

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
UNAN-LEON  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**



*TITULO:*

*EVALUACION DE LA FUNCION RENAL EN  
PACIENTES DIABETICOS QUE ASISTEN A LOS CENTROS DE SALUD DE  
SUTIABA Y PERLA MARIA NORORI DEL MUNICIPIO DE  
LEON, NICARAGUA 2002-2003*

*TESIS*

*Para optar al título de Master en Bioquímica Clínica*

AUTOR: Lic. Luz Marina Pérez Vanegas

TUTOR: Dr. Armando José Matute M.

León, 10 de Enero de 2003

## RESUMEN

Contexto: La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más frecuente en nuestra población, causando importantes discapacidades, sobre todo cuando el tratamiento higiénico dietético y farmacológico no son llevados adecuadamente, siendo la nefropatía diabética una de las complicaciones tardías más graves de la enfermedad.

Objetivos: Evaluar la importancia de la proteinuria como indicador del daño renal en pacientes diabéticos y en particular, la asociación de este a factores de riesgo como la hipertensión, el tiempo de evolución, control metabólico, sexo, obesidad.

Diseño: Estudio descriptivo serie de casos utilizando encuesta clínica y exámenes de laboratorio.

Universo: Total de pacientes diabéticos de todas las edades pertenecientes a los Centros de Salud Sutiaba y Perla María Norori del municipio de León.

Muestra: Compuesta por 91 pacientes diabéticos.

Resultado: De 91 participantes 88 con diabetes Tipo 2 y 3 con diabetes Tipo 1; según sexo 23 varones y 68 mujeres.

Todas las determinaciones fueron realizadas en el laboratorio de Bioquímica de la UNAN-LEÓN. El 45 % de los pacientes presentaron hipertensión arterial; 96.7% clasificados como diabéticos Tipo 2 en base a su tratamiento. **28 pacientes (30.8%) presentaron microproteinuria con valores mayores de 150 mg/24h.** Otros resultados fueron creatinina en suero > 1.4 mg/dL (19.8%), creatinina en orina >1.5 g/24 h.( 26.4%), Urea > 45mg/dL (33%), Glucosa >110 mg/dL (65%) y hemoglobina glicosilada >7% con un porcentaje total de la muestra de (84 %).

Conclusiones : La proteinuria constituye un importante indicador de daño renal y se asocia a un grupo de factores de riesgo en la población estudiada con un pobre control metabólico, como: Hipertensión Arterial, obesidad y tiempo de evolución.

## **DEDICATORIA**

Este trabajo esta dedicado a mi Dios omnipotente, pues con su poder y misericordia he podido alcanzar la metas que me he propuesto.

A mi madre que está en los cielos y me da fuerza para seguir con pie firme.

A mi padre,

Gordiano Pérez Reyes por su paciencia y bendiciones diarias .

A mi esposo,

Armando José Matute M. con amor por su ayuda incondicional.

A mis hijas con amor::

Blanca Fidelia, Maday Vanessa y Belkis Mariam Matute Pérez

## **AGRADECIMIENTO**

**A:**

Dr. Armando José Matute, Internista Infectólogo. Por toda su paciencia, dedicación y empeño en la realización de este estudio.

Dr. Mauricio Jarquín, Internista Nefrólogo. Por la asesoría brindada en la revisión de los resultados.

Pacientes diabéticos dispenzarizados que colaboraron de manera voluntaria.

Todas aquellas personas que de una u otra forma apoyaron para que se llevara a cabo este estudio.

## INDICE

	<b>Pags.</b>
<b>Introducción</b>	<b>1-21</b>
<b>Objetivos</b>	<b>21-22</b>
<b>Diseño metodológico</b>	<b>23-40</b>
<b>Resultados y discusión</b>	<b>41-55</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>56-57</b>
<b>Recomendaciones</b>	<b>58</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>60-64</b>

## INTRODUCCION

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia resultante de un defecto en la secreción de insulina, en la acción insulina, o en ambas. En la diabetes la hiperglucemia crónica está asociada a lesiones tardías, disfunción y falla de diversos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Existen diversos procesos patogénicos involucrados en el desarrollo de la diabetes. Ellos van desde la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas con la consecuente deficiencia insulínica, hasta anormalidades que producen la resistencia a la acción de la insulina. En la diabetes, la presencia de anormalidades en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas es debida a la acción deficiente de la insulina a nivel de los tejidos blanco. La acción insulínica deficiente resulta de la secreción de insulina inadecuada y/o la menor respuesta de los tejidos a la insulina a nivel de uno o más sitios de su complejo mecanismo de acción<sup>1</sup>.

Cuando la diabetes es inicialmente detectada la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Algunas manifestaciones subjetivas que pueden encontrarse presentes incluyen antecedentes de pérdida de peso sin motivo aparente, poliuria, polidipsia, polifagia, debilidad, prurito, sequedad bucal, calambres o dolores en las piernas, sensación de ardor en los pies, antecedentes familiares de diabetes, macrosomía fetal (niños de mas de 4 kg de peso al nacer), complicaciones del embarazo (abortos, toxemia, hidramnios o nacidos muertos con defectos congénitos o islotes pancreáticos de gran tamaño en los estudios de autopsia), hipoglucemia reactiva, enfermedades vasculares e impotencia<sup>1,2</sup>.

El deterioro en el crecimiento y la susceptibilidad a determinadas infecciones puede también acompañar a la hiperglucemia crónica. En la diabetes las complicaciones agudas con riesgo de muerte son la hiperglucemia con cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar no cetónico.

Las complicaciones crónicas de la diabetes incluyen la retinopatía con riesgo potencial de pérdida de la visión, *la nefropatía evolutiva hacia insuficiencia renal*; la neuropatía periférica con riesgo de pie diabético, úlceras, amputación y artropatía de Charcot; y la neuropatía autonómica causante de síntomas gastrointestinales, genitourinarios, cardiovasculares y disfunción sexual.

La glicación de las proteínas tisulares y otras macromoléculas y la producción en exceso de polioles a partir de la glucosa consecutivos a la hiperglucemia crónica, serían los mecanismos responsables del daño tisular. Los pacientes diabéticos presentan un incremento de la incidencia de aterosclerosis cardiovascular y de enfermedad vascular periférica y cerebrovascular. La hipertensión arterial, las anormalidades en el metabolismo de las lipoproteínas y la enfermedad periodontal se presentan con frecuencia en sujetos con diabetes.

El impacto emocional y social de la diabetes y la problemática terapéutica puede causar en estos pacientes y su núcleo familiar trastornos psicosociales muy marcados<sup>1,2,3</sup>.

La gran mayoría de los casos de diabetes se encuentran comprendidos en dos amplias categorías etiopatogénicas que son: diabetes mellitus insulino dependiente (DMID, diabetes Tipo 1) y diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID, diabetes Tipo 2). Ambas comparten como factor común la presencia de hiperglucemia. Los pacientes con intolerancia a la glucosa presentan importantes variaciones del fenotipo, por ejemplo, la diferencia entre la diabetes insulino dependiente, de sujetos delgados y propensos a la cetoacidosis y la diabetes del obeso insulino resistente, no propenso a la cetosis<sup>1,2</sup>.

La diabetes denominada Tipo 1, comprende la gran mayoría de los casos debidos principalmente a la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas y con propensión a la cetoacidosis. Esta forma incluye tanto los casos actualmente atribuibles a un proceso autoinmune como los de etiología desconocida. la mayoría de los casos de diabetes Tipo 1 presentan autoanticuerpos contra las células de los islotes, la GAD, el IA-2, el IA-2B o la insulina, que permiten identificar el proceso autoinmune que lleva a la destrucción de las células  $\beta$ , en algunos sujetos no existen estas evidencias de autoinmunidad y en consecuencia se los clasifica como Tipo 1 ideopático.

La clase o forma denominada diabetes Tipo 2 incluye la forma más prevalente de diabetes, resultante de la asociación de insulinoresistencia con una secreción defectuosa de insulina<sup>1,2</sup>. En Europa, USA y Canadá más del 80% de los diabéticos son del tipo 2, un 5-10% son del tipo 1 y el resto pertenece a otros grupos de diabéticos.

Un estudio reciente de la OMS estima el número de diabéticos en todos los países del mundo en los años de 1995, 200 y 2025, teniendo en cuenta estudios demográficos, sexo edad y tipo de población. Resultando que entre 1995 y 2025 el número de adultos diabéticos aumentará un 122%, de 135 a 300 millones de personas, y la prevalencia de diabetes aumentará un 35%, de 4 a 5.4%. En el mundo desarrollado, los diabéticos adultos aumentarán un 41%, de 51 a 72 millones y la prevalencia crecerá un 27% del 6 al 7.6%. El incremento en países en vía de desarrollo será del 170%, de 84 a 228 millones, y constituirán el 76% de todos los diabéticos, frente al 62% en 1995; la prevalencia aumentará un 48% de 3.3 a 4.9%.

Según la actual tendencia, en el 2025 la mayoría de los diabéticos en países desarrollados tendrá 65 o más años, mientras que en los países en vía de desarrollo el tramo de 45 a 64 años será el más afectado. Es decir, 170 millones de personas residentes en países subdesarrollados padecerán diabetes en el período más productivo de su vida, lo que tendrá una grave repercusión económica<sup>14,15,16</sup>. El error inherente al no considerar la población de menor de 20 años es numéricamente despreciable: de los 118 millones de casos estimados por Murray y López para 1990, solo el 0.2 % tenía menos de 15 años. De modo que la frecuencia de diabetes en adultos es una aproximación estrecha a la frecuencia global a todas las edades. Por supuesto, esto no minimiza la gran importancia y gravedad de la diabetes en la infancia y adolescencia<sup>8</sup>.

Por ello es de suma urgencia vigilar la prevalencia de diabetes, sus **complicaciones** y problemas relacionados y que ha llevado a la OMS a considerar la prevalencia de diabetes un “indicador básico de salud”. Hasta el momento en Nicaragua no se han llevado a cabo estudios de análisis bioquímicos en pacientes diabéticos que permitan valorar la función renal de estos pacientes para que tengan una mejor calidad de vida y evitar las complicaciones ya que se sabe que “La diabetes en sí no es mala si el paciente se cuida, pero las complicaciones como la **nefropatía diabética** son mortales ya que nadie puede vivir sin riñones<sup>9</sup>”.



El diagnóstico de diabetes debe basarse solamente en la glucemia en ayunas. El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) no se utiliza mucho para el diagnóstico de diabetes por los inconvenientes que acarrea a los pacientes y muchos médicos opinan que su utilización es innecesaria, además, es más costosa, consume más tiempo que la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y de hecho que tampoco debe usarse en estudios epidemiológicos por que es impreciso y poco reproducible. La OMS se mostró de acuerdo con las nuevas definiciones pero sugirió que se siga usando el TTGO para aquellos casos con glucemias en el rango dudoso<sup>4</sup>.

Se tomaron en cuenta las siguientes definiciones:

Normal: Glucemia en ayunas menor de 110 mg/dl.

Glucemia en ayunas alterada: Valores entre 110 y 125 mg/dl. Equivale a la categoría “intolerancia a la glucosa” que se basa en la glucemia tanto en ayunas como a las 2 horas de una sobrecarga.

Diabetes Mellitus: Tres maneras de diagnosticarla:

1. Síntomas de diabetes (polidipsia, poliuria y pérdida de peso inexplicada) y glucemia casual igual o superior a 200 mg/dl.
2. Glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl.
3. Glucemia igual o superior a 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de 75 g.

La adopción general de los nuevos criterios puede tener, sin embargo, un gran impacto sobre el número de diabéticos diagnosticados. Los criterios antiguos eran más eficaces en diabéticos delgados mientras que los nuevos permiten identificar mejor la diabetes en obesos de edad media<sup>5</sup>. Teniendo en cuenta que aproximadamente la mitad de los diabéticos adultos no están diagnosticados<sup>6</sup>, la adopción de un procedimiento diagnóstico más simple puede cambiar sustancialmente la situación, De hecho, la aplicación de los nuevos criterios ha permitido duplicar el número de diabéticos actualmente<sup>7</sup>.

La determinación de la HbA<sub>1c</sub> no se recomienda actualmente para el diagnóstico de diabetes mellitus, aunque algunos estudios han demostrado que la frecuencia de distribución para la HbA<sub>1c</sub> tiene características similares a las de la GPA. Más aún, estos estudios han establecido el nivel de HbA<sub>1c</sub> por encima del cual la posibilidad de desarrollar enfermedad micro o macrovascular se incrementan marcadamente. Por otro lado, las determinaciones de la HbA<sub>1c</sub> y de la GPA (en la diabetes tipo 2) son las mediciones de elección para monitorear el tratamiento de la diabetes y la

decisión de cuánto y cómo implementar la terapéutica que se basa a menudo en los valores de HbA<sub>1c</sub>. Estas observaciones han llevado a algunos a recomendar la determinación de la HbA<sub>1c</sub> como una prueba diagnóstica.

La Asociación Americana de Diabetes no hace ningún cambio en las recomendaciones de tomar los valores de GPA < 120 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> < 7% como objetivos terapéuticos. El nuevo nivel de corte de la GPA para diagnóstico ( $\geq$  126 mg/dl) se basa en la observación de que este grado de hiperglucemia comúnmente refleja una anormalidad metabólica importante que, como se ha demostrado, se asocia a complicaciones severas<sup>8,9</sup>.

Las complicaciones crónicas de la diabetes son responsables de la mayor morbilidad y mortalidad asociadas con la enfermedad. Es la primera causa de ceguera en muchos países occidentales; es también responsable de la mitad de las amputaciones de miembros inferiores realizadas en España y de la mayoría de los casos de IRT que entran en diálisis en Occidente. En diabéticos el riesgo de infarto de miocardio aumenta 2-6 veces y el de trombosis cerebral más de 10 veces. El riesgo de complicaciones crónicas es función de la duración de la hiperglucemia, pero como la diabetes tipo 2 suele tener un largo período de hiperglucemia asintomática muchos enfermos tienen ya complicaciones en el momento del diagnóstico<sup>3</sup>.

En la diabetes temprana el índice de filtración está aumentado y los riñones están aumentados de tamaño. Ambos parámetros pueden ser reducidos mediante un control óptimo de la glucemia. Después de transcurridos varios años de hiperglucemia ocurre un engrosamiento de la membrana basal glomerular por aumento de la presión intraglomerular en los capilares, lo que va a producir daño a nivel del endotelio. En el mesangio se producen alteraciones a nivel del funcionamiento fundamentalmente por acumulación de macromoléculas, produciendo un aumento de la matriz y un aumento del tamaño de las células mesangiales. Todo esto va a permitir el paso de partículas que producen microproteinuria, proteinuria y finalmente macroproteinuria.

La función depuradora de la sangre que lleva a cabo el riñón se va deteriorando de forma progresiva, produciendo un aumento constante de las cifras de urea en sangre y una pérdida

progresiva de proteínas a través de la orina. Esto da lugar a una hipoalbuminemia o disminución de proteínas y la consiguiente aparición de edemas ( retención de líquidos)<sup>2</sup>

La Nefropatía diabética puede aparecer tanto en la Diabetes Mellitus tipo 1 como en la tipo 2. La epidemiología se conoce mejor en el tipo 1 porque generalmente se puede precisar el comienzo clínico, pero no hay diferencias sustanciales en ambos tipos en cuanto a hemodinámica y morfología renal y progresión de la Nefropatía establecida<sup>4</sup>.

En la Diabetes Mellitus tipo 1 los primeros signos aparecen tras 5-10 años de enfermedad. A partir de entonces la incidencia de *Nefropatía Diabética* aumenta considerablemente, alcanza un pico a los 15-18 años y después disminuye. Es raro que aparezca *nefropatía* con menos de 10 años de evolución diabética o después de 30 años de evolución<sup>3</sup>. En la diabetes tipo 1 la evolución hacia la enfermedad renal terminal se produce en alrededor de un 40% de los pacientes, en tanto que en pacientes con diabetes tipo 2 que no han hecho un buen control de su diabetes esta cifra se aproxima al 20%<sup>11</sup>.

La frecuencia de diabéticos con nefropatía clínica incipiente es de alrededor del 20 al 30% en aquellos grupos en los que se estudia de rutina, tanto en los diabéticos insulino dependientes (DID) como en los no insulino dependientes (DNID).

La prevalencia de la nefropatía diabética en etapa de insuficiencia renal avanzada es del 40% en los DID y entre el 5% al 10% de los DNID, actualmente el 25% de la población en tratamiento dialítico corresponde a enfermos diabéticos<sup>12</sup>.

En la primera etapa de esta complicación se observan riñones hipertróficos, aumento del filtrado glomerular y microalbuminuria, la que al principio es intermitente durante el mal control metabólico y luego se presenta en forma permanente. Estas modificaciones precoces pueden ser producidas por una vasodilatación renal, especialmente de la arteriola aferente, lo que conducirá al aumento del flujo y de la presión intraglomerular, aun cuando deben influir también los cambios estructurales y de superficie que pudieran producirse por la hipertrofia renal concomitante.

Es importante resaltar las alteraciones de las sustancias vasoactivas. Nos referimos a las modificaciones del sistema renina angiotensina, de las prostaglandinas, de las kalicreínas y de la sustancia natriurética atrial que presenta la mayoría de los pacientes diabéticos. Del desequilibrio entre los sistemas dilatador y vasoconstrictor, resulta un predominio de los primeros que junto con los factores antes mencionados muestran un riñón hiperfiltrante y un aumento de la presión intraglomerular que parece ser el factor decisivo en el aumento de la expansión mesangial y el daño posterior de algunos glomérulos. El daño irreversible de los mismos lleva a modificaciones hemodinámicas del resto, estableciéndose un mecanismo de autoperpetuación de la lesión, independiente de las modificaciones metabólicas<sup>12,13,14</sup>.

La clasificación más utilizada es la de Mogensen, adaptada por los autores, que la divide en cinco etapas:

Etapa I en la que se demuestra aumento de la excreción de albúmina basal y post ejercicio y con un tratamiento optimizado de la diabetes se puede revertir.

Etapa II en la que aparecen lesiones histopatológicas mínimas, persiste el aumento del filtrado glomerular y la microalbuminuria elevada en forma permitida. En esta etapa no se conoce si se pueden revertir estas alteraciones.

Etapa III (Nefropatía incipiente) se acentúan las lesiones y alteraciones funcionales y se puede demostrar aumento incipiente de la presión arterial.

Etapa IV corresponde a la nefropatía clínicamente significativa con el síndrome clínico completo: macroproteinuria, a veces síndrome nefrótico, hipertensión arterial, retinopatía diabética y grados variables de insuficiencia renal.

Etapa V corresponde a la nefropatía diabética en etapa de insuficiencia renal avanzada con el cuadro clínico del síndrome urémico.

Desde el punto de vista clínico se prefiere dividir la historia evolutiva de la nefropatía diabética en las siguientes etapas:

1. Nefropatía incipiente
2. Nefropatía clínica
  - A. Precoz
  - B. Avanzada
3. Nefropatía en insuficiencia renal avanzada.

La nefropatía incipiente se caracteriza por alteraciones funcionales mínimas con aumento del filtrado glomerular y microalbuminuria. Se considera hiperfiltración glomerular cuando la depuración de creatinina se halla por encima de 140 ml/min.

El diagnóstico precoz de nefropatía diabética se realiza mediante la determinación de microalbuminuria. Tiene valor diagnóstico cuando supera los 30 mg/24 horas.

En los diabéticos no insulino dependientes la presencia de microalbuminuria, además tiene efectos benéficos en el pronóstico y sobrevida de los pacientes diabéticos<sup>13</sup>.

El período clínico se presenta en el 30 a 40% de los diabéticos insulino dependientes. La base histopatológica es la lesión de glomerulopatía difusa y nodular. El cuadro clínico se caracteriza por un proteinuria superior a 300mg/24 horas. En algunos casos se produce la evolución hacia un síndrome nefrótico. Estos pacientes por lo general presentan hipertensión arterial, retinopatía diabética e insuficiencia renal. La disminución del filtrado glomerular en este período es variable e individual aunque en promedio el descenso es de 1 ml/min/mes, cuando no se realiza el tratamiento adecuado.

La hipertensión arterial se presenta en el 58% de los nefrópatas diabéticos en esta etapa. La presencia de microaneurismas en el fondo de ojo debe hacernos sospechar la existencia de una lesión diabética renal.

Las pruebas funcionales presentan modificaciones inespecíficas con disminución del filtrado glomerular en la etapa de nefropatía clínica avanzada, del flujo plasmático renal, del transporte máximo de excreción y reabsorción y de la fracción de filtración.

El período urémico es aquel que se presenta después de más de 20 años de evolución, como consecuencia del cierre glomerular con un acelerado descenso del filtrado glomerular con el correspondiente aumento de la creatinina y de la urea<sup>7,12,13,14,15</sup>.

Un estudio reciente de autores suecos ha señalado una disminución enorme de la *nefropatía* clínica al 8.9% a los 25 años, como presunto reflejo de un mejor control de la glucemia<sup>6</sup>. El promedio de HbA1c en la última parte del período estudiado fue de 7%; los enfermos con proteinuria clínica tenían 7.1% y los proteinúricos 8.1%. no se apreció reducción en otro estudio que no logró un control semejante de la glicemia<sup>7</sup>.

La excreción de la proteína aumentada es el hallazgo clínico más temprano de nefropatía diabética<sup>16-18</sup>. La tira reactiva de orina, sin embargo, es un marcador relativamente insensible por la proteinuria y no da positivo si la excreción de la proteína no excede 300 a 500 mg/día ( el límite superior normal igual a menos de 150 mg/día. Usando un ensayo específico para la albúmina es una técnica más sensible, la proporción normal de excreción de la albúmina esta por debajo de 30 mg/día; los valores persistentes entre 30 y 300 mg/día en un paciente con diabétes significan que está presente la microalbuminuria y esto es indicativo de la nefropatía diabética ( a menos que halla alguna enfermedad renal coexistente)<sup>16</sup>. Valores mayores de 300 mg/día se consideran como macrolbuminuria.

Un análisis de orina de 24 horas es la norma de oro para el descubrimiento de microalbuminuria (microproteínuria)<sup>19,20</sup>.

La biopsia Renal en pacientes diabéticos con microalbuminuria puede ir de los hallazgos d histológicos relativamente normales (a menudo visto en pacientes que excretan menos de 45 mg de albúmina por día) para aclarar evidencia de nefropatía diabética<sup>23</sup>; el último probablemente está en pacientes con microalbuminuria más prominente y en aquéllos que también tienen hipertensión o una reducción en el clearance de creatinina<sup>23,24</sup>. A largo plazo de pacientes con microalbuminuria ha mostrado que la proporción de progresión varía con el tipo y duración de diabetes.

La probabilidad de progresión del microalbuminuria en la nefropatía diabética (determinada

como un dipstick de orina positivos para la proteína) es por consiguiente en parte determinado por el tipo y duración de diabetes.

En diabéticos tipo 1, clínicamente el involucramiento renal evidente generalmente empieza 10 a 15 años después del ataque de diabetes; los pacientes sin proteinuria después de 20 años sólo tienen un riesgo de desarrollo la enfermedad renal de aproximadamente uno por ciento por año<sup>25</sup>.

La Microalbuminuria es la señal clínica más temprana de la nefropatía diabética. Entre los pacientes con diabetes tipo 1 que tienen microalbuminuria, menos del 50 por ciento está en el riesgo para la progresión de la enfermedad<sup>25</sup>. Además, esos pacientes sufren el riesgo de que progresen al desarrollo de la macroalbuminuria en la fase extremada de la enfermedad como originalmente informó<sup>27</sup>.

Estos hallazgos pueden estar presentes debido en parte al tiempo en el que la microalbuminuria empieza. La mayoría de los pacientes que desarrollan microalbuminuria dentro de los primeros diez años de diabetes tipo 1 tiene progresión a la macroalbuminuria<sup>28</sup>.

Debe haber mayor atención en el control de la hiperglicemia y la hipertensión, que también puede contribuir a la mejoría clara en el curso de la enfermedad; En pacientes en los que el progreso más probablemente es tener los valores de hemoglobina A1c más alta (HbA1c) y la presión de una sangre más alta<sup>29,30</sup>.

Un estudio retrospectivo midió excreción de la albúmina y el control de la glicemia en 1613 pacientes con tipo 1 diabetes<sup>30</sup>. El riesgo de tener microalbuminuria aumentó abruptamente con valores de una HbA1c de 8.1 por ciento. La naturaleza retrospectiva de este informe no demuestra una relación de causa y efecto pero los hallazgos son compatibles con un papel importante para el control de la glicemia.

El riesgo de nefropatía en vías de desarrollo también parece ser más bajo (sólo 18 por ciento en un estudio) cuando la microalbuminuria se desarrolla tarde en el curso de la enfermedad (después de más de 15 a 20 años)<sup>31</sup>. Algunos de estos pacientes tienen otras causas probablemente para el desarrollo de la microalbuminuria, como hipertensión en la enfermedad

renal. No sorprendentemente, la incidencia de enfermedad renal también es baja 4 por ciento a 14 años y 9 por ciento a 23 años en pacientes con ausencia de microalbuminuria <sup>26</sup>.

Además de la asociación frecuente de la nefropatía diabética, la microalbuminuria está también asociada con un aumento en la presión arterial. Pacientes con diabetes tipo 1 casi siempre tienen la presión arterial de menos de 130/80 mmHg si la excreción de la albúmina es normal o sólo ligeramente aumenta<sup>23</sup>. La presión arterial normalmente empieza a subir dentro del rango normal en el tercer año después del ataque de microalbuminuria <sup>32</sup>; la incidencia de hipertensión es aproximadamente 15 a 25 por ciento en todos los pacientes con microalbuminuria y mucho más alta en los pacientes que progresan a la nefropatía diabética<sup>33</sup>.

La progresión de la microalbuminuria en los pacientes diabéticos, en un periodo de 10 años de padecer de su enfermedad ocurre en 20 a 40 por ciento de pacientes Caucásicos con diabetes tipo 2 (no-insulina-dependiente)<sup>34,35</sup>. factores de Riesgo que contribuyen a la progresión incluyen la hiperglicemia, la hipertensión y el cigarro<sup>35</sup>.

Otros estudios de indios de Pima y los pacientes israelitas con diabetes tipo 2 con cuatro a cinco años de progresión de su enfermedad han encontrado el desarrollo de proteinuria de 37 a 42 por ciento<sup>36,37</sup>. Estos valores son similares a aquéllos pacientes con diabetes tipo 1.

Además de las posibles diferencias genéticas, los pacientes en estos estudios estaban más jóvenes que en los estudios realizados en caucásico y la microalbuminuria era casi ciertamente debido a la diabetes. En los diabéticos Caucásicos más viejos, otras causas para la proteinuria (como nefrosclerosis benigna) probablemente podría considerarse en el desarrollo de la proteinuria. La observación de microalbuminuria en pacientes finlandeses más viejos (edad 65 a 74) es frecuente y compatible con esta hipótesis<sup>38</sup>.

Los estudios en indios de Pima también plantean preguntas sobre el curso renal más benigno que normalmente había sido nombrado en diabetes tipo 2. En un período de cuatro años del padecimiento de la diabetes, de 34 pacientes con proteinuria se encontró una pérdida disminuida de la filtración glomerular de 0.93 mL/min por mes, una proporción similar a eso fue



observado en pacientes con tipo 1 diabetes<sup>36</sup>.

La microproteinuria involucra a la pared de los capilares glomerulares y sus límites de filtración de macromoléculas aniónicas como albúmina de acuerdo a su tamaño y las propiedades cargo-selectivas. Los Estudios en asuntos del diabético con microalbuminuria demuestran ambos un aumento en el número de poros grandes (limitando tamaño-selectividad) y disminuyó para el sulfato del heparán (el componente mayor de la barrera selectiva de carga)<sup>39,40</sup>. Estos defectos se ponen más prominente con la progresión a la proteinuria.<sup>41</sup>

En la enfermedad cardiovascular - varios estudios han sugerido que, la microalbuminuria también es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular temprana en los dos tipos de diabéticos. En la diabetes tipo 2 además de su relación con la enfermedad renal y la hipertensión. En un estudio de 141 pacientes con diabetes tipo 2 y sin proteinuria se siguieron por un período de 3 a 4<sup>42</sup>. La proporción de mortalidad era 28 por ciento en aquéllos con microalbuminuria contra cuatro por ciento en aquéllos con excreción de la albúmina normal. Este aumento en riesgo era independiente de otros factores de riesgo cardiovasculares. Se ha descrito un aumento similar en riesgo de mortalidad en pacientes no diabéticos con hipertensión permanente<sup>43</sup>.

Los factores responsable para el trastorno del endotelio en la diabetes se entiende incompletamente. Un factor importante es la hiperglicemia que causa alteraciones en matriz extracelular, como densidad disminuida de proteoglicanos de sulfato de heparan. Esta anomalía puede llevar a la permeabilidad microvascular aumentada y puede producir microalbuminuria glomerular y quizás puede aumentar la deposición de lipoproteínas en vasos periféricos<sup>42</sup>.

La principal función de los riñones es la depuración de la sangre mediante la formación de la orina.

Las unidades funcionales del riñón son las nefronas, unos sistemas compuestos por vasos sanguíneos, capilares glomerulares y túbulos, donde se desarrollan tres procesos básicos para la formación de la orina:

1. La filtración de la sangre que llega a los capilares glomerulares.
2. La reabsorción tubular de sustancias que no deben ser eliminadas.
3. La secreción tubular de sustancias que pueden sufrir también los dos procesos anteriores.

Del equilibrio de estos procesos dependerá la correcta formación de orina que presente una composición, densidad, pH y volumen adecuados.

En el laboratorio, la función renal se estudia mediante determinaciones realizadas en muestras de sangre y de orina recogida durante 24 horas, junto con la observación al microscopio del sedimento urinario<sup>44,45</sup>.

### ***Toma de muestra***

- Las muestras de sangre deben ser tomadas en ayunas para evitar las interferencias debidas a la ingesta de alimentos.
- La correcta toma de muestra de orina de 24 horas debe realizarse desechando la primera micción de las 8:00 horas, recogiendo todas las micciones durante las 24 horas siguientes en un recipiente adecuado, hasta la micción de las 8:00 horas del día siguiente incluida.

### **Pruebas de función renal**

#### ***Creatinina:***

La creatinina es un sustancia de origen muscular constituida por tres aminoácidos. La cantidad de creatinina que aparece en la sangre de un individuo depende de su masa muscular, por tanto, esta concentración será constante para cada individuo si no varía su masa muscular (valores de referencia: según el método de Jaffe; adultos, plasma o suero: 0.8 – 1.4 mg/dL; orina: 0.9 – 1.5 gr/24 horas).

El método de Jaffe basado en la formación del tautómero rojo del picrato de creatinina fue introducido en 1886 y después de 100 años continúa siendo el método más comúnmente usado. Como el picrato alcalino reacciona con proteínas, la reacción ha sido llevada a cabo por años en filtrados libres de proteínas, los cuales también eliminan las interferencias producidas por otros componentes presentes en el suero y orina. No obstante, la creatinina puede determinarse sin la preparación de un filtrado libre de proteína porque las sustancias interferentes reaccionan inmediatamente con el picrato alcalino, mientras que la creatinina desarrolla el color a través de varios minutos (principio del Método Cinético) y además porque las sustancias del complejo Creatinina-Picrato es destruido en medio ácido (Principios del Método Manual)<sup>45</sup>.

#### MÉTODO DIRECTO



La creatinina sufre filtración glomerular pero no se reabsorbe y su secreción tubular es mínima. Según esto, el aumento de creatinina en sangre indicaría un gran recambio muscular bien patológico, porque el músculo se está rompiendo, o bien fisiológico, si el individuo presenta una gran masa muscular, como en el caso de deportistas.

Por otro lado, el aumento de creatinina en sangre puede ser debido a una mala filtración glomerular. Esto se valora con la determinación de creatinina en orina de 24 horas, estableciendo la relación existente entre ésta y la concentración de creatinina en sangre. Este parámetro se denomina *Aclaramiento de creatinina*. Sus unidades son ml/min. Y valora la filtración glomerular. El valor normal del aclaramiento de creatinina está comprendido entre 80 – 140 ml/min. Su disminución indica que el glomérulo está filtrando menos de lo debido mientras que su elevación indicaría una filtración anormalmente elevada<sup>45</sup>.

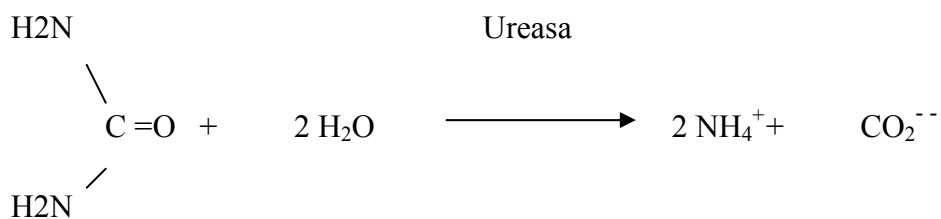
### ***Urea:***

Este metabolito es la forma no tóxica del amoníaco que se genera en el organismo a partir de la degradación de proteínas, que provienen tanto de la dieta como del recambio fisiológico. Este metabolito representa el 85% del Nitrógeno urinario, por lo que no resulta sorprendente el papel fundamental que juega el riñón en la regulación sistémica de los niveles de urea.

Debido a su pequeño tamaño, presenta una reabsorción y secreción variable en el túbulo renal acompañando al agua. Los valores normalmente observados en sangre para un individuo en ayunas son 20 – 45 mg/dL según el método enzimático de la ureasa<sup>45</sup>.

La retención de urea en sangre refleja el mal funcionamiento renal globalmente, aunque se ve afectado por la dieta rica en proteínas, por el funcionamiento hepático y por estados catabólicos. Además, en el túbulo, la urea acompaña al agua, de modo que, si la diuresis esta elevada, la excreción de agua es mayor por tanto se eliminará urea. Por el contrario, si el sujeto presenta una diuresis baja (deshidratación, hemorragia, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, etc.) aumentará la reabsorción, y por tanto la concentración de urea en sangre<sup>45</sup>.

El método de la Ureasa se basa en que la Ureasa descompone específicamente a la urea produciendo dióxido de carbono y amoníaco; éste reacciona con fenol e hipoclorito en medio alcalino produciendo azul de indofenol que se determina colorimétricamente al hacer la lectura en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm.



### ***Proteínas en orina:***

Normalmente no aparecen en orina salvo en determinadas circunstancias como en el embarazo, tras hacer deporte, después de haber estado mucho tiempo de pie, etc. No obstante, hay causas patológicas que se manifiestan con proteínuria (proteínas en orina).

El estudio de laboratorio de la proteínuria comienza con la determinación de proteínas totales en orina.

Un sinnúmero de métodos han sido desarrollados para la medición de proteínas en orina. Estos incluyen métodos fotométricos y electroforéticos.

La escogencia de un método manual para la cuantificación de proteínas totales en orina no es un método fácil. Sin embargo como método de mayor sensibilidad para las proteínas totales en orina, se utilizó el Reactivo de Exton usando un sobrenadante de la orina tratado con ácido sulfosalicílico y sulfato de sodio cristalizado, además una solución madre de albúmina y agua destilada para . para blanquear y leer la absorbancia a 420 nm<sup>45</sup>.

Preferiblemente se usa para la determinación orina de 24 horas para el análisis y se prefiere que esta orina recolectada se encuentre en un embace limpio y a una temperatura de 4<sup>0</sup>C . no es recomendable el uso de preservativos ácidos u otros porque pueden alterar la muestra.

Los valores de proteínas en orina se expresan generalmente como mg/24 horas. Los rangos<sup>45</sup> de referencia se encuentran clasificados de la siguiente manera:

Menor de 150 rango normal.

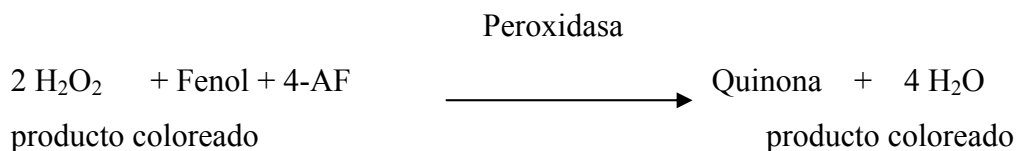
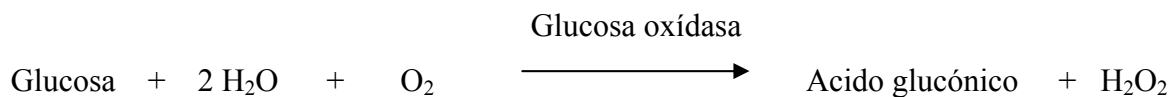
150 a 500 rango de microproteínuria

mayor de 500 rango de macroproteínuria

## **DETERMINACION DE GLUCOSA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA**

### **Glucosa**

La enzima glucosa oxidasa cataliza la oxidación de glucosa a ácido gluconico y peroxido de hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).



La glucosa oxidasa es altamente especifica para la β-D-glucosa 36 % y 64 % de la glucosa en solución están en la forma α y β respectivamente. La reacción completa de la glucosa requiere de una mutarrotación de la forma α a la forma β. Algunas preparaciones comerciales de glucosa oxidasa contienen alguna enzima como la mutarrotasa que acelera esta reacción. De otra manera con una incubación en tiempo prolongado conlleva a una conversión espontanea.

El segundo paso comprende a la peroxidasa que es mucho menos especifica que el de la reacción de la oxidasa de la glucosa. Tales sustancias como el ácido urico, ácido ascorbico, hemoglobina, bilirrubina, tetraciclina y glutatión, inhiben la reacción (presumiblemente por competencia con los cromogenos por el peroxido de hidrogeno), produciendo valores bajos, la incorporación de la ferrocianida potasica disminuye significativamente la interferencia por la bilirrubina.

La mayoría de las sustancias que interfieren pueden ser eliminadas por el uso de un filtrado de Somogy. Los ácidos filtrados no pueden ser usados porque los peroxidos los cuales causan un resultado elevado pueden ser liberados.

En algunos métodos la mezcla final es acidificada levemente para detener la reacción, y la intensidad del cromoforo amarillo es medida a 400 nm. En una solución ácida más fuerte el color cambia a rosado con una absorbancia máxima de 540 nm y ambas mejoran la sensibilidad y estabilidad<sup>45</sup>.

### ***Hemoglobina Glicosilada***

Las proteínas que están en contacto con concentraciones elevadas de glucosa durante un tiempo prolongado se glicosilan. Todas las proteínas sanguíneas sufren en mayor o menor grado, el proceso de glicosilación. Circunstancia que se incrementa en el diabético. Entre estas proteínas están la hemoglobina (Hb), por ser la proteína más abundante y de vida media más larga, es la más utilizada para el estudio de la glicosilación.

Rahbar en un estudio poblacional sobre hemoglobinopatías hecho en Teherán, demostró una mejor separación de HbA<sub>1</sub> en electroforesis en gel de agar, en tampón de citrato ácido a pH 6,0. El autor por tal motivo reportó su hallazgo reiteradamente encontrado en sus pacientes diabéticos como componente hemolobinico del diabético.

La Hb de los adultos está constituida por varias fracciones principalmente por Hb A (97% del total), Hb A<sub>2</sub> (2.5%) y Hb F (0.5%). El análisis cromatográfico de la Hb A permite identificar algunas Hb minoritarias como la Hb A<sub>1a</sub>, Hb A<sub>1b</sub> y Hb A<sub>1c</sub>, a las que se llama colectivamente como Hb A<sub>1</sub>, o Hb glicosiladas o bien Hb rápidas (porque migran más rápidamente que la HbA en un campo eléctrico). Por lo tanto la Hb o Hb A<sub>1</sub> tiene tres variantes: la Hb A<sub>1c</sub>, que es la principal fracción constituyendo aproximadamente el 80% de la Hb A<sub>1</sub> siendo la mejor definida.

Existen en la actualidad diversos métodos para determinar la Hemoglobina Glicosilada. Entre estos métodos tenemos a la cromatografía de intercambio Iónico: en este procedimiento, se separan las Hb glicosiladas (HbA<sub>1</sub>) mediante cromatografía de intercambio iónico. Para ello se utilizan columnas cortas llenas de una resina que en este caso es de carboximetil celulosa con carga. Se aplica el hemolizado a la columna. Las hemoglobinas son retenidas en la microcolumna de intercambio iónico<sup>45</sup>.

Como las especies de hemoglobina glicosilada (Hb A<sub>1</sub>), principalmente Hb A<sub>1a</sub>, Hb A<sub>1b</sub>, Hb A<sub>1c</sub>, tienen carga menos positiva a pH neutro que la hemoglobina A y se enlazan con menos fuerza a la resina con cargas negativas, estas eluyen primero. En esta parte del procedimiento se utiliza un

buffer de lavado por lo cual se le llama fracción de lavado a dicha fracción.

Las otras hemoglobinas (Hb A, Hb A<sub>2</sub> y Hb F ) quedan retenidas en la columna, empleándose un tampón de elución para recolectarlas.

Existen una gran cantidad de Kits comerciales con columnas desechables llenas que se basan en este principio.

Los valores de Hb A<sub>1</sub>, se expresan generalmente como porcentaje de Hb total en sangre. Los rangos de referencia varían según el tipo de procedimiento que se emplee, según las subfracciones que se midan ( Hb A<sub>1</sub> o Hb<sub>1c</sub> ) y dependen además de que la reacción lábil se incluya o no en el análisis<sup>45</sup>.

Según SIGMA, la Hb A<sub>1</sub> tiene un valor de  $\pm 7\%$ .



## JUSTIFICACION

La diabetes Mellitus es un problema de salud pública grave, creciente, costoso y es causa importante de consulta y egreso hospitalario, sin dejar de lado las muertes que ocasiona debido a las complicaciones a las que conlleva como la *Nefropatía Diabetica*.

No se han realizado a nivel nacional estudios bioquímicos a pacientes diabéticos dispensarizados, para determinar dentro de esta población quienes tienen mayor tendencia a la *nefropatía* y colaborar con información oportuna que facilite un mejor control y calidad de vida a estos pacientes.

*Debido a la elevada morbi-mortalidad que conocemos provoca la nefropatía diabética y a la necesidad de detectarla en sus estadios más precoces nos hemos motivado a realizar esta investigación con el propósito de hacer un diagnóstico rápido y sencillo del daño renal.*

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de nefropatía diabética tomando a la proteinuria como un indicador de diagnóstico precoz en pacientes diabéticos dispensarizados de los centros de salud de Sutiaba y Perla María Norori del Municipio de León.

# OBJETIVOS

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Evaluar el grado de alteración de la función renal en los pacientes diabéticos dispensarizados de los Centros. de Salud de Sutiaba y Perla María Norori de Mayo a Agosto del 2002.

### **ESPECIFICOS**

- Describir algunas características demográficas de la población de estudio.
- Evaluar el daño renal a partir de la determinación de la proteinuria.
- Relacionar la proteinuria con las siguientes variables:
  1. Sexo
  2. Edad
  3. Tiempo de evolución de la enfermedad
  4. Hipertensión arterial asociada
  5. Control metabólico de la enfermedad
  6. Obesidad
  7. Creatinina sérica, creatinina en orina, urea sérica y DCE.

# DISEÑO METODOLÓGICO

## DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio:	Descriptivo serie de casos.
Area de estudio:	Pobladores del área urbana del Municipio de León
Universo:	Pacientes diabéticos dispensarizados del Municipio de León
Muestra:	Pacientes diabéticos dispensarizados de los Centros de Salud de Sutiaba y Perla María Norori.

El departamento de León es la segunda ciudad en importancia del país con una población aproximada de 200.000 habitantes. Cuenta con veintiséis unidades de servicio de salud y un hospital escuela de referencia departamental y otro de referencia nacional <sup>47</sup>.

Para la presente investigación se visitaron a los Directores de los centros de salud que participaron en el estudio y a los médicos encargados del programa de dispensarizados de quienes se obtuvo su colaboración para tener acceso a los pacientes y al expediente clínico. Se incluyó en el estudio a 91 pacientes diabéticos mayores de 15 años que asisten a los servicios de salud de Sutiaba y Perla María Norori quienes dieron su autorización por escrito para participar en este proyecto.

Todo el procedimiento del estudio se desarrolló en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAN-León.

La información recolectada por el responsable del estudio se hizo a través de una fuente primaria y también a través secundaria. Esta información obtenida a través de una entrevista, se reflejó en una ficha o formulario, el cual fue previamente explicado a los pacientes involucrados en el estudio además fue sometido a una prueba piloto con el fin de mejorar su validez y confiabilidad.

A cada uno de los participantes en el estudio se les explicó los fines del mismo y se les solicitó su autorización por escrito para su participación. Una vez dado el consentimiento se procedió a lo siguiente:

1. A cada uno se le llenó su ficha.
2. Se tomaron las medidas antropométricas.
3. Se recibió la muestra de orina de 24 horas previamente rotulada y codificada.
4. Se recibió la muestra de orina fresca recolectada en el momento.
5. Se tomó la muestra de sangre en ayuna 3-5 ml. por punción venosa antecubital (vena cefálica o basilíca), en un tubo previamente rotulado con su nombre y código. Para tal efecto se utilizó una jeringa y un tubo de ensayo sin anticoagulante.
6. Se procede a las determinaciones de los parámetros bioquímicos como son: proteína en orina de 24 horas, creatinina en orina de 24 horas, creatinina en suero, glucosa en ayuna, urea en suero, hemoglobina glicosilada, pH en orina fresca, densidad.
7. Cálculo de las determinaciones.
8. Entrega de hoja de resultados a todos los pacientes involucrados en el estudio.

### **Recolección de las Muestras:**

#### **Sangre en ayuna:**

A cada participante en condiciones de ayuna se le extrajeron 5 ml de sangre con una jeringa estéril de 5 ml. Dicho procedimiento se realizó en el laboratorio de Bioquímica del CAMPUS MEDICUS.

La muestra de sangre se procesó inmediatamente después de la extracción, para ello se centrifugó obteniéndose el suero en el sobrenadante con el cual se procedió a la determinación de las muestras.

#### **Orina:**

Cada participante en el estudio recolectó su orina de 24 horas sin incluir la de la primera micción, en un recipiente completamente limpio y seco tratando de mantenerlo a una temperatura menor de 10 grados C.

### **RECURSOS:**

#### Equipo a utilizado en la toma de muestra:

- Jeringas.
- Torniquete de hule 2M.
- Algodón.
- Alcohol.
- Adhesivo plástico redondo.
- Guantes
- Vasos de gerber

#### Equipo a utilizado en el trabajo de laboratorio:

5 tubos de ensayo para cada muestra

1 Micropipeta de 50-200  $\mu$ L; 1 Micropipeta de 200-1000 $\mu$ L; 1 Micropipeta de 1-5 ml

Puntas para las tres Micropipetas.

Cubetas para leer en el espectrofotómetro BECKMAN DU-530, dos por cada muestra.

1 Gradilla para tubos de ensayo.

1 Gradila para las cubetas espectrofotométricas.

1 Beajer grande, 2 pequeños

Espectrofotómetro BEACKMAN DU 530

Guantes.

Horno ,baño maria

Termómetro.

Reactivos utilizados en el desarrollo de este trabajo de investigación:

Kit. CHEMROY para la determinación de **creatinina**

1. Reactivo de Acido Pírico: Una solución tamponada de ácido picríco 28.2 mmol/L.
2. Reactivo Alcalino: Una solución diluida de hidróxido de sodio.
3. Reactivo Acido: Una solución concentrada de ácido acético.
4. Standard de Creatinina, 3.0 mg/dL: Una solución de creatinina con preservadores y estabilizantes.

Kit Wiener lab. para la determinación de **urea**

1. Ureasa: solución estabilizada y tamponada de Ureasa(E.C. 3.5.1.5) de alta potencia
2. Reactivo 1: Reactivo desecado conteniendo fenol, nitroferricianuro de sodio y etilén-bis-ditiocarbamato manganoso.
3. Reactivo 2: reactivo concentrado de hipoclorito de sodio y p-toluén sulfoncloramida en hidróxido de sodio.
4. Standar: solución de urea 0,60 g/l.

Reactivo de EXTON para la determinación de **proteínas** en orina

1. Solución de ácido sulfosalícilico, sulfato de sodio cristalizado y agua destilada.
2. Solución madre de albúmina
3. Solución testigo

Reactivo SIGMA para la determinación de **hemoglobina glicosilada**:

1. Reactivo hemolizante (Surfactante, 0.1 % , Azida sódica 1 g/l como preservativo)
2. Tampón de lavado ( Tampón fosfato 15 mM; pH 7.0; Azida sódica 1g/l como preservativo)
3. Tampón de elución (Cloruro sódico 1M, Azida sódica 1g/l como preservativo).
4. Columna cromatográfica plástica desechable con resina de intercambio iónico en suspensión buferada (carboximetil-celulosa; Azida sódica es el preservativo).



Reactivo de Trinder para la determinación de **glucosa**

1. Solución Buffer: TRIS Buffer pH 7.4 92 mmol/L
2. Enzimas: Glucosa Oxidasa 15000 U/L  
Peroxidasa 1000 U/L  
4-Aminofenazona 2.6 mmol/L
3. Estandar Solución de glucosa 100 mg/L

## **PROCEDIMIENTO EN LA DETERMINACIÓN DE:**

### **I. CREATININA**

#### **MÉTODO DIRECTO DE JAFFE**

Suero ,orina de 24 horas.

#### **DETERMINACIÓN:**

1. Preparar el Reactivo Picrato de Trabajo mezclando volúmenes iguales de Reactivo de Acido Pítrico y Alcalino. **NO REFRIGERAR**
2. Añadir 2 ml del Reactivo Picrato de Trabajo al Blanco, Desconocido y Standard
3. Colocar el calorímetro a 510 nm
4. Agregar 200 µl del desconocido (suero, orina) , estándar o agua a la cubeta correspondiente. Mezclar los tubos y dejarlos en reposo durante 10 minutos a 37 °C o por 20 minutos a temperatura ambiente.
5. Llevar el espectrofotometro a cero con la cubeta del blanco y leer los tubos desconocidos y standard. Estas son las lecturas A<sub>1</sub>.
6. Añadir 50 µl del Reactivo Acido a las cubetas del desconocido y blanco. Nada es agregado a la cubeta del standard. Mezclar las cubetas y esperar 10 minutos para leer el desconocido contra el blanco a 510 nm . Estas son las lecturas A<sub>2</sub>.

### **CALCULO DE LOS RESULTADOS**

$$[\text{Creatinina en SUERO mg / dl}] = \frac{(A_1 - A_2)}{A_1 \text{ Standard}} \times [\text{Stand}]$$

$$\text{Creatinina en ORINA mg / dl} = \text{IGUAL} \times \text{Vol. de dilución}$$

Para la determinación de creatinina en orina se requiere de muestras de orina diluidas con agua destilada. .

### **Calculo de la Dilución:**

Volumen total de la muestra en ml  
ml / min.= \_\_\_\_\_  
Tiempo de recolección en minutos.

Volumen de 1400 ;        **dilución 1:20**    ( 10 µl ORINA + 190 µl DE H2O)

Volumen menor de 1400; **dilución 1:50**    ( 10 µl ORINA + 490 µl DE H2O)

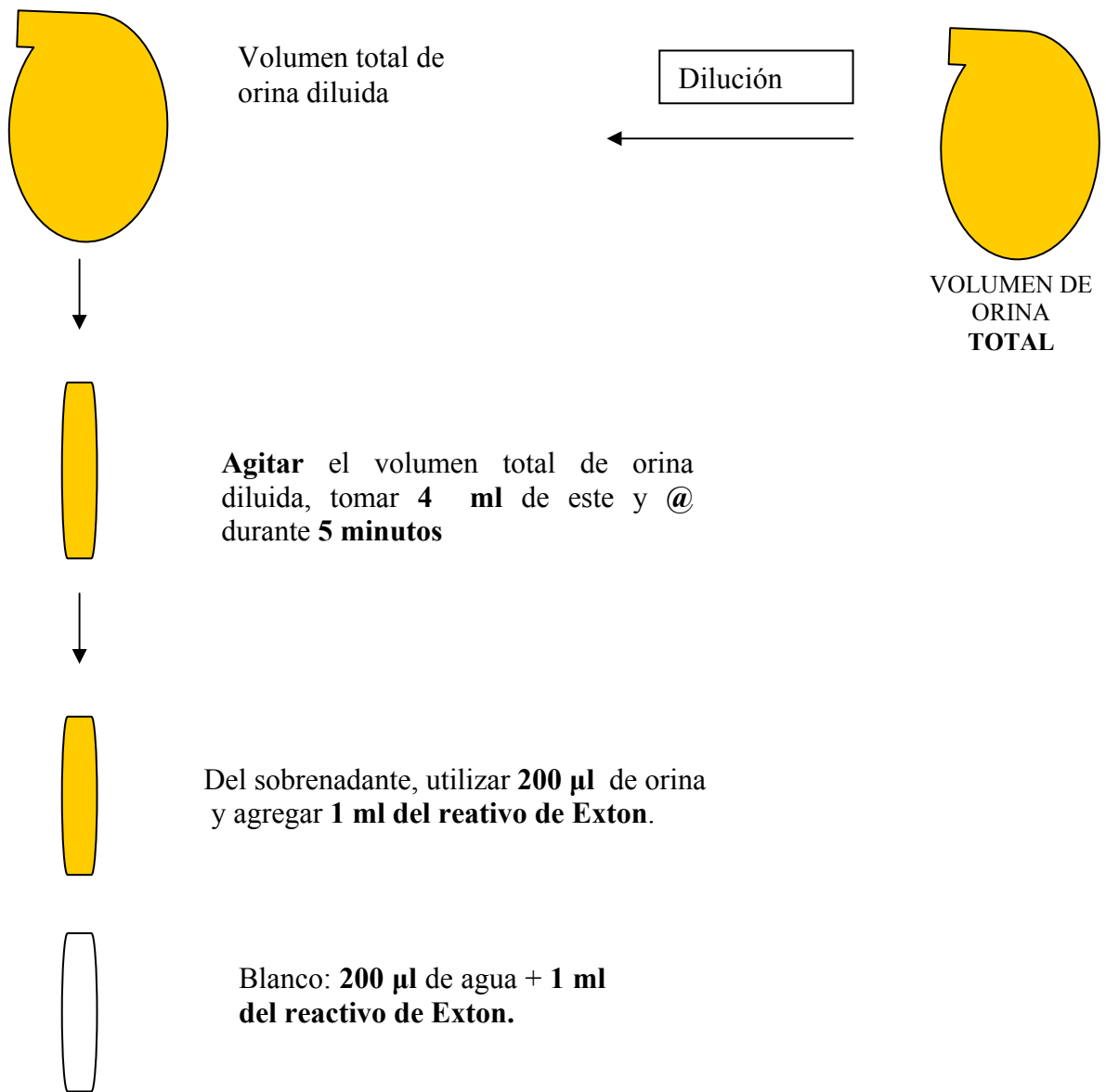
Volumen mayor de 1400; **dilución 1:5**     ( 10 µl ORINA + 40 µl DE H2O)

## **II.     PROTEINAS en orina,-**

### **REACTIVO DE EXTON**

1. Acido Sulfosalicilico 50 gr.
2. Sulfato de Sodio cristalizado 10 gr
3. Agua destilada, aforar hasta 1000 ml
4. Solución madre de albúmina al 30% en agua destilada.
5. Solución Testigo

0.1 ml de la solución 2 se lleva a 100 ml con agua destilada en un matraz aforado.



Dejar reposar durante 5 minutos

Leer a **420 nm**.

**Cálculo de los resultados:**

**Concentración de proteína = Abs x 0.064 x vol. Total de orina.**  
**(en orina de 24 horas)**

### III. Urea

#### REACTIVO DE Wiener lab

1. Ureasa: lista para usar.
2. Reactivo 1: disolver el contenido del frasco con agua destilada de acuerdo con las indicaciones del rótulo. Mezclar por inversión hasta disolución completa. Colocar la fecha de preparación.
3. Reactivo 2. Diluir el contenido del frasco con agua destilada de acuerdo con las indicaciones del rótulo y mezclar por inversión. Colocar la fecha de preparación.
4. Standar: listo para usar.

#### PROCEDIMIENTO.

	BLANCO	ESTANDAR	DESCONOCIDO
STANDAR		20 µl	
SUERO			20 µl
UREASA	1 gota	1 gota	1 gota

Mezclar por agitación suave e incubar 5 minutos a 37<sup>0</sup>C

Agregar:

REACTIVO 1	1 ml	1 ml	1 ml
REACTIVO 2	1 ml	1 ml	1 ml

Mezclar por agitación suave e incubar 5 minutos a 37<sup>0</sup>C

Agregar:

AGUA DESTILADA	10 ml	10 ml	10 ml
----------------	-------	-------	-------

Mezclar por inversión y retirar del baño. Después de 10 minutos leer en el espectrofotómetro a 540 nm, llevando a cero con el Blanco

Cálculo de los resultados:

Suero o plasma:

UREA g/l = D x factor

0.60 g/l

factor = -----

S

#### IV. GLUCOSA

Para el desarrollo de esta determinación se requiere disolver las enzimas del R. 2 en el contenido de R1. Esta solución monoreactiva es estable 1 mes a 2-8 grados Centígrados ó 7 días a temperatura ambiente, al abrigo de la luz.

Técnica:

Longitud de onda            505 nm  
Temperatura                 30/37 grados centígrados  
Cubeta                        1 cm. Paso de luz

	Blanco	Estandar	Muestra
Estandar	-	20 microlitros	-
Muestra	-	-	20 microlitros
Reactivo	2.0 mL	2.0 mL	2.0 mL
Mezclar e incubar 10 minutos a 37 grados C. o 30 min. a temperatura ambiente. Coloración estable por 30 min. a temperatura ambiente.			

Cálculo

D. Op. Muestra

Mg/dL Glucosa =  $\frac{\text{D. Op. Muestra}}{\text{D. Op. Estandar}} \times \text{conc. Estandar}$

D. Op. Estandar

Mg/dL x 0.0555 = mmol/ L

Concentración del estandar: 100 mg/dL

Valores normales

55 – 110 mg/dL.

## V. HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Para el desarrollo de esta determinación se requiere de preparar previamente la muestra:

1. La sangre recolectada se mezcla por inversión en tubos vacutáiner que contienen oxalato de potasio como anticoagulante para garantizar homogeneidad de la muestra.
2. En un tubo de ensayo se pipetea 200  $\mu$ l del reactivo hemolizante y se añaden 50 $\mu$ l de la sangre dtotal( muestra tratada con anticoagulante). Se asegura que no quede sangre en la punta de la pipeta. Por ello se enjuaga 3 veces.
3. Se agita y se deja reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos, agitando ocasionalmente.

Preparación de la columna:

1. Las columnas y los tampones deber ser atemperados previa utilización.
2. Colocar un tubo de ensayo limpio en la parte inferior de la columna
3. Quitar el tapón superior de la columna y después el tapón inferior, es importante mantener este orden para no interferir en el flujo del liquido.
4. Cuando la columna empiece a drenar, con la punta de la micropipeta se empuja el disco hasta que haga contacto con la resina pero sin comprimir el lecho de la columna. La columna drenará el líquido hasta el borde del disco. Luego se detendrá automáticamente.

Separación y lectura de Hb A<sub>1</sub> (Hb glicosilada)

1. Pipetear 50  $\mu$ l del hemolizado y depositarlo directamente en el disco, colocando la punta de la pipeta en la pared de la columna, vaciando lentamente y en circulo. La columna drenará hasta que la sangre sea completamente absorbida.
2. Añadir 200  $\mu$ l del tampón de lavado para arrastrar los posibles restos del hemolizado y dejar que penetren en la columna. Todo este eluido se descarta.
3. Colocar un tubo limpio debajo de la columna y agregar 4 ml. del tampón de lavado, y recoger el volumen eluído. Este proceso dura mas o menos unos 40 minutos.
4. Agitar bien y leer la absorbancia de esta fracción de Hb A<sub>1</sub> a 415 nm usando agua destilada como blanco.

### Separación y lectura de Hb no glicosilada (Hb A)

1. Colocar un tubo limpio debajo de la columna y agregar 4 ml del tampón de elución y recoger el volumen eluido, el cuál corresponde a la fracción de hemoglobina no glicosilada.
2. Diluir esta fracción de elución (ml) con 16 ml de agua destilada (1:5) a T de reacción; o sea 1 ml de la fracción de elución diluido con 4 ml de agua destilada.
3. Agitar bien, y leer la absorbancia de esta fracción de Hb A (no glicosilada ) a 415 nm usando agua destilada como blanco.



### **PLAN DE ANALISIS:**

Los resultados obtenidos en los análisis de las muestras se han procesados con el programa de computación SPSS versión 10 y Microsoft Excel versión 7. Se hicieron cruces de variables para la búsqueda de asociaciones entre estas. A las variables se les ha hecho cálculos de proporción y los resultados se expresan en tablas y gráficos.

### **ASPECTOS ETICOS:**

La información obtenida de los participantes a través de la encuesta y producto de las pruebas de laboratorio, fue de forma voluntaria y los resultados son estrictamente confidenciales y se asegura que esta investigación se realizará tomando en cuenta los principios de la Declaración de HELSINKI. Para lograr este propósito se visitaron a los Directores de los Centros de Salud que participaron en el estudio, a los Médicos encargados del programa de dispensarizados y a los pacientes diabéticos involucrados en el estudio se les pidió su autorización verbal y escrita de tener acceso al expediente clínico. Para ello se citó previamente en el Centro de Salud a las personas involucradas, se les impartió una charla sobre el tema, la importancia del estudio, aspectos generales del cuidado en la recolección de la muestra de orina de 24 horas , fecha y hora a la que asistieron al lugar donde se les tomó la muestra de sangre en ayuna.

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_ en calidad de paciente y en mi carácter de mayor de edad, autorizo personalmente al investigador del estudio de NEFROPATIA DIABETICA, a utilizar mi muestra de sangre en su trabajo de investigación para que se le realicen las distintas determinaciones que se nos han ofertado gratuitamente; dichas muestras serán obtenidas por el investigador en mi visita al Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAN- León.

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

## **CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE LOS DATOS**

De igual manera, Nosotros, Profesores de la Sección de Bioquímica del Dpto. de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Medicina de la UNAN-León, e investigadores en nuestra área de trabajo, nos comprometemos a realizar gratuitamente todas las determinaciones necesarias para este estudio. Con el fin de que sean utilizados en la valoración clínica del mismo.

El contenido de esta ficha, así como los datos que ella contiene serán estrictamente confidenciales para el grupo de investigadores. No apareciendo su nombre y datos personales ni en los informes preliminares ni en el informe final.

---

Nombre del Investigador,

---

Nombre del Tutor

---

Nombre del Asesor

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
SECCION DE BIOQUIMICA  
UNAN-LEON**

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES DIABETICOS**

**I. DATOS GENERALES**

NOMBRE Y APELLIDOS \_\_\_\_\_

CENTRO DE SALUD \_\_\_\_\_ N°. DE EXPEDIENTE \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO: F(1) \_\_\_\_\_ M(2) \_\_\_\_\_

PESO \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_ PERIMETRO ABDOMINAL. \_\_\_\_\_

:ESCOLARIDAD:

Analfabeta (1) \_\_\_\_\_

Alfabeta (2) \_\_\_\_\_

Primaria (3) \_\_\_\_\_

Secundaria (4) \_\_\_\_\_

**CLASIFICACION DEL PACIENTE:**

TIPO DE DIABETES: TIPO 1 \_\_\_\_\_ TIPO 2 \_\_\_\_\_

TIEMPO DE CURSAR CON DIABETES \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES \_\_\_\_\_

CONTROL METABOLICO: DIETA \_\_\_\_\_ FARMACO \_\_\_\_\_

**PADECE DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL:** SI \_\_\_ NO \_\_\_

**CONCEPTUALIZACION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES:**

<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>PROCEDI- MIENTO</b>
Escolaridad	Nivel de educación alcanzado por el paciente.	Entrevista
Sexo	Característica orgánica propia que establece la diferencia física constitutiva de la especie humana.	Entrevista
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de la toma de muestra	Entrevista
Peso	Es la medición de la masa corporal total expresada en libras	Balanza
Talla	Medida de la estatura del cuerpo expresada en centímetros.	Tallímetro
Tipo de diabetes	Diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2	Entrevista, expediente
Tiempo de evolución de la diabetes	Sucesión de años de la diabetes desde el momento de su diagnóstico.	Entrevista, expediente
Control metabólico	Uso o no de fármacos para el control metabólico de la diabetes	Entrevista, expediente
Índice de Quetelet	Relación numérica entre el peso y la talla	Balanza, tallímetro

VARIABLE	CONCEPTO	PROCEDIMIENTO	VALORES
Proteinuria	Nivel de proteína en orina en mg/24 horas	Toma de muestra de orina de 24 horas y determinación de la misma	Normal < 150 mg/24h Microproteinuria 150-500 mg/24h Macroproteinuria >500 mg/24h
Creatinuria	Nivel de creatinina en orina en gr/24 horas	Toma de muestra de orina de 24 horas y determinación de la misma	Deficit < 0.9 gr/24h. Normal . 0.9-1.5 gr/24h. Anormal > 1.5gr/24h
Creatinemia	Nivel de creatinina en plasma	Toma de muestra de sangre en ayunas y determinación de la misma	Normal <1.4 mg/dl Anormal >1.4 mg/dl
Aclaramiento de creatinina	Relación existente entre la creatinuria y la creatinemia	Toma de muestra de orina, tomando en consideración el volumen de orina excretado en 24 horas	Normal 80-140ml/min Disminuido < 80 ml/min Aumentado > 140 ml/min
Uremia	Nivel de urea en plasma	Toma de muestra de sangre en ayunas y determinación de la misma	Normal 21-45 mg/dl Anormal > 45 mg/dl
Glicemia	Nivel de glucosa en sangre	Toma de muestra de sangre en ayunas y determinación de la misma	Normal 55 –110 mg/dl Alterada .....111-126 mg/dl Hiperglicemia > 126 mg/dl
Hemoglobina glicosilada	Nivel de glicosilación de la hemoglobina en sangre	Toma de muestra de sangre en ayunas y determinación de la misma	Normal < 7% Límite 7 - 8% Elevada > 8.%
Perímetro abdominal	Indica el riesgo alto de hiperinsulinemia, HTA y diabetes Tipo 2	Centímetro	♀                      ♂ normal < 80              < 93 riesgo 81-88 ..... 94-102 riesgo alto > 89 ..... > 103

# DISCUSION DE LOS RESULTADOS

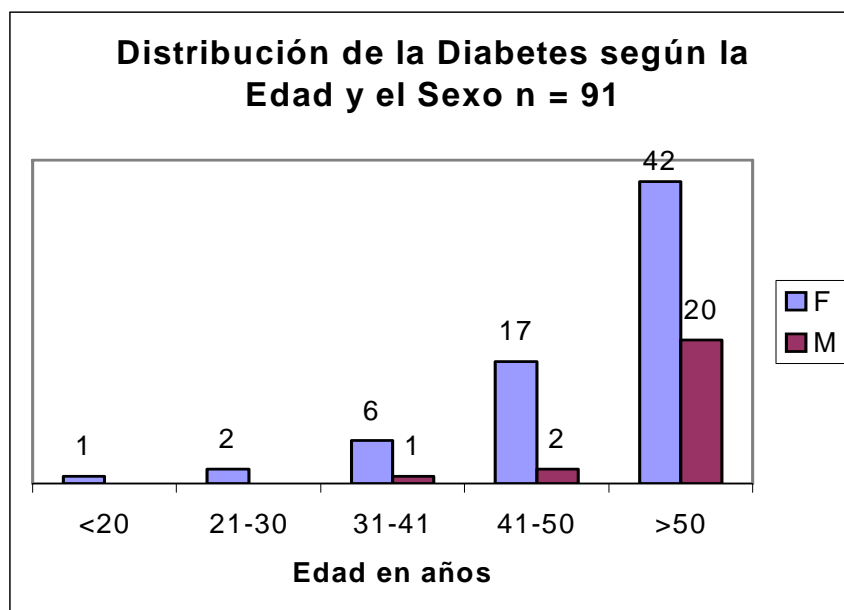
La nefropatía diabética puede aparecer tanto en el Tipo 1 como en el Tipo 2. La epidemiología se conoce mejor en el Tipo 1 porque generalmente se puede precisar el comienzo clínico, pero no hay diferencias sustanciales entre ambos tipos en cuanto a hemodinámica, morfología renal y pogresión de la nefropatía establecida<sup>10</sup>.

Actualmente se presta especial atención al desarrolló del riñón diabético a punto de partida de la eliminación de pequeñas concentraciones de albúmina a lo cual se le ha llamado microalbuminuria la cual puede estar presente en los pacientes diabéticos no controlados hasta 3 años antes de detectarse la albuminuria mayor. Se dice que si logramos detectar la microalbuminuria el riñón no sufrirá daño alguno y la sobrevida del diabético será mayor con una calidad de vida mejor<sup>50,51</sup>.

En la tabla 1, donde relacionamos edad y sexo observamos que el número de diabéticos era mayor en el grupo etareo con más de 50 años donde se encontraron 62 pacientes (68.1%). Esto es lógico puesto que a mayores edades de la vida es cuando aparece un mayor número de casos de diabéticos tipo 2 especialmente a partir de los 50 años<sup>50,52</sup>.

El análisis descriptivo mostró una distribución por sexo de 68 (74.4%) de mujeres y 23 (25.3 %) de varones. Ver tabla 1 y gráfico 1.

**Gráfico 1**



En relación al nivel de escolaridad, el grupo que predominó fue el nivel de primaria no completado 36 (39.6%) y el grupo de alfabetizados con 30 (33.0%). Un pobre nivel de escolaridad es una desventaja para los pacientes porque esto les limita a profundizar más acerca de su enfermedad.; un paciente bien documentado podría contribuir a evitar las complicaciones de la diabetes y esto le permitiría mejorar su calidad de vida.

88 casos (96.7%) fueron clasificados con diabetes Tipo 2 y 3 (3.3%) Tipo 1. En los pacientes diabéticos Tipo 2 se encontró un perímetro abdominal de alto riesgo en 84 de los casos (92.30%); indicando esta característica alto riesgo de presentar hiperinsulinemia e hipertensión arterial. En este grupo de paciente es más difícil su control metabólico porque hacen resistencia a la insulina. Se observó un Índice de masa corporal con riesgo de obesidad en 47 casos, (51.64%), con sobrepeso 38 (41.75%). Se observó en 41 de los casos (45.05%) hipertensión arterial. Estos hallazgos se asemejan a los datos epidemiológicos encontrados por otros investigadores los que sugieren que una combinación de factores genéticos y culturales producen obesidad y una mala distribución de la grasa corporal, que conduce a la resistencia a la insulina. Esta última puede también deberse a una influencia genética directa. En respuesta a la resistencia a la insulina, se produce hipersecreción pancreática, que deja exhaustas a las células beta y conduciría finalmente a la diabetes mellitus Tipo 2 <sup>3,12,13,14,15</sup>.

Con respecto al tiempo de evolución de la diabetes desde que se le diagnosticó la enfermedad, fue menor de 10 años en 68 (74.7%), seguido por los que cursaban con un período de 11-20 años 18 (19.8%) y finalmente con una evolución mayor de 21 años en 5 de los casos (5.5%).

Dentro del grupo de estudio se encontraron 63 (69.23%) casos con antecedentes familiares de diabetes.

Los pacientes tratados con antidiabéticos orales más dieta, se encontró 84 casos (92.30%), 4 casos solamente con dieta (7.69%) y 3 con insulina más dieta. Ver Tabla 1



**Tabla 1**  
**Características generales de la población**

<b>Características</b>	<b>Frecuencia %</b>
	<b>Nº = 91</b>
<b>Sexo</b>	
Femenino	68 (74.7)
Masculino	23 (25.3)
<b>Edad (años)</b>	
< 20	1 (1.1)
21-40	9 (9.9)
41-50	19 (20.9)
> 50	62 (68.1)
<b>Nivel de escolaridad</b>	
Analfabeta	16 (17.6)
Alfabeta	30 (33.0)
Primaria	36 (39.6)
Secundaria	9 (9.9)
<b>Diabetes tipo</b>	
Tipo 1	3 (3.3)
Tipo 2	88 (96.7)
<b>Tiempo de evolución de diabetes</b>	
< 10 años	68 (74.7)
11-20 años	18 (19.8)
> 21 años	5 (5.5)
<b>Antecedentes familiares de diabetes</b>	
SI	63 (69.23)
NO	28 (30.76)
<b>Control metabólico</b>	
Antidiabéticos orales	84 (92.30)
Dieta	7 (7.69)
<b>Perímetro abdominal</b>	
Riesgo normal	7 (7.69)
Riesgo alto	84 (92.30)
<b>Índice de masa corporal</b>	
Normal	6 (6.59)
Sobrepeso	38 (41.75)
Obesidad	47 (51.64)
<b>Presión arterial</b>	
SI	41 (45.06)
NO	50 (54.94)

Con respecto a los resultados de los parámetros bioquímicos se observó que 55 (60.4%) de los casos cursaron con hiperglicemia en ayuna con valores mayores de 126 mg/dL y 10 (11%) presentaron glucosa alterada en ayuna con valores entre 110-125 mg/dL. Ver tabla 2

Solamente a 73 pacientes se les realizó hemoglobina glicosilada encontrándose que 57 (81.42%) mostraron valores elevados mayores del 8.1%, 7 (10%) con valores dentro del límite de 7.1-8%.

La tabla 2 y el gráfico 2 nos demuestra la presencia de proteinuria en pacientes diabéticos, observando niveles de proteinuria > de 150 mg/24h. en 28 (30.8%) coincidiendo con la bibliografía consultada donde se afirma que el riesgo de una proteinuria conduzca a una nefropatía diabética es alto y por tanto este paciente debe seguirse como una posible insuficiencia renal<sup>51,53</sup>.

La microproteinuria es un fuerte predictor de nefropatía además de ser una de las manifestaciones más temprana, el hallazgo de proteinuria en niveles patológicos en pacientes diabéticos es una indicación de búsqueda de los posibles casos de nefropatía.

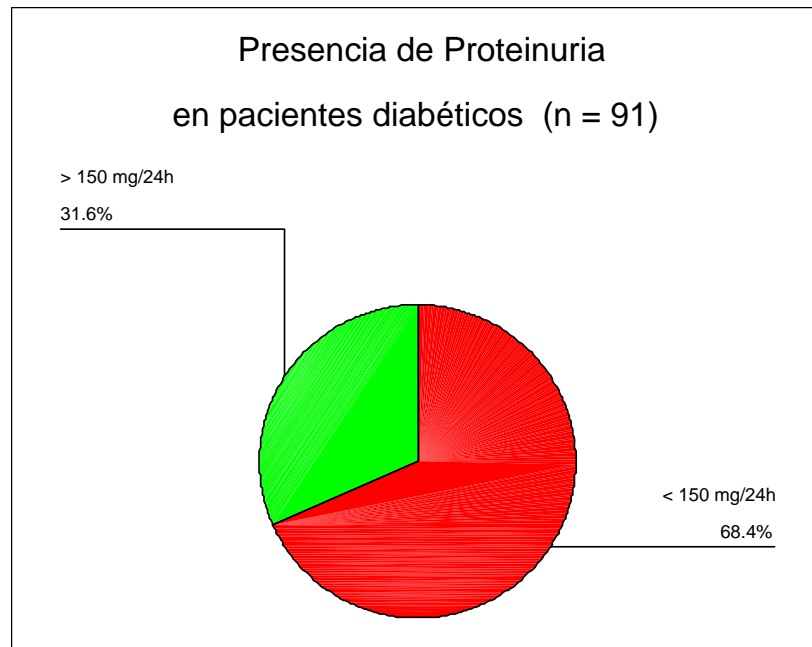
Alta proporción de individuos con diabetes Tipo 2 se le ha encontrado proteinuria, conllevando a la nefropatía en corto tiempo después del diagnóstico de la diabetes debido a que en este tipo de diabéticos la enfermedad está presente mucho tiempo antes de su diagnóstico<sup>3,11</sup>. Múltiples estudios sustentan que la microproteinuria es el primer marcador de nefropatía diabética.<sup>3,4,11, 23.-40</sup>.

Basado en revisiones bibliográficas y en los resultados de mi investigación tomo como parámetro a la microproteinuria como un factor importante para evaluar a los pacientes con nefropatía diabética.

**Tabla 2**  
**Parámetros bioquímicos utilizados**

<b>Tipo de determinación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
	<b>Nº = 91</b>	
<b>Glicemia en ayuna</b>		
Normal	26	(28.6)
Alterada	10	(11.0)
Hiperglicemia	55	(60.4)
<b>Hemoglobina Hb1<sub>c</sub> (n= 70)</b>		
Normal	6	(8.57)
Límite	7	(10)
Elevada	57	(81.42)
<b>Proteinuria</b>		
Normal	63	(69.2)
Microproteínuria	28	(30.89)
<b>Creatinemia</b>		
Normal	73	(80.2)
Exceso	18	(19.8)
<b>Creatininuria</b>		
Normal	67	(73.6)
Exceso	24	(26.4)
<b>Urea sérica</b>		
< 20	21	(23.1)
21-45	40	(44.0)
> 45	30	(33.0)

**Gráfico 2**



En relación a la creatinina en suero se encontró que 18 (19.8) de los pacientes tenían creatinina en valores anormales de 1.4 mg/dL y 73 (80.2) dentro del rango normal.

Creatinina en orina con un valor mayor de 1.5 gr/ en 24 horas en 24 (26.4) de los casos estudiados.

La urea sérica se presentó en 30 (33.0) de los casos con niveles mayores de 45 miligramos por decilitros. Estos resultados confirman el grado de deterioro de la función renal de los pacientes estudiados. Ver tabla 2

Se encontró una depuración endógena de creatinina DCE menor de 80 mililitro por minuto en 56 (61.53%) de los 91 pacientes en el estudio y un 19 (20.87%) con un valor mayor de 140 ml/min.

En estos resultados observamos dos grupos fácilmente diferenciables:

- El grupo que tiene un DCE < de 80 con un porcentaje de 61.53% y de estos el 21.42 % cursan con proteinuria en niveles patológicos.
- El grupo de los pacientes que tienen DCE > 140 con un porcentaje de 20.87% y de estos el 36.84% cursan con proteinuria > de 150 mg en 24 horas. Este último grupo coincide con los pacientes que están iniciando la evolución natural de la nefropatía diabética<sup>3,4</sup>. Ver tabla 3-4.

**Tabla 3**

DCE	Frecuencia		%
	Nº	91	
< 80	56		61.53
80-140	16		17.58
>140	19		20.87

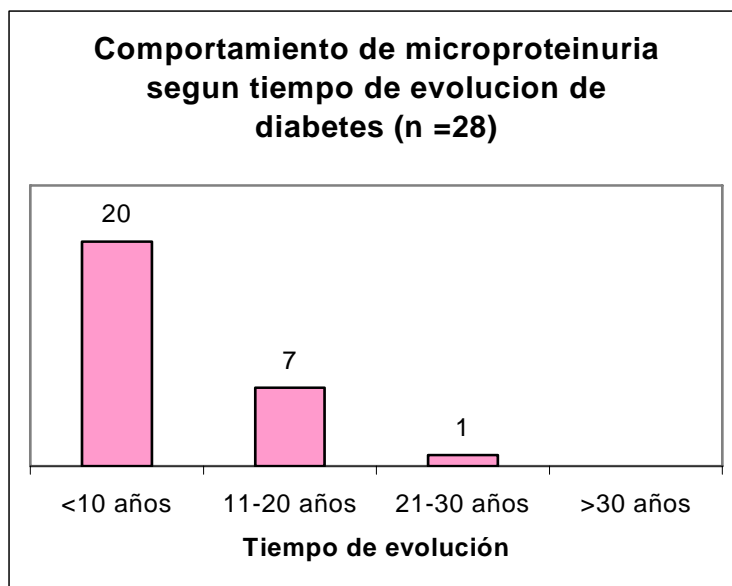
En la tabla 4 y Ver gráfico 3 se relaciona el tiempo de evolución con la presencia de proteinuria donde se observa que de 28 pacientes que presentaron microproteinuria, 19/68 (27.94%) correspondieron a los diabéticos con menos de 10 años de evolución de su enfermedad desde el momento de su diagnóstico, 7/18 (38.88%) a los correspondientes entre 11-20 años de evolución. Y 1/5 (20%) a los mayores de 20 años. Los primeros signos de nefropatía aparecen después de 5 a 10 años de enfermedad. A partir de entonces la incidencia de nefropatía diabética aumenta considerablemente alcanzando un pico a los 15 a 18 años<sup>3,4,12,14,15</sup>. Estos resultados se asemejan a los observados en el presente estudio en el cual encontramos que a mayor tiempo de evolución de la diabetes hay mayor riesgo de proteinuria considerando estos resultados como el inicio de la evolución natural de la nefropatía.

.En los pacientes menores de 10 años de evolución versus los mayores de 10 años de evolución encontramos 26.6% y 35.48% respectivamente. El riesgo no es constante, si a los 35 años de diabetes no hay nefropatía casi seguro que no se desarrollará<sup>3,4</sup>. En nuestros datos encontramos que en los pacientes con evolución mayor de 20 años de evolución el porcentaje de nefropatía disminuyó al 20%. Aunque estos datos continúan siendo similares a los de otras literaturas posiblemente por la poca muestra en este grupo no podemos tener una correlación.

**Tabla 4****Parámetros bioquímicos y factores de riesgo asociados a la microproteinuria (proteinuria > 150 mg/24h).**

<b>Características</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>%</b>
<b>Tiempo de evolución de diabetes</b>		
5-10 años	19/68	(27.94)
11-20 años	7/18	(38.88)
> 20 años	1/5	(20)
<b>Hipertensión arterial</b>	16/41	(57)
<b>Glicemia en ayuna</b>		
Alterada	5/13	(38.46)
Hiperglicemia	15/54	(27.7)
<b>Hemoglobina Hb1<sub>c</sub> (n=25)</b>		
Normal	4/6	(16)
Límite	2/7	(8)
Elevada	19/58	(76)
<b>Creatinina sérica</b>		
Normal < 1.4 mg/dL	22/73	(30.13)
Exceso > 1.4mg/dL	6/18	(33.3)
<b>Creatininuria</b>		
Normal <= 1.5 g/24h	17/65	(26.5)
Exceso > 1.5 g/24h	10/26	(38.46)
<b>Urea sérica</b>		
< 20	6/14	(42.8)
21-45	15/47	(50)
> 45	5/30	(16.66)
<b>DCE</b>		
<80	12/56	(21.42)
80-140	7/16	(43.75)
> 140	7/19	(36.84)

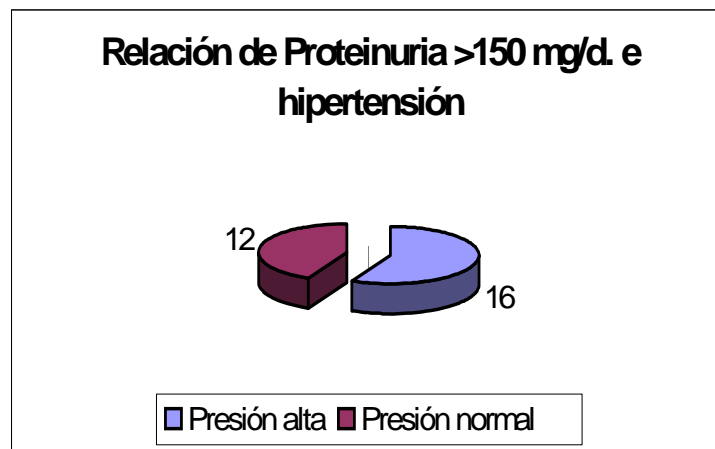
**Gráfico 3**





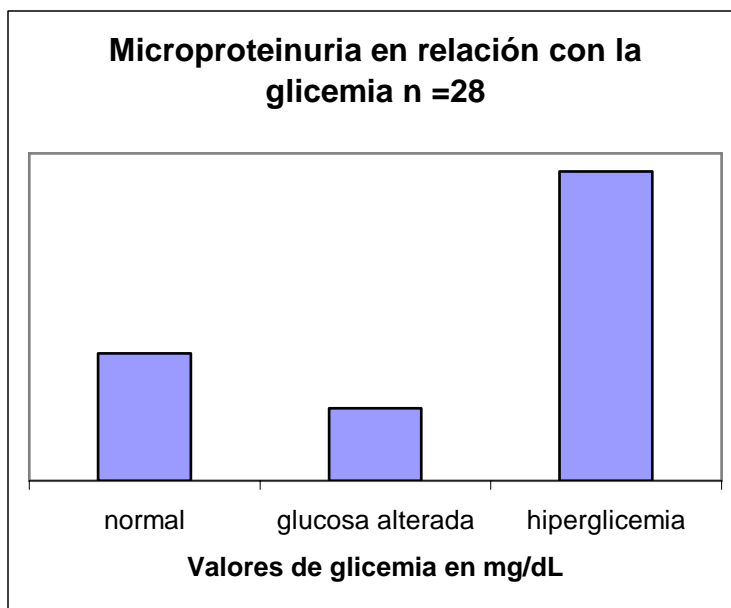
En la investigación realizada se pone de manifiesto la interrelación existente entre la hipertensión arterial y la proteinuria de los casos estudiados que fue de un 57%. Este vínculo encontrado se comporta de manera similar a la bibliografía donde se apunta la producción a través de un trastorno del sistema renina-angiotensina-aldosterona que asociado al daño de la membrana basal del glomerulo agrava y acelera el proceso de desarrollo de la enfermedad de Kimmestiel Wilson<sup>50</sup>. Ver tabla 4 y gráfico 4

**Gráfico 4**



En relación al control metabólico de la glicemia 15/54 (27.7%) con hiperglicemia entre 110 – 126 mg/dL, 5/13 (38.46%) con glicemia alterada. Ver Gráfico 5

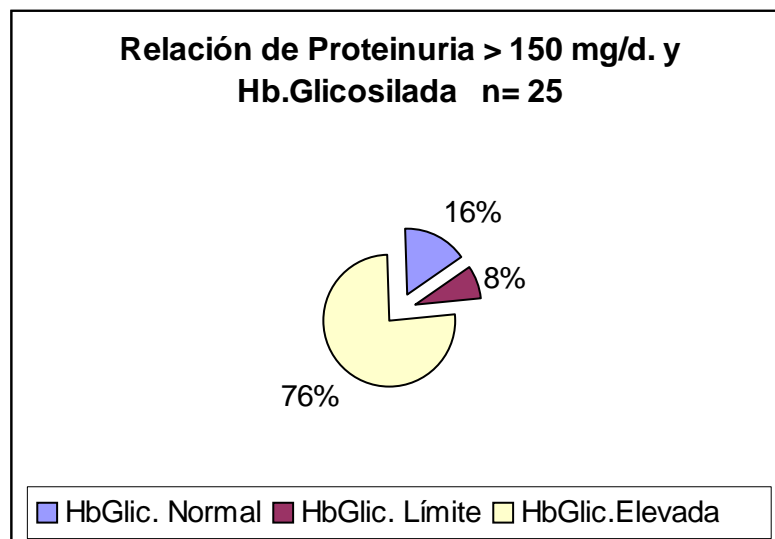
**Gráfico 5**



La hemoglobina glicosilada elevada en 18/58 (31.03%). Observando en nuestros pacientes un pobre control metabólico. La importancia del control metabólico es grande pues nos permite detectar si ha existido una descompensación de leve a moderada intensidad, sirviendo como monitoreo y reajuste de dosis con lo que señala la literatura revisada los riesgos de proteinuria son menores y por ende la sobrevida es mayor<sup>50</sup>.

Ver Gráfico 6

**Gráfico 6**



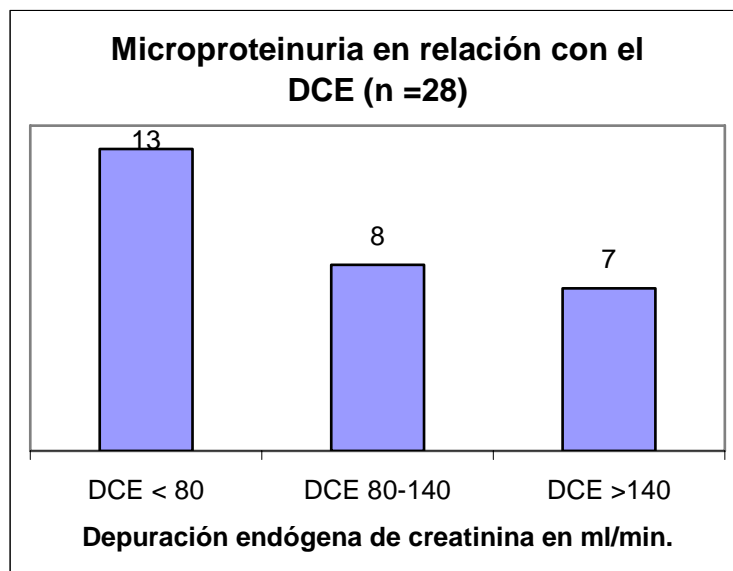
La creatinina sérica > 1.4 mg/dL en 6/18 (33.3%) de los casos y menos de 1.4 en 22/73 (30.13%) ; la creatinina en orina > 1.5 en 10/26 (38.46%) y menor o igual a 1.5 en 17/65 (26.5%) de los casos.

El DCE menor de 80 mil/minuto en 12/56 (21.42%), DCE entre 80 –140 en 7/16 (43.75%) y con DCE mayor de 140 en 7/19 (36.84%) de los casos. Ver tabla 4 y Gráfico 7

En la relación establecida entre daño renal y los valores de proteinuria encontrada fue de 30.8% agrupándose estos pacientes en el rango de nefropatía incipiente, ya que dicho grupo evolucionará al estado de nefropatía manifiesta de no controlarse adecuadamente los factores desencadenantes situados en la bibliografía. Entre estos factores encontramos:

- Mala dosificación de los hipoglicemiantes orales.
- Desconocimiento de la enfermedad por falta de educación sanitaria.
- Trastornos psíquicos que acompañan a una enfermedad crónica no transmisible con indisciplina en la dieta, el ejercicio y la vida activa<sup>50,51,54</sup>.

**Gráfico 7**



Otro de los factores de riesgo, es la relación entre la obesidad y diabetes Tipo 2. En este estudio se observó que el perímetro abdominal fue clasificado como alto riesgo en el 92.3% de los casos, esto quiere decir mayor riesgo de hiperinsulinemia e hipertensión.

El índice de masa corporal clasificado como sobrepeso y obesidad en un 41.75 % y 51.64% respectivamente. La aparente relación entre obesidad y diabetes Tipo 2 se a estudiado en diversos grupos étnicos. Un estudio realizado en 22 afroamericanos demostró una fuerte correlación entre la resistencia a la insulina y grasa visceral pero la correlación era escasa o nula entre índice de masa corporal y resistencia a la insulina en esta población. También se a visto que en chicanos la circunferencia de la cintura es mejor predictor de diabetes Tipo 2 en mujeres <sup>3,4</sup>.

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. En la muestra estudiada predominó el sexo femenino con 74.7%, la edad mayor de 50 años con 68.1%, el tiempo de evolución de diabetes menor de 10 años 74.7%, y pobre nivel de escolaridad 90.1%.
2. En el 30.8% de la muestra estudiada se encontró nefropatía diabética incipiente.
3. La prevalencia de nefropatía diabética incipiente fue mayor en el sexo masculino con un 35% versus el sexo femenino 29%, el grupo etareo que predominó fueron los mayores de 50 años, en relación al tiempo de evolución correspondió al grupo de entre 10 y 20 años, el 57% cursaron con hipertensión, en el 76 % se observó pobre control metabólico en base a la hemoglobina glicosilada.  
En base a lo observado no hubo diferencia en la creatinina sérica.

# RECOMENDACIONES

## RECOMENDACIONES

1. Ampliar el estudio incluyendo la participación activa de clínicos
  
2. Crear programas de prevención de la nefropatía diabética a nivel del MINSA, que incluyan:
  - Búsqueda activa de la nefropatía diabética incipiente en los pacientes al menos con 5 años de evolución de su enfermedad, especialmente en el Tipo 2.
  - Racionalizar el control metabólico al paciente diabético a través de la hemoglobina glicosilada.
  - Profundizar el nivel de conocimiento de su diabetes y sus complicaciones a los pacientes dispensarizados.



## BIBLIOGRAFIA

1. Gagliardino J.J.. Los nuevos criterios para el diagnóstico y claudicación de la diabetes: Un desafío para el sector salud?. Rev. De la Sociedad Argentina de Diabetes. Vol. 31, No 3, 1197
2. Hurst Willis J. Diabetes Mellitus en: Medicina Interna. Ed. Panamericana.1990, pag.430
3. Nakamura, Y, Myers, BD. Charge selectivity pf proteinuria in diabetic glomerulopathy. Diabetes; 37: 1202, 1988
4. The Englan Journal of Medicine, Vol. 345: 910-912, N°. 12 Septiembre 20, 2001
5. NEFROLOGIA Vol. XXI. Suplemento 3. 2001.
6. DECODE Study Group: Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 317. 371-375,1998
7. Ilarris MI, k ladden WC, Knowles WC, Bennett PII: Prevalence of diabetes and impaired glucosa tolerance and plasma glucose levels in the U-S.population aged 20-74 yr. *Diabetes* 36: 523-534, 1987.
8. Dincen SF, Maldonado D III, Leisbson CL, Klee GG, Li II, Melton KJ, Rizza RA: Effects of changing diagnostic criteria on the risk of developing diabetes. *Diabetes Care* 21: 1408-1403, 1998.
9. Shaw JE, McCarty D, Zimmet PZ, de Courten M. Type 2 Diabetes Worldwide according to the new classification criteria. *Diabetes Care* 23 (Supl. 2) B5-B19,m 2000.
10. Gómez-Pérez FJ, Pérez-Jáuregui J, Aguilar-Salinas CA, Guillen Pineda LE, López-Alvarenga JA: Lack of agreement between the World Iicalth Organization category of Impaired Glucose Tolerance and the American Diabetes Asociation category of impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care* 21: 1886-1888, 1998.
11. Ritz E, Stefanski A: Kiabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 27: 176-194, 1996.
12. Brancati FL, Cusumano AM: Epidemiology and prevention of diabetic nephropaty. *Curr Opin Nephrol I hypertens* 4: 223-229, 1995.
13. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 24: (Supl. 1):S33-S43, 2001

14. American Diabetes Association: Treatment of hypertension in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 16:1394-1993
15. DeFronzo RA: Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev* 3:510-564,1995.
16. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986,1993.
17. Mogensen CE: Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes*, 39:761, 1990.
18. Ismail, N, Becker, B, Strzelczyk, P, Ritz, E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1; 55:,1999.
19. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 17:1357, 1994.
20. Mogensen, CE, Vestbo, E, Poulsen, PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*.;18:572. 1995.
21. Nakamura, Y, Myers, BD. Charge selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1988; 37: 1202.
22. Klein, R, Klein, BEK, Moss, SE, et al. Ten year incidence of gross proteinuria in people with onset diabetes. *Diabetes*; 44:916, 1995.
23. Floretto, P, Steffes, MW, Mauer, SM. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes*; 43: 1358, 1994.
24. Chavers, BM, Bilous, RW, Ellis, EN, et al. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type 1 diabetes without overt proteinuria. *N Engl J Med*; 320:966, 1989.
25. Krolewski, AS, Warram, JH, Rand, LI, Kahn, CR. Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications, *N Engl J Med*; 317:1390, 1987.
26. Mogensen, CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int*; 31:673, 1987.
27. Messent, JW, Elliott, TG, Hill, RD, et al. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: A twenty-three year follow-up study. *Kidney Int*; 41:836, 1992.

28. Warram, KJ, Geatom. Gearin, G, Laffel, L, Krolewski, AS. Effect of duration of type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine on the Soc Nephrol; 7:930. 1996.
29. Almdal, T, Norgaard, K, Feldt- Rasmussnd, B, Dickert, T. The predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study. Diabetes Care; 17:120, 1994.
30. Krolewski, AS, Laffel, LM, Krolewski, M, et al, Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med; 332:1251, 1995.
31. Forsblom, CM, Groop, PH, Ekstrand, A, Groop, LC. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus of long duration. BMJ ; 305:1051, 1992.
32. Mathiesen, ER, Ronm, B, Jensen, T, et al. Relationship between blood pressure and urinary blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. Diabetes ; 39:245, 1990.
33. Mogensen, CE, Hansen, KW, Pedersen, MM, Chrustensen, CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. Diabetes Care ; 14 Suppl 4:13, 1991.
34. Mogensen, CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. N Engl J Med, 310:356, 1984.
35. Klein, R, Klein, BEK, Moss, SE, et al. Ten-year incidence of gross proteinuria in people with diabetes. Diabetes ; 44:916, 1995.
36. Nelson, DG, Bennett, PG, Beck, GJ, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med ; 335:1636, 1996.
37. Ravid, M, Savin, H, Jutrin, L, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetic patients. Ann Intern Med ; 118:577, 1993.
38. Mykkanen, L, Haffner, SM, Kuusisto, J, et al. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. Diabetes ; 43:552, 1994.
39. Scandling, JD, Myers, BD, Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. Kidney Int ; 41:840, 1992.

40. Tamsma, JT, van den Born, J, Bruijn, JA, et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy; Decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane. *Diabetologia* ; 37:313, 1994.
41. Nakamura, Y, Myers, BD. Charge selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* ; 37: 1202, 1988.
42. Mattock, MB, Morrish, NJ, Viberti, G, et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes*, 41:736, 1992
43. Bianchi, S, Bigazzi, R, Campese, VM. Microalbuminuria in essential Hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis*, 34:973, 1999.
44. Hoogeveen EK, Kostense, PJ, Jager, A, et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. *Kidney Int* ; 54:203, 1998.
45. Burtis Carl A, Ashwood Edward R. A. Burtis, *Química Clínica*, 3 ed. 1999.
46. Shauna, Ay S. Cockayne, *Química Clínica: Interamericana-McGraaw-Hill*, Mexico 1995
47. Censos Nacionales, INEC. 1995 Managua, Septiembre 1996
48. Hurst Willis J. *Diabetes Mellitus en: Medicina Interna*. Ed. Panamericana. 1990, pag. 1099
49. Ruiz M, Quibrera R, Calderón R, et al. Prevención control y tratamiento de la diabetes mellitus no insulinodependiente. 1995
50. Foster Daniel W. *Diabetes mellitus en : Harrison. Principles of internal medicine* Ed New York. Gran Hiel. 1998, T2. 2060
51. Couper M E.. Patogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lance*, 1998; 352: 213-19
52. Alleyne S. G. La diabetes una declaración para las Américas Bd. *Ofic. Sanit. Panam* 1996 (2): 461-466
53. Morgensen C E. Christensen CK. Vittinghous E. The stage in diabetic renal Disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*, may 32 suppl 2:64-78
54. MCKENNA. K, THOMPSON C. Microalbuminuria: a marker to increased renal and cardiovascular risk in diabetes mellitus *scott-med-J*. 1997 aug: 42 (4) 99-104.



