

11278

7
20

DETERMINANTES DE DAÑO RENAL EN UNA POBLACION
DE DIABETICOS EN MEXICO

Proyecto de investigación que se presenta como tesis para optar el
grado de Maestría en Ciencias Sociomédicas Area de Epidemiología

Alumno: JORGE SALMERON CASTRO

Asesor: MAURICIO HERNANDEZ AVILA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Febrero de 1993, México D.F.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción.....	4
Antecedentes.....	5
Objetivos.....	15
Hipótesis.....	15
Metodología.....	16
- Población de estudio.....	16
- Tamaño de muestra.....	18
- Variables de estudio.....	19
- Estrategias de recolección de información.....	20
- Escalas de medición e indicadores de variables.....	21
- Control de calidad de la información.....	25
- Análisis estadístico.....	28
Resultados.....	30
- Descripción general de la población estudiada.....	30
- Descripción general de nefropatía.....	37
- Análisis de riesgos de nefropatía incipiente.....	41
Discusión.....	49
Conclusiones.....	63
Bibliografía.....	64

INTRODUCCION

La diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) y sus complicaciones son cada día más frecuentes en nuestro país; en consecuencia la necesidad de recursos de atención médica es cada vez mayor. A pesar de la importancia de este problema, no contamos con información suficiente sobre la frecuencia de estas alteraciones ni sobre sus factores de riesgo que nos permita establecer medidas preventivas precisas.

Entre las complicaciones de la diabetes, la nefropatía guarda un lugar sobresaliente. Si bien es cierto que no es la complicación más frecuente sí es una de las complicaciones que representa mayores costos por atención médica. Además, la presencia de daño renal determina fuertemente el pronóstico y el bienestar del paciente diabético ya que favorece en forma importante tanto la aparición como la progresión de los frecuentes problemas cardiovasculares en esta población.

Existe evidencia sobre marcadas diferencias étnicas en cuanto a la susceptibilidad para desarrollar nefropatía; de igual manera, sería razonable pensar que pueden existir diferencias en la magnitud del efecto de los distintos factores de riesgo para daño renal en población diabética mexicana comparadas con las magnitudes descritas para otras poblaciones. No contamos con ningún trabajo sobre factores de riesgo para daño renal en población mexicana con DMNID que pueda contestar de manera satisfactoria a estos cuestionamientos.

De acuerdo con lo anterior, es necesario, por un lado, contar con información veraz sobre la prevalencia de las complicaciones tardías del diabético que nos permita planear servicios de atención médica en

forma adecuada. Por otro lado, es necesario analizar detalladamente la secuencia de eventos que intervienen en la génesis de la nefropatía en población diabética mexicana para poder establecer medidas preventivas oportunas en nuestro medio.

Este trabajo se propone, en primer término, conocer la prevalencia de daño renal incipiente en población con DMNID y, en segundo lugar, analizar el papel que juegan la hiperglicemia crónica, la tensión arterial y el tiempo de evolución de la diabetes como factores de riesgo para nefropatía y las posibles interacciones con algunos otros factores presentes en la condición diabética.

ANTECEDENTES

Durante los últimos 20 años se han desarrollado un buen número de trabajos con el objeto de precisar la frecuencia de la nefropatía diabética así como de determinar los factores de riesgo involucrados en el desarrollo del daño renal en sujetos con DMNID. Si bien los avances logrados son considerables, nos encontramos lejos de tener resuelto este problema. Existen algunas dudas sobre cuáles son los elementos que participan en el proceso de la nefropatía diabética en la DMNID y nos enfrentamos todavía con serios problemas para precisar los pesos relativos de cada uno de ellos en distintas poblaciones o grupos étnicos. A continuación se presenta brevemente la información existente sobre la frecuencia de la nefropatía diabética entre distintas poblaciones y grupos étnicos, así como la información sobre los factores de riesgo más relevantes. Antes de iniciar, probablemente valga la pena mencionar que la investigación tanto clínica como epidemiológica sobre nefropatía diabética se enfrentó por mucho tiempo

con la dificultad para definir con claridad los criterios de clasificación del fenómeno de estudio. Esto obedeció a la falta de correspondencia entre los hallazgos histopatológicos en el riñón, generalmente considerados como la referencia estándar, y los signos clínicos detectables de daño renal (niveles de albuminuria, filtración glomerular y otros), en especial para las etapas tempranas de la enfermedad (1-4). No es sino recientemente que son aceptados los hallazgos clínicos de daño renal como los criterios clasificatorios mayormente empleados en estudios clínicos y epidemiológicos. A principios de los años ochenta se desarrollan varios estudios que permiten establecer que la existencia persistente de microalbuminuria (albuminuria \Rightarrow 20 mg/l) como un fuerte predictor del desarrollo posterior de daño renal tanto en sujetos con diabetes insulino dependiente (53,54) como en no insulino dependiente (55). La coexistencia de microalbuminuria con alteraciones de disfunción renal (filtración glomerular y alteraciones mesangiales) ha convertido a este signo clínico en un claro indicador de nefropatía incipiente (46). Las facilidades para la determinación de albuminuria en una muestra de orina ha favorecido su uso en estudios poblacionales.

En un inicio los trabajos en este campo se concentraron en el estudio de la nefropatía del diabético tipo I y simplemente se intentó generalizar los resultados obtenidos para el caso del daño renal en individuos con diabetes tipo II. Sin embargo, dado que existen diferencias tanto en la magnitud de las asociaciones detectadas como en los factores involucrados en el desarrollo de la nefropatía en estas variedades de diabetes, desde hace algunos años el estudio del daño renal se desarrolla en forma independiente para la DMNID y la diabetes

mellitus insulino dependiente (DMID), aunque a la fecha la nefropatía continúa siendo estudiada principalmente en población con DMID.

Prevalencia.

Los estudios sobre la prevalencia de nefropatía se pueden dividir, de acuerdo con el grado de daño renal que se proponen determinar, en dos grandes grupos. Uno de ellos sería el de los trabajos que intentan describir la prevalencia de daño renal incipiente en sujetos con DMNID (albuminuria => 20 mg/l y sin proteinuria masiva) en distintas poblaciones. Sin embargo, las comparaciones no resultan fáciles. La fuente de los sujetos de estudio en algunos trabajos son casos hospitalarios, es decir que constituye una población radicalmente distinta a la población general de otros de los trabajos. Las prevalencias reportadas varían de 9 a 29.9% entre las distintas poblaciones estudiadas, véase cuadro 1. Prácticamente no existen análisis comparativos con prevalencias estandarizadas que permitan una interpretación adecuada de las diferencias entre poblaciones. Uno de los dos únicos que existen es el estudio sobre diabetes en mexicano-americanos en San Antonio Texas, que estima un riesgo relativo para microalbuminuria de 6.95 en mexicano-americanos con respecto a población blanca-americana después de ajustar por algunos otros factores confusores (5). El segundo estudia la prevalencia entre población india y europea en Inglaterra, encontrando una asociación positiva entre el grupo étnico indio y la presencia de microalbuminuria aún después de controlar por otros factores, aunque no estima el riesgo relativo entre estos grupos (6).

Cuadro 1. Prevalencia de microalbuminuria en DMNID (≥ 20 mg/l):

Población	Año	n	%	(Referencia)
Suiza (hospitalaria)	1982	490	25	(7)
Nueva Zelanda (hospitalaria)	1986	84	10.7	(8)
Arizona (general)	1985	?	17	(7)
Dinamarca (general)	1986	211	21	(7)
Italia (general)	1988	1,155	25.8	(9)
Africa Central (general)	1988	?	23.8	(10)
Nauru (general)	1987	1144	27.9	(11)
Mexicano-Americanos (general)*	1989	199	26.1	(5)
Blancos-Americanos (general)*	1989	44	9.1	(5)

* \Rightarrow 30 mg/l en primera orina de la mañana.

Un segundo grupo sería aquel que estudia la prevalencia de daño renal avanzado (proteinuria >300 mg/dl); en estos trabajos encontramos el mismo problema de falta de estandarización de los datos, ver cuadro 2, lo que hace muy difícil hacer comparaciones adecuadas entre poblaciones. Nuevamente como para el caso de la microalbuminuria, el único trabajo que cuenta con un análisis comparativo de prevalencia de proteinuria entre grupos étnicos y estima riesgos relativos es el estudio de población con DMNID de San Antonio Texas, donde se muestra que el riesgo relativo para desarrollar proteinuria es 2.5 mayor en mexicano-americanos que para población blanca americana (12).

Cuadro 2. Prevalencia de Proteinuria en DMNID (≥ 300 mg/dl).

Población	Año	n	%	(Referencia)
Dinamarca (general)	1986	211	16.0	(7)
Japón (general)	1979	351	9.0	(13)
(migrantes Hawaii)	1979	105	13.0	(13)
E.U. Wisconsin (general)	1988	1780	15.0	(7)
E.U. Oklahoma (general)	1980	942	46.0	(14)
Arizona (general)	1974	785	23.0	(7)
Gambia (general)	1988	431	25.0	(7)
Nauru (general)	1987	1144	12.8	(11)
Nueva Zelanda (hospitalario)	1986	84	9.5	(8)
Mexicano-americanos (general)	1989	243	18.9	(5)
Blancos-americanos (general)	1989	476	13.2	(5)
México (hospitalarios)	1984	503	16.0	(12)

Incidencia.

La incidencia de la nefropatía en DMNID se encuentra todavía menos estudiada que su prevalencia. Aparentemente no existen reportes sobre

incidencia en etapas tempranas de daño renal, esto es, únicamente con microalbuminuria. Con respecto a la nefropatía avanzada (con proteinuria), hay un par de reportes sobre incidencia acumulada en 20 años, en indios Pima y población americana de Minnesota con 31 y 25% respectivamente (7). Al igual que para prevalencias, se trata de cifras no estandarizadas que no permiten establecer si las diferencias obedecen simplemente a distintas estructuras de edad de las poblaciones estudiadas o son debidas a una verdadera susceptibilidad étnica para desarrollar la enfermedad.

Los trabajos sobre incidencia de insuficiencia renal crónica (IRC) ofrecen las mismas dificultades para hacer comparaciones que los trabajos sobre prevalencia (7). Existen algunos estudios que muestran diferencias en la incidencia de IRC entre grupos étnicos al interior de Estados Unidos que pudieran sugerir una susceptibilidad genética tanto para el desarrollo de daño renal como para una progresión más rápida del mismo a etapas terminales de la enfermedad, véase cuadro 3. Sin embargo, estos resultados pudieran obedecer a la existencia de sesgos por diferencias selectivas en la accesibilidad de servicios médicos o retraso en el diagnóstico de la IRC más que a una verdadera diferencia en la incidencia de la enfermedad.

Cuadro 3. Incidencia de Nefropatía en DMNID y DMID en forma conjunta:
Tasa (x 100,000)

Población		Blancos	Negros	México-americanos	Referencia
Alabama	74-78	0.5	1.5	?	(15)
Michigan	74-81	0.8	3.0	?	(16)
Texas	78-84	1.3	5.7	8.3	(17)

Tendencia.

La prevalencia de casos con daño renal se encuentra en incremento así como la demanda de servicios por IRC (7), aunque ambos fenómenos bien

pudieran ser explicados por el envejecimiento de la estructura de la población y/o una mayor accesibilidad a los servicios de salud para estos problemas. No existen trabajos que permitan aclarar si se trata de un fenómeno de este tipo o si estos incrementos obedecen a un incremento real de la nefropatía. Únicamente se cuenta con los resultados del análisis de una cohorte de sujetos con DMNID en Minnesota, el cual no logra mostrar un verdadero incremento en la incidencia de la nefropatía (18).

Factores de Riesgo para Nefropatía Diabética.

No todos los sujetos diabéticos desarrollan nefropatía y muchos menos aún evolucionan a IRC. En el intento por explicar estas variaciones en sujetos con DMNID se han propuesto múltiples factores, en primer término, se encuentran la duración de la diabetes, la hiperglicemia crónica, la hipertensión arterial y el componente genético como los más sobresalientes. En un segundo término, se postulan otros factores como el tabaquismo, algunos patrones de dieta, el acceso a atención médica y el uso o exposición a determinados fármacos (7). Sin embargo, estos últimos han sido poco explorados en sujetos con DMNID. Se expondrá brevemente la información sobre el grupo de factores que han sido mayormente estudiados: duración de la diabetes, hiperglicemia e hipertensión arterial. En cuanto al componente genético involucrado en el desarrollo del daño renal no existe mayor información que la mencionada en las secciones previas sobre la distribución diferencial entre grupos étnicos.

a) Duración de la diabetes.

La duración de la enfermedad es el predictor más poderoso en

prácticamente todos los estudios, tanto transversales como de seguimiento (7). Si bien esta asociación constituye una constante en todos los trabajos sobre daño renal, no queda claro cuál es su verdadero significado. Es posible que se trate únicamente de un indicador de tiempo de exposición a algunos otros factores aún no bien determinados.

b) Hiperglicemia

La relación entre hiperglicemia y daño renal ha sido mucho mejor descrita para el caso de la DMID que para la DMNID. Sin embargo, existe un buen número de trabajos en sujetos con DMNID que muestran una asociación similar aunque con algunas diferencias en la magnitud de la misma (7). Los resultados de estudios transversales sobre daño renal e hiperglicemia no son del todo consistentes: de seis estudios revisados sólo tres logran mostrar esta asociación en forma significativa (5,14,19), pero debo resaltar que dos de los trabajos que no logran detectar esta relación emplearon como evento final del estudio a casos con nefropatía avanzada (7,12). La inconsistencia de la asociación en estos trabajos pudiera ser el resultado, en primer lugar, de los enormes problemas para determinar con precisión el estado de exposición a la hiperglicemia crónica y la duración de la misma. La mayoría de estos estudios evalúa la hiperglicemia crónica únicamente por medio de la medición periódica de la glicemia en ayunas. Este tipo de detección de hiperglicemia no puede ser considerado como un buen indicador de hiperglicemia crónica lo cual genera importantes errores de clasificación de este factor (en especial en estudios transversales) condicionando problemas para estimar su verdadera asociación con la nefropatía diabética. El empleo en investigaciones futuras de la

hemoglobina glicosilada como indicador de descontrol crónico en estudios epidemiológicos permitirá disminuir este tipo de errores de medición en la exposición y por lo tanto lograr una mejor estimación del efecto de la hiperglicemia en la génesis del daño renal (20). Una segunda explicación de la discrepancia en los resultados de estos trabajos parece obedecer a que el uso de casos con daño renal avanzado o insuficiencia renal crónica produce una atenuación en la magnitud del efecto de la hiperglicemia (21). Aparentemente en los sujetos con daño renal avanzado el umbral de filtración glomerular de glucosa desciende y los niveles de glicemia parecen mantenerse en cifras iguales o menores que en sujetos con un umbral normal, ocasionando una subestimación del efecto real. Este fenómeno de atenuación en la asociación entre glicemia y daño renal se ha observado al estratificar por tiempo de evolución, donde la asociación llega a ser inversa (19).

Por su parte los estudios prospectivos que han analizado como evento final etapas más tempranas de daño renal, como la microalbuminuria o la proteinuria, logran demostrar esta asociación con mayor claridad llegando a mostrar un gradiente dosis-respuesta (21,22).

Si bien existe suficiente evidencia sobre la existencia de una asociación fuerte y consistente entre la hiperglicemia y el daño renal, los trabajos existentes han puesto mayor énfasis en el efecto de los niveles de hiperglicemia que en el tiempo de exposición a la misma, esto es, no existen trabajos que exploren las potenciales equivalencias entre niveles bajos de hiperglicemia por tiempos prolongados o niveles muy altos en cortos períodos. Este tipo de análisis pudiera ayudar a explicar por qué el tiempo de evolución continúa siendo uno de los mejores predictores de daño renal, aún con niveles aceptables de

hiperglicemia.

c) Hipertensión Arterial

El hecho de que la existencia de nefropatía desde etapas muy tempranas condicione un incremento en las cifras de presión arterial, tanto diastólica como sistólica, ha complicado el análisis de la hipertensión como factor de riesgo para el daño renal. Las asociaciones entre hipertensión y daño renal observadas en estudios transversales (7) no logran resolver este problema de ambigüedad temporal y los escasos estudios prospectivos que han explorado esta asociación tampoco han sido concluyentes (19,21,22). Una posible explicación en la inconsistencia de estos resultados pudiera ser la presencia de una gran proporción de hipertensos bajo tratamiento dentro del grupo de hipertensos y sería de esperarse que domine el efecto de este segundo grupo sobre el primero. Por otro lado, algunos ensayos clínicos han permitido mostrar el beneficio del tratamiento antihipertensivo como medida tanto preventiva como correctiva para revertir el daño en etapas tempranas. El manejo con inhibidores de la ECA en diabéticos con y sin hipertensión reduce la presión hidráulica glomerular y confiere protección para el desarrollo de albuminuria (22,50) y la progresión de la misma (51,52).

d) Otros Factores.

Dentro del marco de la naturaleza multicausal del daño renal se han postulado algunos otros factores de riesgo para nefropatía. Algunos autores han propuesto la asociación entre nefropatía y factores tales como la obesidad (11) y determinados patrones de dieta (23,24); sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente sobre estas asociaciones. Lo mismo podemos decir de la asociación entre

dislipidemias y microalbuminuria (12), de hecho existe evidencia reciente que sugiere que se trata más de un efecto del daño renal que de una causa (25).

Además de los factores mencionados anteriormente, podríamos reflexionar sobre algunos otros elementos que pudieran de alguna manera favorecer el daño renal en la DMNID, tal es el caso de la hiperinsulinemia. La asociación de hipertensión arterial con hiperinsulinemia ha sido ampliamente demostrada (26-29), por lo que sería interesante evaluar a la hiperinsulinemia como un factor promotor de daño renal por la vía de un incremento de la presión arterial. Por otro lado, algunos trabajos sugieren que la insulina pudiera producir un daño endotelial directo (30,31). Este punto adquiere mayor relevancia si consideramos que las drogas que se utilizan para el control de la hiperglicemia en el sujeto con DMNID producen un aumento de la producción de insulina lo cual condiciona un estado de hiperinsulinemia crónica, situación que pudiera ocasionar no sólo un daño renal en forma directa, sino favorecer la presencia de otros factores de daño renal como hipertensión arterial y dislipidemias entre otras. De acuerdo con lo anterior pudiéramos tener el problema de estar utilizando medidas de control para un factor de riesgo de daño renal que favorece la presencia de otros factores que pudieran condicionar en su conjunto mayor riesgo de nefropatía que la sola exposición a la hiperglicemia. Ante una situación como ésta probablemente una alternativa útil para evaluar los beneficios de la terapia hipoglicemiante pudiera ser la de comparar las fracciones atribuibles a cada uno de éstas variables y decidir entonces cuál pudiera ser de mayor importancia relativa.

OBJETIVOS

El presente trabajo busca cumplir dos objetivos fundamentales, en primer lugar, obtener algunas medidas descriptivas de interés como son las prevalencias de distintos grados de nefropatía, hipertensión arterial, obesidad, hiperglicemia, hiperinsulinemia y dislipidemias, en una población diabética mexicana. En segundo lugar, se planteó realizar un análisis de factores de riesgo para nefropatía diabética incipiente. Dentro de este análisis, el interés principal consistió en explorar la magnitud de las asociaciones entre el daño renal temprano y las siguientes variables: hiperglicemia crónica, hipertensión, obesidad, dislipidemias e hiperinsulinemia.

HIPOTESIS

El presente trabajo se plantea por un lado, como un estudio de carácter exploratorio que pretende estimar las variaciones de magnitud de las asociaciones existentes entre algunos factores de interés y la presencia de distintos grados de albuminuria en sujetos diabéticos. Por otro lado, pretende confirmar algunas hipótesis específicas descritas en trabajos previos sobre la existencia de una asociación positiva entre la presencia de albuminuria y las variables de tiempo de evolución, hiperglicemia crónica y cifras de tensión arterial. De la misma forma se pretende probar que existe una asociación inversa entre el la presencia de albuminuria y la existencia de hipoalbuminemia en población diabética.

METODOLOGIA

Estrategia general:

En primer término, se llevó a cabo un estudio transversal que permitiera estimar, por un lado, la prevalencia de microalbuminuria como indicador de nefropatía incipiente en sujetos con DMNID, así como la prevalencia de las variables propuestas como potenciales factores de riesgo. En segundo lugar, se realizó un análisis de riesgos para nefropatía diabética incipiente a partir de la información obtenida.

Población de estudio:

Derechohabientes del IMSS con DMNID que están siendo atendidos en la Unidad de Medicina Familiar # 22 (Unidad Independencia) de la Delegación 3 Suroeste del Valle de México, ubicada al Suroeste de la Ciudad de México.

Por conveniencias operativas la población de estudio se seleccionó por simple disponibilidad de entre la población que asiste rutinariamente a consulta de medicina familiar del turno matutino de la Unidad. Únicamente se estudiaron pacientes con DMNID, excluyendo a los portadores de otros tipos de Diabetes (insulino-dependiente y diabetes del embarazo). La razón de esta selección responde al hecho de que las potenciales explicaciones de la aparición de complicaciones crónicas en estos tipos de diabetes no son comparables con las de la DMNID, por lo tanto el análisis de sus factores de riesgo para nefropatía sería motivo de otro estudio. No existieron otros criterios de exclusión por lo que se protocolizó a todos los sujetos con DMNID que aceptaron participar en el estudio. Aún los sujetos con daño renal avanzado fueron inicialmente incluidos, estos sujetos fueron eliminados

posteriormente para realizar el análisis de riesgos únicamente con los individuos que cumplieron con los criterios de daño renal incipiente. Esta división entre nefropatía incipiente y nefropatía avanzada tiene el objetivo de evitar las dificultades que presenta el estudio de factores de riesgo con casos de nefropatía avanzada. Las ventajas de esta división serán retomadas con mayor detalle en etapas posteriores del documento.

Obtención de los sujetos de estudio:

Se invitó a participar a todos aquellos sujetos con DMNID que asistieron a consulta entre el 1 de octubre de 1991 y el 30 de marzo de 1992. La mayoría de los pacientes seleccionados para el estudio fueron enviados por los médicos familiares de la Unidad, sin embargo, el procedimiento de selección contempló tres estrategias básicas:

- 1) Se solicitó al médico familiar que canalizara a todos sus pacientes con DMNID vistos durante el período de octubre de 1991 a marzo de 1992 para ser incluidos en el estudio. El médico familiar se encargó de explicar al paciente los objetivos del estudio.
- 2) El departamento de trabajo social de la Unidad realiza una labor de captura de pacientes diabéticos en forma permanente para su inclusión en los programas de educación para la salud a grupos específicos. El personal de trabajo social canalizó a todos estos sujetos para ser incluidos en el estudio y las mismas trabajadoras sociales se encargaron de exponer a estos pacientes los fines del estudio.
- 3) El mismo equipo de entrevistadoras realizó diariamente un recorrido por las salas de espera de la Unidad para invitar a los diabéticos presentes a participar en el estudio.

Tamaño de muestra:

El objetivo del estudio transversal fue obtener una muestra de la población diabética usuaria de la Unidad con el fin de establecer la prevalencia de microalbuminuria (albuminuria => 20 mg/l) y de las variables de estudio con la precisión y la potencia deseadas.

No contamos en México con reportes sobre prevalencia de nefropatía incipiente en población del primer nivel de atención, que facilitara el cálculo preciso del tamaño de la muestra. El único trabajo sobre daño renal en población diabética determinó solamente nefropatía avanzada en un hospital de concentración (12). Por este motivo se pensó que los datos más orientadores pudieran ser los reportados en estudios de prevalencia de microalbuminuria de reciente detección en otros países, como pudiera ser el caso de la prevalencia de microalbuminuria de 26.1% encontrada en mexicoamericanos con DMNID en San Antonio Texas (5). De acuerdo con estos datos, el cálculo de tamaño de muestra se basó en la consideración de que se detectaría al menos una prevalencia de nefropatía incipiente de alrededor del 25% (± 3.5) con una precisión del 95%.

De la misma manera que para el cálculo de prevalencia de daño renal incipiente, para la estimación de la prevalencia de los factores de riesgo de estudio en los sujetos libres de la enfermedad (sin microalbuminuria) se emplearon cifras propuestas para otras poblaciones (31-34). De acuerdo con estos datos, se propusieron las siguientes prevalencias: Para hiperglicemia entre 50-60%; hiperinsulinemia 40-50%; hiperlipidemias 30-40% ; obesidad 40-60% ; hipertensión 30-40%. Esto es, la mayoría de estos factores se encuentra alrededor del 40%.

El cálculo de número de casos necesarios para un análisis de

riesgos relativos se realizó bajo los siguientes parámetros: $P_0 = 0.4$; Alfa = 0.05 bimarginal; Beta = 0.20; controles múltiples no apareados y una Razón de Momios mayor o igual a 2.0 con una relación de casos/controles de al menos 1:3. Estos cálculos fueron realizados con las fórmulas sugeridas por Schlesselman (35).

De acuerdo con los cálculos previos requeríamos una muestra de 80 casos para poder evaluar razones de momios de 2.0 o mayores con la precisión y el poder estadístico deseados. Dado que se esperaba una prevalencia del 25% de daño renal incipiente se realizó un estudio transversal de 400 sujetos con el fin de asegurar al menos la captura de 80 sujetos con microalbuminuria para poder llevar a cabo el análisis de riesgos.

VARIABLES DE ESTUDIO:

Variable dependiente: Daño renal.

1) Categoría 0: Sin evidencia de daño renal.

Todo sujeto con menos de 20 mg/l de albuminuria, con menos de 300 mg/dl de proteínas en primera orina de la mañana y creatinina menor a 1.5 mg/dl en sangre periférica.

2) Categoría I: Albuminuria discreta.

Todo sujeto con albuminuria entre 20 y 100 mg/l, con menos de 300 mg/dl de proteinuria en primera orina de la mañana y creatinina menor a 1.5 mg/dl en sangre periférica.

3) Categoría II: Albuminuria moderada o severa.

Todo sujeto con albuminuria de 100 mg/l o mayor, con menos de 300 mg/dl de proteinuria en primera orina de la mañana y creatinina menor a 1.5 mg/dl en sangre periférica.

4) Categoría III: Daño renal avanzado.

Todo sujeto con 300 gramos o más de proteinuria en primera orina de la mañana y/o creatinina igual o mayor a 1.5 mg/dl en sangre periférica, independientemente del grado de albuminuria.

Variables Independientes:

- 1) Edad, sexo, peso, talla y tensión arterial.
- 2) Edad al momento del diagnóstico, tiempo de evolución y tipo de tratamiento actual.
- 3) Hiperglicemia, hemoglobina glicosilada, fructosamina, albuminemia, insulinemia y dislipidemias.

Estrategias de recolección de información:

- a) Cuestionario: Se empleó un cuestionario para la obtención de datos generales y la información de las variables de tiempo de evolución, edad de inicio, tipo de tratamiento de la diabetes y tabaquismo.
- b) Mediciones Clínicas: Fueron realizadas por enfermeras entrenadas para la obtención de los datos de las variables: peso, talla, circunferencias de abdomen y cadera y tensión arterial.
- c) Exámenes de Laboratorio: Se realizaron en el laboratorio de Diabetes del Instituto Nacional de Nutrición para la cuantificación de lípidos, lipoproteínas, albúmina, glicemia, hemoglobina glicosilada, insulina, ácido úrico, urea, creatinina y albuminuria.

La aplicación de cuestionarios, las mediciones clínicas y la toma de muestras sanguíneas fueron realizadas en la mayoría de los casos el mismo día en que se detectó al paciente. En aquéllos en que no fue posible realizarlo el mismo día, estas mediciones se llevaron a cabo

dentro de las siguientes dos semanas posteriores a su captura. Tanto las encuestadoras que aplicaron el cuestionario y realizaron las mediciones clínicas, como los químicos que procesaron las muestras de laboratorio fueron ciegos al estado de exposición y a la condición de enfermedad (grado de albuminuria) de todos los sujetos de estudio.

ESCALAS DE MEDICION E INDICADORES DE VARIABLES DE ESTUDIO.

Variable dependiente: Daño renal. Con cuatro categorías de daño renal:

1) Categoría 0: Sin evidencia de daño renal.

Definición: Todo aquel sujeto con menos de 20 mg/l de albuminuria, con menos de 300 mg/dl de proteínas en primera orina de la mañana y creatinina menor a 1.5 mg/dl en sangre periférica.

2) Categoría I: Con microalbuminuria discreta.

Definición: Todo aquel sujeto con microalbuminuria entre 20 y 100 mg/l, con menos de 300 mg/dl de proteinuria en primera orina de la mañana y creatinina menor a 1.5 mg/dl en sangre periférica.

3) Categoría II: Con microalbuminuria moderada o severa.

Definición: Todo aquel sujeto con microalbuminuria de 100 mg/l o mayor, con menos de 300 mg/dl de proteinuria en primera orina de la mañana y creatinina menor a 1.5 mg/dl en sangre periférica.

4) Categoría III: Con evidencia de daño renal avanzado.

Definición: Todo aquel sujeto con 300 mg/dl o más de proteinuria en primera orina de la mañana y/o creatinina igual o mayor a 1.5 mg/dl en sangre periférica, independientemente del grado de albuminuria.

Para la determinación de proteinuria se emplearon tiras reactivas para análisis rutinario de orina de los Laboratorios Bayer, se trata de un procedimiento de uso altamente generalizado y que permite estimar

concentración de proteínas en orina superiores a 300 mg/dl con un alto grado de sensibilidad y especificidad.

Como instrumento de medición de albuminuria en la primera orina de la mañana se emplearon las tiras reactivas Micral-Test de los Laboratorios Boheringer-Mannheim. De acuerdo con resultados obtenidos en estudios previos, el punto de corte de 20 mg/l de la medición semicuantitativa de la tira reactiva micral-test ofrece una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96% al compararlo con los resultados de microalbuminuria realizados por medio de radioinmunoensayo (36).

Variables Independientes:

- a) Edad. Variable continua. Indicador: número de años cumplidos, por fecha de nacimiento. Los puntos de corte empleados para el análisis de riesgos de esta variable (<50 años; 50-69 y =>70 años) responden a la distribución por terciles detectada en la muestra.
- b) Sexo. Variable dicotómica.
- c) Edad al diagnóstico de la DMNID. Variable continua. Indicador: años completos desde el diagnóstico de la diabetes. El punto de corte empleados para el análisis de riesgos de esta variable (<50 años) responde a la distribución por terciles detectada en la muestra.
- d) Años de evolución de la DMNID. Variable continua. Indicador: años completos desde el establecimiento del diagnóstico. El punto de corte de menos de 3 años de evolución puede ser considerado un punto de corte arbitrario pero que responde al punto a partir del cual el riesgo relativo se incrementa en forma más importante.
- e) Tipo de tratamiento. Variable categórica. Indicador: Tratamiento que está utilizando actualmente, con 4 Categorías: 1) Dieta únicamente;

2) Tolbutamida; 3) Glibenciamida; 4) Insulina; 5) Otros.

f) Tabaquismo. Variable dicotómica. A cerca del consumo de cigarrillos se obtuvo información sobre el número promedio de cigarrillos fumados al día y sobre el tiempo de exposición a estas cantidades. Sin embargo, para el análisis de riesgos únicamente se contempló el empleo de dos categorías: 1) Nunca fumaron y 2) Fumadores actuales. Este último fue definido como el sujeto que fuma más de 5 cigarrillos al día en forma regular por más de un año.

g) Obesidad. Variable continua. Indicador: Índice de masa corporal (IMC) calculada con la fórmula: peso/talla al cuadrado. Se empleó una misma báscula y se empleó el mismo sistema de medición de talla en todos los sujetos estudiados.

Puntos de corte empleados: 1) No obesidad: hombres $< 25 \text{ kg/m}^2$; mujeres $< 24 \text{ Kg/m}^2$. 2) Obesidad moderada: hombres 25-27; mujeres 24-26 Kg/m^2 . 3) Obesidad severa: hombres $> 27 \text{ Kg/m}^2$; mujeres $> 26 \text{ Kg/m}^2$. Esta clasificación corresponde a las cifras del índice de masa corporal que por consenso internacional son recomendados para clasificar los distintos grados de obesidad en población diabética (37).

h) Índice de Distribución de Grasa Corporal. Variable continua. El índice es obtenido a partir de la fórmula: Circunferencia abdominal/Circunferencia de cadera. Midiendo la circunferencia abdominal a la altura de la cicatriz umbilical y la circunferencia de cadera en su punto más ancho, con cintas métricas de tela.

Puntos de corte empleados: 1) Distribución adecuada: Hombres < 1.0 ; mujeres < 0.85 . 2) Distribución central o abdominal: Hombres $\Rightarrow > 1$; mujeres $\Rightarrow > 0.85$.

i) Tensión Arterial. Variable continua. Se tomó una sola medición el

mismo día en que se aplicó el cuestionario. Las mediciones las realizaron las encuestadoras previa entrenadas y estandarizadas para la realización del procedimiento.

Se consideró como hipertenso a todo sujeto con el antecedente de hipertensión arterial diagnosticada por un médico o que presentara una presión diastólica de ≥ 90 mmHg y/o sistólica de ≥ 160 mmHg.

Como indicador de tiempo de exposición se tomaron los años completos de evolución desde el diagnóstico de la hipertensión.

j) Glicemia, fructosamina, albúmina, ácido úrico, urea y creatinina. Variables continuas. Se midieron las concentraciones sanguíneas de estas variables en una muestra venosa en ayunas, todas las muestras se procesaron en el laboratorio de Diabetes del Instituto Nacional de la Nutrición por medio de micrométodos automatizados con el equipo Hitachi 705 de los Laboratorios Boheringer-Mannheim.

Los puntos de corte de estas variables responden ya sea a criterios clínicos de uso generalizado o en el caso de que estos no existieran los puntos de corte fueron establecidos de acuerdo a la distribución por terciles de estas variables dentro de la muestra estudiada.

k) Hemoglobina glicosilada. Variable continua. Indicador: Proporción de Hemoglobina Glicosilada (HbA1) en sangre periférica. Instrumento: Espectrofotometría con el método de Glicohemoglobina de los Laboratorios CIBA-CORNING, en el Laboratorio de Diabetes del Instituto Nacional de la Nutrición. La HbA1 se considera un buen indicador de las condiciones de control del sujeto diabético o del comportamiento de las glicemias durante los últimos 4 meses (20).

Los puntos de corte empleados (< 9.0 %; $9-13$; y > 13 %) obedecen a la distribución por terciles de esta variable en la muestra estudiada.

l) Insulinemia. Variable continua. Indicador: Niveles de insulina en sangre periférica. Instrumento: Por medio del método Inmunoenzimático de los Laboratorios Boheringer-Mannheim.

El punto de corte empleado (<12 mU/l) obedece a la distribución por terciles de esta variable en la muestra estudiada.

m) Dislipidemias. Variable continua. Indicadores: Concentración en sangre periférica de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL) y apolipoproteína A1 y B. Se emplearon las técnicas montadas en el laboratorio de Diabetes del Instituto Nacional de la Nutrición por medio de micrométodos automatizados con el equipo Hitachi 705 de los Laboratorios Boheringer-Mannheim.

Los puntos de corte de estas variables responden ya sea a criterios clínicos de uso generalizado o en el caso de que estos no existieran los puntos de corte fueron establecidos de acuerdo a la distribución por terciles de estas variables dentro de la muestra estudiada.

CONTROL DE CALIDAD DE LA INFORMACION

Información de cuestionarios:

Las enfermeras que aplicaron el cuestionario contaban con experiencia previa de varios años para la recolección de información general de pacientes estudiados en la Unidad de Investigación de Enfermedades Endócrinas de Centro Médico Nacional (información similar a la que se colectó en este trabajo por medio de cuestionario). Independientemente, este personal fue entrenado durante dos semanas antes de iniciar el trabajo, para la aplicación de este cuestionario en particular.

La obtención de los datos sobre edad, tiempo de evolución, edad de inicio de la diabetes, tratamiento que emplea actualmente y antecedente

del diagnóstico de hipertensión, en términos generales, no ofrece mayores dificultades. El paciente diabético recuerda con facilidad esta información por lo que consideramos que este instrumento no presenta problemas importantes de validez o confiabilidad. Además, las encuestadoras desconocían la condición de daño renal del sujeto de estudio en el momento de aplicar el cuestionario por lo que los posibles errores tendrían una distribución aleatoria.

Mediciones clínicas:

No se realizaron estimaciones específicas sobre la confiabilidad de las mediciones clínicas desarrolladas por las enfermeras durante el estudio. Sin embargo, es necesario aclarar que estas mediciones fueron realizadas por enfermeras tituladas con amplia experiencia en la recolección de esta información y durante el período de entrenamiento se llevó a cabo una supervisión muy cuidadosa para estandarizar los procedimientos por medio de las cuales se realizaron estas mediciones. Además, las enfermeras desconocían la condición de daño renal del sujeto de estudio en el momento de las mediciones, por lo que se espera que los potenciales errores en estas mediciones se distribuyan en forma aleatoria.

Mediciones de laboratorio:

Las mediciones de las variables de glucosa, fructosamina, urea, creatinina y ácido úrico, así como de lípidos y lipoproteínas fueron llevadas a cabo en el Laboratorio de Diabetes y Metabolismo de Lípidos del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán de acuerdo a las técnicas previamente montadas en este laboratorio que cuentan con un estricto control de calidad interno con coeficientes de variación interensayo e intra ensayo de 1% y 2% respectivamente. Además de un

control externo a nivel de laboratorio de referencia de acuerdo a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud.

El procedimiento empleado para cuantificar Hemoglobina Glicosilada (HbA1) se basó en una técnica semiautomatizada recientemente montada en el Laboratorio de Diabetes del INNSZ y empleada por primera vez en este estudio en el Laboratorio de Diabetes de Nutrición, para la cual se logró obtener un muy buen control de calidad con coeficientes de variación cercanos a 3%.

Es necesario aclarar que la variable de hemoglobina glicosilada (HbA1) presenta más problemas de validez que problemas de confiabilidad. Con la HbA1 podemos establecer con precisión el estado de exposición a hiperglicemia durante los últimos meses pero no por períodos más largos. Sin embargo, los niveles de hiperglicemia en sujetos dependen en forma muy importante de su estado de sobrepeso, patrones de dieta y de actividad física rutinaria, todas ellas condiciones del individuo que no se modifican fácilmente por lo que suponemos que su estado de hiperglicemia en los últimos meses pudiera corresponder en forma importante con estados de meses o años previos.

En el caso de la medición de insulina se empleó también una técnica recientemente montada lográndose buenos coeficientes de variación, sin embargo, esta variable presenta los mismos problemas de validez que la HbA1 por los errores de mala clasificación de estados previos de exposición, su empleo en estudios epidemiológicos y en el presente trabajo se justifica con base en los mismos supuestos que para el caso de la hemoglobina glicosilada.

ANALISIS ESTADISTICO

A) Descripción general de la población de estudio.

Como primer paso se desarrolló un breve análisis sobre la comparabilidad de la muestra con la población de referencia con el fin de establecer la representatividad de la muestra de estudio. Para esto se compararán tanto las medias de edad como las distribuciones porcentuales por grupos de edad y sexo de los sujetos estudiados y los datos sobre la población diabética de la clínica 22 con que se cuenta en el registro del Sistema Médico de Información de la unidad.

Posteriormente se presenta una descripción general de las variables de estudio que contempla la obtención de diferencias de medias por sexo de las distintas variables de estudio así como la distribuciones porcentuales para algunas categorías clínicas de ciertas variables de interés: hipertensión, obesidad, hiperglicemia y hemoglobina glicosilada.

De igual manera se obtuvieron las diferencias de medias de las variables de estudio entre los sujetos sin evidencia de daño renal y las categorías I y II de albuminuria. El análisis de esta primera sección se desarrolló con el paquete estadístico SAS.

B) Análisis de riesgos relativos para microalbuminuria.

En primer término, se estimaron las razones de momios de prevalencia crudas para distintas categorías de daño renal incipiente (categorías I, II por separado y ambas en forma conjunta), para las distintas variables de interés dicotomizadas.

Asimismo, se estimaron las razones de momios de prevalencia crudas para distintos niveles de exposición de las variables de estudio de mayor interés o en aquéllas que mostraron una asociación significativa en el

análisis dicotómico y se evaluó la tendencia de la asociación entre éstas. De igual manera se estimaron las tendencias de las razones de momios de prevalencia crudas para las categorías de efecto I, II y ambas en forma conjunta de acuerdo a distintos niveles de exposición de las variables de mayor interés.

Posteriormente se estimaron por medio de regresión logística múltiple las razones de momios de las variables que mostraron las asociaciones más importantes ajustando por algunas potenciales confusoras. De la misma forma por medio de regresión logística múltiple se evaluaron los mejores modelos explicativos para albuminuria en sus distintas categorías. Esta segunda sección se desarrolló con el paquete estadístico EGRET.

Para el análisis de riesgos se construyeron tres categorías de exposición para las variables continuas, esta categorización se basó tanto en parámetros clínicos como en la distribución por terciles de estas variables.

RESULTADOS

A) Descripción General de la Población Estudiada

Entre la población que acudió a consulta de medicina familiar a la clínica 22 durante el período del 1 de octubre de 1991 y el 30 de marzo de 1992 se seleccionaron 400 sujetos diabéticos por conveniencia, sin existir ningún criterio de selección preestablecido. Dentro de esta muestra inicial, fue posible completar tanto la entrevista general como las mediciones clínicas únicamente en 380 de ellos, esto corresponde a un 5% de pérdidas por no respuesta. Por fallas operativas en la recolección y procesamiento de muestras biológicas, únicamente 336 sujetos estudiados cuentan con la información completa de todos las variables de estudio, lo que representa una pérdida por falta de datos del 11%, los posibles efectos de estas pérdidas serán discutidos posteriormente.

Para fines de la descripción general de la muestra se emplearán únicamente los sujetos que al menos cuentan con la información de la entrevista y las mediciones clínicas (n=380), para fines del análisis de albuminuria se trabajará simplemente con la población que cuenta con información completa (n=336).

Los 380 sujetos estudiados representan aproximadamente el 38% del total de diabéticos adscritos a la clínica (N=947) de acuerdo al registro del Sistema de Información Médica (SIMO) de la unidad.

De acuerdo a la diferencia entre las medias de edad y las distribuciones porcentuales por edad y sexo de la población de diabéticos registrada por el SIMO y la muestra del estudio no parece haber diferencias importantes; esto nos permite inferir el grado de

representatividad de la muestra obtenida, véase cuadros 4 y 5.

Cuadro 4. Medias de Edad por Sexo del Total de la Población Diabética Registrada en la UMF 22 del IMSS y de la Muestra Estudiada.

	Pob. Total de la UMF: SIMO*		Muestra Estudiada	
	Media	D.E. ^a	Media	D.E.
Hombres	58.40	12.35	58.97	10.79 ^b
Mujeres	59.92	12.05	59.67	9.85 ^c
TOTAL	59.38	12.18	58.56	10.13

* SIMO = Sistema de Información Médica. ^a D.E. = Desviación Estándar

^b Diferencia de medias entre SIMO y Muestra $p=0.279$

^c Diferencia de medias entre SIMO y Muestra $p=0.794$

Tanto en la población del SIMO como de la muestra de estudio, dos terceras partes de la población se encuentran entre los 50 y 70 años de edad y no parece haber diferencias significativas en la distribución porcentual por edad entre géneros. Sin embargo, en ambos grupos la distribución por sexo muestra un franco predominio de mujeres con una razón hombre/mujer de 1:2, véase cuadro 5.

Cuadro 5. Distribuciones por Grupos de Edad y Sexo del Total de la Población Registrada en la UMF 22 del IMSS y de la Muestra Estudiada.

Grupos etareos	Pob. Total de la UMF: SIMO*				Muestra Estudiada			
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 40	25	7.4	32	5.2	4	3.4	7	2.7
40-49	47	13.9	71	11.6	19	16.2	41	15.6
50-59	106	31.5	173	28.4	32	27.3	89	33.8
60-69	98	29.1	224	36.7	47	40.2	93	35.3
70-79	48	14.2	78	12.8	10	8.6	30	11.4
> 80	13	3.9	32	5.2	5	4.3	3	1.2
TOTAL	337	35.6	610	64.4	117	30.8	263	69.2

* SIMO = Sistema de Información Médica.

Dentro de la población estudiada el diagnóstico de diabetes se estableció entre los 50 y los 69 años en un 68.7% (IC: ± 3.6) de los sujetos; en forma paralela el 45.4% (IC: ± 3.8) de la población cuenta con menos de 5 años de evolución de la enfermedad. Las proporciones de edad a la fecha del diagnóstico de diabetes y el tiempo de evolución, para distintos grupos etareos, no muestran diferencias entre sexos,

véase cuadro 6. De la misma manera que la diferencia de medias entre sexos para estas variables (edad al diagnóstico 51.94 y 50.07; tiempo de evolución 7.17 y 8.69 para hombres y mujeres respectivamente) no resultan significativas, véase cuadro 11.

Cuadro 6. Distribuciones de Acuerdo a Distintas Categorías de Edad al Diagnóstico y, Tiempo de Evolución en una Muestra de Diabéticos Usuarios de la UMF 22 del IMSS.

Edad al Dx	\bar{x}	n	%	IC 95% ^a	Evolución	\bar{x}	n	%	IC 95%
19-49 años	41.0	71	18.7	± 3.0	0-4 años	1.9	172	45.4	± 3.8
50-69 años	57.5	261	68.7	± 3.6	5-19 años	10.0	162	42.7	± 3.8
70-79 años	73.1	48	12.6	± 2.6	20-42 años	26.1	45	11.9	± 2.5

Edad al Dx	Hombres		Mujeres		Evolución	Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%		n	%	n	%
19-49 años	23	19.7	49	18.6	0-4 años	60	51.3	112	42.7
50-69 años	79	67.5	181	68.8	5-19 años	46	39.3	116	44.3
70-79 años	15	12.8	33	12.4	20-42 años	11	9.4	34	13.0

^a = Intervalos de Confianza al 95%

No existen diferencias importantes entre sexos con respecto al tipo de tratamiento que emplean actualmente (de acuerdo a la información proporcionada por el paciente) salvo para la categoría de insulina en donde existe una razón de 2:1 de mujeres manejadas con insulina con respecto a los hombres, véase cuadro 7.

Cuadro 7. Tipo de Tratamiento Empleado Actualmente en una Muestra de 380 Diabéticos Usuarios de la UMF 22 del IMSS.

Tratamiento	Hombres (n=117)			Mujeres (n=263)			TOTAL (n=380)		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Dieta	20	17.1	± 5.2	38	14.4	± 3.3	58	15.3	± 2.8
Tolbutamida	51	43.6	± 6.9	106	40.3	± 4.6	157	41.3	± 3.8
Glibenclamida	39	33.3	± 6.6	81	30.8	± 4.3	120	31.6	± 3.6
Insulina	7	6.0	± 3.3	35	13.3	± 3.3	42	11.0	± 2.4
Otros	0	0.0	± -	3	1.2	± 1.0	3	0.8	± 0.7

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) conocida, esto es, previamente diagnosticada por el médico tratante fue de 35.5% (IC: ± 3.7), siendo considerablemente mayor en mujeres que en hombres. La prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada; sujetos con

cifras de tensión diastólica => 90 y/o sistólica => 160 mmHg sin diagnóstico previo de hipertensión arterial fue de 8.7% (IC: \pm 2.2).

Cuadro 8. Prevalencia de Hipertensión por Sexo y Grupos de Edad en una Muestra de 380 Diabéticos Usuarios de la UMF 22 del IMSS.

Prevalencia hipertensión conocida				Prevalencia por grupo de edad			
	n	HTA	% IC 95%		n	HTA	%
Hombres	117	35	29.9 \pm 6.3	19-49 años	71	12	16.9
Mujeres	263	100	38.0 \pm 4.5	50-69 años	261	103	39.5
TOTAL	380	135	35.5 \pm 3.7	70-91 años	48	20	41.7

Prevalencia de hipertensión arterial conocida y no conocida				Prevalencia por grupo de edad			
	n	HTA	% IC 95%		n	HTA	%
Hombres	117	45	38.5 \pm 6.8	19-49 años	71	17	23.9
Mujeres	263	123	46.8 \pm 4.6	50-69 años	261	123	47.1
TOTAL	380	168	44.2 \pm 3.8	70-91 años	48	26	54.2

Tomando tanto la prevalencia de hipertensos conocidos como la de los diagnosticados en el momento del estudio la prevalencia global es de 44.2%, véase cuadro 8. Por otro lado, la media de edad de inicio de hipertensión conocida es 4 años más temprana en el sexo femenino, de la misma forma, las mujeres presentan un mayor tiempo de evolución de hipertensión que los hombres. Sin embargo, las medias de tensión arterial sistólica y diastólica entre sexos no muestran diferencias significativas, véase cuadro 11.

Cuadro 9. Prevalencia de Tabaquismo en una Muestra de 380 Diabéticos Usuarios de la UMF 22 del IMSS.

Sexo	Nunca fumaron			Ya no fuman			Fumadores		
	n	% IC 95%		n	% IC 95%		n	% IC 95%	
Hombres	14	12.0 \pm 4.5		54	46.1 \pm 7.0		49	41.9 \pm 6.9	
Mujeres	175	66.5 \pm 4.4		54	20.5 \pm 3.8		34	13.0 \pm 3.1	
TOTAL	189	49.7 \pm 3.9		108	28.4 \pm 3.5		83	21.9 \pm 3.2	

Uno de cada cuatro diabéticos es fumador activo, poco más de la mitad de los pacientes ha dejado de fumar probablemente como una medida elemental del manejo integral del paciente diabético, véase cuadro 9.

Los indicadores de obesidad como el índice de masa corporal (IMC) muestran una alta prevalencia de este problema en la población estudiada, en especial para el sexo femenino, en donde más de la mitad de la población cuenta con un mal control de peso de acuerdo a estándares de manejo del paciente diabético (37), ver cuadro 10.

Cuadro 10. Prevalencia de Obesidad por Sexo de acuerdo a Categorías de Control de Peso^a en una Muestra de 380 Diabéticos Usuarios de la UMF 22 del IMSS.

	Buen Control	Mal Control	Muy mal Control
Hombres	IMC < 25 Kg/m ² 34.2% (IC: 27.6-40.8)	IMC 25-27 Kg/m ² 20.5% (IC: 14.9-26.1)	IMC > 27 Kg/m ² 45.3% (IC: 38.4-52.2)
Mujeres	IMC < 24 Kg/m ² 22.4% (IC: 18.5-26.3)	IMC 24-26 Kg/m ² 14.8% (IC: 11.5-18.1)	IMC > 26 Kg/m ² 62.8% (IC: 58.3-67.3)

^a Criterios de Control de la Asociación Europea de Diabetes (37).

De igual forma que para las categorías sobrepeso, la media del Índice de Masa Corporal (IMC) rebasa con mucho los valores recomendados (IMC <25.0 y <24.0 para hombres y mujeres respectivamente) (37). En cuanto a la media del índice de distribución de grasa (IDG) de los hombres se encuentra dentro de límites normales (IDG <1.0), sin embargo, las mujeres se encuentran por arriba de los valores recomendados (IDG <0.85), véase cuadro 11.

Cuadro 11. Medias por Sexo de Características Clínicas de una Muestra de 380 Diabéticos Usuarios de la UMF 22 del IMSS.

Variable	TOTAL (n=380)		Hombres (n=117)		Mujeres (n=263)		Valor p ^b
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	
Edad (años)	58.76	10.13	58.97	10.79	58.67	9.85	0.794
IMC (Kg/m ²)	27.89	5.34	27.17	4.11	28.21	5.78	0.045
IDG (cm)	0.96	0.12	0.97	0.08	0.95	0.13	0.006
Edad al Dx DM (años)	50.65	11.12	51.94	11.24	50.07	11.04	0.134
T. Evolución (años)	8.22	8.35	7.17	7.85	8.69	8.53	0.091
TA sistólica (mmHg)	123.08	14.85	123.42	15.98	122.93	14.34	0.775
TA diastólica (mmHg)	76.81	11.10	76.88	11.00	76.78	11.16	0.934
Edad al Dx HTA ^a	53.22	11.09	56.83	9.11	51.96	11.48	0.013
Evolución HTA ^a	7.04	7.49	5.23	5.57	7.67	7.98	0.051

^a Esta población corresponde únicamente a los sujetos con diagnóstico de hipertensión arterial previamente establecido por su médico tratante n = 135

^b La prueba t para diferencia de medias entre hombres y mujeres se realizó con transformaciones logarítmicas de las variables para corregir por errores en la distribución.

La media de hemoglobina glicosilada (HbA1) de la población en su conjunto es de 11.76%, siendo más alta en mujeres que en hombres. Las medias de glicemia muestran un patrón similar al de la HbA1, aunque estas diferencias entre sexos no son estadísticamente significativas. Sin embargo, para el caso de las medias de fructosamina no pareciera haber diferencias entre sexos, véase cuadro 12.

La prevalencia de cifras de glicemia superiores a 140 mg/dl es de 55% (\pm 6.9) y 65% (\pm 4.4) para hombres y mujeres respectivamente, algo parecido encontramos con los valores de HbA1 superiores a 9.5% en donde las mujeres presentan una prevalencia de 75% (\pm 4.0) y los hombres de 63% (\pm 6.7). Las medias de ácido úrico muestran las diferencias por sexo esperadas y no rebasan los niveles considerados normales.

En cuanto a las medias de lípidos y lipoproteínas las mujeres presentan valores superiores a los hombres excepto para el caso de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) los cuales son más bajos en los hombres que en las mujeres, véase cuadro 12.

Cuadro 12. Medias por Sexo de Parámetros Bioquímicos en una Muestra de 380 Diabéticos Usuarios de la UMF 22 del IMSS.

Parámetros Bioquímicos	TOTAL		Hombres		Mujeres		Dif. medias Valor p ^a
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	
HbA1 (%)	11.76	3.10	11.06	2.97	12.08	3.11	0.007
Glicemia mg/dl	179.25	71.30	174.48	71.84	181.26	71.13	0.382
Fructosamina mg/dl	351.81	100.14	353.04	106.27	351.30	97.67	0.887
Insulina mU/l	19.85	14.88	19.56	15.05	19.97	14.84	0.824
Insulina mU/l ^b	18.51	12.30	18.92	13.27	18.27	12.02	0.708
Albumina mg/dl	4.44	0.43	4.55	0.35	4.39	0.45	0.0005
Ac. Úrico mg/dl	5.05	1.59	5.59	1.49	4.81	1.58	0.0001
Colesterol mg/dl	211.21	58.96	198.02	49.88	216.86	61.69	0.003
HDL mg/dl	36.89	13.17	33.96	12.14	38.14	13.42	0.005
LDL mg/dl	140.81	47.05	133.21	44.91	144.00	47.65	0.048
Triglicéridos mg/dl	212.68	110.48	221.33	124.53	209.01	104.02	0.379
Apolipo A1 mg/dl	114.18	20.15	106.40	17.43	117.62	20.36	0.0001
Apolipo B mg/dl	82.13	21.09	79.33	19.28	83.37	21.77	0.115

^a La prueba t para diferencia de medias entre hombres y mujeres se realizó con transformaciones logarítmicas de las variables para corregir por errores en la distribución.

^b n=274 Esta población es eliminando a los sujetos tratados con insulina.

La prevalencia de hipercolesterolemia (\Rightarrow 200 mg/dl) es de 44% (\pm

6.9) y de 61% (\pm 4.5) en hombres y mujeres respectivamente, la de hipertrigliceridemia (\Rightarrow 200 mg/dl) de 45% (\pm 6.9) para los hombres y 44% (\pm 4.6) para las mujeres, por el contrario, los niveles de HDL bajos ($<$ 35 mg/dl) son más frecuentes en hombres que en mujeres con una prevalencia de 52% (\pm 7.0) y 28% (\pm 4.2) respectivamente.

B) Descripción General de Albuminuria

De acuerdo con los indicadores de daño renal (albuminuria, proteinuria, creatinina mayor de 1.5 mg/dl y antecedente personal de diagnóstico de insuficiencia renal crónica) en la población con información completa (n=336) se detectó una prevalencia de nefropatía avanzada de 3.6%, y de nefropatía incipiente (albuminuria => 20 mg/l) de 22.9% (IC al 95% : 19.5-26.3), con un discreto predominio en hombres en ambos casos, véase cuadro 10. Vale la pena aclarar que la prevalencia detectada en el total de sujetos sometidos al estudio de albuminuria (n=362) independientemente si contaban con información completa fue de 22.9 y 3.3% para nefropatía incipiente y avanzada respectivamente.

Cuadro 13. Prevalencia de Daño Renal en Sujetos Diabéticos Tipo II Atendidos en Consulta Externa de la Unidad de Medicina Familiar 22 del Valle de México del IMSS.

Categorías de Daño Renal	Hombres (n=100)		Mujeres (n=236)		TOTAL (n=336)	
	n	% IC 95%	n	% IC 95%	n	% IC 95%
Sin Evidencia de Daño Renal	70	70.0 ± 6.9	177	75.0 ± 4.2	247	73.5 ± 3.6
Con Albuminuria Cat. I ^a	17	17.0 ± 5.7	32	13.6 ± 3.4	49	14.6 ± 2.9
Con Albuminuria Cat. II ^b	9	9.0 ± 4.3	19	8.0 ± 2.7	28	8.3 ± 2.3
Con Daño Renal Avanzado ^c	4	4.0 ± 2.9	8	3.4 ± 1.8	12	3.6 ± 1.5
TOTAL Con Algún Grado de Daño	30	30.0 ± 6.9	59	25.0 ± 4.2	89	26.5 ± 3.6

^a = albuminuria de 20-100 mg/l. ^b = albuminuria => 100 mg/l. ^c = presencia de proteinuria => 300 mg/dl, creatinina => 1.5 y/o antecedente de insuficiencia renal crónica.

De acuerdo a la categorización de albuminuria propuesta en secciones previas, se establecieron dos grados de nefropatía incipiente, el primero, de albuminuria leve de 20 a 100 mg/l de y el segundo, con albuminuria de moderada a severa => 100 mg/l. Dentro del análisis de diferencia de medias de las características clínicas y de los parámetros bioquímicos estudiados, las variables que muestran diferencias significativas entre los sujetos con albuminuria menor de

20 mg/l y los sujetos en las categorías I y II (albuminuria => 20 mg/l) son únicamente tiempo de evolución, tensión arterial sistólica, albuminemia, urea y creatinina, véase cuadro 14.

Cuadro 14. Diferencia de Medias de Características Clínicas y Parámetros Bioquímicos entre la Población de Estudio de Acuerdo a la Presencia de Albuminuria.

Variable	Sin evidencia de daño. Albuminuria <20mg/l Media (n=247) D.E.		Categorías I y II en forma conjunta. Albuminuria =>20mg/l. Media (n=77) D.E.		Dif. \bar{x} 's	Valor p ^a
Edad	57.88	9.99	59.97	10.24	+ 2.09	0.126
IMC	27.97	5.32	27.83	5.17	- 0.14	0.847
IDG	0.96	0.10	0.95	0.07	- 0.01	0.398
Edad Inicio	50.92	10.85	49.21	11.99	- 1.71	0.262
Evolución	7.07	7.72	10.87	9.62	+ 3.80	0.002
TA Sistólica	120.89	13.86	126.36	14.59	+ 5.47	0.003
TA Diastólica	75.69	10.75	77.96	10.70	+ 2.27	0.103
Inicio HTA	53.01	10.76	53.85	11.16	+ 0.84	0.732
Evolución HTA	7.40	8.13	5.52	6.02	- 1.88	0.199
Colesterol	206.93	59.98	215.86	56.79	+ 8.93	0.189
HDL	36.95	13.12	36.24	12.76	- 0.71	0.624
LDL	137.19	44.36	148.48	55.43	+11.29	0.096
Triglicéridos	208.88	109.21	221.51	114.57	+12.63	0.410
Glicemia	176.73	72.56	192.50	73.96	+15.77	0.068
Fructosamina	349.57	102.48	363.84	100.66	+14.27	0.159
HbA1	11.76	3.14	12.19	3.18	+ 0.43	0.288
Albumina	4.51	0.32	4.32	0.45	- 0.19	0.0003
Insulina	20.11	15.65	19.13	14.14	- 0.98	0.590
Ac. Urico	4.96	1.44	5.12	1.78	+ 0.16	0.474
Apolipo A1	113.97	20.59	113.79	19.36	- 0.18	0.913
Apolipo B	81.47	18.87	83.24	24.28	+ 1.77	0.620
Urea	32.52	9.96	36.21	11.79	+ 3.69	0.012
Creatinina	0.90	0.15	0.96	0.22	+ 0.06	0.029

^a La diferencia de medias entre grupos se realizó con transformaciones logarítmicas de las variables para corregir por errores en la distribución.

Las diferencias de medias observadas para la categoría de albuminuria leve (20-100 mg/l) no corresponden a las que se observan para las categorías de albuminuria leve y moderada en forma conjunta (=>20 mg/l). En estos sujetos las variables que continúan mostrando diferencias son únicamente tiempo de evolución y albuminemia, perdiéndose las diferencias entre tensión arterial sistólica, urea y creatinina. Por otro lado, observamos cómo se torna estadísticamente significativa la diferencia entre las concentraciones de fructosamina, véase cuadro 15.

Cuadro 15. Diferencia de Medias de Características Clínicas y Parámetros Bioquímicos entre la Población de Estudio de Acuerdo a la Presencia de Albuminuria.

Variable	Sin evidencia de daño. Albuminuria <20mg/l		Categoría I de Albuminuria. Albuminuria 20-100mg/l.		Dif. \bar{x} 's	Valor p ^a
	Media (n=247)	D.E.	Media (n=49)	D.E.		
Edad	57.88	9.99	60.69	10.38	+ 2.81	0.086
IMC	27.97	5.32	26.88	4.40	- 1.09	0.133
IDG	0.96	0.10	0.94	0.07	- 0.02	0.073
Edad inicio	50.92	10.85	49.24	12.98	- 1.68	0.400
Evolución	7.07	7.72	11.34	10.20	+ 4.27	0.007
TA sistólica	120.89	13.86	122.86	12.25	+ 1.97	0.321
TA diastólica	75.69	10.75	75.26	9.58	- 0.43	0.780
Inicio HTA	53.01	10.76	55.58	11.19	+ 2.57	0.466
Evolución HTA	7.40	8.13	6.58	8.45	- 0.82	0.756
Colesterol	206.93	59.98	214.63	53.60	+ 7.70	0.350
HDL	36.95	13.12	36.76	12.90	- 0.19	0.925
LDL	137.19	44.36	144.11	53.34	+ 6.92	0.384
Triglicéridos	208.88	109.21	218.17	110.36	+ 9.29	0.575
Glicemia	176.73	72.56	193.78	79.91	+17.05	0.151
Fructosamina	349.57	102.48	385.96	104.57	+36.39	0.024
HbA1	11.76	3.14	12.03	3.40	+ 0.27	0.632
Albumina	4.51	0.32	4.40	0.35	- 0.11	0.030
Insulina	20.11	15.65	20.39	15.22	+ 0.28	0.913
Ac. úrico	4.96	1.44	5.03	1.62	+ 0.07	0.775
Apolipo A1	113.97	20.59	114.29	16.91	+ 0.32	0.916
Apolipo B	81.47	18.87	88.41	23.37	+ 6.94	0.080
Urea	32.52	9.96	34.65	9.89	+ 2.13	0.156
Creatinina	0.90	0.15	0.94	0.20	+ 0.04	0.183

^a La prueba t para diferencia de medias se realizó con transformaciones logarítmicas de las variables para corregir por errores en la distribución.

Al analizar las diferencias entre los sujetos sin evidencia de daño, esto es, con albuminuria (<20 mg/l), y aquellos en la categoría de albuminuria de moderada a severa (=>100 mg/l) observamos que las variables que muestran diferencias significativas son únicamente presión sistólica y diastólica, tiempo de evolución del diagnóstico de hipertensión arterial, albuminemia, urea y creatinina, véase cuadro 16.

Cuadro 16. Diferencia de medias de características clínicas y Parámetros Bioquímicos entre la Población de Estudio de Acuerdo a la Presencia de Albuminuria.

Variable	Sin evidencia de daño. Albuminuria <20mg/l Media (n=247) D.E.		Categoría II de Albuminuria. Albuminuria => 100mg/l. Media (n=28) D.E.		Dif. \bar{x} 's	Valor p ^a
Edad	57.88	9.99	59.11	9.75	+ 1.23	0.465
IMC	27.98	5.32	29.50	6.01	+ 1.52	0.189
IDG	0.96	0.10	0.97	0.08	+ 0.01	0.404
Edad Inicio	50.92	10.85	49.37	10.19	- 1.55	0.461
Evolución	7.07	7.72	10.18	8.44	+ 3.18	0.015
TA sistólica	120.90	13.86	132.86	16.07	+11.96	0.0002
TA diastólica	75.69	10.75	83.03	10.83	+ 7.34	0.001
Inicio HTA	53.01	10.76	52.47	11.34	- 0.54	0.864
Evolución HTA	7.40	8.13	4.67	3.09	- 2.73	0.024
Colesterol	206.93	59.98	218.00	63.61	+11.07	0.374
HDL	36.95	13.12	36.16	11.05	- 0.79	0.727
LDL	137.19	44.36	155.71	60.05	+18.52	0.123
Triglicéridos	208.88	109.21	235.00	125.86	+26.12	0.299
Glicemia	176.73	72.56	193.14	59.75	+16.41	0.055
Fructosamina	349.57	102.48	322.54	78.37	-27.03	0.102
HbA1	11.76	3.14	12.25	2.95	+ 0.49	0.333
Albúmina	4.51	0.32	4.15	0.55	- 0.36	0.001
Insulina	20.11	15.65	17.94	12.27	- 2.17	0.430
Ac. Úrico	4.98	1.44	5.28	2.06	+ 0.30	0.441
Apolipo A1	113.97	20.59	113.92	23.02	- 0.05	0.990
Apolipo B	81.47	18.87	76.08	23.79	- 5.39	0.284
Urea	32.52	9.96	39.18	14.54	+ 6.66	0.024
Creatinina	0.90	0.15	1.00	0.26	+ 0.10	0.054

^a La prueba t para diferencia de medias se realizó con transformaciones logarítmicas de las variables para corregir por errores en la distribución.

C) Análisis de factores de riesgo para nefropatía incipiente

Este análisis incluye únicamente sujetos con daño renal incipiente, esto es, individuos con albuminuria =>20 mg/l excluyendo a los sujetos con datos de daño renal avanzado: proteinuria => 300 mg/dl, creatinina => 1.5 mg/dl y/o antecedente personal de insuficiencia renal crónica diagnosticada por un médico (se eliminaron en total 12 sujetos). El análisis se desarrollará en forma paralela para las distintas categorías de albuminuria. El cuadro 17 muestra las razones de momios de prevalencia crudas para las variables estudiadas para albuminuria => 20 mg/l, esto es, las categorías I y II en forma conjunta.

Cuadro 17. Razones de Momios de Prevalencia para Albuminuria => 20 mg/l (n = 77)

Variable	Categoría referencia	RMP	I.C. al 95%	Valor p
Albúmina	< 4.25 mg/dl	0.36	0.21 - 0.63	<0.001
Sexo	Masculino	0.78	0.45 - 1.35	0.385
Edad	< 50 años	1.58	0.78 - 3.20	0.208
Tiempo de evolución	< 3 años	2.85	1.53 - 5.30	<0.001
Edad de inicio	< 50 años	0.75	0.43 - 1.29	0.270
Tx con HGO	Tx con dieta	1.48	0.65 - 3.36	0.344
Tx con insulina	Tx con dieta	2.88	1.03 - 8.02	0.043
Glicemia	< 130 mg/dl	2.50	1.29 - 4.88	0.007
Hb. Glicosilada	< 9.0 %	1.61	0.77 - 3.39	0.208
Fructosamina	< 280 mg/dl	1.91	1.03 - 3.56	0.041
TA sistólica	< 120 mmHg	2.23	1.23 - 4.06	0.008
TA sistólica sin Tx	< 120 mmHg	2.37	1.20 - 4.67	0.013
TA diastólica	< 80 mmHg	1.34	0.80 - 2.25	0.261
TA diastólica sin Tx	< 80 mmHg	1.59	0.84 - 3.01	0.154
Diagnóstico de HTA	Ausente	0.95	0.56 - 1.63	0.859
Insulina	< 12 mU/l	0.69	0.39 - 1.20	0.189
Indice de Quetelet	< 24 kg/m2	0.95	0.51 - 1.80	0.882
Ind. Dist. Grasa	< 0.9	0.97	0.54 - 1.74	0.921
Colesterol	< 200 mg/dl	1.43	0.86 - 2.37	0.166
HDL	< 35 mg/dl	1.12	0.67 - 1.88	0.679
LDL	< 115 mg/dl	1.03	0.59 - 1.78	0.925
Triglicéridos	< 135 mg/dl	1.50	0.84 - 2.70	0.173
Apolipoproteína AI	< 130 mg/dl	0.79	0.40 - 1.58	0.502
Apolipoproteína B	< 70 mg/dl	0.83	0.44 - 1.53	0.544
Acido Úrico	< 5.0 mg/dl	1.18	0.72 - 1.94	0.516
Creatinina	< 0.8 mg/dl	0.97	0.54 - 1.73	0.917
Urea	< 25 mg/dl	2.47	1.24 - 5.44	0.024
Tabaquismo activo	Nunca Fumaron	1.27	0.68 - 2.36	0.417

Para las variables que mostraron una asociación significativa en el análisis dicotómico y para aquellas indicadoras de descontrol metabólico (glicemia, HbA1 y fructosamina) se evaluó la posible

existencia de una relación de dosis respuesta de acuerdo a la tendencia de la asociación para distintos niveles de exposición, estos resultados se muestran en el cuadro 18. De acuerdo con estos datos, la magnitud de la asociación se incrementa conforme se incrementa el nivel de exposición prácticamente para todas las variables que resultaron ser significativas en el análisis crudo.

Cuadro 18. Razones de Momios de Prevalencia para Albuminuria => 20 mg/l de acuerdo a distintos niveles del factor de exposición.

Variable	Niveles de Exposición	RMP (I.C. 95%)	Valor p
Albumina	Referencia < 4.25 mg/dl	1	
	Nivel I 4.25-4.65 mg/dl	0.45 (0.24-0.83)	0.006
	Nivel II => 4.65 mg/dl	0.25 (0.12-0.54)	<0.001
	Tendencia		0.001
Edad	Referencia < 50 años	1	
	Nivel I 50-69 años	1.41 (0.65-3.10)	0.350
	Nivel II => 70 años	2.82 (1.01-7.95)	0.027
	Tendencia		0.012
T. Evolución	Referencia < 5 años	1	
	Nivel I 5-10 años	2.31 (1.17-4.57)	0.009
	Nivel II => 10 años	2.43 (1.23-4.83)	0.006
	Tendencia		0.001
TA Diastólica	Referencia < 80 mmHg	1	
	Nivel I 80-90 mmHg	1.41 (0.81-2.46)	0.197
	Nivel II => 90 mmHg	0.68 (0.10-3.49)	0.623
	Tendencia		0.222
TA Sistólica	Referencia < 120 mmHg	1	
	Nivel I 120-140 mmHg	2.21 (1.17-4.23)	0.009
	Nivel II => 140 mmHg	2.54 (0.67-9.35)	0.112
	Tendencia		0.002
Glicemia	Referencia < 130 mg/dl	1	
	Nivel I 130-160 mg/dl	2.34 (1.00-5.54)	0.031
	Nivel II => 160 mg/dl	2.58 (1.24-5.48)	0.006
	Tendencia		0.025
HbA1	Referencia < 9.0 %	1	
	Nivel I 9.0-13.0 %	1.55 (0.66-3.69)	0.274
	Nivel II => 13.0 %	1.69 (0.70-4.14)	0.203
	Tendencia		0.239
Fructosamina	Referencia < 280 mg/dl	1	
	Nivel I 280-350 mg/dl	1.40 (0.35-6.47)	0.614
	Nivel II > 350 mg/dl	2.00 (0.43-10.3)	0.327
	Tendencia		0.321

En forma similar a la evaluación de la relación dosis respuesta para los gradientes de exposición se estimaron las razones de momios de

las variables de mayor interés para distintos grados de albuminuria con el fin de evaluar la posible relación dosis respuesta para distintos niveles de daño renal, estos resultados se presentan en el cuadro 19.

Cuadro 19. Razones de Momios de Prevalencia para distintas Categorías de Albuminuria

Variable de Exposición (Referencia)	n=247 Categoría de Referencia < 20 mg/l	n=49 Categoría I Albuminuria 20-100 mg/l			n=28 Categoría II Albuminuria => 100 mg/l		
		RMP	IC 95%	Valor p	RMP	IC 95%	Valor p
Albúmina < 4.25 mg/dl	1	0.51	(0.25-1.02)	(0.059)	0.20	(0.08-0.48)	(0.001) Tendencia (<0.001)
Edad < 50 años	1	1.93	(0.74-5.35)	(0.150)	1.62	(0.50-5.77)	(0.390) Tendencia (0.162)
Evolución < 3 años	1	2.78	(1.27-6.26)	(0.005)	4.10	(1.59-14.47)	(0.007) Tendencia (<0.001)
Tx con HGO Tx Dieta	1	1.03	(0.40-2.76)	(0.949)	4.66	(0.64-95.67)	(0.105) Tendencia (0.170)
Tx Insulina Tx Dieta	1	2.03	(0.57-7.32)	(0.223)	8.66	(0.90-213.97)	(0.025) Tendencia (0.018)
Insulina < 12 UI/dl	1	0.73	(0.36-1.52)	(0.367)	0.77	(0.31-1.93)	(0.537) Tendencia (0.453)
Glicemia < 130 mg/dl	1	2.19	(1.02-4.68)	(0.044)	5.68	(1.27-33.52)	(0.009) Tendencia (0.002)
HbA1c < 9 %	1	1.14	(0.47-2.88)	(0.753)	2.09	(0.56-9.14)	(0.237) Tendencia (0.254)
Fructosamina < 280 mg/dl	1	4.25	(1.62-11.09)	(0.003)	0.93	(0.38-2.35)	(0.874) Tendencia (0.176)
TA sistólica < 120 mmHg	1	1.74	(0.87-3.47)	(0.118)	8.38	(1.87-52.29)	(0.001) Tendencia (<0.001)
TA sistólica < 120 sin Tx/HTA	1	2.19	(1.03-4.65)	(0.040)	11.0	(1.39-87.9)	(0.023) Tendencia (<0.001)
TA diastólica < 80 mmHg	1	0.91	(0.47-1.75)	(0.775)	3.76	(1.38-10.75)	(0.003) Tendencia (0.022)
Hipertensión c/Dx Ausente	1	0.55	(0.25-1.18)	(0.097)	2.08	(0.90-4.82)	(0.060) Tendencia (0.399)

Como lo podemos observar en el cuadro 19 la magnitud de las asociaciones entre las variables de estudio y la albuminuria se modifican de acuerdo a grado de albuminuria. Aparentemente para edad e insulina la magnitud de la asociación se mantiene estable, para

fructosamina la asociación desaparece, para el resto de los factores de exposición la magnitud se incrementa, aunque esto no resulta estadísticamente significativo para todas las variables.

Cuadro 20. Razones de Momios de Prevalencia para Distintas Categorías de Albuminuria y Distintos Niveles del Factor de Exposición.

Nivel Exposición	n=247	n=49		Valor p	n=28		Valor p
	Categoría Referencia < 20 mg/l	Categoría I 20-100 mg/l RMP IC 95%			Categoría II => 100 mg/l RMP IC 95%		
Albumina							
< 4.25 mg/dl		1			1		
4.25-4.65 mg/dl		0.65 (0.31-1.37)	(0.219)		0.22 (0.08-0.59)	(0.001)	
> 4.65 mg/dl		0.32 (0.12-0.80)	(0.007)		0.18 (0.05-0.57)	(0.001)	
		Tendencia (0.006)			Tendencia (0.001)		
Evolución							
< 5 años		1			1		
5-10 años		2.97 (1.31-6.76)	(0.004)		1.94 (0.64-5.84)	(0.188)	
> 10 años		2.59 (1.15-6.06)	(0.011)		2.51 (0.88-7.19)	(0.052)	
		Tendencia (0.015)			Tendencia (0.052)		
Edad							
< 50 años		1			1		
50-69 años		1.68 (0.63-4.75)	(0.266)		1.53 (0.46-5.55)	(0.454)	
=> 70 años		3.77 (1.09-13.48)	(0.017)		2.26 (0.42-12.09)	(0.270)	
		Tendencia (0.020)			Tendencia (0.274)		
Glicemia							
< 130 mg/dl		1			1		
130-160 mg/dl		2.10 (0.79-5.72)	(0.101)		4.75 (0.86-34.42)	(0.039)	
> 160 mg/dl		2.22 (0.95-5.33)	(0.045)		6.13 (1.32-39.19)	(0.007)	
		Tendencia (0.060)			Tendencia (0.010)		
HbA1							
< 9 %		1			1		
9-13 %		1.09 (0.41-2.91)	(0.847)		2.15 (0.54-9.92)	(0.240)	
> 13 %		1.21 (0.44-3.38)	(0.686)		2.02 (0.48-9.80)	(0.299)	
		Tendencia (0.675)			Tendencia (0.399)		
Fructosamina							
< 280 mg/dl		1			1		
280-350 mg/dl		3.96 (1.29-12.94)	(0.006)		1.10 (0.37-3.23)	(0.849)	
> 350 mg/dl		4.44 (1.35-13.71)	(0.002)		0.82 (0.29-2.33)	(0.687)	
		Tendencia (0.004)			Tendencia (0.669)		
TA Diastólica							
< 80 mmHg		1			1		
80-90 mmHg		1.00 (0.51-1.93)	(0.993)		3.76 (1.36-10.88)	(0.004)	
>90 mmHg					3.76 (0.46-25.00)	(0.108)	
					Tendencia (0.006)		
TA Sistólica							
< 120 mmHg		1			1		
120-140 mmHg		1.64 (0.80-3.42)	(0.150)		8.00 (1.77-50.32)	(0.001)	
> 140 mmHg		1.25 (0.17-7.02)	(0.789)		13.09 (1.53-129.5)	(0.001)	
		Tendencia (0.242)			Tendencia (0.001)		

En el intento por evaluar con mayor detalle las posibles relaciones de dosis respuesta para las distintas variables de interés, esto es, tanto para el incremento en la exposición como para el incremento en el daño renal, se conjuntaron los cuadros 18 y 19, estos resultados aparecen en el cuadro 20 que muestra las razones de momios crudas para las distintas categorías con sus respectivas tendencias. Como podemos observar estos resultados sugieren una franca relación dosis respuesta en ambos sentidos para las variables de albúmina, edad, evolución y glicemia. Aunque para las variables de tensión arterial esto sólo se cumple para el incremento en las categorías de daño renal, y para el caso de fructosamina sólo se cumple para las categorías de exposición.

Dadas las altas correlaciones entre la mayoría de las variables de estudio como podemos observar en el cuadro 21, antes de iniciar el análisis multivariado resulta necesario evaluar las razones de momios ajustadas por algunas variables más altamente correlacionadas y que en términos conceptuales pudieran ser factores de confusión.

Cuadro 21. Matriz de Correlación las de Principales Variables de Estudio

	Edad	Evolución	Glicemia	HbA1	Fructosamina	TA Sist.	TA Diast.
Evolución	0.30724						
Valor p	0.0001						
Glicemia	-0.11180	0.20902					
Valor p	0.0366	0.0001					
HbA1	-0.15766	0.16135	0.70466				
Valor p	0.0056	0.0047	0.0001				
Fructosamina	-0.12723	0.19671	0.77490	0.70143			
Valor p	0.0182	0.0002	0.0001	0.0001			
TA Sistólica	0.24433	0.14984	0.03776	-0.05704	-0.11194		
Valor p	0.0001	0.0035	0.4814	0.3192	0.0380		
TA Diastólica	0.04537	0.03720	-0.00794	-0.09850	-0.10029	0.61454	
Valor p	0.3778	0.4703	0.8823	0.0849	0.0632	0.0001	
Albúmina	-0.15821	-0.26750	-0.13755	-0.14250	-0.00990	-0.17271	-0.10256
Valor p	0.0031	0.0001	0.0076	0.0117	0.8507	0.0012	0.0563

Cuadro 22. Razones de Momios de Prevalencia para las Categorías I y II en forma conjunta. RMP ajustadas por edad, tiempo de evolución y albuminemia.

Variable	Referencia	RMP Crudas			RMP Ajustadas		
		RMP	IC 95%	Vapor p	RMP	IC 95%	Valor p
Albúmina	< 4.25 mg/dl	0.36	0.21-0.63	(0.001)	0.37	0.17-0.52	(0.001)
Edad	< 50 años	1.58	0.78-3.24	(0.385)	1.08	0.51-2.30	(0.839)
Evolución	< 3 años	2.85	1.53-5.30	(0.001)	2.47	1.29-4.71	(0.006)
Glicemia	< 130 mg/dl	2.50	1.29-4.88	(0.007)	1.71	0.84-3.52	(0.141)
HbA1	< 9.0 %	1.61	0.77-3.39	(0.208)	1.17	0.52-2.60	(0.708)
Fructosamina	< 280 mg/dl	1.91	1.03-3.56	(0.041)	1.59	0.80-3.12	(0.187)
Tx insulina	tx dieta	2.88	1.03-8.02	(0.043)	1.59	0.53-4.78	(0.411)
TA sistólica	< 120 mmHg	2.23	1.23-4.06	(0.008)	2.21	1.16-4.21	(0.016)
TA diastólica	< 80 mmHg	1.34	0.80-2.25	(0.261)	1.26	0.73-2.18	(0.397)

El cuadro 22 muestra las razones de momios de prevalencia de las variables de mayor interés para la categoría de albuminuria =>20 mg/l crudas y ajustadas por las variables de albuminemia, edad y tiempo de evolución. Como podemos observar, las variables que mantienen una asociación significativa con la presencia de albuminuria => 20 mg/l aún después de controlar por algunas variables altamente correlacionadas.

Cuadro 23. Razones de Momios de Prevalencia para la Categoría I de albuminuria. RMP crudas y ajustadas por edad, tiempo de evolución y albuminemia.

Factor de Variable	Referencia	RMP Crudas			RMP Ajustadas		
		RMP	IC 95%		RMP	IC 95%	
Albúmina	< 4.25 mg/dl	0.51	0.25-1.02	(0.059)	0.51	0.25-1.02	(0.059)
Edad	< 50 años	1.93	0.74-5.35	(0.150)	1.48	0.58-3.78	(0.410)
Evolución	< 3 años	2.78	1.27-6.26	(0.005)	2.48	1.16-5.27	(0.019)
Glicemia	< 139 mg/dl	2.19	1.02-4.68	(0.044)	1.50	0.67-3.39	(0.325)
HbA1	< 9.0 %	1.14	0.47-2.88	(0.753)	0.85	0.34-2.08	(0.724)
Fructosamina	< 280 mg/dl	4.25	1.62-11.09	(0.003)	3.25	1.20-8.76	(0.020)
Tx insulina	Tx dieta	2.03	0.57-7.32	(0.223)	1.18	0.35-4.00	(0.785)
TA sistólica	<120 mmHg sin/tx	2.17	0.96-4.94	(0.042)	1.44	0.72-2.90	(0.300)
TA diastólica	< 80 mmHg	0.91	0.47-1.75	(0.097)	0.83	0.44-1.57	(0.578)

Para el caso de la categoría de albuminuria de 20-100 mg/l las RMP de las variables albuminemia, tiempo de evolución y fructosamina resultaron significativas en el análisis crudo y mantienen su significancia en el análisis ajustado, ver cuadro 23.

Como podemos observar en el cuadro 24, para la categoría de albuminuria >100 mg/l las variables que mantienen una asociación significativa después del ajuste son albúmina, tiempo de evolución, tensión arterial sistólica y diastólica únicamente.

Cuadro 24. Razones de Momios de Prevalencia para la Categoría II de albuminuria. RMP crudas y ajustadas por edad, tiempo de evolución y albuminemia.

Variable	Referencia	RMP Crudas			RMP Ajustadas		
		RMP	IC 95%	Valor p	RMP	IC 95%	Valor p
Albúmina	< 4.25 mg/dl	0.20	0.08-0.48	(0.001)	0.22	0.09-0.51	(0.001)
Edad	< 50 años	1.62	0.50-5.77	(0.390)	0.94	0.28-3.06	(0.921)
Evolución	< 3 años	4.10	1.59-14.47	(0.007)	3.10	0.99-9.70	(0.051)
Glicemia	< 130 mg/dl	5.68	1.27-33.53	(0.009)	3.92	0.87-17.75	(0.075)
HbA1c	< 9.0 %	2.09	0.56-9.14	(0.237)	1.47	0.40-5.50	(0.563)
Fructosamina	< 280 mg/dl	0.93	0.38-2.35	(0.874)	0.81	0.31-2.09	(0.668)
Tx insulina	Tx dieta	8.86	0.90-213.9	(0.025)	3.96	0.39-39.74	(0.243)
TA sistólica	< 120 mmHg	8.15	1.87-35.43	(0.005)	17.66	2.25-138.2	(0.006)
TA diastólica	< 80 mmHg	3.76	1.38-10.75	(0.003)	4.27	1.50-12.13	(0.006)

En vista de que la magnitud de las asociaciones se modifica de acuerdo a la presencia del grado de albuminuria vale la pena evaluar por separado los modelos multivariados para cada una de las categorías de albuminuria. El cuadro 25 muestra los modelos multivariados que mejor ajustan para explicar la variabilidad de los datos analizados para las distintas categorías de albuminuria, podemos observar cómo los modelos se modifican de acuerdo al grado de albuminuria que se analiza.

Cuadro 25. Modelos Multivariados.

Modelo para las Categorías I y II de Albuminuria (albuminuria => 20 mg/l n=77).

Variable	Referencia	RMP	I.C. al 95%	Valor de p
Albumina	< 4.25 mg/dl	0.35	0.19-0.63	< 0.001
T. Evolución	< 3 años	2.29	1.21-4.35	0.011
TA sistólica	< 120 mmHg	2.19	1.15-4.13	0.016

Modelo para la categoría I de albuminuria (> 20 mg/l < 100 mg/l n=49).

Variable	Referencia	RMP	I.C. al 95%	Valor de p
Albumina	< 4.25 mg/dl	0.50	0.25-1.00	0.051
T. Evolución	< 3 años	2.06	0.96-4.44	0.064
Fructosamina	< 280 mg/dl	3.19	1.19-8.57	0.021

Modelo para la categoría II de albuminuria (=> 100 mg/l n=28).

Variable	Referencia	RMP	I.C. al 95%	Valor de p
Albumina	< 4.25 mg/dl	0.19	0.08- 0.45	<0.001
TA sistólica	< 120 mmHg	9.10	2.03-40.68	0.004
Glicemia	< 130 mg/dl	5.14	1.17-23.85	0.030

DISCUSION

A) Limitaciones del estudio

1) En la misma forma que para la mayoría de los estudios transversales, el presente trabajo se enfrenta al problema de la ambigüedad temporal. Esto es, en los casos prevalentes resulta difícil establecer si la exposición precede a la enfermedad o si es consecuencia de ésta, problema que no se presenta en los diseños que trabajan con casos incidentes. Con excepción de la variable de tensión arterial para la cual a partir de cierto grado de daño renal existe como consecuencia un incremento en la presión arterial, y la variable de fructosamina para la cual existe una pérdida de la misma a través del riñón con cierto daño, para el resto de las variables de estudio del presente trabajo los casos de nefropatía incipiente de reciente diagnóstico presentan características muy similares a los casos incidentes en términos del problema de temporalidad. Por lo que consideramos que el problema de la ambigüedad temporal el presente estudio no plantea mayores dificultades.

2) Otro de los problemas de un diseño transversal es el de los posibles cambios del estado de exposición secundarios a la enfermedad, así como el de que el factor de estudio sea un factor pronóstico. El empleo de casos daño renal incipiente en donde no hay todavía sintomatología por la enfermedad, fuera del incremento de la tensión arterial secundario al daño renal de moderado a severo (albuminuria \Rightarrow 100 mg/l), y la disminución de las concentraciones de fructosamina en sangre periférica secundaria a la pérdida renal de fructosamina en situaciones de daño renal de moderado a severo (albuminuria \Rightarrow 100 mg/l), no existen

modificaciones en las variables de estudio secundarias a la enfermedad. Por lo anterior, podemos suponer que las asociaciones entre daño renal, en especial para daño renal incipiente leve (de 20 a 100 mg/l), y la gran mayoría de las exposiciones de interés pueden ser estudiadas sin mayores dificultades por medio del análisis de casos prevalentes. De hecho, podríamos pensar que un diseño de tipo transversal con las peculiaridades del presente pudiera ser equivalente a un diseño de casos y controles con casos incidentes para evitar los problemas de: ambigüedad temporal y modificación del estado de exposición secundario a la enfermedad.

3) Un problema más de los estudios transversales, y que se común a todos los estudios retrospectivos, es la dificultad que se presenta al tratar de evaluar estados de exposición previos, sobre todo aquéllos que pueden variar fácilmente en el tiempo; problema que sólo puede ser resuelto mediante un diseño de estudio prospectivo. En el presente estudio las dificultades para evaluar los estados de exposición a hiperglicemia crónica en años previos pueden condicionar problemas de mala clasificación no diferencial muy importantes. Sin embargo, no existe forma alguna para evitarlos por completo y únicamente se intentó minimizarlos en la medida de lo posible. Una forma útil para reducir este tipo de error pudiera ser la siguiente: en el momento del análisis establecer dos categorías de exposición muy claras una de alta y otra de muy baja y analizar únicamente estos estratos. Aunque con esto se reduciría el tamaño de la muestra permitiría evitar o disminuir la atenuación de la magnitud de la asociación de interés secundaria al error de mala clasificación no diferencial.

4) Una limitaciones más del presente estudio y probablemente la más

sería es que cuenta con un tamaño de muestra pequeño lo cual condiciona problemas para estimar asociaciones de baja magnitud. Esto es, no fue posible evaluar razones de momios de prevalencia menores a 2.0, con la precisión y la potencia deseables. Sin embargo, dado que se trata de la primera parte de un proyecto mayor, se considera que estas dificultades quedarán resueltas al contar con la información completa.

B) Características de la Muestra Estudiada

De los 400 sujetos inicialmente seleccionados 20 de ellos (5%) no respondieron al cuestionario; desgraciadamente no se logró obtener ninguna información de ellos que nos permitiera evaluar si se trataba de sujetos radicalmente distintos al resto de la muestra, por lo que ignoramos si estas pérdidas por no respuesta pudieran afectar de alguna manera la representatividad de la muestra estudiada. Sin embargo, las medias de edad así como las distribuciones porcentuales por edad y sexo de esta población (n=380) que sí respondió al cuestionario son muy semejantes al total de los diabéticos registrados en el Sistema de Información Médica (SIMO) de la unidad. Esto nos permite inferir de alguna manera el grado de representatividad de la muestra con respecto al total de la población usuaria de la unidad. Aunque no se pretende lograr una muestra representativa más allá de la población usuaria de la Unidad de Medicina Familiar No 22, pudiera valer la pena mencionar que estas distribuciones por edad y sexo son también similares a las detectadas en una muestra nacional de diabéticos derechohabientes del IMSS atendidos en unidades de Medicina Familiar (38). Por otra parte, es necesario aclarar también que por dificultades operativas en la recolección y procesamiento de las muestras biológicas de los 380

pacientes con cuestionario y mediciones clínicas completas únicamente en 336 de ello fue posible contar con la información completa del total de los parámetros de estudio. Sin embargo, las medias de edad y proporciones por sexo de los 336 con información completa no difiere en forma significativa de los 44 sujetos con información incompleta: para los 44 sujetos perdidos la media de edad fue de 59.4 años mientras que para el grupo restante fue de 58.7 años, estas diferencias que no muestran ser estadísticamente significativas ($p=0.61$); la razón de hombres/mujeres del grupo perdido y el grupo de sujetos con información completa fue de 1/1.6 y 1/2.2 respectivamente. De acuerdo con estos datos podemos suponer que la pérdida de estos 44 sujetos no condicionará prácticamente ningún sesgo en la población con datos completos ($n=336$).

C) Consideraciones sobre el grado de control del paciente diabético

Existen actualmente criterios bien definidos para evaluar el grado de control del paciente diabético, estos criterios incluyen tanto parámetros clínicos como metabólicos que permiten monitorizar los resultados de la atención médica en el sujeto con DMNID (37).

De acuerdo con estos criterios, nuestros resultados permiten de alguna manera evaluar la calidad de la atención del paciente diabético, al menos en lo que respecta a los resultados de las acciones médicas para el control metabólico de la población diabética de la UMF 22 del IMSS.

1) Uno de los parámetros más comunmente empleados para evaluar el control metabólico corresponde a las cifras de glicemia. Se han propuesto tres categorías para el grado de control de glicemia:

a) buen control con cifras entre 80 y 120 mg/dl en ayunas; b) control regular con cifras menor de 140 mg/dl y; c) mal control con cifras iguales o mayores a 140 mg/dl. Nuestros resultados muestran que el 55% (± 6.9) de los hombres y 65% (± 4.4) de las mujeres estudiadas se encuentran dentro de la categoría de mal control.

2) Un segundo indicador de control metabólico es la proporción de hemoglobina glicosilada (HbA1): a) buen control con menos de 8%; b) control regular entre 8 y 9.5% y; c) mal control con más de 9.5%. De acuerdo a estas categorías el 75% (± 4.0) de las mujeres y el 63% (± 6.7) de los hombres de la población estudiada se encuentran en mal control.

3) Otro parámetro empleado para monitorizar el control metabólico del paciente diabético es la presencia de dislipidemias, con los indicadores de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, y triglicéridos. Las cifras de colesterol menores a 200 mg/dl son consideradas una categoría de buen control, sin embargo, un 44% (± 4.9) de los hombres y un 61% (± 4.5) de las mujeres estudiadas presentan cifras superiores a las recomendadas. Con respecto a las lipoproteínas de alta densidad, 52% (± 7.0) de los hombres y 28% (± 4.2) de las mujeres presentan cifras menores a 35 mg/dl que corresponde a la categoría de mal control. Por último, las cifras de triglicéridos mayores a 200 mg/dl corresponden a la categoría de mal control: el 45% (± 6.9) de los hombres y el 44% (± 4.6) de las mujeres estudiadas se encuentran dentro de esta categoría.

c) Como otro elemento fundamental del control del paciente diabético es el grado de obesidad que emplea como indicador al índice de masa corporal (peso/talla²). Como se mostró en el cuadro 7 de la sección de

resultados el 45% (\pm 6.9) de los hombres y el 62% (\pm 4.5) de las mujeres se encuentran en la categoría de mal control.

Hoy día resulta incuestionable el beneficio que brinda el buen control del paciente diabético como elemento preventivo de sus complicaciones tardías. Sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados, podemos decir que la gran mayoría de los pacientes diabéticos estudiados no cumple con los criterios de buen control y que más de la mitad de los casos cuenta con un mal control de su enfermedad. Condiciones como éstas se traducen en una mayor proporción de complicaciones crónicas que tienen como consecuencia a mediano y largo plazo un incremento considerable en los costos por atención médica al paciente diabético. Resulta indispensable generar estrategias bien definidas que nos permitan elevar la calidad de la atención al diabético en términos de control metabólico, con el fin de mejorar el pronóstico de estos enfermos y con esto reducir los enormes costos que implica la atención de sus complicaciones tardías.

D) Frecuencia de Daño Renal

La frecuencia de cualquier grado de daño renal detectada en la población estudiada fue de 26.5% (\pm 3.6) y la frecuencia de albuminuria igual o mayor de 20 mg/l en una muestra de la primera orina de la mañana sin otros datos de daño renal avanzado fue de 22.9% (\pm 3.4). No existe ningún otro estudio en México que nos permita hacer comparaciones de la prevalencia de albuminuria (\Rightarrow 20mg/l) en población diabética. Sin embargo, podemos decir que son cifras similares a las reportadas en algunos estudios realizados en población abierta de otros países en donde la prevalencia varía del 17.0 al 27.9% (5,7,9,10 y 11).

Probablemente la comparación más útil pueda ser con la prevalencia de 26.1% detectada en población méxico-americana (5), en donde se emplearon técnicas de medición de albuminuria similares a las nuestras. Vale la pena aclarar que la prevalencia de daño renal avanzado o proteinuria masiva detectada en nuestro estudio resulta ser menor que las reportadas para población general en otros países; aún en población méxico-americana (5) en donde la prevalencia reportada es dos a tres veces mayor. Es probable que esto se deba a que la población usuaria de la UMF 22 no sea representativa de la población general, el sesgo de la muestra pudiera estar dado por la derivación de pacientes con daño renal avanzado a un segundo o tercer nivel de atención. Pongámoslo de otra manera, las unidades de medicina familiar derivan a los sujetos que requieren atención especializada a los hospitales generales de zona. En principio, los pacientes debieran continuar su atención integral con su médico familiar, sin embargo, esto no resulta ser del todo cierto; por ejemplo, el paciente diabético con complicaciones crónicas continúa su control en la mayoría de los casos en el segundo nivel y no retorna a su control rutinario en la unidad de medicina familiar. Esto condiciona que la frecuencia de complicaciones crónicas, entre ellas el daño renal avanzado, detectadas en la población de primer nivel, resulten ser más bajas de lo que pudiera observarse en población abierta. Sin embargo, dado que el daño renal incipiente no presenta sintomatología alguna, los sujetos no son derivados a un segundo nivel, por lo que es muy probable que la estimación de la prevalencia de albuminuria sin daño renal avanzado obtenida en este trabajo corresponda a la esperada en la población general.

E) Factores asociados a daño renal incipiente

1) Albuminemia.

De las variables analizadas la que presenta la asociación más fuerte con albuminuria es el nivel de albúmina en sangre periférica, ésta muestra una clara asociación inversa entre la concentración de albúmina en sangre y el grado de albuminuria en orina, como lo podemos observar en el cuadro 18. No existen trabajos que exploren la asociación entre niveles de albúmina y daño renal que nos permitan comparar nuestros resultados. Se podría pensar que la hipoalbuminemia responde simplemente a una pérdida de albúmina por el riñón, sin embargo, la cantidad de albúmina circulante que se requeriría perder por el riñón para reducir sus concentraciones sanguíneas sería de magnitudes tan grandes que no corresponden de ninguna manera con las pequeñas cantidades que se llegan a perder por la filtración glomerular en los sujetos con microalbuminuria (56,57).

Algunos estudios prospectivos y de casos y controles en población general en otros países reportan una fuerte asociación inversa entre la concentración de albúmina en sangre y la mortalidad por algunas enfermedades, en especial enfermedades cardiovasculares (39-45). Sin embargo, a la fecha no se cuenta con una explicación clara de este fenómeno. Se han propuesto varias hipótesis para explicarlo (45): 1) hipoalbuminemia como respuesta a una reacción inflamatoria por daño vascular bien delimitado; 2) albuminemia como factor protector de reactividad plaquetaria; 3) hipoalbuminemia como consecuencia del aumento en la permeabilidad capilar por el daño vascular; 4) albúmina como antioxidante.

Probablemente la hipótesis más útil para tratar de explicar la

asociación entre albuminemia y daño renal en el paciente diabético sea la que considera a los niveles de albúmina como un indicador de daño vascular generalizado. En primer término, de acuerdo con algunos trabajos, uno de los signos más tempranos de la microangiopatía es el aumento en la permeabilidad capilar, condición que se conoce como 'fenómeno de escape de albúmina' (47). En segundo lugar, existe una asociación positiva entre los niveles de albúmina en sangre periférica y el grado de escape de albúmina (48), así como evidencia suficiente para pensar que el escape de albúmina precede al fenómeno de albuminuria (49). Ahora bien, si consideramos que los niveles de albúmina en sangre son bastante estables y su determinante principal lo constituye el grado de permeabilidad capilar, podemos suponer que los niveles de albúmina circulante pueden ser empleados como un indicador razonable del grado de escape de albúmina o más aún del grado de daño vascular generalizado en el paciente diabético. De acuerdo con lo anterior, nuestros resultados sugieren que el factor de riesgo más importante para daño renal incipiente en población diabética lo constituye el grado de daño vascular generalizado. Algunos trabajos que muestran la asociación entre albuminuria y la presencia de otros marcadores de daño vascular (46) apoyan estos resultados. Si bien esto pudiera ser cierto falta todavía por resolver en qué momento el daño vascular se manifiesta como albuminuria, así como qué otros factores pudieran estar favoreciendo el daño renal directo en forma simultánea. Sin lugar a dudas la respuesta a estas preguntas requieren ser exploradas más ampliamente en trabajos futuros.

2) Tensión arterial.

Todavía no resulta del todo clara el tipo de asociación que existe

entre tensión arterial y daño renal (7,19,21,22), la inconsistencia en los estudio existentes parece obedecer a las dificultades para deslindar el efecto de la ambigüedad temporal. Esto es, la dificultad que existe para evaluar por separado el efecto del incremento en la tensión arterial como un factor promotor del daño renal y no confundirlo con el incremento de la tensión arterial secundario al propio daño renal. De acuerdo con trabajos previos, el incremento en la tensión arterial secundario a daño renal se inicia o al menos se torna significativo cuando la presencia de albuminuria rebasa los 100mg/l (46). Aunque fisiológicamente es difícil pensar que un punto de corte de este tipo pudiera ser inequívoco, sí es posible considerarlo como un punto de corte útil para tratar de estimar la asociación entre la tensión arterial como factor de riesgo para daño renal independientemente del efecto confusor que agrega el incremento de la tensión arterial secundario a daño renal más avanzado.

De acuerdo con lo anterior, si analizamos el efecto de la tensión arterial únicamente en sujetos con daño renal en los cuales ésta no se ha incrementado como consecuencia de un daño más severo, podríamos de alguna manera evaluar este efecto en forma independiente.

Si bien nuestros resultados muestran una fuerte asociación entre las cifras de tensión sistólica (>120 mmHg) en sujetos sin tratamiento antihipertensivo y la presencia de albuminuria mayor de 100 mg/l aún después de controlar por otros factores [RMP = 11.33 (1.03-40.68)], ver cuadro 24, podríamos pensar que esta asociación se encuentra confundida con el simple incremento de la tensión arterial secundario al daño renal. Por el contrario, la asociación entre tensión sistólica superior a 120 mmHg sin tratamiento antihipertensivo y la presencia de

albuminuria de 20 a 100 mg/l, [cruda: RMP se 2.19 (0.98-4.99); ajustada: RMP 2.0 (0.98-4.43)], ver cuadro 23, pudiera representar el efecto de la tensión arterial como factor de riesgo de daño renal al eliminar la confusión del incremento en las cifras de tensión arterial como un simple evento secundario a la enfermedad. Estos datos nos permiten suponer que la tensión arterial sistólica constituye un factor de riesgo para albuminuria o daño renal y no simplemente una consecuencia del mismo.

Estos hallazgos son compatibles con los resultados obtenidos por algunos ensayos clínicos que muestran el beneficio de la terapia antihipertensiva en pacientes diabéticos para prevenir el daño renal temprano (22,50). Vale la pena aclarar que los puntos de corte para tensión arterial sistólica utilizados en el análisis de las asociaciones mencionadas fueron más bajos que los puntos de corte empleados normalmente para establecer el diagnóstico de hipertensión arterial; lo anterior pudiera sugerir que en población diabética los criterios de diagnóstico para hipertensión arterial debieran ser modificados con el fin de incluir en esquemas de manejo antihipertensivo a un mayor número de sujetos con riesgo alto para el desarrollo de daño renal. Sin embargo, resulta indispensable un mayor número de estudios que permitan explorar con mayor detalle tanto el verdadero efecto de la tensión arterial en la génesis del daño renal como de los potenciales beneficios de la terapia antihipertensiva en la prevención de este problema en población diabética.

3) Hiperglicemia.

Dentro del análisis crudo los resultados muestran una asociación positiva entre las cifras de glicemia superiores a 130 mg/dl y la

presencia de albuminuria tanto para los sujetos con albuminuria entre 20 y 100 mg/l [RMP = 2.19 (1.02-4.68) p=0.04] como para el grupo de más de 100 mg/l [RMP = 5.68 (1.27-33.52) p=0.009]; aunque al controlar por otras variables la asociación con albuminuria leve pierde su significancia [RMP = 1.5 (0.67-3.36) p=0.32]. Esto pudiera obedecer, por un lado, a un problema de tamaño muestral y, por otro, a la correlación que existe entre los niveles de glicemia y algunas de las variables de control como es el caso del tiempo de evolución ($r=0.24$ p=0.0001). Sin embargo, el análisis que contempla únicamente sujetos con albuminuria superior a 100 mg/l, la exposición a glicemia mayor de 130 mg/dl se mantiene como un importante factor de riesgo independiente aún después de controlar por otras variables [RMP = 5.14 (1.17-23.85) p=0.03]. Estos resultados concuerdan con los reportes de la gran mayoría de los estudios que han evaluado el efecto de la hiperglicemia en el daño renal del paciente diabético en donde se logra mostrar que la hiperglicemia constituye un importante factor de riesgo para la nefropatía diabética.

Ahora bien, suponiendo que la Hemoglobina Glicosilada (HbA1) pudiera ser un buen indicador de hiperglicemia crónica en el paciente diabético, sería razonable encontrar una asociación entre HbA1 y daño renal similar a la detectada para glicemia. Sin embargo, nuestros resultados no permiten confirmar este supuesto. Las asociaciones crudas son muy débiles aún con albuminuria moderada y éstas se atenúan todavía más al controlar por otros factores como lo podemos observar en los cuadros 22, 23 y 24. Por el momento no podemos explicar este fenómeno, sobre todo si estamos de acuerdo en que las mediciones de HbA1 no tiene mayores problemas y que las cifras de HbA1 y glicemia guardan una buena

correlación (0.71 $p=0.0001$), lo mismo que con las cifras de fructosamina (0.78 $p=0.0001$). Sin embargo, existen algunos trabajos que han encontrado resultados similares a los nuestros (21,22).

Por otro lado, el análisis crudo de los datos muestra una asociación muy importante entre niveles de fructosamina superiores a 280 mg/dl y la prevalencia de sujetos con albuminuria de 20 a 100 mg/l [RMP = 4.25 (1.62-11.09) $p=0.003$]. Esta asociación resulta comprensible si consideramos a la fructosamina un buen indicador de los niveles de glicemia reciente y lo interpretamos como un simple marcador de hiperglicemia. Sin embargo, existe la propuesta de que se trata no sólo de un indicador de descontrol sino de un buen marcador de daño tisular por glicosilación no enzimática. Esta última interpretación del significado de la fructosamina pudiera explicar mejor el hecho de que la magnitud de la asociación existente entre albuminuria leve y fructosamina sea mayor que la que se encuentra para glicemia. Por otro lado, no se detecta ninguna asociación entre fructosamina y albuminuria mayor de 100 mg/l [RMP = 0.93 (0.38-2.35) $p=0.874$]. Esto parece obedecer a la pérdida renal de fructosamina secundaria a una mayor permeabilidad de proteínas a nivel glomerular desde etapas tempranas de daño renal. De acuerdo con lo anterior, podemos suponer que la simple pérdida de fructosamina por riñón de sujetos con daño renal más avanzado como es el grupo con albuminuria mayor de 100 mg/l mantiene a este grupo dentro de cifras similares a las de sujetos sin albuminuria. Estos hallazgos sobre la fuerte asociación entre albuminuria leve y fructosamina dan pie a mayores estudios que permitan estimar con mayor detalle a los niveles de fructosamina como predictor de daño renal.

4) Tipo de tratamiento.

Si bien durante el análisis crudo se detectó una asociación importante entre albuminuria y el tipo de tratamiento empleado para el control del paciente, esto es, los sujetos tratados con insulina presentan una prevalencia relativa de albuminuria, en ambas categorías, mayor que la de los sujetos tratados con dieta únicamente, esta asociación perdió su significancia al controlar por otros factores. Este grupo de pacientes representa un fracción muy pequeña de la población estudiada por lo que no fue posible desarrollar un análisis estratificado que permitiera evaluar si se trataba de un factor confusor únicamente o si pudiera tratarse de una asociación verdadera, aunque parece que la asociación simplemente obedece a la correlación que existe entre el tratamiento con insulina y algunos factores como el grado de glicemia y el tiempo de evolución; podemos suponer que no se trata de un factor causal sino de un indicador de tiempo de evolución o descontrol crónico.

5) Tiempo de evolución.

En el análisis simple detectamos una asociación positiva entre más de tres años de evolución tanto con la presencia de albuminuria leve como con la presencia de albuminuria mayor de 100 mg/l, así como una clara tendencia en la magnitud de la asociación al incrementar los niveles de exposición como se puede observar en el cuadro 19 y 20.

Para el caso de la albuminuria leve, al controlar por otros factores, la magnitud de la asociación se reduce y prácticamente pierde su significancia [RMP = 2.06 (0.96-4.44) $p=0.06$]. Para el caso de la albuminuria mayor de 100 mg/dl al controlar por otros factores la asociación se torna más débil y pierde por completo su significancia [RMP = 1.70 (0.52-5.66) $p=0.38$]. Esto pudiera ser debido tanto a un

problema de tamaño muestral como a un problema de multicolinealidad secundario a sus correlaciones con las variables de glicemia y albuminemia (0.24 y -0.24 respectivamente). Al realizar el análisis para los dos niveles de albuminemia en forma conjunta logramos un mayor tamaño muestral y la variable de tiempo de evolución (3 años o más) se mantiene como un factor de riesgo independiente a otros factores [RMP = 2.29 (1.2-4.3) p=0.011].

La asociación entre tiempo de evolución y albuminuria resulta ser prácticamente una constante en la mayoría de los estudios sobre daño renal en población diabética, sin embargo, continuamos sin poder resolver qué factores subyacentes son los verdaderos responsables de esta asociación, pudiéndose interpretar esta variable como un simple indicador de tiempo de evolución a otros elementos aún no reconocidos.

CONCLUSIONES

En primer lugar, los datos sobre características clínicas del paciente diabético obtenidos en el presente trabajo permiten hacer evidente que, de acuerdo con criterios internacionales para calificar el control del sujeto con diabetes mellitus no insulino dependiente, la gran mayoría de población diabética en la unidad de medicina familiar del IMSS se encuentra en muy malas condiciones de control metabólico. Esto nos habla de una mala calidad de la atención médica del paciente diabético. Resultaría de gran importancia el poder explorar, en posteriores trabajos, los factores determinantes de este problema de mala calidad de la atención de la población diabética del IMSS.

En segundo lugar, los resultados de este análisis de factores de riesgo para daño renal incipiente nos permiten confirmar algunas de las

asociaciones descritas en otras poblaciones como son la hiperglicemia, la tensión arterial y el tiempo de evolución; además de permitirnos mostrar algunas asociaciones importantes no previamente descritas que pudieran ser de gran interés para posteriores análisis de la génesis del daño renal; tal es el caso de la fuerte asociación detectada entre albuminuria y concentraciones de albúmina en sangre periférica, y entre fructosamina y albuminuria leve (20-100 mg/l).

BIBLIOGRAFIA

1. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, Steffes MW, and Mauer SM: Glomerular lesion and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. New Engl J Med. 1989;320:966-970.
2. Schmitz A, Gundersen HJG, and Osterby R: Glomerular morphology by light microscopy in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Lack of glomerular hypertrophy. Diabetes 1988;37:38-43.
3. Watkins PJ, Blainey JD, Brewer DB, Fitzgerald MG, Malins JM, O'Sullivan DJ, and Pinto JA: The natural history of diabetic renal disease. Quart J Med 1972;164:437-456.
4. Mogensen CE, Christensen CK, and Vittinghus E: The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983;32:64-78.
5. Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA, Stern MP, Kozlowski MK, Hazuda HP, Patterson JK, and Klein R: Proteinuria in Mexican Americans and Non-Hispanic whites with NIDDM. Diabetes Care 1989;12:530-535.
6. Allawi J, Rao PV, Gilbert R, Scott G, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC, and Mather HM: Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes: its prevalence in Indian compared with European patients. Br Med J 1988;296:462-464.
7. Citado en Pugh JA: Epidemiology of diabetic nephropathy. Diabetes Metabolism Review 1989;5(7):531-545.
8. Mills-G and Hocken-AG: Microalbuminuria in a diabetic population. N Z Med J. 1986 Jan 22;99(794):17-9.
9. Garancini P, Gallus G, Calori G, Micossi P, and Pozza G: Microalbuminuria and its associated risk factors in a representative sample of Italian type II diabetics. J Diabetic Complications. 1988;2(1):12-5.
10. Rolfe M: Diabetic renal disease in central Africa. Diabetic Med 1988;5(7):630-3.
11. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ, and Linnane AW: Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in diabetic subjects and entire population of Nauru. Diabetes 1989; 38:1602-1610.
12. Paisey RB, Arredondo LN, Villalobos A, Lozano O, Guevara L, and Kelly S: Association of differing dietary, metabolic, and clinical risk factors with microvascular complications of diabetes: A prevalence study of 503 Mexican type II diabetic subjects. Diabetes Care 1984;7:428-433.

13. Kewate R, Yamakido M, Nishimoto Y, Bennett PH, Hamman RF, and Knowler WC: Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the Island of Hawaii. Diabetes Care 1979;2:161-170.
14. West KM, Erdreich LJ, and Stober JA: A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. Diabetes 1980;28:501-508.
15. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA, et al.: Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. New Engl J Med 1982;306:1276-1279.
16. Weller JM, Wu SH, Ferguson CW, et al.: End-stage renal disease in Michigan: incidence, underlying causes, prevalence, and modalities of treatment. Am J Nephrol 1985;5:84-95.
17. Pugh JA, Stern MP, Haffner SM, Eifler CW, and Zapata M: Excess incidence of treatment of end-stage renal disease in Mexican Americans. Am J Epidemiol 1988;127:135-144.
18. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ III, Frohnert PP, Chu CP, O'Fallon WM, and Palumbo PJ: Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. Diabetes 1988;37:405-412.
19. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, Grab B, Grabauskas V, Mateo-de-Acosta O, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H, Kosaka K, Krolewski AS, Miki E, Schliack V, and Teuscher A: interrelationships of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3583 diabetic patients: A multinational study. Diabetologia 1982;22:412-420.
20. Duncan B. and Heiss G: Non-Enzymatic glycosylation of proteins: A new tool for assessment of cumulative hyperglycemia. Am J Epidemiol 1984;120(2):169-189.
21. Hasslacher C, Wolfrum M, Stech G, Wahl P and Ritz-E: Diabetic nephropathy in type II diabetes: effect of metabolic control and blood pressure on its development and course. Diabetologia 1985; 28(1):6-11.
22. Pugh JA: Epidemiology of diabetic nephropathy. Diabetes Metabolism Review 1989;5(7):531-545.
23. Hostetter T.H. et al.: Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. Kidney Int 1986;30:509-T
24. Ihle B.U. et al.: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. N Eng J Med 1989;321:1773-1777.

25. Niskanon L. et al. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favoring atherogenesis in newly diagnosed type II diabetic patients. Diabetologia 1990;33:237-243.
26. O'Hare J.A: The enigma of insulin resistance and hypertension. Am J Med 1988;84:505-510.
27. Simons D.C: Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. Diabetes Care 1988;11(10):821-7.
28. Defronzo R.A. and Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991;14(3):173-194.
29. Reaven G.M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension. Diabetes Care 1991;14(3):195-202.
30. Stout R.W. Insulin and atheroma. 20-Yr Perspective. Diabetes Care 1990;13:631-654.
31. Stout R.W: The role of insulin in atherosclerosis in diabetics and non diabetics. Diabetes 1981;30(suppl.2):54-57.
32. Navarro-Robles J., Lifshitz A.G. y Lozano H: Diabetes mellitus hipertensión arterial. Rev Mex Cardio. 1989.
33. Schonfeld G. Hypertriglyceridemia in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Seminars in Trombosis and Hemostasis. 1988;14(2):184-188.
34. Laviada E.A. et al. Encuesta de diabetes en Mérida. VIII Reunión Anual de la Soc Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Guanajuato Gto. 1968.
35. Schlesselman J.J. Case-Control Studies. Oxford University Press, New York, 1982.
36. Mogensen C.E., Scmitz A., Christensen C.K: Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients. Diabetes/Metab reviews 1988;4:453-483.
37. Alberti K.G. and Gries F.F. Management of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus in Europe: A Concensus View. Diab Med 1988;5:275-281.
38. Dx situacional de la DM en el IMSS mimeo, 1991.
39. Phillips A. et al. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes. Lancet 1989;Dec 16:1434-1436.
40. Phillips A. et al. Serum proteins and mortality. Lancet 1990;858.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

41. Lorggeril M. et al. Serum albumin and mortality. Lancet 1990;349.
42. Darne B. et al. Serum albumin and mortality. Lancet 1990;350-351.
43. Stevens R.G. and Blumberg B.S. Serum albumin and mortality. Lancet 1990;351.
44. Klonoff-Cohen H. et al. Albumin levels as a predictor of mortality in the healthy elderly. J Clin Epidemiol 1992;45(3):207-212.
45. Kuller L.H., et al. The relationship between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in a multiple risk factor intervention trial. Am J Epidemiol 1991;134:1266-1277.
46. Deckert T., Felt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K., Jensen T. and Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. Diabetologia 1989;32:219-226.
47. O'Hare J.A, Ferris J.B., Twomey B. and O'Sullivan D.J. Poor metabolic control, hypertension and microangiopathy independently increase the transcapillary escape rate of albumin in diabetes. Diabetologia 1983;25:260-263.
- 50.- Parving H.H. Impact of blood pressure antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy. Diabetes Care 1991;14(3): 260-269.
- 51.- Zotz et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. Int Clin Invest 1986;77:1925-30.
- 52.- Morelli et al. Effects of ACE inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. Diabetes 1990;39:76-82.
- 53.- Mogensen G.E. and Christensen C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. N Eng J Med 1984;311: 89-93.
- 54.- Viberti G.C. et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in IDDM. Lancet 1982;i:1430-1432.
- 55.- Morgensen G.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. N Eng J Med 1984;310:356-360.
- 56.- Fleck A. et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminemia in disease and injury. Lancet 1985;i:781-84.
- 57.- Gosling P. et al. Microproteinuria: response to operation. Br Med J 1988;296:338-39.