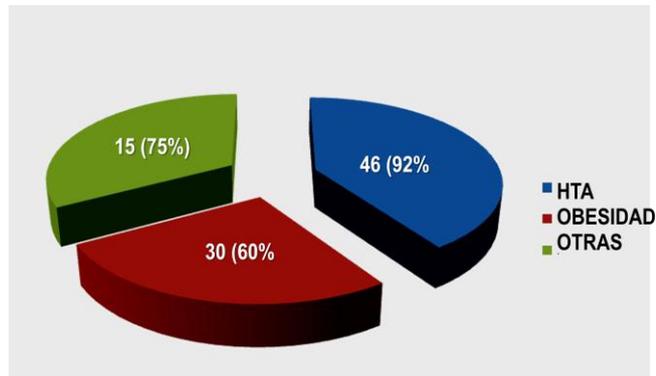


Fig. 17 Distribución de los pacientes según la presencia de APP. La HTA y la proporción de pacientes que se clasificaron con diferentes grado de obesidad, representan APP de comorbilidad. Estos se presentan solos o combinados

4.1.6.1 Tiempo de evolución con diagnóstico de HTA

Por otra parte, se encontró una amplia variedad del tiempo de evolución con diagnóstico de HTA, de 2 a 20 años. El tiempo de evolución promedio con diagnóstico de HTA en la muestra de pacientes fue de 7 años ($6,87 \pm 4$ años). Sin embargo, como se observa en el histograma la distribución de años con hipertensión (fig. 18) resulta asimétrica, sesgada a la izquierda por menores tiempos, por lo que se consideró el valor de la mediana, por lo que se puede consideró como valor promedio de 5 años con HTA.

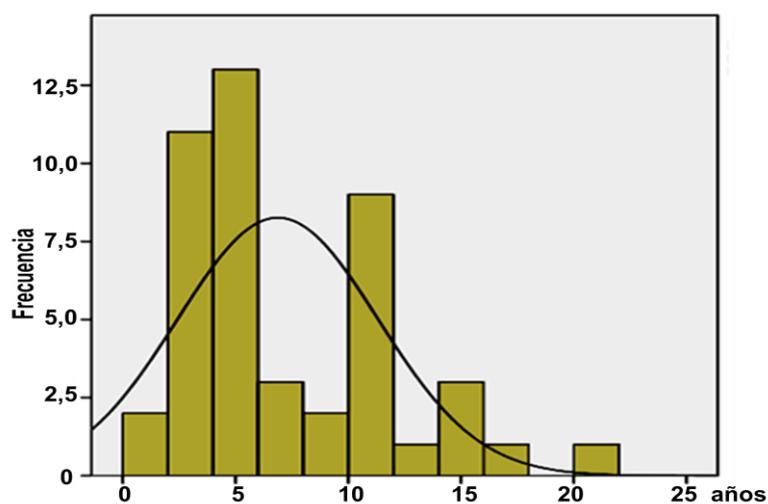


Fig. 18 Histograma de distribución de los pacientes según el tiempo de evolución con daignóstico confirmado de HTA

4.1.7 Tiempo de evolución con diagnóstico de DM tipo 2

En la fig. 19, se representa la distribución de pacientes por sexo y años de evolución con DM tipo 2. En esta se observa, como de los 50 pacientes de la muestra, 27 (54%) tenían diagnóstico confirmado de DM tipo 2 de 3 a 10 años de evolución; 17 (34%) de 11-20 años y 6 (12%) de 21-30 años, lo cual significa que más del 50% estuvo representado por pacientes con 3-10 y 11-20 años de evolución respectivamente.

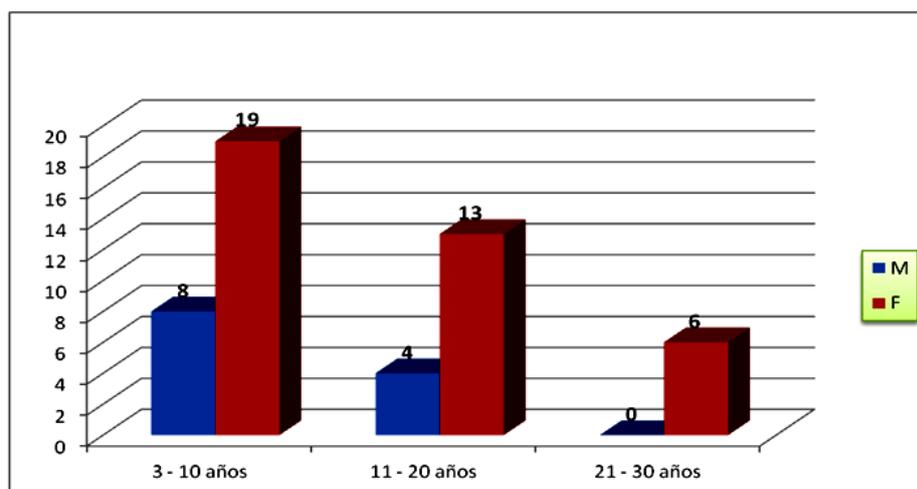


Fig. 19 Distribución de los pacientes por sexo y años de evolución con DM tipo 2. El grupo de 3-10 años, constituido por 8 (29,6%) hombres y 19 (70,4%) mujeres; el de 11-20 años, por 4 (23,5%) hombres y 13 (76,5%) mujeres y el de 20-30 años, solo por 6 (12%) mujeres

El tiempo de evolución con DM tipo 2, tuvo un comportamiento similar al de HTA pues, con un valor promedio de aproximadamente de 12 con una desviación típica de 4 años (12 ± 4). Además, el histograma muestra también una distribución asimétrica sesgada a la izquierda (menores tiempos), por lo que se consideró la media ajustada o mediana, lo cual significa una reducción a 10 años del tiempo de evolución con DM (fig. 20).

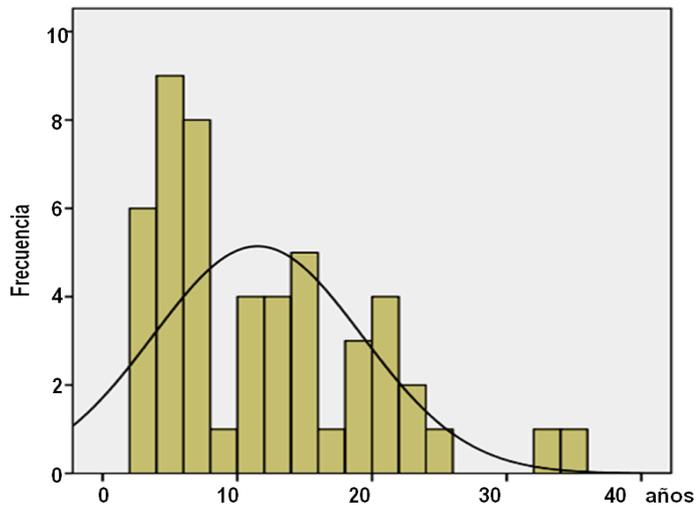


Fig. 20 Frecuencia de distribución de los pacientes según el tiempo con diagnóstico confirmado de DM tipo 2 ($11,5 \pm 7,757$)

4.1.8 Indicadores clínicos de fallo de la función renal

Como se puede observar en la gráfica pastel, los síntomas previos de mayor frecuencia, presentados en los pacientes de la muestra, fueron combinación polidipsia/poliuria (52%), lo cual se corresponde con lo informado en la literatura científica consultada. Le siguen, aunque en menor medida, la pérdida de peso (8%) y la hiperglicemia (8%). Además una importante proporción de pacientes (32%) tenían otros síntomas (fig. 21)

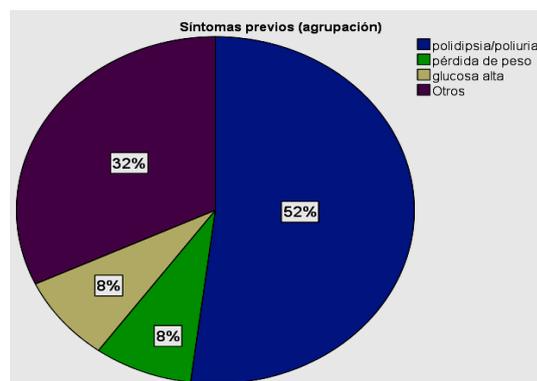


Fig. 21. Distribución de los pacientes según los síntomas clínicos que antecedieron el estudio (fuente: Anexo II, planilla de datos personales)

4.1.9 Comportamiento de la adherencia al esquema de tratamiento

En la fig. 22, se presenta la distribución de los pacientes según el esquema terapéutico prescrito. Como se puede apreciar, 12 (24%) de los pacientes reciben Bioglucón, que resultó el medicamento frecuentemente prescrito, seguido por la Insulina, en 9 (18%) y 5 (10%) Glibenclamida. Llama la atención como 24 (48%) de los pacientes reciben una amplia variedad de medicamentos.

En cuanto al cumplimiento de las dosis prescritas, 45 (90%) de los pacientes refieren que cumplen con la dosis indicada. El 10 % restante, 4 (8 %) plantean irregularidades en el cumplimiento y uno no cumple. No obstante, este es un aspecto en el cual se debe profundizar para poder relacionar la adherencia al tratamiento con la calidad de vida.

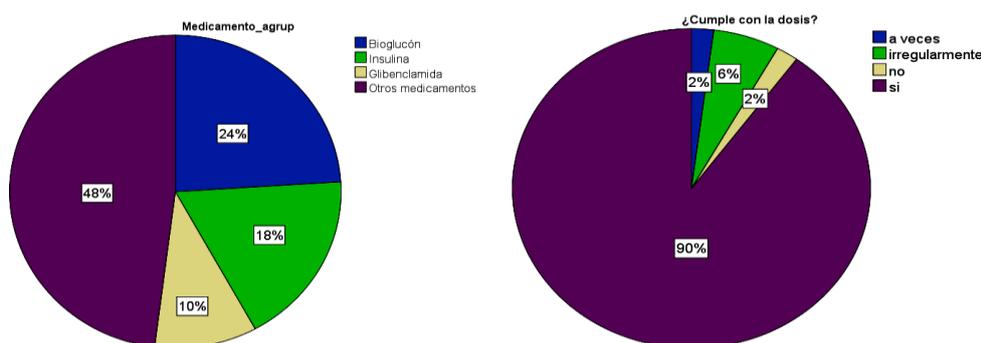


Fig. 22 Distribuciones del porcentaje de pacientes según el esquema de tratamiento prescrito y el cumplimiento de las dosis indicadas.

4.2 Evaluación de variables bioquímicas en los pacientes

El procesamiento estadísticos de los valores de las variables analítica se realizó tomando como criterio los VR o intervalos de referencia (IR) establecido por el laboratorio, para cada uno de los analitos dosificados en suero, sangre u orina.

4.2.1 Relación entre valores de glucemia y HbA1c

En la fig. 23, se representa la distribución de los pacientes por grupo etario con niveles de la [glucosa] y [HbA1c] mas altos que los VR, durante la etapa de estudio.

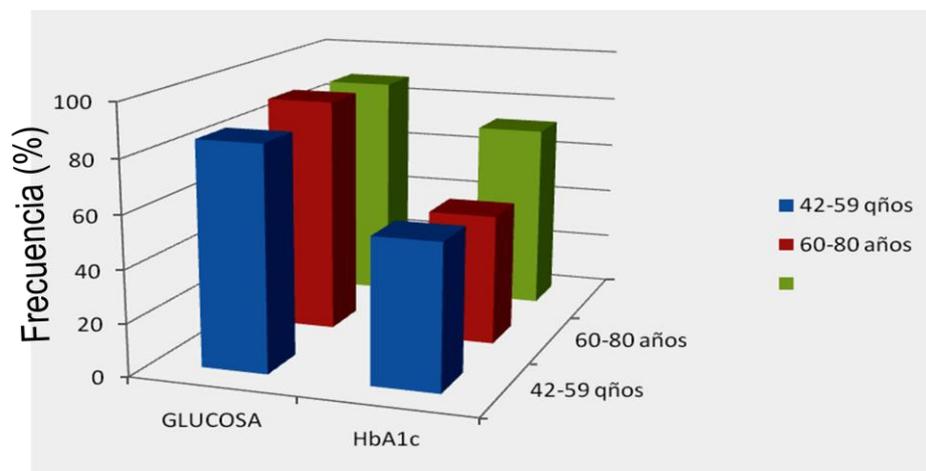


Fig. 23 Distribución por grupos etarios de los pacientes con DM tipo 2, según los niveles de concentración en sangre de glucosa y HbA1c, durante la etapa de estudio.

Los resultados de la evaluación estadística del estado de compensación metabólica presente en los pacientes de la muestra de estudio, se realizó por análisis estadístico exploratorio mediante la prueba de Rachas (tabla 5) y la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra (tabla 6). Se consideraron los valores del último control de la glucemia en ayunas [glucosa (a)] y los valores de glucosa y HbA1 obtenidos durante el estudio.

Tabla 5 Prueba de rachas			
	Glucosa (a)	Glucosa	HbA1c
Valor de prueba ^a	140	163	8.0
Número de rachas	25	23	21
Z	,000	-,857	-1,420
Sig. asintótica (bilateral)	1,000	,391	,156

(a) Último valor de glucemia previo al estudio (fuente historia clínica del paciente)

Los resultados de la prueba de Racha demostraron la distribución aleatoria de los valores de estas variables en la muestra de estudio y la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para una muestra, comprobó la distribución normal de estos. Por lo que, se utilizaron pruebas paramétricas para la comparación entre los valores de la última glicemia y los obtenidos para glucosa y HbA1c, en este estudio analítico.

Tabla 6 Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra				
		[Glucosa (a)]	[Glucosa]	[HbA1c]
N		48	50	50
Parámetros normales	Media	160,88	187,52	8.042
	Desviación típica	54,670	78,396	1.5427
Diferencias más extremas	Absoluta	,170	,159	,107
	Positiva	,170	,159	,107
	Negativa	-,093	-,115	-,076
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,175	1,126	,759
Significación asintótica (bilateral)		,127	,158	,611

(a) Última glucosa (fuente: historia clínica del paciente)

4.2.2 Asociación en el último control de Glucemia y el realizado en el estudio

En la tabla 6, se presenta los resultados de la comparación entre los valores, de la media ajustada para concentración de glucosa en dos momentos diferentes: la etapa previa al estudio y la dosificada en este, mediante el Test Student para muestras relacionadas. Como se puede observar existe asociación significativa entre ambos valores ($p < 0,05$).

Tabla 7 Comparación entre el último control de la [glucosa (a)] y la [glucosa] dosificada durante el estudio, según la estadística y prueba de T´Student para muestras relacionadas.

Estadísticos de muestras relacionadas					
		Media	(n)	DS	Error típico de la media
Par 1	[Glucosa (a)]	160,88	48	54,670	7,891
	[Glucosa]	181,58	48	73,656	10,631

Prueba de muestras relacionadas						
		Diferencias relacionadas		t	gl	Significado . (bilateral)
		Media	DS			
Par 1	[Glucosa (a)]	-20,708	64,997	-2,207	47	,032

Como se puede apreciar en los resultados de la prueba test de Student, para muestras relacionadas, existe una asociación significativa ($p= 0,032$) entre los valores de la media de la [glucosa (a)] y los valores promedios hallados en los pacientes durante el estudio

4.2.3 Correlación entre la [glucosa (a)] y la [HbA1c]

En la tabla 7, se presentan los resultados del análisis estadístico, mediante la prueba de correlación de Pearson, para la asociación entre los valores de [glucosa (a)] y los valores promedio de niveles de HbA1c dosificado durante el estudio. Como se aprecia, existe una correlación muy significativo de 0,424, al comparar los valores promedio ($p=0,003$), utilizando la media ajustada, para ambos marcadores bioquímicos.

Tabla 8 Correlaciones		HbA1c
[glucosa (a)]	Correlación de Pearson	,424 ^{**}
	Significación (bilateral)	,003
	N	48
**Correlación significativa al nivel 0,01 (bilateral).		

4.2.4 Asociación de [glucosa] con la adherencia al tratamiento

Teniendo en cuenta que los valores de glicemia permiten detectar una descompensación metabólica y/o fallos en el cumplimiento de los esquemas de tratamiento, se realizó una comparación, a nivel de la muestra, entre los valores de glucemia y el tratamiento. Como se pudo apreciar en la fig. 22, estos pacientes estaban sometidos a un régimen terapéutico muy heterogéneo. Del total de pacientes, 15 (30%) que recibían insulina y en 7 (46,6%) combina de insulina con hipoglicemiantes orales.

En el análisis de la posible asociación entre los niveles de la [glucosa (a)] respecto al cumplimiento del esquema de tratamiento prescrito, se utilizó la Prueba de Chi cuadrado para tablas de contingencia (tabla 9 y 10), partiendo de dos hipótesis a contrastar, que: Ho: Valores de las variables no están asociados en la muestra estudiada.

Ha: Valores de las variables sí están asociados en la muestra estudiada.

Tabla9 de Contingencia Clasificación según [glucosa (a)] * ¿Cumple con la dosis?					
Recuento		¿Cumple con la dosis?			Total
		Irregular	No	SI	
Clasificación [glucosa (a)]	Valor Deseable (70-110 mg/dL)	0	1	7	8
	No deseable (>110)	4	0	36	40
Total		4	1	43	48

Tabla 10 Pruebas de Chi-cuadrado			
	Valor	gl	Signif. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,805 ^a	2	,055
n válidos	48		

Aunque el resultado de la prueba de Chi cuadrado no fue significativo ($p=0,055$), este valor se acercó a 0,05, lo que sugiere la probabilidad de la existencia de una asociación sustantiva entre la última glucemia evaluada y los fallos en la adherencia al tratamiento.

4.3 Comportamiento de marcadores de perfil lipídico por grupo etario

En la fig. 24 se representa la distribución de los pacientes que presentaron valores por encima del límite superior de referencia para la concentración en suero del $\text{Chol}_{\text{Total}}$, la LDL-c y los TG. El 52% de los pacientes presentaron valores no deseados para $[\text{Chol}_{\text{T}}]$, 12 (46,2%) en el grupo de 42-59 años y 14 (53,8%) del grupo con ≥ 60 años. 21 (42%) de estos pacientes tenían valores altos de LDL-c: 9 (42,9%) en el grupo de 42-59 años y 12 (57,1) con ≥ 60 años; mientras que, 7 (14%) pacientes del grupo con ≥ 60 años, presentaron valores bajos de HDL-c.

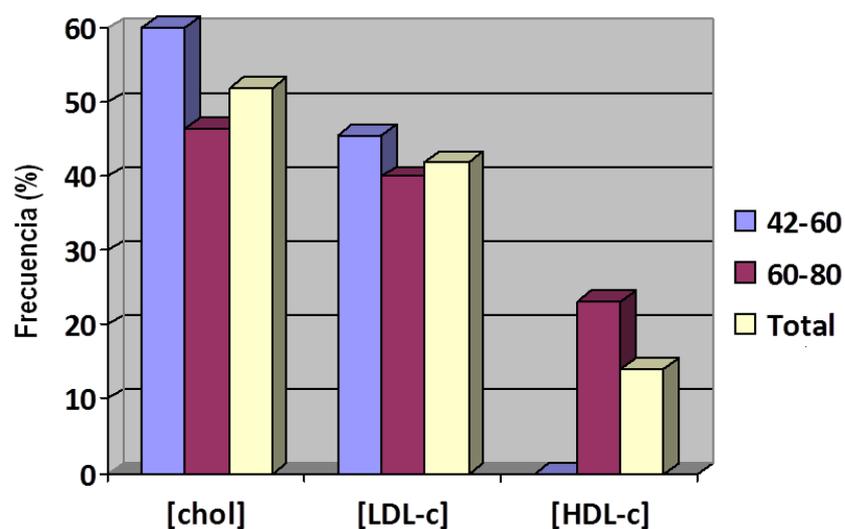


Fig. 24 Distribución de pacientes según niveles séricos de marcadores del perfil lipídico

4.3.1 Correlación de variables analíticas de compensación metabólica

En la tabla 11, se presentan los resultados del análisis estadístico para la comparación entre las variables de compensación metabólica y de perfil lipídico, mediante la prueba de correlación de Pearson. Se compararon los valores de [glucosa (a)] versus la [glucosa], determinando, durante el estudio, y ambos valores versus los niveles de [Chol_T], [HDL-c] y [TG]

Tabla 11 Marcadores de compensación metabólica y perfil lipídico

		Correlaciones				
		[glu]a	[Glu]	[Chol]	[HDL-c]	[TG]
[Glucosa (a)]	Correlación de Pearson	1	,520**	,107	-,270	,239
	Sig. (bilateral)		,000	,470	,063	,101
	n	48	48	48	48	48
[Glucosa]	Correlación de Pearson	,520**	1	,226	-,282*	,140
	Sig. (bilateral)	,000		,114	,047	,333
	N	48	50	50	50	50

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En el resultado de la correlación de Pearson se encontró una asociación altamente significativa ($p= 0,000$) entre la [glucosa] del estudio y el último control de la Glucemia. Como se puede apreciar, existe una asociación muy significativa ($p<0,001$) entre la media ajustada del valor de la [glucosa (a)] en ayunas y la dosificada en el estudio. También resultó significativa ($p<0,05$) la asociación entre [Glucosa] y [HDL-c] y, aunque no resultó significativa la asociación entre [Glucosa (a)] y [HDL-c] ($p = 0,063$), al parecer existe cierto grado de asociación pues el valor de correlación se acercó a 0,05.

4.3.2. Marcadores de riesgo vascular *versus* hábitos nutricionales e IMC

En la tabla 12 se puede observar los resultados del análisis estadístico de correlación de Pearson entre, para la comparación entre los indicadores clásicos de factores de riesgo cardiovasculares: HTA y niveles de los lípidos en suero *versus* hábitos nutricionales y valor promedio de IMC.

Tabla 12 Relación entre indicadores de riesgo vascular, hábitos dietéticos e IMC

Tabla 12		Clasificación según Hábitos nutricionales e IMC			
Clasificación de riesgo	Prueba Chi cuadrado tablas de contingencia	Dieta	Dulce-helado gaseado	IMC	Grupo etario
PA: Hipertensión – PA Normal	Chi-cuadrado de Pearson	1,415	1,828	2,413	0,181
	Sig. (bilateral)	0,493	0,401	0,660	0,670
[Chol] _T : Deseable, No deseable	Chi-cuadrado de Pearson	1,386	3,704	3,934	9,071
	Sig. (bilateral)	0,500	0,157	0,415	0,003
[HDL]: Deseable, No deseable	Chi-cuadrado de Pearson	1,800	2,809	3,825	,443
	Sig. (bilateral)	0,407	0,246	0,430	0,506
[LDL]:Baja - Alta	Chi-cuadrado de Pearson	3,044	0,179	3,808	2,313
	Sig. (bilateral)	0,218	0,914	0,433	0,128
TG: Deseable, No deseable	Chi-cuadrado de Pearson	2,215	3,000	3,048	3,000
	Sig. (bilateral)	0,330	0,223	0,550	0,083

Para comparar los valores observados con los VR empleados en la dosificación de las variables analíticas y la posible asociación entre los pares de variables, se aplicó la prueba de Chi cuadrado de asociación entre variables analíticas

Ho que los valores de las variables NO están asociados en la muestra
 Ha que los valores de las variables SI están asociados en la muestra

Como se observa en la tabla 13 y 14, en los resultados de la prueba de Chi cuadrado para tablas de contingencia, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el par de valores de la variable [Chol] total (Deseable, No deseable) respecto a los grupos etario de 42-59 y ≥ 60 años. No obstante, como la prueba de Chi cuadrado no resultó significativa ($p < 0,05$) para pares de variables relacionada, no se puede afirmar que exista asociación de riesgo para complicaciones vasculares entre los valores no deseables de [Chol], [TG] e HTA y hábitos nutricionales o la clasificación según su IMC.

En las tablas 13 y 14 se presenta los resultados del análisis exploratorio de distribución de los valores de colesterol según grupo etario

Tabla 13 Prueba de rachas		
Grupo etario		[Chol] _T
42-59 años	Valor de prueba	215
	Casos < Valor de prueba	10
	Casos \geq Valor de prueba	10
	Casos en total	20
	Número de rachas	12
	Z	,230
	Sig. asintót. (bilateral)	,818
Tabla 14		
≥ 60 años	Valor de prueba ^a	183
	Casos < Valor de prueba	15
	Casos \geq Valor de prueba	15
	Casos en total	30
	Número de rachas	12
	Z	-1,301
	Sig. asintót. (bilateral)	,193

Tabla 15 Pruebas de normalidad							
	Grupo etario	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Chol	42-59 años	,170	20	,131	,953	20	,408
	60-80 años	,110	30	,200*	,952	30	,192
*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.							
a. Corrección de la significación de Lilliefors							
a. Mediana							

Como se puede apreciar, los valores de concentración del colesterol se distribuyen de forma aleatoria y normal en ambos grupos. Por lo que se procedió a aplicar las pruebas paramétricas en la evaluación de asociación entre ambas variables.

Para profundizar en la relación de asociación entre los valores de las variables [Chol] total y edad de los pacientes, se procedió a comprobar si existen diferencias entre los valores de [Chol]_T en ambos grupos etarios. Para lo cual se partió del análisis estadístico de distribución de los valores de [chol]_T por grupo (tabla 12), cuyos datos se analizaron mediante la prueba de T Student para muestras independientes (tabla 16)

Tabla 16 Prueba de muestras independientes						
		Prueba Levene para igualdad de varianzas		T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Chol	Varianzas iguales	,073	,788	2,331	48	,024
	No varianzas iguales			2,328	40,712	,025

El resultado de la prueba T Student, indica que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los niveles de [Chol]_T en los pacientes pertenecientes a grupos etarios diferentes. Considerando los valores de la medias (ajustada al 0,05%)

4.4 Depuración de creatinina como indicador de función renal glomerular

En la tabla 17, se presentan los resultados de depuración de creatinina en orina de 24h, obtenidos mediante el empleo de la fórmula MDRD, con la finalidad de evaluar la distribución de los pacientes por grupos etarios según tasa de filtración glomerular renal

	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%
42-59 años	15	75	5	25	20	100
60-80 años	24	80	6	20	30	100
Total	39	78	11	22	50	100

Grupo etario		DCE (mL/min/1.73m ²)
42-59 años	Valor de prueba ^a	89.23
	Casos < Valor de prueba	10
	Casos ≥ Valor de prueba	10
	Casos en total	20
	Número de rachas	11
	Z	,000
	Sig. asintót. (bilateral)	1,000
60-80 años	Valor de prueba ^a	79.27
	Casos < Valor de prueba	15
	Casos ≥ Valor de prueba	15
	Casos en total	30
	Número de rachas	14
	Z	-,557
	Sig. asintót. (bilateral)	,577
a. Mediana		

En el análisis exploratorio, mediante la prueba de las Rachas, no se encontró un valor significativo para ninguno de los grupos etarios ($p > 0,05$). Por tanto, se puede afirmar, con un 95% de confianza, que los valores de DCE se distribuyeron aleatoriamente en ambos grupos (tabla 18)

Tabla 19 Pruebas de normalidad				
DCE (mL/min/1,73m ²)	Grupo etario	Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
	42-59 años	,962	20	,592
60-80 años	,877	30	,002	

Por el contrario, los resultados de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, resultó significativa ($p < 0,05$) para el grupo etario ≥ 60 años, lo que indica que en este grupo la variable DCE no se distribuye normalmente (tabla 16) por lo que para comparar los valores de la variable DCE entre los grupos etarios se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney que alcanza el 95% de la potencia de la prueba T de Student.

En la estadística de contraste, se aplicó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney y la prueba de W de Wilcoxon (tabla 17) para lo cual se partió de los rangos de valores de la DEC por grupo etario en mL/min/1,73 m². En los 20 pacientes del grupo de 42-59 años el rango promedio fue de 27,93 para una suma de los rangos de 558,50; mientras que, en los 30 pacientes con $\geq 60-80$ años el rango promedio fue de 23,88 para una suma de 716,50.

Tabla 20 Análisis estadístico de contraste para Depuración de creatinina

Estadísticos de contraste ^a	DCE (mL/min/1,73m ²)
U de Mann-Whitney	251,500
W de Wilcoxon	716,500
Z	-,960
Sig. asintótica (bilateral)	,337
a. Variable de agrupación: Grupo etario	

Como se puede apreciar el resultado de las pruebas de estadística de contraste no fue significativo ($p=0,337$, $>0,05$), por lo que no se puede afirmar que existan diferencias significativas de los valores de DCE entre los grupos etarios de la muestra de estudio.

4.4.1 DCE en orina de 24 h versus años de evolución con DM tipo 2

Las tablas 19 y 20, muestran los resultados del análisis exploratorio de asociación entre DCE y años con diagnóstico confirmado de DM. de los pacientes de la muestra.

Tabla 19 Prueba de rachas (aleatoriedad)		
	DCE (mL/min/1.73m ²)	Tiempo con DM (años)
Valor de prueba ^a	84.53	10
Casos < Valor de prueba	25	24
Casos \geq Valor de prueba	25	26
Casos en total	50	50
Número de rachas	22	22
Z	-1,143	-1,134
Sig. asintót. (bilateral)	,253	,257

a. Mediana

La prueba de Rachas no resultó significativa para ninguna de las variables (Significación estándar o asintótica bilateral ($p>0,05$) por lo que, puede afirmarse con un 95% de confianza que los datos de ambas variables se distribuyen aleatoriamente en el conjunto de la muestra estudiada.

Tabla 20 Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra			
		Tiempo con DM (años)	DCE (mL/min/1.73m ²)
N		50	50
Parámetros normales ^{a,b}	Media	11,50	87.5597
	Desviación típica	7,757	35.85073
Diferencias más extremas	Absoluta	,179	,111
	Positiva	,179	,111
	Negativa	-,137	-,065
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,266	,788
Significación asintótica (bilateral)		,081	,563
a. La distribución de contraste es la Normal.			
b. Se han calculado a partir de los datos.			

La prueba de Z de Kolmogorov-Smirnov no resultó significativa ($p > 0,05$) en ambas variables, lo cual indica que los valores de DCE y el tiempo de evolución con DM tipo 2, presentan distribución normal en el conjunto de la muestra estudiada. El resultado del análisis exploratorio indica que se cumplen los requisitos exigidos para las pruebas paramétricas de correlación bivariada de variables: aleatoriedad y normalidad. Por lo que para la determinación del valor semiológico de DCE en orina de 24 h versus años de evolución con diagnóstico de DM tipo 2 se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson

El valor del índice de correlación varía en el intervalo $[-1,1]$, si $0 < r < 1$, existe una correlación positiva y si $-1 < r < 0$, existe una correlación negativa. Mientras más cercano esté r a ± 1 , la relación entre variables será más intensa. Para ello se planteó contrastar dos hipótesis:

H₀: Valores DCE y tiempo con DM NO están correlacionados en la muestra estudiada.

H_a: Valores DCE y tiempo con DM SI están correlacionados en la muestra estudiada

Tabla 21 Correlaciones		Tiempo con DM (años)
DCE (mL/min/1,73m ²)	Correlación de Pearson	-,297*
	Significación (bilateral)	,036
	N	50
*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).		

Según el resultado de esta prueba, el coeficiente de correlación, $r = -0.297$, aunque no está muy cercano a -1 , pero resulta significativo (significación bilateral, $p < 0,05$), por lo que es posible rechazar la hipótesis H_0 . Por tanto, se puede afirmar, con un 95% de confianza, que existe una relación significativa, aunque no muy intensa, entre los valores de la DCE y el tiempo de evolución de la DM. Lo cual significa que a medida que aumenta el tiempo de evolución de los pacientes con DM tipo 2, disminuirán los valores de DCE.

En la fig. 25 se presenta el diagrama de dispersión que muestra la covariación de la DCE respecto al tiempo de evolución de los pacientes con DM tipo 2 en la muestra de estudio.

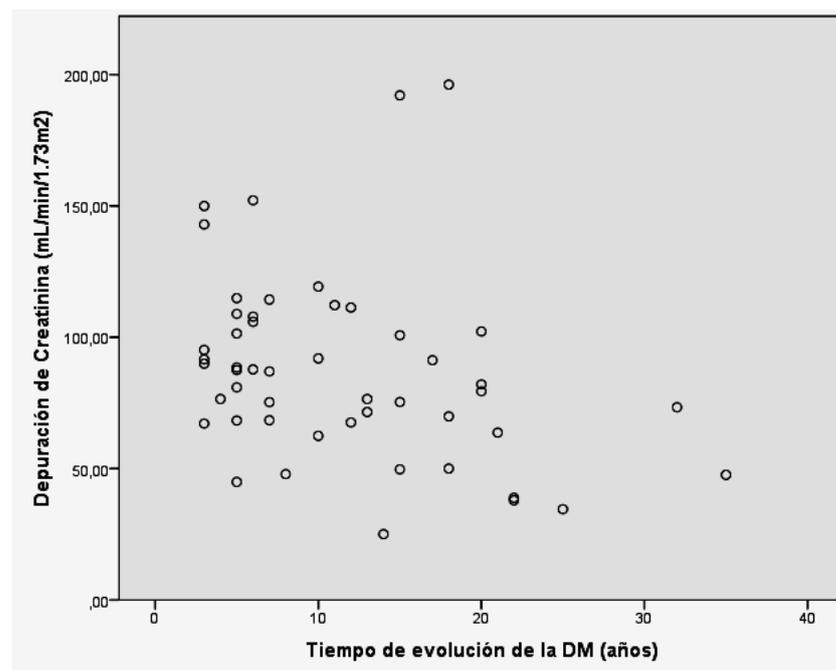


Fig. 25 Diagrama de dispersión de la DCE versus tiempo de evolución con DM tipo 2

4.4.2 DCE en orina de 24 h versus el resto de las variables analíticas

La prueba de las Rachas no resultó significativa para ninguna de las variables analíticas (Significación asintótica bilateral para $p > 0,05$), excepto para la urea, aunque fue sólo un poco menor que 0,05 ($p = 0,045 \approx 0,05$); por lo que puede afirmarse con un 95% de confianza que los valores de todas las variables se distribuyen aleatoriamente en el conjunto de la muestra estudiada. La prueba de Normalidad, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, solo resulta significativa ($p < 0,05$) para las variables creatinina en suero (mg/dL), creatinina urinaria (g/24 horas) y creatinina en suero (mg/Kg/24 horas), lo que indica que no se distribuyeron normalmente en el conjunto de la muestra estudiada (ver Anexo del procesamiento estadístico). Para comprobar la posible relación entre la depuración de creatinina versus el resto de las variables analíticas, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman (prueba no paramétrica), para las variables creatinina en suero (mg/dL), creatinina urinaria (g/24 horas) y creatinina en suero (mg/Kg/24 horas) que no cumplen el requisito de normalidad y, el coeficiente de correlación de Pearson (prueba paramétrica) para el resto de las variables que cumplen ambos requisitos (aleatoriedad y normalidad). En ambos casos la interpretación de los resultados se realiza de la misma forma.

Tanto en las Correlaciones de Pearson y Spearman: Se deben contrastar las siguientes hipótesis:

H₀: Valores DCE no están correlacionados con las otras variables analíticas.

H_a: Valores DCE si están correlacionados con las otras variables analíticas.

Tabla 22 Resultado de correlación mediante el coeficiente de correlación (CC) de Spearman de la DEC *versus* las otras variables analíticas evaluadas (solo se muestran los significativos)

Correlaciones de Pearson o Spearman		[CR] en suero (mg/dL)	[CR] en orina (g/24 horas)	[CR] en orina (mg/Kg/24 horas)
DCE	Coefficiente de correlación (CC)	-,512**	,679**	,711**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000
	N	50	50	50

En el análisis de correlación de DCE versus el resto de las variables analíticas evaluadas, solo resultaron significativas estadísticamente las siguientes correlaciones, con $CC > 0,5$ y $p < 0,01$, lo que indica una fuerte asociación entre los valores de estos pares de variables, marcadores de la función glomerular renal, en la muestra estudiada. En las fig. 26-28 se puede apreciar el resultado en los diagramas de correlación entre estas variables.

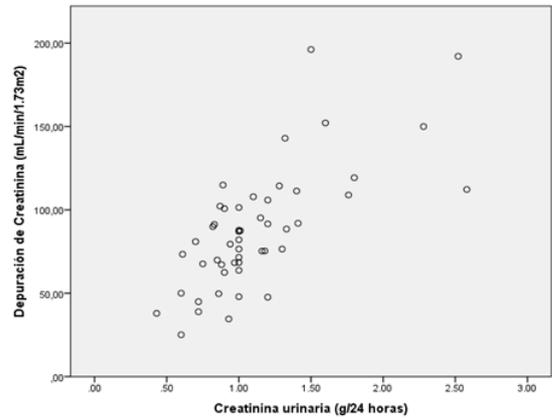
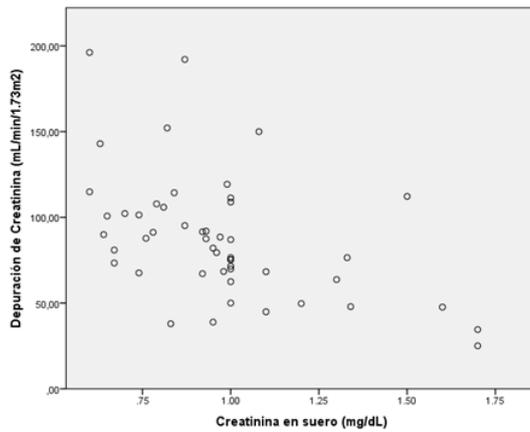


Fig. 26 DCE versus [CR]s mg/dL C: -0,512 Fig. 27 DCE versus [CR]o g/24 horas-CC: 0,679

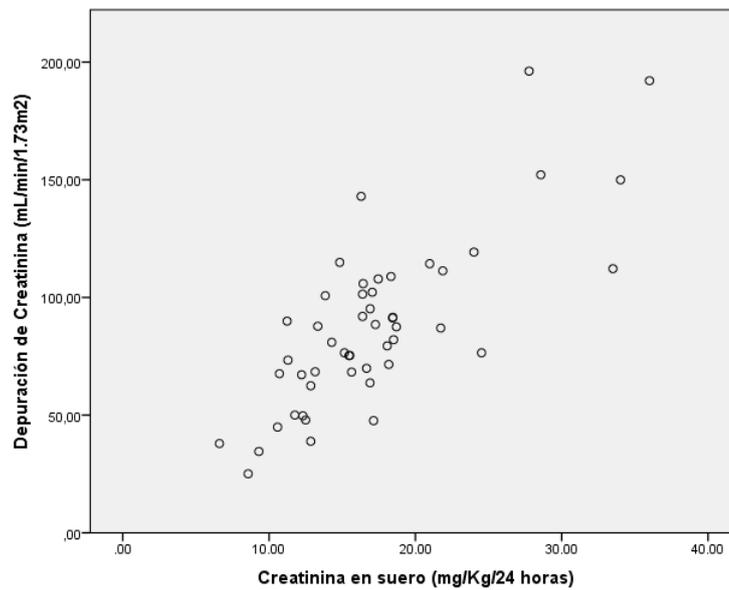


Fig. 28 DCE versus [CR]s mg/Kg/24 horas – CC: 0,711

No obstante, a pesar del resultado del análisis estadístico realizado, no puede afirmarse que en la muestra estudiada la DCE exhiba asociaciones significativas con el resto de las variables analíticas en suero y orina

4.3 Pacientes con sospecha de ERC según los valores de DCE

En la evaluación individuales de los valores de DCE se encontraron 28 (56%), de los pacientes con sospecha de ERC al presentar valores de FG por debajo de 90 mL/min/1,73 m². Llama la atención como en 20 (40%) los valores de DCE se presentaron entre 60-89 mL/min/1,73m², lo cual indica un descenso ligero de FG, según criterios del Documento de Consenso sobre ERC, editado en noviembre del 2012, por lo que clasifican en el estadio 2 de ERC, de confirmarse daño estructural renal. Los 8 restantes, 4 (8%) tenían entre 45-59 mL/min/1,73m², que indica un ligero a moderado descenso de FG, por lo que clasifican en el estadio 3 (6%) tenían entre 30-44 mL/min/1,73m², considerado descenso moderado, clasificando en estadio 3B y en 1(2%) se encontró un descenso grave (25,0 mL/min/1,73m²) clasificando en el estadio 4 (fig. 29).

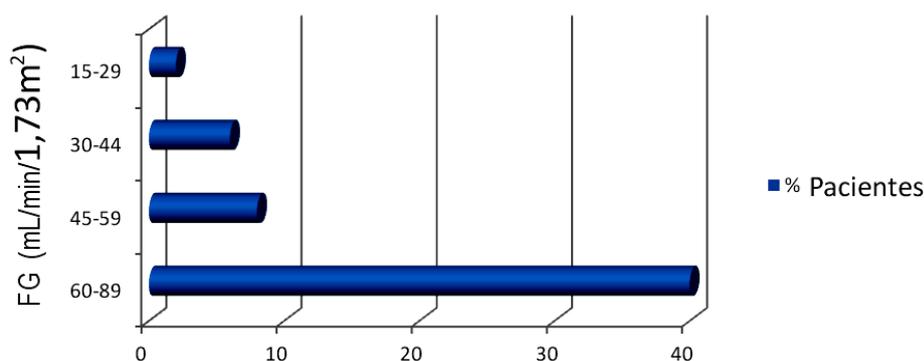


Fig. 29. Distribución de los pacientes con valores de FG \leq 90 mL/min/1,73m².

4.5 Marcadores de riesgo vascular *versus* variables analíticas

Teniendo en cuenta el comportamiento del perfil lipídico, en particular la concentración de colesterol, como marcador clásico de la aterosclerosis que subyace en los accidentes y eventos cardiovasculares, se procedió al análisis de asociación entre los valores de las

variables lipídicas y de presión arterial con el resto de las variables analíticas y los valores de aclaramiento o depuración de la creatinina (DCE).

En la tabla 20, se presentan los resultados de la prueba de Chi cuadrado para tablas de contingencias entre indicadores clínicos de riesgo vascular versus marcadores del estado metabólico y de la función renal. Como se puede apreciar, en ninguno de los casos analizados, la prueba de Chi cuadrado resultó significativa ($p > 0,05$). Este resultado, indica desde el punto de vista estadístico, que no existe asociación entre el riesgo de complicaciones vasculares y/o renales con los niveles de concentración elevados de [Chol], [TG] e HTA respecto a las variables que se utilizaron como marcadores del estado de compensación metabólica y de función renal. No obstante, la valoración de este análisis grupal no descarta la existencia de un perfil de riesgo individual en algunos pacientes, sobre todo si se tiene en cuenta los síntomas previo al estudio y, los valores de DCE de 24 h $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ que presentaron 28 (56%) pacientes. Tabla 23 Relación entre indicadores clásicos de riesgo cardiovascular e indicadores de estado metabólico y función renal

Riesgo Complicaciones vasculares	Chi cuadrado para tablas de contingencia	Variables analíticas					
		[Glu]	Urea	HbA1c	CRs	CRo	DCE
PA: Alta - Normal	Chi-cuadrado de Pearson	0,696	0,089	0,157	0,262	0,262	0,828
	Sig. (bilateral)	0,404	0,766	0,692	0,609	0,609	0,363
[Chol] _{Total} : Deseable, No deseable	Chi-cuadrado de Pearson	0,044	0,869	0,157	0,277	1,044	0,061
	Sig. (bilateral)	0,834	0,351	0,692	0,599	0,307	0,804
[HDL-c]: Deseable, No deseable	Chi-cuadrado de Pearson	0,040	0,166	0,107	0,018	0,018	1,550
	Sig. (bilateral)	0,841	0,684	0,744	0,894	0,894	0,213
[LDL-c]: Riesgo: Bajo, Alto	Chi-cuadrado de Pearson	0,179	0,739	0,271	0,079	0,079	0,079
	Sig. (bilateral)	0,672	0,390	0,603	0,778	0,778	0,778
[TG]: Deseable, No deseable	Chi-cuadrado de Pearson	0,758	1,020	2,228	2,381	0,000	0,000
	Sig. (bilateral)	0,384	0,312	0,136	0,123	1,000	1,000

5. DISCUSIÓN

5.1 Caracterización de los pacientes de la muestra

5.1.1 Relación entre la edad y la DM tipo 2

A la alta prevalencia de la DM tipo 2 en la población adulta, el envejecimiento y los estilos de vida predominantemente sedentarios^{54,65}, así el consumo de alimentos ricos en calorías¹⁷⁻¹⁸, contribuyen independientemente de la historia familiar y la distribución geográfica^{4-5, 9-10}. Existen evidencias que, durante la etapa inicial de la DM tipo 2, inciden tanto la herencia como las condiciones de riesgo ambientales, en especial las que favorecen la obesidad visceral^{46,53} y la resistencia a la insulina^{109,111}, las que se corresponden con una fase asintomática prediabética^{6, 190-191}.

La DM tipo 2 representa entre el 90-95% de todos los casos de diabetes³, por lo cual tiene mayor impacto sobre el incremento de morbilidad y el coste sanitario de la población diabética²⁹⁻³⁰. Llama la atención como los países con economías en desarrollo, como los de Latinoamérica, presentan los índices más altos de prevalencia de DM 2 y el amplio espectro de complicaciones crónicas vasculares asociadas^{2, 5-10}.

En Ecuador, al igual que otros países de la Región^{6, 29}, aunque cuenta con extensas zonas rurales, debido al progresivo desarrollo económico y la urbanización, presenta alta prevalencia de la DM 2, HTA y obesidad^{3, 69}. Estas, incrementan la comorbilidad en la población, por lo que se estima que se asocian en buena proporción a los decesos por ENT en el País³. Las estadísticas sanitarias de Ecuador, registran alrededor de un 7% de prevalencia de DM 2 en adultos menores de 45 años, llegando hasta un 40% en la población con 60 o más años de edad, particularmente la de más bajos recursos económicos¹⁷⁶⁻¹⁷⁷.

Por tanto, existe correspondencia entre la edad promedio ($61,86 \pm 8,631$) de los pacientes, de la muestra de estudio, con la presencia de comorbilidad y, a la vez, o con la tendencia epidemiológica de la DM tipo 2 en el País. Por otra parte, entre estos predominó el sexo femenino, probablemente porque la mujer es más receptiva con el cuidado de la salud que el hombre.

5.1.2 Tiempo de evolución con DM tipo 2 y riesgo vascular

Teniendo en cuenta la patología de base, la edad y el tiempo de evolución con el diagnóstico confirmado de DM tipo 2, la investigación se centró en la búsqueda de indicadores del estado de compensación metabólica y de fallo de la función renal, así como el perfil de riesgo para enfermedades cardiovasculares asociadas, presentado por los pacientes que integraron la muestra de estudio. Por tanto, se determinó el IMC de cada paciente, así como la correlación entre los valores encontrados en las variables clínicas y bioquímicas que indican la posible manifestación de alguna complicación asociada al estado diabético.

5.1.2.1 IMC como indicador de riesgo de ECV

Como se observa en los resultados, el 40% de los pacientes del grupo de 42-59 años y el 50% de 60-80 años presentaron valores de IMC compatibles con riesgo para ECV, según los criterios de la OMS. Este comportamiento de la obesidad, al parecer está relacionado con el predominio del género femenino, el nivel de escolaridad y por consiguiente, la dedicación de estas a labores domésticas y, consecuentemente al incremento de riesgo de ECV en la muestra de estudio. Este hallazgo no es casual, por el contrario, se relaciona con la tendencia a la obesidad de la mujer de países de América Latina, particularmente en poblaciones de más bajos recursos económicos,

Entre los factores de comorbilidad presentes en la muestra se destaca la HTA de varios años de evolución (3-20 años) y el sobrepeso u obesidad en 30 (60%) de los pacientes, además de algunas complicaciones crónicas asociadas al estado diabético, como la retinopatía, neuritis, cataratas, etc. Por tanto, los pacientes de esta muestra de estudio, se caracterizaron por presentar un perfil de riesgo alto para el desarrollo y/o evolución progresiva de enfermedades microvasculares, como las renales y macrovasculares como las cardiovasculares.

Según los criterios de la OMS para IMC, todos los pacientes presentaron cierto grado de riesgo para ECV, aunque solo el 42% se clasificó de moderado, el resto clasificó, con sobrepeso u obesidad grado I, II y III. Por tanto, el riesgo para complicaciones vasculares resultó de moderado a muy severo.

En estos pacientes, la tendencia al aumento del peso corporal, independientemente de la predisposición genética, probablemente se asocia a los estilos de vida sedentarios e incumplimiento de la dieta. Además, llama la atención que el 88% de los pacientes tienden a consumir helados, dulces y gaseados regularmente. Probablemente, el nivel sociocultural de los pacientes influyó en la adopción de conductas inadecuadas en cuanto a los cuidados de la salud del estado diabético.

Los inadecuados hábitos nutricionales y de estilos de vida de la población en general, tienen un origen común en el fenómeno de TN. Existen evidencias de la asociación entre la TN y el aumento del peso en todos los grupos de edades⁴³, aunque el mayor predominio de sobrepeso, de obesidad y de hiperlipidemias, se presenta en mujeres adultas^{21, 64}. Hasta hace algunos años, la tendencia al sobrepeso era mayor en países de ingresos medios-elevados, sin embargo, actualmente se observa una tendencia al incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en países de ingresos medios-bajos^{40, 42-43, 56, 73-76, 78-79}, en particular en pueblos de Latinoamérica.

5.1.3 Relación entre obesidad, edad y tiempo de evolución con DM tipo 2

Para comprender la tendencia epidemiológica del desarrollo paralelo de la obesidad y la DM tipo 2, hay que profundizar en el origen de ambas ENT. Existen suficientes evidencias sobre la asociación de la RI, que acompaña a la obesidad, con el origen de la DM tipo 2, independiente de la historia familiar. La pérdida de sensibilidad a la insulina por células diana y, secundariamente la deficiencia relativa en la secreción de insulina por células- β , está condicionada por alrededor de 50 genes diferentes que participan en la expresión de ambas entidades patológicas¹³⁸.

La RI promueve la manifestación y desarrollo de un estado diabético, como resultado de la interacción balanceada entre los genes de RI y los de disfunción β pancreática^{10, 138}. No obstante, la obesidad, el envejecimiento y alteraciones metabólicas, influyen en el desarrollo de la RI y la reducción de la masa de células β funcionales, durante la evolución de estado de prediabetes a DM tipo 2, por tanto, son factores de riesgo que contribuye a la fisiopatología de la enfermedad¹¹⁻¹²

La presencia y evolución de la prediabetes a diabetes, puede pasar inadvertida durante años, sino se realizan pruebas analíticas de marcadores del estado metabólico a las personas. De ahí que, cuando se diagnostica la DM tipo 2 generalmente ya los pacientes presentan y/o se encuentra en progresión alguna de las complicaciones vasculares crónicas asociadas e incluso, esta puede encontrarse en un estadio muy avanzado. El incremento de la edad cronológica y de los años de evolución con diabetes, potencia el riesgo de las complicaciones vasculares asociadas, en particular cuando el paciente incumple con la dieta, el tratamiento y las conductas que requiere el estado diabético.

Llama la atención, como los pacientes del estudio tenían diagnóstico confirmado de DM tipo 2 de 3 a 20 años de evolución, más del 50% entre de 3 a 10, seguidos por el 34% de 11-20 y 12% con más de 20 años. Teniendo en cuenta, tanto la edad, como los años transcurridos con diagnóstico de DM tipo 2, además de los otros factores que afectan la calidad de vida del diabético, resulta obvio que ambas variables (edad y años con DM) representan un riesgo adicional de complicaciones vasculares crónicas. Particularmente, en pacientes ≥ 60 años y con más de 10 años con la enfermedad, el riesgo de eventos y/o accidentes cardiovasculares resulta potencialmente superior.

Por otra parte, considerando los datos de los APF y APP y, en particular la HTA de larga duración en algunos de estos, el nivel sociocultural, los hábitos nutricionales y la tendencia a estilos de vida inadecuados, explica porque una buena proporción de los pacientes tenían prescrita insulina en el tratamiento. Esto sugiere la manifestación de fallo funcional, debido a reducción del número de células- β pancreáticas, lo cual se asocia al envejecimiento y la práctica de conductas nutricionales y de estilos de vida que promueven la expresión y desarrollo de la diabetes, independientemente del factor hereditario^{131, 138-140}.

La hiperglicemia persistente es una condición patológica típica de los diabéticos¹¹⁷⁻¹¹⁸, siendo la alimentación desbalanceada una desencadenante de la disfunción de las células- β , mediada por gluco-lipotoxicidad. A este efecto se adiciona el EO, inducido por la hiperglicemia, que se asocia a la inflamación de bajo grado del estado obeso, que intensifica la apoptosis de las células β ^{12, 17, 118}. En los pacientes con DM tipo 2, la

disfunción de células β es dependiente del tiempo de evolución, incumplimiento del tratamiento y control del estado metabólico, como se evidencia en la relación entre los niveles de glucemia, años de evolución con la enfermedad y disfunción de células- β .

5.2 Marcadores bioquímicos del estado diabético

5.2.1 Valores de riesgo de la glucemia y la HbA1c.

Los niveles de glucemia guardan una buena correlación con la [HbA1c]¹⁴¹. Sin embargo, la hiperglucemia solamente se detecta si la prueba se realiza en el momento en que esta se encuentra presente. Por el contrario, los niveles de HbA1c se mantienen altos durante varias semanas, aún cuando la hiperglicemia no está presente. De ahí que desde el 2010, la ADA incluyera la HbA1c en el panel de pruebas para diagnóstico de la diabetes¹⁴²⁻¹⁴³.

En el análisis estadístico de los valores de glucemia en ayunas ([glucosa(a)]) y los dosificados para [glucosa] y [HbA1c], durante el estudio, se comprobó, mediante las pruebas de Rachas y de Kolmogorov-Smirnovs, que presentaban una distribución aleatoria y normal. Por otra parte, los resultados de la comparación de los valores promedio (media ajustada) de glucemia en dos intervalos de tiempo diferentes, por el test de Student, indica asociación significativa ($p=0,032$) entre ambos. Además, la aplicación de la prueba de correlación de Pearson para asociación entre [glucosa (a)] y [HbA1c] resultó muy significativa ($p=0,003$).

5.2.1.1 Glucemia y Adherencia al tratamiento

Como se puede apreciar en los datos recogidos en el Anexo II y los resultados de la investigación, la muestra de pacientes con DM tipo 2 se caracterizó por una amplia variedad de esquemas de tratamiento. Del total de pacientes, 15 (30%) recibían la insulina y de estos, en 7 (46,6%) combinación de insulina e hipoglicemiantes orales. Al valorar los hábitos de conductas no saludables, al margen de la predisposición genética, la edad, los APP y los años con diabetes, presentada por la mayoría de los pacientes de la muestra y, en especial, el fallo funcional de las células- β , explica la necesidad de compensar este mediante la administración de insulina exógena.

Sin embargo, el resultado de la asociación entre la [glucosa (a)] y cumplimiento del tratamiento, mediante la prueba de Chi-cuadrado para tablas de contingencia, no fue significativo ($p=0,055$), aunque se aproximó a 0,05, lo que sugiere la posibilidad de una asociación sustantiva entre ambas variables. No obstante, no se tuvo acceso a los datos históricos de [HbA1c] que pudieran confirmar esta asociación pues, este es un indicador más preciso para la evaluación de la compensación del estado diabético que la glucemia.

5.3 Perfil lipídico de riesgo para enfermedad cardiovascular

El Tercer Panel de Tratamiento en Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III-NCEP) de los Estados Unidos, considera a la DM tipo 2 como, un factor de riesgo equivalente a enfermedad coronaria¹⁴⁷⁻¹⁴⁸. A la vez que, destacan a la dislipidemia como el nexo entre ambas entidades patológicas. La dislipidemia presente en los pacientes con DM tipo 2 se caracteriza por altas [TG], [Chol]_T y de las [LDL-c], así como bajos de [HDL-c]^{20, 22, 147-150}.

En el estudio, se encontró un 52% de los pacientes con valores no deseados (altos) de la [Chol]_T, 12 (46,2%) en el grupo de 42-59 años y 14 (53,8%) del grupo ≥ 60 años. Además, el 42% de los pacientes de la muestra, se encontró valores altos de LDL-c; mientras que, valores bajos de [HDL-c] solo se presentaron en 14% de los pacientes con ≥ 60 años.

En los resultados del análisis de correlación de Pearson para comparar los valores de glucemia en los dos momentos versus, [Chol] total, [HDL-c] y [TG], se encontró una asociación altamente significativa ($p = 0,000$) para la asociación entre [glucosa (a)] y la [glucosa] del estudio. Igualmente resultó significativa ($p < 0,05$) la asociación entre [Glucosa] y [HDL-c] y, aunque la asociación entre [Glucosa a] y [HDL-c] no fue significativo ($p = 0,063$), este debe considerarse debido a que se acerca a 0,05

Para comparar los valores observados con los VR empleados en la dosificación de las variables analíticas y la posible asociación entre los pares de variables, se aplicó la Prueba de Chi-cuadrado para tablas de contingencia en cuyos resultados se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el par de los valores de la variable [Chol]_T (Deseable, No deseable) respecto al grupo etario de 42-59 y ≥ 60

años. No obstante, como la prueba de Chi-cuadrado no resultó significativa ($p < 0,05$) para el resto de los pares de variables relacionada, desde el punto de vista estadístico, no se puede afirmar que exista asociación de riesgo para complicaciones vasculares de los valores no deseables de [Chol], [TG] e HTA y los hábitos nutricionales o la clasificación según su IMC.

Para profundizar en la relación de asociación entre los valores de las variables [Chol] total y edad de los pacientes, se procedió a comprobar la existencia de diferencias de los valores de [Chol]_T entre grupos etarios. Partiendo del análisis de distribución de los valores de [Chol]_T por grupo (tabla 12), cuyos datos se procesaron mediante la prueba de T' Student para muestras independientes. Como se muestra en la tabla 13, existen diferencias significativas ($p < 0,05$) entre la [Chol]_T de los pacientes de grupos etarios diferentes (según valores de la media ajustada al 0,05%)

5.3.1 Marcadores lipídico e HTA *versus* indicadores del estado diabético

Según el resultado de las pruebas estadísticas, no existe asociación entre los valores de la PA y los marcadores del perfil lipídico respecto a los valores de los indicadores de compensación metabólica y función renal, para riesgo eventos cardiovasculares y/o renales. No obstante, a pesar de los criterios contradictorios, de la relación entre altas [Chol] con el desarrollo de la ATE, que subyace en la manifestación de eventos y/o accidentes cardiovasculares, los resultados del análisis grupal no descartan la existencia de un perfil de riesgo individual, aunque la prueba de Chi cuadrado no resultó significativa ($p = 0,055$), se aproximó a 0,05 (tabla 10).

Por lo tanto, se debe considerar la existencia de cierta asociación de la [glucosa (a)] y la [glucosa] dosificada en el estudio, como indicador de una descompensación metabólica, probablemente asociado al incumplimiento del tratamiento. La cual pudiera relacionarse con la correlación altamente significativa ($p < < 0,05$) entre la [glucosa(a)] y la [HbA1c] en la muestra y diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ambos valores de glucemia en dos momentos diferentes.

5.4 Complicaciones asociadas a la DM

Existen suficientes evidencias de la asociación entre tiempo de evolución¹⁵¹, la edad e incidencia de diferentes factores de comorbilidad en la población diabética. Estas influyen en el incremento de prevalencia de complicaciones macrovasculares como, el IAM, la isquemia cardíaca, etc., accidentes cerebrovasculares e insuficiencia vascular periférica obstructiva (IVPO)^{23, 25-26, 42} y las microvasculares como la RD²⁷, la ND^{28, 31-36} y neuropatía periférica (NP), siendo en todos los casos, la hiperglicemia un importante factor de riesgo en el desarrollo a mediano y/o largo plazo de estas^{1, 3, 5-6, 11, 23, 144}

En particular las complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares son las de mayor prevalencia y causa de mortalidad en la población diabética^{7-9, 23-26}, incluso en los casos de microangiopatías renales, el incremento de morbimortalidad se produce debido a la insuficiencia cardíaca. La relación integrada entre la enfermedad renal e insuficiencia cardíaca se reconoce como síndrome cardiorrenal^{1, 3-7, 20-22, 27-28, 155-157}, el cual incrementa la mortalidad y el coste de asistencia sanitaria²⁹⁻³⁰.

5.4.1 Marcadores bioquímicos de fallo renal precoz

La ND o glomerulonefropatía se caracteriza por los cambios progresivos en la estructura y función renal como hiperfiltración glomerular, μ -albuminuria, HTA, proteinuria e insuficiencia renal IR³⁴⁻³⁶. Esta constituye una patología con elevada morbimortalidad y es la principal causa de ingreso a tratamiento de diálisis, debido a la progresión silente hacia una ERCT. En la DM tipo 2 es posible que el paciente ya presente manifestaciones evolucionadas de esta, desde el momento del diagnóstico²⁷.

El monitoreo de la función renal en pacientes con DM es una prioridad sanitaria pues, debido a la expresión precoz y alta prevalencia. Por otra parte, la instauración asintomática en la primera fase favorece la progresión hacia la ERC. Sin embargo, esta situación se puede revertir a través del diagnóstico temprano de fallo renal, mediante marcadores bioquímicos de rutina.

Durante el desarrollo de un fallo renal se produce aumento en las concentraciones séricas de urea y creatinina, alteraciones físico-química de orina y la presencia de elementos formes, así como signos clínicos. Entre los signos clínicos se destacan: los

edemas, HTA, palidez cutáneo-mucosa, prurito y alteraciones en calidad y cantidad de la micción.

5.4.1.1 Depuración de creatinina

La dosificación de los valores de [Cre] en suero y orina de 24 h, se realizó el cálculo del aclaramiento de la creatinina mediante la fórmula de MDRD, con la finalidad de evaluar la FG en los pacientes de la muestra. Como se confirmó, mediante los resultados de la prueba de Rachas, los valores de DCE presentaban una distribución aleatoria en la muestra.

Por el contrario, los resultados de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, resultó significativa ($p < 0,05$) para el grupo ≥ 60 años, indicando que, en este, los valores de la DCE no presentan distribución normal (tabla 16). Por lo que, para comparar los valores de DCE entre grupos etarios, se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney que alcanza el 95% de la potencia de la prueba T de Student y, la prueba de W de Wilcoxon (tabla 17) para lo cual se utilizaron los valores de rangos promedios de cada grupo.

En los 20 pacientes del grupo de 42-59 años el promedio de la suma de los rangos fue 27,93; mientras que los 30 con ≥ 60 años fue de 23,88. Como se puede apreciar las pruebas de estadística de contraste no fue significativa ($p = 0,337, > 0,05$), por lo que no se puede afirmar que existan diferencias significativas de la DCE entre los grupos etarios de la muestra de estudio

Aunque en los últimos años, se introdujo nuevos marcadores bioquímicos de daño renal¹⁷⁶, la creatinina sérica sigue siendo el analito más utilizado en el diagnóstico de fallo renal guda¹⁷⁷, a pesar de que la relación entre niveles de [Cre] sérica y la tasa de FG no es lineal. Sobre la [Cre] sérica influyen los cambios de la masa muscular, el peso, la raza, la edad y el sexo entre otros¹⁷⁷⁻¹⁷⁹, no obstante, existen evidencias de que un cambio mínimo de 0,3 mg/dL de la [Cre] basal es suficiente para sospechar de una lesión renal aguda, por lo que este parámetro se adicionó al criterio diagnóstico del estadio 1° de ERC¹⁸⁰⁻¹⁸¹. Independientemente del diagnóstico clínico, la ERC se define por la presencia, durante al menos tres meses, de:

- FG <60 mL/min/1,73 m² o lesión renal (presencia anormalidades en estructuras o funciones renales, que puedan provocar descenso del FG).

5.4.2 Relación entre DCE y edad de los pacientes

Aunque en ausencia de una enfermedad relacionada, en personas >70 años la FG disminuye a <45 mL/min/1,73 m², lo cual incrementa el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en este grupo. Por cada década de vida se observa una reducción fisiológica de -10 mL/min de FG, esto se relaciona con los resultados de los estudios epidemiológicos que informan sobre una mayor prevalencia de la ERC en ancianos (15%-50% en ≥70 años)^{183-184, 186-87}.

Por otra parte, existen evidencias de una reducción de un 10% del flujo plasmático renal por cada década, después de los 40 años¹⁸², lo que se corresponde con una caída en la tasa de FG de 0,4-1,02 mL/min por año (≈ 8 mL/min/1,73 m² año)¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. En personas ≥ 60 años, se presenta alrededor de un 20% de reducción de función tubular renal para diluir la orina¹⁸⁷ y, existe un 30% de prevalencia de la esclerosis glomerular en la octava década de la vida¹⁸⁶. Estos datos confirman la influencia de la edad en la manifestación de fallo renal.

5.4.3 Indicadores de riesgo para ERC en la muestra de pacientes

La ERC es un importante problema de salud a nivel mundial, debido a la elevada morbimortalidad asociada a insuficiencia cardiaca y renal, reconocida como síndrome cardiorrenal (SCR) o Renocardiaco (SRC) en dependencia de la enfermedad de base que le desencadena¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Las estimaciones realizadas informan la existencia de 600 millones de pacientes con ERC. Llama la atención, que el 10% del incremento de la ERC tiene lugar en adultos jóvenes <40 años; mientras que, en personas >60 años es del 20%¹⁵⁸. La expansión epidemiológica de la ERC tiene un fuerte impacto sobre la tasa de mortalidad y el coste de la atención de salud pública.

La medicina basada en la evidencia destaca como los factores de mayor incidencia para el desarrollo de la ERC, en la sociedad contemporánea, son la longevidad de la población, los hábitos y estilos de vida de riesgo para ENT. A la vez, reconoce como

factores de riesgos mayores, en la en la manifestación de complicaciones invalidante y muerte prematura, el incremento global de prevalencia de la obesidad, la DM tipo 2 y la HTA^{31-33, 51, 53, 69-71,154, 157-15., 165-167}.

En Ecuador, existe un registro de alrededor de 700 pacientes con ERC en programas de diálisis, candidatos a TRS. Se considera que la población diabética, hipertensa y/u obesa, representa el mayor riesgo para el incremento de la cifra de pacientes con ERC en el País. Los pacientes de TRS suelen presentar una mortalidad cardiovascular 10 a 20 veces superior a la observada en la población general, para un mismo grupo etario y sexo¹²⁴⁻¹²⁸.

5.4.4 Valor semiológico de la depuración de creatinina

Como se comprobó, mediante los resultados del análisis exploratorio de Pruebas de Rachas y la prueba Z de Kolmogorov-Smirnov para tiempo de evolución y DCE, los valores de ambas variables presentan una distribución aleatoria y normal en los dos grupos etarios de la muestra de pacientes. Por lo que, se procedió a comprobar el valor semiológico de DCE en orina de 24 h versus años de evolución con DM tipo 2 mediante la prueba del coeficiente de correlación de Pearson, en cuyo resultado se encontró un coeficiente de correlación, $r = -0,297$ para una significación bilateral de $p < 0,05$.

Según los resultados del análisis de correlación de Pearson, la asociación entre la DCE y el tiempo de evolución con DM tipo 2 fue significativa ($p=0,036$). Por tanto, se puede afirmar, con un 95% de confianza, que a nivel de la muestra de estudio existe una relación significativa, aunque no muy intensa, entre los valores de la DCE y el tiempo de evolución con DM tipo 2. Lo cual sugiere que, el aumento del tiempo de evolución de la DM tipo 2 es directamente proporcional a la reducción de los valores de DCE (fig. 25).

5.4.4.1 DCE en orina de 24 h versus el resto de variables analíticas

La prueba de las Rachas demostró que los valores de todas las variables, excepto para urea, presentaron distribución aleatoria en el conjunto de la muestra estudiada; mientras que, la prueba de Kolmogorov-Smirnov, solo resultó significativa ($p < 0,05$) para las

variables la [Cre] en suero (mg/dL), [Cre] en orina (g/24 h) y [Cre] sérica (mg/Kg/24 h). Estos resultados demostraron que, la [Cre] no presentó distribución normal, en la muestra estudiada (ver Anexo III. Procesamiento estadístico).

Para comprobar la posible relación entre la depuración de creatinina versus el resto de las variables analíticas, se utilizó la prueba no paramétrica de Spearman, para las variables [Cre] sérica (mg/dL), [Cre] urinaria (g/24h) y [Cre] en suero (mg/Kg/24h) que no cumplen el requisito de normalidad y, la prueba paramétrica del coeficiente de correlación de Pearson, para el resto de las variables que cumplen con requisitos de aleatoriedad y normalidad. En ambos casos, el método de interpretación empleado fue el mismo, tanto para la correlación de Pearson como para la de Spearman, se planteó contrastar las siguientes hipótesis:

- **Ho:** Los valores de DCE versus el resto de analitos NO están correlacionados en la muestra estudiada.
- **Ha:** Los valores de DCE versus el resto de analitos SI están correlacionados en la muestra estudiada.

En los resultados de correlación de los valores de DCE versus los valores de las otras variables analíticas evaluadas, solo se encontró una correlaciones, estadísticamente significativas, con $CC > 0,5$ y $p < 0,01$, lo que indica una fuerte asociación entre los valores de estos pares de variables, marcadores del estado de la función glomerular renal en la muestra estudiada (tabla 12, fig. 10-12).

No obstante, estos resultados deben confirmarse repitiendo la prueba de la DCE, dos veces más (1 mensual), como indican las guía de la K/DOQI (2002), aún vigente¹⁷⁴, para definición, diagnóstico y clasificación de los estadios de ERC. Estas se deben complementar con los estudios imagenológicos y de anatomía patológica y, con la valoración de la relación entre la excreción de albúmina y creatinina. Estas pruebas son utilizados, incluso en la orina matutina, para el diagnóstico y clasificación de los estadios de la ERC, en cuyos resultados la interpretación se basa en el valor de la FG ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) e imagenológicos respecto al de excreción de albumina/ creatinina (mg/g) en orina (tabla 3).

5.5 Valoración de los pacientes con sospecha de ERC

Si aplicamos los datos establecidos para diagnóstico y clasificación de ERC, según los criterios de las guías de KDIGO¹⁷⁴ y el Documento de Consenso del 2012 (tabla 3), pudiéramos plantear que el 56% de los pacientes, posiblemente ya presentan un descenso ligero de la FG y otros se encuentran entre un estadio de ligero-moderado a muy severo para ERC, por lo que, clasificarían en los estadios 3 y 4 de confirmarse, mediante la repetición de la prueba de DCE y las otras recomendadas¹⁷⁴.

6. CONCLUSIONES

1. La muestra de los pacientes se caracterizó por una edad media de 62 años de edad, predominio de mujeres obesas con más de 10 años de evolución de la diabetes y 7 de HTA, un nivel sociocultural bajo, el que probablemente se asocia a sedentarismo, incumplimiento de la dieta y esquema de tratamiento, a pesar del conocimiento que refieren poseer sobre la enfermedad.
2. No se encontró asociación significativa entre marcadores clásicos de riesgo cardiovascular versus indicadores del estado metabólico, aunque la relación de los valores de glicemia y HDL-c se aproximaron al nivel de significación y la [Chol] fue significativamente superiores en el grupo <60 años.
3. Se encontró una correlación altamente significativa entre la glucemia medida en dos momentos diferentes y entre glucemia y [HbA1c], que sugieren la presencia de descompensación del estado metabólico de los pacientes a nivel de la muestra.,
4. Los valores de la DCE presentan una significativa relación con el incremento del tiempo de evolución de la diabetes, que confirma el valor semiológico de esta prueba en el diagnóstico de enfermedad renal, en particular los valores de FG encontrados, sugieren que existe un 58% de los pacientes con sospecha de encontrarse en los estadios 3 a 4 de la ERC.

7. RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta los resultados de este trabajo de investigación y que en el caso de una ERC resulta necesario considerar que es una enfermedad generalmente de fácil reconocimiento (aunque el diagnóstico clínico de la causa o la alteración intrínseca patológica muchas veces no se pueda establecer) y, que la detección temprana permite la prescripción de tratamientos que pueden prevenir y/o enlentecer su progresión a estadios terminales y, con ello reducir los gastos que requieren, se recomienda a los médicos e instituciones tratantes:

1. Confirmar la presencia de ERC en los pacientes cuyos valores de DCE indican la presencia de insuficiencia renal.
2. Mantener el control sistemático de los niveles de concentración de HbA1c como indicador del cumplimiento de las indicaciones de prescripción de medicamentos, dieta y cuidados del estado diabético.
3. La presencia de la hipercolesterolemia como factor de riesgo cardiovascular, y teniendo en cuenta los resultados, particularmente en los pacientes socialmente más activos, el tiempo de evolución con DM y una HTA de larga duración, así como la clasificación de estos según el IMC, se recomienda mantener un control regular de estos indicadores clínicos.
4. Educar e instruir al paciente para que asista en forma periódica al Laboratorio Clínico para la realización de las pruebas adecuados a su enfermedad y evolución de la misma.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS 16 de enero del 2008. 122ª Reunión. Prevención y control de las enfermedades no transmisibles: aplicación de la estrategia mundial. <http://www.who.int/>
2. OPS/OMS 28ª conferencia Sanitaria Americana 64ª Sesión del comité Regional. Washington, D.C., EUA, del 17 al 21 de septiembre del 2012
3. CEPAL – Colección Documentos de proyectos. El perfil epidemiológico de América Latina y el Caribe. Naciones Unidas, abril de 2011
4. Enfermedad crónica - prevención y control... Organización Mundial de la Salud y el Foro Económico Mundial.
5. 66ª Asamblea de la OMS (27 mayo 2013) Proyecto de acción para la prevención y control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020.
6. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311-321: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
7. Isla Pera P. Educación Terapéutica en diabetes. ¿Dónde estamos? *Rev ROL Enf* 2011; 34(6):432-438
8. WHO 2009 http://apps.who.int/whosis/database/life_tables/life_tables.cfm.
9. Calderón Montero. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007; 7:3H-11H
10. Pérez, F.B. Epidemiología y Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2 [Rev. Med. Clín. CONDES - 2009; 20(5) 565 - 571
11. Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Médeau V, Kevorkian JP. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2008; 34 :S43-S48
12. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?. *Diabetes* 2003; 52:1-8.
13. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2008; 29:351-366;

14. Zorzano A, Liesa M, Palacín M. Mitochondrial dynamics as a bridge between mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *Arch Physiol Biochem.* 2009; 115:1-12;
15. Turner N, Heilbronn LK. Is mitochondrial dysfunction a cause of insulin-resistance? *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19:324-330
16. IDF. (2006). International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/metabolic_syndrome.
17. Meneses M.E, A. Camargo, C. Cruz-Teno, Y. Jiménez-Gómez et al. Efecto de la dieta sobre la expresión postprandial de genes relacionados con estrés de retículo endoplásmico en tejido adiposo de pacientes con síndrome metabólico. XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Reus, 6-8 de junio de 2012.
18. Marrodan MD, Montero P, Cherkaoui M. Transición Nutricional en España durante la historia reciente. *Nutr. clin. diet. hosp.* 2012; 32(suppl 2): 55-64.
19. Organización de la Naciones Unidas para la Alimentación y el Desarrollo (FAO). Hojas de Balance Alimentario, 2008. <http://faostat.fao.org/site/354/default.aspx>
20. Organización Mundial de la Salud (OMS). Ten leading causes of death in 2008. High-income and low and middle- income countries, 2008; www.who.org.
21. FAO. (2006). Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. La nueva carga del mundo en desarrollo: la obesidad. <http://www.fao.org/.../OBESITY/>
22. O.M.S. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization 2009.
23. Ica J.; JL. Vilorio, C.I. Ponte N., J R. Gómez M. Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus: cardíacas, vasculares cerebrales y Enfermedad arterial periférica. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.* 2012; 10(Supl. 1):96-110
24. 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.

25. 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. Phyladelphia: Saunders Elsevier; 2008. pp. 1443-50
26. Roberts JD, Oudit GY, Fitchett DH. Acute coronary thrombosis in a patient with diabetes and severe hyperglycemia. *Can J Cardiol* 2009; 25:e217-219.
27. Cheung N, P. Mitchell, TY. Wong. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376:124-136.
28. Louhibi Rubio L; J. Silva Fernández e I. Huguet Moreno. Complicaciones microvasculares: nefropatía diabética. *Medicine*. 2012; 11(17):1003-10
29. 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.
30. 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. <http://earchivo.uc3m.es/dspace/bitstream/10016/39/1/>.
31. 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.
32. Portolés Pérez, J y B. Cuevas. Síndrome cardiorrenal. *Enfermedad Renal Crónica Avanzada y Pre-Diálisis. Nefrología*. 2008; Supl. 3:29-32. <http://www.senefro.org>
Guía SEN (Sociedad Española de Nefrología)
33. Martínez- Castelao A, De Álvaro F, Górriz JL, Navarro J. Epidemiología de la diabetes mellitus y nefropatía diabética. *Repercusiones sociales de la pandemia. Nefroplus* 2008; 1:4- 13.
34. Álvaro Moreno F, Navarro-Gonzalez JF. Fisiopatología de la nefropatía diabética. *Nefro Plus* 2008; 1:28-38.
35. Fierro JA y Zavala C. ABC de la Nefropatía diabética: una guía práctica para el médico general. *Rev. Med. Clin. CONDES*. 2010; 21(4):579-83)

36. Flores JC, Alvo M; Borja H y col. Sociedad Chilena de Nefrología. Enfermedad renal crónica: clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev. Med Chil* 2009; 137:137-77
37. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR Jr. et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet*. 2005; 365 (9453):36-42.
38. Ezzati M, E. Riboli. Factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles. Tendencias de los factores de riesgo conductuales y alimentarios en las enfermedades no transmisibles y efectos pasados y futuros sobre la salud de la población mundial. *N Engl J Med* 2013; 369:954-64.
39. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med* 2009; 6(4): e1000058
40. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377:1085-95.
41. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126:1514-63.
42. Danaei G, Singh GM, Paciorek CJ, et al. The global cardiovascular risk transition: associations of four metabolic risk factors with national income, urbanization, and Western diet in 1980 and 2008. *Circulation* 2013; 127:1493-502.
43. Abraham W, G. Blanco, G. Coloma, A. Cristaldi, N. Gutiérrez, L. Sureda. ERICA Estudio de los factores de Riesgo Cardiovascular en Adolescentes *Rev Fed Arg Cardiol*. 2013; 42(1): 29-34
44. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27(3):824-30.
45. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25:391-406.

46. Rodríguez Weber, F y G. Sáez Tapia. Obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus: ¿puntos de partida o finales de un mismo problema? *Med Int Mex.* 2008; 24(5):342-5
47. Anderson SE, Whitaker RC. Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents. Up to Date 17.1. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163 (4): 344.
48. European Centre for Disease Prevention and Control, Pandemics of the 20th Century(http://ecdc.europa.eu/Health_topics/Pandemic_Influenza/stats.aspx)
49. McKibbin WJ, Sidorenko AA. Global Macroeconomic Consequences of Pandemic Influenza. Lowy Institute for International Policy. Analysis paper. 2006. http://www.acerh.edu.au/publications/McKibbin_Pandemic.
50. Milken Institute Review. Third Quarter 2007 <http://www.acerh.edu.au/publications/>
51. Revelo Padua G y WJ Díaz Piñera. Enfermedades no transmisibles. Tendencias actuales. *Revista Cubana de Salud y Trabajo* 2012; 13(2):50-54
52. Marrodan MD, Montero P, Cherkaoui M. Transición Nutricional en España durante la historia reciente. *Nutr. clin. diet. hosp.* 2012; 32(suppl 2): 55-64.
53. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva no. 311. Disponible <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
54. Manson, J.et al. The Escalating Pandemics of Obesity and Sedentary Lifestyle. *Arch Intern Med* 2004; 164: 249-258.
55. Delavari A, Motaghian M, Ziaee V, Siadat ZD, Majdzadeh R, et al. Association of physical activity and the metabolic syndrome in children and adolescents: CASPIAN Study. *Horm Res* 2007; 67(1):46-52.
56. Europe WHO, Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents, European Environment and Health Information System, Fact Sheet 2.3, December 2009. Disponible en: <http://www.euro.who.int>
57. Wang, Y.C. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK 2011. *The Lancet* 378; 815-825
58. Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos salud pública de México. 2011; 53(suppl 4):S407-S415

59. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012
60. Atalah, E. Epidemiología de la obesidad en Chile. *Rev.Med Clin.Condes* 2012;23(2) 117-123
61. McKnight-Menci H, Sababu S, Kelly SD. The care of Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *Journal of Pediatric Nursing* 2005; 20:96-106.
62. Haines L, Wan KC, Lynn R, et al. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the UK. *Diabetes Care* 2007; 30:1097-1101.
63. Paul Frenk Baron, Eduardo Márquez Diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes *Med Int Mex* 2010; 26(1):36-47
64. Toumilehto J, Schwarz P, Lindström J. Long-term benefits from lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention: time to expand the efforts. *Diabetes Care* 2011; 34:s210-s214.
65. Barría, M.R. y H. Amigo. Transición nutricional: una revisión del perfil latinoamericano. *Arch. Latinoamericanos de Nutrición*. 2006; 56: 3-11.
66. Tovar, Gustavo, Javier Gutiérrez, Milciades Ibáñez y Felipe Lobelo. Sobrepeso, inactividad física y baja condición física en un colegio de Bogotá, Colombia”. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2008; 58 (3):265-273.)
67. INSP. Instituto Nacional de Salud Pública.”Tour de la vida” Programa para detectar enfermedades crónico-degenerativas. *México Sano*. 2009; 2(12):32
68. Abrams P, Levitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing diseases in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18:23-27
69. OMS. Diabetes. Organización Mundial de la Salud. OMS. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012. <http://www.who.int/gho/publications/>
70. Jover, A.; E Corbella, A. Muñoz; J. Millán, X. Pinto, A. Mangase et al. Prevalencia del síndrome metabólico y de sus componentes en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(7):579-586
71. 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/>
72. Real Academia Nacional de Medicina. www.ranm.es en colaboración con la Fundación MAPFRE. www.fundacionmapfre.com La Obesidad como Pandemia del Siglo XXI. Una perspectiva epidemiológica desde Iberoamérica.
 73. OMS- enfermedades cardiovasculares Informativa nota septiembre 2011. WHO media centre inquiries@who.int
 74. FID Plan Mundial Contra la Diabetes 2011-2021: 14-27.
 75. Poirier, P; P. Pibarot, I Lemieux, JP Després. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2009; 53(4):577-84.
 76. Center for Disease Control, CDC. Obesity: Halting the epidemic by making health easier. At a Glance 2011.
 77. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012
 78. IDF. Diabetes Atlas Update 2012. International Diabetes Federation. Estados Unidos. Fifth edition. Disponible en <http://www.idf.org> . (78)
 79. Yáñez C. OMS alerta que Obesidad, Hipertensión y Diabetes ya son un problema mundial. *Diario La Tercera Online*. Chile. Mayo 2012. (79)
 80. Ascher P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av diabetol* 2010; 26(2):95-100 (80)
 81. 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(81)
 82. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997, 21(Suppl1): S5-S16 (82)
 83. ADA. Clinical Practice Recommendations of American Diabetes Association Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013; 36(Sppl 1):S4-S10 (83)

84. 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
85. Ica J.; JL. Vioria, C.I. Ponte N., J R. Gómez M. Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus: cardíacas, vasculares cerebrales y Enfermedad arterial periférica. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2012; 10(Supl. 1): 96-110
86. Antoni L. Turnes: introducción a la historia de la diabetes mellitus, desde la antigüedad hasta la era pre-insulínica 14.03. 2007. www.igb.es/diabetes/mellitus/historia/h01.htm
87. Cuenca-Estrella, M.I y R. Barba.: La Medicina en el Antiguo Egipto. Aldebarán Ediciones, Madrid, España, 2004, 190 Páginas 135-136.
88. <http://escuela.med.puc.cl/pagina/publicaciones/historiamedicina/hismedl>
89. http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus
90. LeRoith D, S.I. Taylor, J.M. Olefsky. Diabetes mellitus. 2003, 2:1234-1244
91. Fascículo. La diabetes y sus protagonistas. Europa Press, 1ª edición ISBN 958973-79-6
92. S.P. Lasker¹, C.S. McLachlan², L. Wang³, S.M.K. Ali⁴, H.F. Jelinek¹. Discovery, treatment and management of diabetes Journal of Diabetology, Feb 2010; 1:1-8. Disponible en: <http://www.journalofdiabetology.org>
93. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, et al. Inhaled insulin leads to a greater potential acceptance of insulin therapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany
94. Scherbaum W. Unlocking the opportunity of tight glycemic control. Inhaled insulin: clinical efficacy. Diabet Obes Metabol 2005; 7(suppl 1): S9-S13.
95. Patton JS, Bukar JC, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. Clin pharmacolkinet 2004; 43: 781-801
96. Rave K, Bott S, Heinemann L, et al. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. Diabetes Care 2005; 28: 10782-2005.

97. Campos Cerda,R: A A Reza Albarrán, J.E. Morales Blanhir. Insulina inhalada: Eficacia y seguridad pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax*; 2006; 65(2):74-87
98. Yu Y, Ginsberg H. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin resistant adipose tissue. *Circ. Res* 2005; 96:1042- 052.
99. Collier J, Scott D. Sweet changes: glucose homeostasis can be altered by manipulating genes controlling hepatic glucose metabolism. *Mol. Endocrinol.* 2004; 18:1051-1063. <http://www.diabetes-safari.com>
100. David M. Nathan, MD; John B. Buse et al. Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes: A Consensus Algorithm for the initiation and adjustment of therapy *Care* 2006; 29(8):1963-1972.
101. Rafael S, y C. Hernández. Tratamiento de la diabetes mellitus: objetivos generales y manejo en la práctica clínica. *Diabetes care* 2002; 55(8):845-60.
102. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes en España. El estudio CODE-2. *Gac. Sanit.* 2002; 16-511-20.
103. Sacks D. & MacDonald J: The pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus. *AJCP* 2000; 105: 149-57.
104. Yki-Jarvisen H.: Pathogenesis of non insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 2004; 343: 91-94.
105. World Health Organization (WHO). Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Resolución 57.17. Geneva: WHO 2004; 3.
106. James WPT. The epidemiology of obesity: the size of the problem. 2008 Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 263; 336-352.
107. Martínez JA, Enríquez L, Moreno-Aliaga MJ, Martí A. Genetics of obesity. *Public Health Nutr.* 2007; 10:1138-44.
108. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 10:278-301.
109. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25:4-7.
110. Luis Miguel Miranda-Garduño* y Alfredo Reza-Albarrán .Obesidad, inflamación y diabetes. *Gac. Méd. Mex.* 2008; 144(1):39-46. en: www.anmm.org.mx

111. Enrique Cipriani-Thorne¹, Alberto Quintanilla. Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina. *Rev Med Hered.* 2010; 21:160-170
112. Caccamo G, Bonura F, Bonura F, Vitale G, Novo G, Evola S, et al. Insulin resistance and acute coronary syndrome. *Arteriosclerosis.* 2010; 211:672-5.
113. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(9):1847-56.
114. Goldaracena-Azuara M, de la Cruz-Mendoza E, Flores-Sanchez J, Vargas-Morales JM, Aradillas-Garcia C. Resistencia a la insulina E Interleucina-6, Factor de necrosis tumoral ALFA en poblacion infantil de San Luis Potosi. Resúmenes de trabajos libres. *Bioquímica.* 2005; 30(Suppl A):135
115. Wellen KE. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue *J. Clin. Invest* 2003; 112:1785-1788.
116. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgüm CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420:333-336.
117. Reyes, M.J. Características inflamatorias de la Obesidad. *Rev chilena de Nutr.* 2010; 3(4):498-504
118. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin Invest* 2005; 115:1111-1119.
119. Roemmich JN, Smith JR, Epstein LH, Lambiase M. Stress reactivity and adiposity of youth. *Obesity.* 2007; 15:2303-2310.
120. Acosta García E. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46 (2): 183-94
121. Lenzen, S., Drinkgern, J., y Tiedge, M. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20:463-466.
122. Sakuraba, H., Mizukami, H., Yagihashi, N., Wada, R., Hanyu, C., y Yagihashi, S. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia.* 2002; 45:85-96.
123. Bradford BL, Shulman GI. Mitochondrial Dysfunction and Type 2 Diabetes. *Science* 2005; 307(5708):384-387.

124. Schrauwen P. Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1415
125. Petersen K, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman G. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 350(7):664-671.
126. González Loyola, J.E y H.L. Hernández Montiel. Síndrome Metabólico, Diabetes y Estrés Oxidativo en la Enfermedad. *Rev. Med. Sociedad y Salud.* 2013; 3(3):1-22. disponible en: <http://www.medicinasaludysociedad.com>
127. Zhao, Z., Zhang, X., Zhao, C., Choi, J., Shi, J., Song, K., Turk, J., y Ma, Z.A. Protection of pancreatic beta-cells by group VIA phospholipase A(2)-mediated repair of mitochondrial membrane peroxidation. *Endocrinology* 2010;151:3038-48.
128. Echtay, K.S., Roussel, D., St-Pierre, J., Jekabsons, M.B., Cadenas, S., Stuart, J.A., Harper, J.A., Roebuck, S.J., Morrison, A., Pickering, S., et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature.*2002; 415:96-99.
129. Zhang, C.Y., Baffy, G., Perret, P., Krauss, S., Peroni, O., Grujic, D., Hagen, T., Vidal-Puig, A.J., Boss, O., Kim, Y.B., et al.. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell.* 2001 105, 745-755.
130. De Souza, C.T., Araújo, E.P., Stoppiglia, L.F., Pauli, J.R., Ropelle, E., Rocco, S.A., Marin, R.M., Franchini, K.G., Carvalheira, J.B., Saad, M.J., et al. Inhibition of UCP2 expression reverses diet-induced diabetes mellitus by effects on both insulin secretion and action. *Faseb J.* 2007; 21:1153-1163.
131. Meier, J.J., Breuer, T.G.K., Bonadonna, R.C., Tannapfel, A., Uhl, W., Schmidt, W.E., Schrader, H., y Menge, B.A. Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans. *Diabetologia.* 2012; 55:1346-1354.
132. Dor, Y., Brown, J., Martinez, O.I., y Melton, D.A. Adult pancreatic beta-cells are formed y self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004; 429:41-46.
133. Cnop, M., Hughes, S.J., Igoillo-Esteve, M., Hoppa, M.B., Sayyed, F., van de Laar, L., Gunter, J.H., de Koning, E.J.P., Walls, G.V., Gray, D.W.G., et al. The

- long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation. *Diabetologia*. 2010; 53:321-330.
134. Sorenson, R.L., y Brelje, T.C. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: beta-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm Metab Res*. 1997; 29:301-307.
135. Brüning, J.C., Michael, M.D., Winnay, J.N., Hayashi, T., Hörsch, D., Accili, D et al. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell*. 1998; 2:559-569.
136. Rhodes, C.J. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science*. 2005; 307:380-384.
137. Kahn, B.B. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell*. 1998; 92:593-596.
138. Ashcroft, F.M., y Rorsman, P. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. *Cell*. 2012; 148:1160-1171.
139. Del Guerra, S., Lupi, L. Marselli, M. Masini, M. Bugliani, S. Sbrana, et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54:727-735.
140. Bartolomé Herranz, A. Papel de tsc2/mTORC1 en proliferación, autofagia y estrés de retículo endoplasmático en célula β pancreática. Universidad Complutense de Madrid Facultad de Farmacia Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Tesis doctoral. Madrid, 2012
141. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM. Defining the relationship between plasma glucose and HbA (1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*. 2002; 25(2):275-8. 26.
142. International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*. 2009; 32(7):1-8.
143. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010; 33:S62-S68.

144. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007; 167:1145-1151.
145. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.
146. Fujii K, Masutani M, Okumura T, Kawasaki D, Akagami T, Sakoda T et al. Multiple complex coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute myocardial infarction: A three-vessel optical coherence tomography study. *Circulation* 2007; 116:II-749.
147. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) 2001.
148. López-Maldonado F.J.; A.A. Reza-Albarrán,a* Óscar J. Suárez,a Antonio R. Villa,b Aurelio Ríos-Vaca,a Francisco J. Gómez-Pérez y Juan A. Rull. 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):1-6. Disponible en: www.anmm.org.mx
149. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Capewell S. Trends in the prevalence of low risk factor burden for cardiovascular disease among United States adults. *Circulation*. 2009; 120:1181-1188.
150. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c national health and nutrition examination survey 2005-2006. *Am J Prev Med*. 2011; 40:11-17.
151. Complicaciones macrovasculares en la diabetes mellitus tipo 2. Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Capítulo 3 *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12 (supl 2):S23-S30.
152. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Monahavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298:765-775.

153. Mora Fernandez C. M. Macía Heras, A. Martínez-Castelao, J. L. Górriz Teruel, F. de Alvaro Moreno, J. F. Navarro-González Fisiopatología de la nefropatía diabética. *Nefro Plus* 2008; 1(1)28-38 <http://www.senefro.org>.
154. García de Vinuesa S. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria. *Nefrología*. 2008; S3:17-21.
155. Levey A, R. Atkins J. Coresh, et al. Enfermedad renal crónica como problema global en salud pública: Abordajes e iniciativas- Propuesta de la Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney International*. 2007; (3):232-45
156. Llancaqueo VM. Síndrome cardio-renal. *Rev. Med Clin. CONDES*. 2010; 21(4) 602-612.
157. Levey AS, J.Coresh .Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379(9811):165-180.
158. Almaguer M, Herrera R, Pérez-Oliva J. Epidemia global de enfermedades vasculares crónicas. Un nuevo paradigma y desafío. *Rev. Hab de Ciencias Médicas*. Forthcoming 2007.
159. United States. Renal Data System. *USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. Bethesda, MD, National Institutes of Health, Dis 2006; 47(Suppl 1):S10-226.
160. Mezzano AS, Aros EC. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. *Rev Med Chile*. 2005; 133 (3): 338-348.
161. Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, Cases A, Díez J, Escolar G, et al., en representación del Comité de Expertos de la Guía de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) Riñón y Enfermedad Cardiovascular. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre Riñón y Enfermedad Cardiovascular. *Nefrología* 2006; 26:31-44. (<http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>
162. 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.
163. Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005; 16-19.

164. Moreno F. de A. Tratamiento de la Insuficiencia Renal en los diabéticos, en de Hernando A.L, GP Aljama, RM Arias, DC Caramelo, J Egido et al. Nefrología Clínica. Tercera edición. Madrid- España. Editorial Médica Panamericana S.A. 2009, pp 1086
165. 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.
166. Department of Health and Human Services. A report of the Surgeon General: how tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking attributable disease. Atlanta: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010. (DHHS publication no. [CDC] 89-8411.
167. Sassi Franco. Obesity and the economics of prevention: fit not fat. Organization for the Economic Cooperation and Development: Paris, France; 2010.
168. 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.
169. Mehta PK, KK Griendling Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. Am J Physiol Cell Physiol. 2007; 292: C82-97.
170. Viswanathan G, S. Gilbert. The cardiorenal syndrome: making the connection. Int J Nephrol 2010; 2011: 283137. 10.4061/2011/283137.
171. González Maqueda I. La microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular. Rev Esp Cardiol Supl. 2007; 7:31A-43A.
172. Mardones S.J y AP Durruty 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.
173. 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.
174. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013; 3(1):1-308.
175. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Washington: OPS; 2009.
176. OMS. 2011. En Ecuador hay 500.000 casos de diabetes" Disponible en: http://www.telegrafo.com.ec/index.php?option=com_zoo&task.
177. FED. "La incidencia según la Fundación Ecuatoriana de Diabetes" <http://www.hoy.com.ec/.../ecuador/diabetes-crece-en-la-juventud>.
178. Castaño Bilbao I, Slon Roblero MF, García Fernández N. Estudios de la función renal: función glomerular y tubular. Análisis de orina. *Nefro Plus* 2009; 2:17-30.
179. Tenorio MT, Galeno C, Rodríguez N, Liaño F. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *Nefro Plus* 2010; 3:16-32.
180. Espinosa-Sevilla A, A.I. Amezcua-Macías, P.C. Ruiz-Palacios. Nuevos marcadores de lesión renal aguda en el enfermo grave. *Med Int Mex* 2013; 29:513-517.
181. Carrillo-Esper R., A. Vázquez-Rangel, M. Merino-López, C. Peña-Pérez, J. Nava-López, I. Espinoza de los Monteros-Estrada et al. Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal. *Med Int Mex* 2013; 29:179-191.
182. Le Dorze M, M. Legrand, D. Payen, C. Ince. The role of the microcirculation in acute kidney injury *Curr Opin Crit Care* 2009; 15:503-508.
183. Salech M F; R Jara ; L Michea. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev. Med. Clin. CONDES* 2012; 23(1):19-29.
184. Shastri S; H. Tighiouart; R. Katz; DE Rifkin; LF Fried; MG Shlipak; AB Newman and MJ Sarnak. Chronic Kidney Disease in Octogenarians. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011; 6 (6):1410-1417
185. Abdelhafiz AH; SHM Brown; A. Bello and M. El Nahas. Chronic Kidney Disease in Older People: Physiology, Pathology or Both? *Nephron Clin Pract.* 2010; 116 (1):c19-c24.

186. Perico N; G. Ramuzzi and A. Benigni. Aging and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20(3):312-317.
187. Weinstein JS and S Anderson. Age associated loss of kidney function has been recognized for decades: Physiological Changes. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2010; 17(4):302-307.
188. Zhou X.J.; R Saxena; Z. Liu; ND Vasiri and FG Silva. Renal senescence in 2008: progress and challenges. *International Urology and Nephrology* 2008; 40(3):823-83.
189. Fox CS, MG Larson; EP Leip, B. Culleton, PW Wilson and D. Levy Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population *JAMA* 2004; 291 (7):844-50.
190. Paz-Romero R, M. C. Fuentes-Cuevasb y J. A. Nuñez-Hernández. Prevalencia de prediabetes en adultos de la comunidad de Pueblo Nuevo, Acambay en el periodo de agosto 2011 a julio de 2012. *Revista de Medicina e Investigación* 2013; 1(2):58-62. Disponible en: www.elsevier.es.
191. Buyschaert M, Bergman M. Definition of Prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95:289-297.
192. Asociacion 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>.
193. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-470

9. ANEXOS

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Información al paciente:

Estimado paciente tenemos a bien informarle que, La Dra. Zoila Allieri está realizando una investigación dirigida a la detección de afecciones vásculo-renales en pacientes adultos con diagnóstico de DM tipo 2 de ___ años de evolución.

Los resultados de este estudio servirán para que los pacientes y/o los médicos tratantes tomen las medidas encaminadas a evitar la manifestación clínica y/o la progresión de las enfermedades angiopáticas que conllevan a insuficiencia renal y/o cardiaca. Con ello se pretende lograr que ustedes tomen conciencia de la necesidad de mantener una adecuada adherencia al tratamiento y sistematicidad en la realización de las pruebas de laboratorio de control del estado metabólico. Solo con una adecuada relación paciente-médico se puede lograr mejorar la calidad de vida y, evitar complicaciones cardiovasculares como infarto agudo de miocardio y accidentes cerebrovasculares, primeras causas de muerte en el mundo.

Para llevar a cabo el estudio, requerimos de la participación voluntaria de ustedes, la cual consistirá en asistir al laboratorio, en él se les realizará una entrevista individual y se obtendrá 10 mL de sangre por venopunción para la dosificación de los indicadores clínicos.. Además ese día debe llevar consigo una muestra de la primera o segunda orina de la mañana, en su defecto se puede obtener durante su estancia en el laboratorio. Se le tomará la presión arterial, el peso, la talla (altura). Los datos personales se mantendrán de forma confidencial y, solo se utilizarán aquellos de interés clínico y psicosocial que estén relacionados con el tema de investigación.

Queda de Usted atentamente,

Dra. Zoila Allieri
Investigadora

Si Usted consiente en participar, sírvase a firmar la presente:
Yo, _____
estoy de acuerdo en participar en el estudio.

Fecha _____ Firma _____

**AENCUESTA PARA PACIENTES DIABÉTICOS QUE ACUDEN
AL LABORATORIO “DR. JOSÉ DARÍO MORAL” DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS DE LA UNIVERSIDAD DE
GUAYAQUIL**

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRES:.....

SEXO: M F

EDAD: años

TALLA: cm

PESO: Kg

INSTRUCCIÓN: PRIMARIA
SECUNDARIA
SUPERIOR
OTROS

INFORMACIÓN

1.- ¿Conoce usted qué es la Diabetes?

SI
NO

2.- ¿Qué información conoce acerca de las causas y complicaciones que se asocian a la Diabetes tipo 2?

SI TIENE INFORMACIÓN
TIENE POCA INFORMACIÓN
NO TIENE INFORMACIÓN

3.- ¿Cuáles fueron los primeros síntomas que aparecieron?

POLIDIPSIA
POLIURIA
POLIFAGIA

ANEXO II

4.- ¿Existen antecedentes de Diabetes en su familia paterna o materna?

SI

NO

NO CONOCE

5.- ¿Cumple usted con la administración de la medicina en cuanto a cantidad y frecuencia, con que fue recetada por el médico?

SI

NO

6.- ¿Cuál es el nombre de la medicación que toma para la Diabetes Tipo 2?

.....

7.- ¿Cuál es su Presión Arterial?

.....

8.- Si es Hipertenso, ¿cuál es el tiempo de evolución de la Presión?

.....

9.- ¿Hace qué tiempo padece de Diabetes Tipo 2?

.....

10.- ¿Cuál fue el resultado de su último examen de Glucosa?

.....

11.- En su trabajo laboral ¿qué función desempeña?

.....

12.- ¿Sigue usted la dieta recomendada por su médico de acuerdo a su padecimiento?

SI

NO

A VECES

ANEXO II

13.- ¿Consumen usted alimentos que sabe que pueden descompensar su estado Diabético, como dulces, helados y gaseosas?

DULCES

HELADOS

GASEOSAS

14.- ¿Cumple usted con las reglas higiénico-sanitarias que debe mantener para tener una buena calidad de vida?

SI

NO

A VECES

15.- ¿Padece o padeció alguna molestia relacionada con el estado diabético como:

RETINOPATÍA

ACCIDENTES VASCULARES

NEUROPATÍA

IMPOTENCIA SEXUAL

PIE DIABÉTICO

OTROS.

16.- ¿Realiza usted ejercicios físicos?

SI

NO

A VECES

17.- ¿Con qué frecuencia consume usted café en el día y en qué cantidad?

1 TAZA AL DÍA

2 TAZAS AL DÍA

3 TAZAS AL DÍA

MÁS DE 3 TAZAS AL DÍA

ANEXO III

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

PACIENTE COD	NOMBRE COD	EDAD/ SEXO	I M C kg/m2	PESO Kg/ TALLA(m)	INSTRUCCIÓN	ESTADO CIVIL	ESTILO DE VIDA
1	L.C.R.	65/M	24.61	77/165	Superior	Casado	Sedentario
2	M.J.L	56/F	39.96	96/155	Superior	Casada	Activa
3	P.Z.C.	76/F	30.98	59/138	Primaria	Viuda	Activa
4	A.R.S.	77/F	22.97	51/149	Secundaria	Casada	Activa
5	C.A.V.	73/F	21.63	54/158	Secundaria	viuda	Activa
6	G.R.G	59/M	19.71	53/164	Secundaria	Casado	Sedentario
7	M.M.H	53/F	28.69	62/147	Secundaria	Casada	Activa
8	M.C.S	74/F	21.36	54/159	secundaria	Casada	Activa
9	P. P. M	62/F	22.07	51/152	secundaria	Casada	Activa
10	M.S.F.	67/F	31.39	66/145	Secundaria	Viuda	Activa
11	E.P.M.	56/F	21.93	52/154	Secundaria	Casada	Activa
12	J.P.S.	64/F	29.69	76/160	Primaria	Casada	Activa
13	Y.C.C	71/F	28.44	64/150	Primaria	Casada	Activa
14	R.H.M.	68/F	18.97	45/154	Primaria	Casada	Sedentaria
15	O. H. V	67/F	22.07	51/152	Primaria	Casada	Activa
16	H.C.C.	65/F	32.44	73/150	Secundaria	Casada	Activa
17	J. V. O	79/F	21.6	70/180	Primaria	Casada	Activa
18	J.C.C.	67/F	21.91	54/157	Secundaria	Casada	Activa
19	J.M.H.	73/M	28.58	75/162	Primaria	Casado	Sedentario
20	L. I. V	57/F	20.4	49/155	Secundaria	Casada	Sedentaria
21	J.N.C.	52/F	31.18	73/153	Secundaria	Casada	Activa
22	J. D. R	54/F	46.28	100/147	Secundaria	Casada	Activa
23	L.A.S	45/F	26.67	60/150	Primaria	Casada	Activa
24	M. V. C	62/M	24.22	70/170	Primaria	Casado	Activo
25	N. B. G	51/F	28.67	68/154	Secundaria	Casada	Activa
26	F.C.B.	69/F	30.08	65/147	secundaria	Separada	Activa
27	J.M.C	68/F	25.99	76/171	Primaria	Casada	Activa
28	E.F.C.	54/F	29.56	63/146	Primaria	Viuda	Activa
29	M. B. M	64/F	23.37	54/152	Primaria	Casada	Activa
30	E.A.M	51/F	25.07	61/156	Secund	Casada	Activa
31	M. J. A	60/F	23.61	56/154	Primaria	Casada	Activa
32	M.C.Z	58/F	29.97	72/155	Secundaria	Viuda	Activa
33	E. S. M	56/F	25.32	64/159	Primaria	Separada	Activa
34	J.L.C.	42/F	36.	81/150	Secundaria	Soltera	Activa
35	C. A. A	45/M	24.98	68/165	Secundaria	Casado	Activo
36	A. Q. S	58/M	27.61	77/167	Primaria	Casado	Activo
37	B.C.V	62/M	26.57	75/168	Secundaria	Casado	Activo
38	G.F.	54/F	23.31	56/155	secundaria	Separada	Activa
39	R.M.L.	69/F	27.34	70/160	Primaria	Casada	Activa
40	N.P.L	61/F	29.14	70/155	secundaria	Casada	Activa
41	A. V	65/F	27.22	75/166	Secundaria	Casada	Activa
42	L. J. A	57/M	29.38	80/165	secundaria	Casado	Activo
43	Z.C.C.	63/F	20.44	46/150	Secundaria	Casada	Activa
44	E.C.A.	64/F	27.34	70/160	Secundaria	Casada	Activa
45	E.B.M.	60/F	26.71	65/156	Secundaria	Casada	Activa
46	L.V.L.	77/F	22.48	54/155	Superior	Separada	Activa
47	H.V.I	55/M	30.1	87/170	secundaria	Separada	Activa
48	J.P.C	63/M	24.51	70/169	Secundaria	Casado	Activo
49	H.S.M.	55/M	29.76	86/170	Secundaria	Casado	Activo
50	Y.F.	70/F	27.06	65/155	Primaria	Casada	Activa
		Ed/Sexo	I M C	Kg/m	Instrucción	E.Civil	Actividad
		F(fem.)	Kg/m2				
		M(masc.)					

ANEXO IV

RESULTADO DE ENCUESTA

PACTE COD.	NOMBRE CÓDIGO	CONOCE ACERCA DE LA DIABETES	CONOCE ACERCA DE COMPLIACIONES	SÍNTOMAS PREVIOS	A.P.F	CUMPLE DOSIS	MEDICACIÓN	PRE. ARTERIAL
1	L.C.R.	si	si	Polidipsia y poliuria	Madre DM	si	Insulina	120/80
2	M.J.L	si	no	polifagia	Ninguno	no	Glucagón	110/80
3	P.Z.C.	si	si	polidipsia y poliuria	Ninguno	si	Glucobay	110/50
4	A.R.S.	si	si	polidipsia y poliuria	Ninguno	si	Insulina	120/70
5	C.A.V.	si	un poco	polidipsia y poliuria	no sabe	si	Euglucon y Losar	150/70
6	G.R.G	si	si	Subió de peso	hermana DM	si	Glibenclamida	130/80
7	M.M.H	si	si	polidipsia y poliuria	Madre y hno DM	si	Insulina	120/80
8	M.C.S	si	si	Pérdida de peso	Madre y hno	si	Insulina	120/70
9	P. P. M	si	si	polidipsia y poliuria	Madre y hno DM	si	Insulina	110/70
10	M.S.F.	si	si	polidipsia y poliuria	Madre DM HTA	si	Euglucon	130/80
11	E.P.M.	si	si	Polidipsia y poliuria	Padre y Hnos DM	si	Insulina	110/70
12	J.P.S.	si	si	Polidipsia y poliuria	Hermana DM	a veces	Glibenclamida	120/70
13	Y.C.C	si	si	Polidip/poliuria	No	si	Glucocid-	120/80
14	R.H.M.	si	si	Polifagia/polidipsia	Ninguno	Si	Insulina y Galvus	100/60
15	O. H. V	si	si	Taquicardia	Abuela P DM	Si	Amaryl-Insulina	100/70
16	H.C.C.	si	si	HTA/ malestar general	Tios y Hnos DM	Si	Amilod/Eugluc	120/70

Pcte. Cod	Nombre Cod.	Pregunta # 1	Pregunta # 2	Pregunta # 3	Pregunt # 4	Pregunta # 5	Pregunta # 6	Pregunta # 7
PACTE COD	NOMBRE CÓDIGO	CONOCE ACERCA DE LA DIABETES	CONOCE ACERCA DE COMPLIACIONES	SÍNTOMAS PREVIOS	A.P.F	CUMPLE DOSIS	MEDICACIÓN	PRE. ARTERIAL
17	J. V. O	si	si	Pérdida de peso	Nadie	si	Insulina	130/80
18	J.C.C.	si	si	Pérdida de peso	Madre DM	si	Insulina	110/80
19	J.M.H.	si	si	Polidip/ Poliurea	Herma nos DM	si	Glucocid 850	110/70
20	L. I. V	si	si	malestar vaginal	Ningun o	si	Amaryl	200/90
21	J.N.C.	si	si	Visión borrosa	Papa DM	si	Glucocid	110/70
22	J. D. R	si	si	Polidipsia /polifagia	Madre DM	si	Insulina	120/90
23	L.A.S	si	si	Polidipsia	Ningun o	si	Glucobay	120/70
24	M. V. C	si	no	Polidip/poli uria	Hnos e hijos DM	si	Bioglucón	120/80
25	N. B. G	si	si	Polidip/polif agia	Padres DM	si	Bioglucón	120/70
26	F.C.B.	Si	Si	Polidip/poli uria	Madre DM	si	Losartan /glibencla.	120/80
27	J.M.C	si	si	Olidip/polir uria	Madre DM	si	Glibencla mida	120/70
28	E.F.C.	si	si	Polidip/ poliuria	Tios DM	si	Amilodipin /Glibenc.	140/80
29	M. B. M	si	si	Polidip/poli uria	Madre DM	si	Bioglucon	110/80
30	E.A.M	si	si	Polidip/poli uria	Padre DM	si	Bioglucon	140/80
31	M. J. A	si	si	Pérdida de peso	Ningun o	si	Metformin a y Euglucon	140/90
32	M.C.Z	si	si	olidip/poli uria	Madre DM	si	Glibencla mida	130/80
33	E. S. M	si	si	polifagia /cansancio	Padre y hnos. .DM	si	Enalap /bioglucon	130/80

Pcte. Cod.	Nomb. Cod.	Pregunta # 1	Pregunta # 2	Pregunta # 3	Pregunta # 4	Pregunta # 5	Pregunta # 6	Pregunta # 7
PACTE COD.	NOMBRE CÓDIGO	CONOCE ACERCA DE LA DIABETES	CONOCE ACERCA DE COMPLIACIONES	SÍNTOMAS PREVIOS	A.P.F	CUMPLE DOSIS	MEDICACIÓN	PRE. ARTERIAL
34	J.L.C.	si	si	Polidip/poliuria	Abuela P DM	Si	Euglucon	140/80
35	C. A. A	si	si	Polidipsi	Madre DM	Si	Euglucon	130/90
36	A. Q. S	si	no	polidip/poliuria	No sabe	Si	Metformina	130/70
37	B.C.V	si	si	Glucosa alta	Padres DM HTA	Si	Glucobay	140/90
38	G.F.	si	si	Cansancio	no	Si	Bioglucon	130/70
39	R.M.L.	si	si	Polidip/poliuria	Huerfana	Si	Amaryl-Insulina	130/80
40	N.P.L	si	si	Dolores musculares	Hermana DM	Si	Glibenclamida	130/80
41	A. V	si	si	malestar general	no	ireg	Bioglucon	130/80
42	L. J. A	si	si	HTA/ malestar general	Padres DM HTA	Si	Amaryl	130/80
43	Z.C.C.	si	si	Polidip/poliuria	Ninguno	Si	Bioglucon	120/70
44	E.C.A.	si	si	Dentadura	No	Si	Bioglucon	120/80
45	E.B.M.	si	si	Polidipsia y poliuria	No	Si	Insulina-amaryl	130/90
46	L.V.L.	si	si	Glucosa alta	Tio DM	Si	P.Naturales	140/80
47	H.V.I	si	si	Glucosa alta	Mamá DM	ireg	Bioglucon	120/70
48	J.P.C	si	un poco	Poliuria/ perdida de peso	Madre DM	Si	Bioglucon	120/80
49	H.S.M.	si	si	Glucosa alta	Madre DM	ireg	Bioglucon	120/70
50	Y.F.	si	si	Polidipsia y poliuria	Tíos lejanos	Si	Bioglucon	110/80
Pcte Cod.	Nomb. Cod.	Pregunta #1	Pregunta # 2	Pregunta # 3	Pregunta # 4	Pregunta # 5	Pregunta # 6	Pregunta # 7

PACIENTE COD	NOMBRE	EDADA ños	T.EV.DE HTA	T.EVOL. DM	ULT. GLUC	TRAB. LABOR	DIETA	Dulc./Helad/ Gaseosa	REGLA H-S
1	L.C.R.	65	2 años	11 años	300	Contador	A veces	Gaseosa a veces	si
2	M.J.L	56	1 años	5 años	110	Secretaria	A veces	Gaseosa a veces	si
3	P.Z.C.	76	5 años	21 años	130	No	A veces	A veces	si
4	A.R.S.	77	10años	18 años	155	No	A veces	A veces	si
5	C.A.V.	73	5 años	20 años	211	Q.H.D.	si	No	si
6	G.R.G	59	No	4 años	156	Q.H.D.	No	A veces	si
7	M.M.H	53	5 años	5 años	111	Q.H.D.	A veces	A veces	si
8	M.C.S	74	No	32 años	200	Q.H.D.	Si	A veces	si
9	P. P. M	62	5 años	18 años	135	Comerciante	A veces	A veces	si
10	M.S.F.	67	6 años	13 años	140	Oficinista	Si	A veces	si
11	E.P.M.	56	15 año	20 años	117	Contadora	Si	A veces	si
12	J.P.S.	64	5 años	7 años	200	Q.H.D.	Si	A veces	si
13	Y.C.C	71	12año	12 años	71	Q. H.D.	Si	A veces	si
14	R.H.M.	68	17 años	17 años	104	Q.H.D.	No	A veces	si
15	O. H. V	67	15 años	20 años	130	Comerciante	No	A veces	si
16	H.C.C.	65	6 años	6 años	140	Q.H.D.	A veces	A veces	si
17	J. V. O	79	20 años	35 años	180	No	A veces	A veces	si
18	J.C.C.	67	10 años	18 años	240	Costurera	A veces	A veces	si
19	J.M.H.	73	6 años	6 años	190	No	No	A veces	si
20	L. I. V	57	3 años	5 años	147	Q.H.D.	No	A veces	si
21	J.N.C.	52	3 años	3 años	130	Estilista	A veces	A veces	si
22	J. D. R	54	10 años	25 años	299	Profesora	A veces	A veces	si
23	L.A.S	45	3 años	5 años	280	Q.H.D.	A veces	A veces	si
24	M. V. C	62	10año	15 años	152	Agricultor	No	no	si
25	N. B. G	51	3años	3 años	189	Comerciante	No	A veces	si
			PREG. # 8	PREGUNTA # 9	PREGUNTA # 10	PREGUNTA # 11	PREGUNTA A # 12	PREGUNTA # 13	PREG # 14
PACIENTE COD	NOMBRE								

		EDAD Años	T.EV.DE HTA	T.EV.DE HTA	ULT. GLUC	TRAB. LABOR	DIETA	Dulc./Helad/ Gaseosa	REGLA H-S
26	F.C.B.	69	3 años	3 años	159	Q.H.D,	A veces	A veces	si
27	J.M.C	68	5 años	15 años	118	No	A veces	A veces	si
28	E.F.C.	54	5años	6 años	128	Emplead D	No		si
29	M. B. M	64	5 años	5 años	132	Q.H.D.	Si	A veces	si
30	E.A.M	51	5años	7 años	260	No	A veces	A vees	si
31	M. J. A	60	10 año	22 años	110	Q.H.D.	No	A veces	si
32	M.C.Z	58	No	3 años	220	Comerciante	A veces	A veces	si
33	E. S. M	56	3 años	3 años	130	Q.H.D.	No	A veces	si
34	J.L.C.	42	3 años	3 años	122	Q.H.D,	No	A veces	si
35	C. A. A	45	3 años	5 años	105	Guardián	A veces	A veces	si
36	A. Q. S	58	1 años	5 años	255	Guardián	A veces	A veces	si
37	B.C.V	62	5 años	7 años	230	Empleado	A veces	A veces	si
38	G.F.	54	5 años	6 años	227	Secretaria	A veces	A veces	si
39	R.M.L.	69	10años	15 años	95	Q.H.D.	Si	A veces	si
40	N.P.L	61	10año	14 años	120	Costurera	Si	A veces	si
41	A. V	65	8 años	10 años	150	Profesora	A veces	A veces	si
42	L. J. A	57	5 años	8 años	288	Empleada	A veces	A veces	si
43	Z.C.C.	63	No	7 años	100	Q.H.D.	No	A veces	si
44	E.C.A.	64	8 años	10 años	122	Comerciante	A veces	A veces	si
45	E.B.M.	60	10 años	15 años	140	Comerciante	No	A veces	si
46	L.V.L.	77	3 años	5 años	136	Profesora	Si	A veces	si
47	H.V.I	55	10 años	13 años	187	Empleada	A veces	A veces	si
48	J.P.C	63	2 años	12 años	200	Mens. Moto	A veces	A veces	si
49	H.S.M.	55	5 años	10 años	245	Chofer	No	A veces	si
50	Y.F.	70	15 años	22 años	105	Jubilada	A veces	A veces	si
			PREGUNT A # 8	PREGUNTA # 9	PREGUN TA # 19	PREGUNTA # 11	PREG. # 12	PREGUNTA # 13	PREG. # 14

PACIENTE CÓDIGO	NOMBRE CÓDIGO	EDAD/ SEXO	PESO Kg/ TALLA (m)	APP	APP	CAFÉ
1	L.C.R.	65/M	77/165	Neuropatía	Si	Café 1 tz.al día
2	M.J.L	56/F	96/155	Obesidad	A veces	Café 1 tz.
3	P.Z.C.	76/F	59/138	Cataratas HTA	A veces	Café 1 tz.
4	A.R.S.	77/F	51/149	Cataratas	Si	Café 1 tz.
5	C.A.V.	73/F	54/158	Ninguno	No	No
6	G.R.G	59/M	53/164	Obesidad	No	Café 1 tz.
7	M.M.H	53/F	62/147	Podip/poliuria	Si	No
8	M.C.S	74/F	54/159	Cataratas	Si	No
9	P. P. M	62/F	51/152	Ninguno	A veces	Café 2 tz.
10	M.S.F.	67/F	66/145	HTA	A veces	Café 2 tz.
11	E.P.M.	56/F	52/154	Ninguno	Si	Café 1 tz.
12	J.P.S.	64/F	76/160	Ninguno	Si	Café 3 tz.
13	Y.C.C	71/F	64/150	HTA	Si	Café 1 tz.
14	R.H.M.	68/F	45/154	A.Cereb.vascul.	Si	No
15	O. H. V	67/F	51/152	HTA	No	Café 2 tz.
16	H.C.C.	65/F	73/150	Varices	Si	Café 1 tz.
17	J. V. O	79/F	70/180	HTA	No	Café 2 tz.
18	J.C.C.	67/F	54/157	Várices	Si	Café 1 tz.
19	J.M.H.	73/M	75/162	Bronquios	Si	Café 1 tz.
20	L. I. V	57/F	49/155	HTA Várices	No	Café 1 tz.
21	J.N.C.	52/F	73/153	Retinopat	A veces	No
22	J. D. R	54/F	100/147	Ninguno	A veces	Café 3 tz.
				PREGUNTA # 15	PREGUNTA # 16	PREGUNTA # 17

PACIENTE CÓDIGO	NOMBRE CÓDIGO	EDAD/ SEXO	PESO Kg/ TALLA (m)	APP	APP	CAFÉ
23	L.A.S	45/F	60/150	Ninguno	A veces	Café 3 tz.
24	M. V. C	62/M	70/170	Retinopat	A veces	Café a veces
25	N. B. G	51/F	68/154	No	A veces	A veces
26	F.C.B.	69/F	65/147	HTA	No	Café 1 tz.
27	J.M.C	68/F	76/171	Prolapso	No	Café a veces
28	E.F.C.	54/F	63/146	Poliuria/polidip	No	Café 1 tz.
29	M. B. M	64/F	54/152	No	No	Café a veces
30	E.A.M	51/F	61/156	HTA	A veces	Café 2 tz.
31	M. J. A	60/F	56/154	HTA	No	Café 3 tz.
32	M.C.Z	58/F	72/155	No	A veces	No
33	E. S. M	56/F	64/159	No	No	Café 1 tz.
34	J.L.C.	42/F	81/150	No	Si	Café a veces
35	C. A. A	45/M	68/165	Cansancio	No	Café a veces
36	A. Q. S	58/M	77/167	HTA	No	A veces
37	B.C.V	62/M	75/168	HTA	No	Café 3 tz.
38	G.F.	54/F	56/155	Várices	No	Café 2 tz.
39	R.M.L.	69/F	70/160	Ope de vesícula	No	Café 1 tz.
40	N.P.L	61/F	70/155	Neurop/cata	Si	Café 1 tz.
41	A. V	65/F	75/166	HTA	No	Café 1 tz.
42	L. J. A	57/M	80/165	HTA Dolor columna	A veces	Café a veces
43	Z.C.C.	63/F	46/150	No	No	Café 2 tz.
44	E.C.A.	64/F	70/160	No	No	Café 2 tz.
				PREGUNTA	PREGUNTA	PREGUNTA

				# 15	# 16	# 17
PACIENTE CÓDIGO	NOMBRE CÓDIGO	EDAD/ SEXO	PESO Kg/ TALLA (m)	APP	APP	CAFÉ
45	E.B.M.	60/F	65/156	Gastritis	A veces	Café 2 tz.
46	L.V.L.	77/F	54/155	Artritis	No	Café 1 tz.
47	H.V.I	55/M	87/170	No	Si	Café 1 tz.
48	J.P.C	63/M	70/169	Retinopat	No	Café 1 tz.
49	H.S.M.	55/M	86/170	No	No	Cafe1
50	Y.F.	70/F	65/155	Alergia	No	Café 1 tz.
				PREGUNTA # 15	PREGUNTA # 16	PREGUNTA # 17

ANEXO V
RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

PACIENTE Código	NOMBRE Código	EDAD/ SEXO	GLUCOSA	UREA	COLEST.	CO. HDL	CO. LDL	TRIGLIC.	Hb. GLICOSILADA
1	L.C.R.	65/M	346	50	140	31	75	168	8.4
2	M.J.L	56/F	111.	40	208	47	150	55	5.0
3	P.Z.C.	76/F	120.	40	245	56	147	210	8.9
4	A.R.S.	77/F	142.	25	191	55	121	75	10.0
5	C.A.V.	73/F	224	45	215	38	156	103	9.0
6	G.R.G	59/M	135	44	214	41	139	169	6.5
7	M.M.H	53/F	101	23	206	46	131	144	7.0
8	M.C.S	74/F	103.	28	208	37	145	130	8.6
9	P. P. M	62/F	139.	45	140	49	51	198	9.1
10	M.S.F.	67/F	117.	32	220	45	136.6	192	7.6
11	E.P.M.	56/F	105.	34.	205	40	129.8	176	8.0
12	J.P.S.	64/F	265	34	180	43	118	97	8.4
13	Y.C.C	71/F	142	25	200	45	133	110	7.0
14	R.H.M.	68/F	122	20	211	62	126	115	7.2
15	O. H. V	67/F	191	22	280	39	213	140	7.0
16	H.C.C.	65/F	119.	27.	160	52	86	110	6.4
17	J. V. O	79/F	204	65	206	42	114	250	8.2
18	J.C.C.	67/F	118.	18.	171	44	94	165	9.3
19	J.M.H.	73/M	107.	24.	129	65	46	88	7.4
20	L. I. V	57/F	161	15	215	46	113	280	7.1
21	J.N.C.	52/F	148.	16.	135	69	37	145	6.9
22	J. D. R	54/F	374	24	220	48	125	236	11.6
23	L.A.S	45/F	286	27	210	41	125	222	10.0
24	M. V. C	62/M	128.	25	174	55	92	134	6.3
25	N. B. G	51/F	295.	17.	288	47	188	267	9.6
26	F.C.B	69/F	266	16	262	50	173	197	9.0
			Glucosa	Urea	Coolest.	Co HDL	Co LDL	Trigl.	Hb.A1
			V.R	V.R	V.R	V.R	V.R	V.R	V.R
			70-110 mg/dl	10-50 mg/dl	Deseable	40-60 mg/dl	Riesgo bajo	Deseable	Diabético estable
					<200 mg/dl		<129mg/dl	<150mg/dl	4.5-7.0%

ANEXO V
RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

PACIENTE CÓDIGO	NOMBRE CÓDIGO	EDAD/ SEXO	GLUCOSA	UREA	COLEST.	HDL- Co	LDL- Co	TRIGLIC.	Hb. GLICOSILADA
27	J.M.C	68/F	164.	33	185	41	117	136	7.4
28	E.F.C.	54/F	138.	21.	202	45	131	129	6.2
29	M. B. M	64/F	221	26.	166	51	95	101	8.0
30	E.A.M	51/F	345.	40	158	40	84	170	7.0
31	M. J. A	60/F	221.	24.5	166	55	80	154	8.4
32	M.C.Z	58/F	118	27.	246	42	161	213	9.0
33	E. S. M	56/F	171.	26	150	47	60	214	6.8
34	J.L.C.	42/F	235	19	231	71	139	107	7.2
35	C. A. A	45/M	237	17	224	35	85	521	11.0
36	A. Q. S	58/M	203	24	256	56	68	661	8.0
37	B.C.V	62/M	125	25	180	55	63	310	8.0
38	G.F.	54/F	352.	32.	260	49	187	121	11.0
39	R.M.L.	69/F	78.	17	140	66	54	99	6.5
40	N.P.L	61/F	205	50	158	50	82	132	7.0
41	A. V	65/F	152	30	180	51	104	126	7.5
42	L. J. A	57/M	304	22	254	43	179	162	9.0
43	Z.C.C.	63/F	254	32	210	41	143	128	10.2
44	E.C.A.	64/F	169	30	198	40	133	125	6.6
45	E.B.M.	60/F	126	29	170	39	100	157	6.5
46	L.V.L	77/F	129	36	261	59	155	236	6.4
47	H.V.I	55/M	200	31	198	42	127	144	8.5
48	J.P.C	63/M	303	24	177	44	113	98	10.2
49	H.S.M.	55/M	250	30	230	39	139	261	11.0
50	Y.F.	70/F	107	37	188	42	115	155	5.2
			Glucosa	Urea	Colest.	Co HDL	Co LDL	TG.	Hb.A1
			V.R.	V.R.	V.R.	V.R.	V.R.	V.R.	V.R.
			70-110 mg/dl	10-50 mg/dl	Deseable	40-60 mg/dl	Riesgo bajo	Deseable	Diabético estable
					<200 mg/dl		<129 mg/dl	<150mg/dl	4.5-7.0%

ANEXO VI
DETERMINACIÓN DE CREATININA EN SUERO Y ORINA DE 24 H. Y D.C.E.

PACTE. CÓDIG.	NOMBRE CÓDIGO	EDAD/ SEXO	ASC	CR. SUERO mg/dl	VOLUMEN DE ORINA	CR. URINARIA g/24 horas	CR. URINARIA mg/Kg/24 horas	D C E ml/min/1.73m ²
1	L.C.R.	65/M	1.84	1.5	3.444	2.58	33.50	112.23
2	M.J.L	56/F	1.94	1.0	1.780	1.76	18.33	108.92
3	P.Z.C.	76/F	1.45	1.3	1.730	1.0	16.9	63.69
4	A.R.S.	77/F	1.44	1.0	1.885	0.60	11.76	50.02
5	C.A.V.	73/F	1.54	0.95	3.640	1.0	18.51	82.06
6	G.R.G	59/M	1.57	1.33	2.570	1.30	24.52	76.47
7	M.M.H	53/F	1.55	1.1	1.810	0.97	15.64	68.30
8	M.C.S	74/F	1.49	0.67	1.600	0.61	11.29	73.36
9	P. P. M	62/F	1.46	1.0	1.840	0.85	16.66	69.89
10	M.S.F.	67/F	1.57	1.0	2.800	1.0	15.15	76.47
11	E.P.M.	56/F	1.48	0.96	2.000	0.94	18.07	79.43
12	J.P.S.	64/F	1.79	0.98	1.370	1.0	13.15	68.44
13	Y.C.C	71/F	1.51	1.0	1.720	1.4	21.87	111.31
14	R.H.M.	68/F	1.40	0.78	3.280	0.83	18.44	91.25
15	O. H. V	67/F	1.46	0.70	2.840	0.87	17.05	102.20
16	H.C.C.	65/F	1.68	0.81	1.880	1.2	16.43	105.87
17	J. V. O	79/F	1.89	1.6	2.000	1.2	17.14	47.64
18	J.C.C.	67/F	1.53	0.60	2.450	1.5	27.77	196.17
19	J.M.H.	73/M	1.80	0.76	1.680	1.0	13.33	87.76
20	L. I. V	57/F	1.55	0.67	2.490	0.70	14.28	80.92
21	J.N.C.	52/F	1.71	0.64	1.840	0.82	11.23	89.95
22	J. D. R	54/F	1.90	1.7	1.480	0.93	9.30	34.56
23	L.A.S	45/F	1.55	0.6	1.730	0.89	14.83	114.89
24	M. V. C	62/M	1.81	0.87	2.410	2.52	36.	192.1
			Fórmula Dubois ASC (área de superficie corporal)	CR. SÉRICA VR H:0.7-1.3 M: 0.6-1.1	VOLUMEN ml	CR. O g/24 h	CR. O mg/Kg/24 h	D.C.E. H:94-140 ml/min/1.73m ² M: 72- 110 ml/min/1.73m ²

ANEXO VI
DETERMINACIÓN DE CREATININA EN SUERO Y ORINA DE 24 H. Y D.C.E

PACTE. CÓDIG	NOMBRE CÓDIGO	EDAD/ SEXO	ASC	CR. SUERO mg/dl	VOLUMEN DE ORINA	CR. URINARIA g/24 horas	CR. URINARIA mg/Kg/24 horas	D C E ml/min/1.73m ²
25	N. B. G	51/F	1.66	0.87	1.700	1.15	16.91	95.18
26	F.C.B.	69/F	1.58	0.92	2.100	1.2	18.46	91.58
27	J.M.C	68/F	1.88	1.0	2.890	1.18	15.52	75.35
28	E.F.C	54/F	1.55	0.79	1.830	1.10	17.46	107.85
29	M. B. M	64/F	1.49	0.93	2.250	1.01	18.70	87.50
30	E.A.M	51/F	1.60	0.84	2.010	1.28	20.98	114.34
31	M. J. A	60/F	1.53	0.95	3.150	0.72	12.85	38.87
32	M.C.Z	58/F	1.71	0.92	2.100	0.88	12.22	67.15
33	E. S. M	56/F	1.69	1.08	2.720	2.28	34.02	149.97
34	J.L.C.	42/F	1.76	0.63	2.200	1.32	16.29	142.93
35	C. A. A	45/M	1.75	1.10	1.450	0.72	10.58	44.90
36	A. Q. S	58/M	1.86	0.97	1.780	1.33	17.27	88.50
37	B.C.V	62/M	1.85	1.0	1.930	1.16	15.46	75.286
38	G.F.	54/F	1.54	0.82	1.760	1.60	28.57	152.12
39	R.M.L.	69/F	1.73	1.2	3.470	0.86	12.31	49.70
40	N.P.L	61/F	1.69	1.7	3.000	0.60	8.57	25.07
			Fórmula Dubois ASC (área de superficie corporal)	CR. SÉRICA VR H:0.7-1.3 M: 0.6-1.1	VOLUMEN ml	CR. O g/24 h	CR. O mg/Kg/24 h	D.C.E. H:94-140 ml/min/1.73m ² M: 72- 110 ml/min/1.73m ²

ANEXO VI
DETERMINACIÓN DE CREATININA EN SUERO Y ORINA DE 24 H. Y D.C.E

PACTE. CÓDIG	NOMBRE CÓDIGO	EDAD/ SEXO	ASC	CR. SUERO mg/dl	VOLUMEN DE ORINA	CR. URINARIA g/24 horas	CR. URINARIA mg/Kg/24 horas	D C E ml/min/1.73m ²
41	A. V	65/F	1.83	0.99	2.470	1.80	24.	119.28
42	L. J. A	57/M	1.87	1.34	3.490	1.00	12.50	47.91
43	Z.C.C.	63/F	1.38	1.0	1.860	1.0	21.73	87.
44	E.C.A.	64/F	1.73	1.0	1.880	0.90	12.85	62.46
45	E.B.M.	60/F	1.65	0.65	2.170	0.90	13.84	100.75
46	L.V.L.	77/F	1.60	0.74	3.900	1.0	16.39	101.4
47	H.V.I	55/M	1.98	1.0	2.180	1.0	18.18	71.54
48	J.P.C	63/M	1.80	0.74	1.950	0.75	10.71	67.60
49	H.S.M.	55/M	1.98	0.93	1.910	1.41	16.39	91.93
50	Y.F.	70/F	1.64	0.83	4.270	0.43	6.61	37.92
				CR. SÉRICA	VOLUMEN	CR. O	CR. O	D.C.E.
			Fórmula Dubois	V.R	ml	g/24 h	mg/Kg/24 h	ml/min/1.73m ²
			ASC (área de superficie corporal)	H:0.7-1.3 M:0.6-1.1			H:14-26 mg/Kg/24 h M: 11-20 mg/kg/24h	H:94-140 ml/min/1.73m ² M: 72- 110 ml/min/1.73m ²

ANEXO VII

GLOSARIO DE TÉRMINOS

TÉRMINO	SIGNIFICADO
AA	Arteria Aferente
AC	Accidente cerebral
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
AGA	Glucemia alterada en ayunas
AL	América Latina
ALAD	Asociación Latinoamericana de Diabetes
AP-1	Factor de transcripción heterodimérico formado por FosC y c-Jun
APF	Antecedentes Patológicos Familiares
APP	Antecedentes Patológicos Personales
ATP III-	Adult Treatment Panel III
NCEP	National Cholesterol Education Program (NCEP)
CAD	Enfermedad ó Síndrome Coronario Agudo
CARI	Caring for Australasian with Renal Impairment ¹⁸⁰
CR	Creatinina
C _T	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DEV	Disfunción del endotelio vascular
DM	Diabetes Mellitus
DTG	Disminución de Tolerancia a la Glucosa
ENT	Enfermedades no transmisibles
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EEUU	Estados Unidos

EG	Esclerosis Glomerular
ELISA	Inmunoenzimático, el 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 Vasular cerebral
EVPO	Enfermedad Vasular 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
HIV	Virus de Inmunodeficiencia Humana
H ₂ O ₂	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 Cardiaca

ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
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 β	citocina inflamatoria
IMC	Índice de Masa Corporal
INEC	Instituto Nacional Ecuatoriano
IR	Insuficiencia Renal
IRS-1	Substrato 1 receptor de insulina
IVP	Insuficiencia Vasculiar Periférica
JNK	Cinasas que unen y fosforilan a proteína c-Jun en residuos Ser-63 y Ser-73
K/DOQ	National Kidney Foundation
KDIGO	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
LC-IDMS	Espectrometría de masas por dilución isotópica
LCMS/MS	Cromatografía líquida en tándem
LDL-c	Lipoproteínas de baja densidad
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
MERENA	Estudio Morbimortalidad diabéticos y no diabéticos con 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
NF κ B	NF κ B factor transcripcional nucleolar kappa B
NICE	Caring for Australasian with Renal Impairment
NKF	National Kidney Foundation
O ₂ ⁻	(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
PFGA ó PGAs	Productos Finales de Glicosilación de Avanzada
PI	Fosfoinositol
PI ₃	2º mensajero intracelular fosfoinositol-3-fosfato
PIG	Presión Intraglomerular
PI ₃ K	Proteínas cinasa fosfoinositol 3- fosfato
PKC	Proteína cinasa C
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 (-semFYC)
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-β	Factor transformante del crecimiento beta
TIC	Técnicas de información y comunicación
TN	Transición nutricional
TNF-α	Interferon alfa

TRS	Terapia Renal Sustitutiva
U	Urea
UCP2	Proteina desacopladora 2
UK	United Kingdom
UKRA.	United Kingdom Renderer´s Association
VEGF	Factor de crecimiento del epitelio vascular
VM	Volumen min
VR	Valor de Referencia

ANEXO VIII



TRABAJANDO EN EL EQUIPO AUTOMATIZADO VTALAB SELECTRA 2



TRABAJANDO EN EL EQUIPO AUTOMATIZADO VITALAB SELECTRA 2