

30282



UNIVERSIDAD MOTOLINIA, A. C.

13
26

**ESCUELA DE QUIMICA
CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.**

**INVERSA DE LA CREATININA SERICA 1/Cr
COMO INDICE DE LA FUNCION RENAL EN
PACIENTES DIABETICOS**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
MARIA DE LA LUZ TORRES ESPINOSA

MEXICO, D. F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

I N D I C E

Pag.

CAPITULO I

	INTRODUCCION	
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2	OBJETIVO	2
1.3	HIPOTESIS	3

CAPITULO II

	ANTECEDENTES	
2.1	ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL RINON	4
	2.1.1 ANATOMIA DE LA NEFRONA	4
	2.1.2. FUNCION DE LA NEFRONA	5
2.2	FILTRACION GLOMERULAR Y FILTRADO GLOMERULAR	6
	2.2.1 INTENSIDAD DE FILTRACION GLOMERULAR	6
	2.2.2 RESORCION Y SECRECION EN LOS TUBULOS	7
	2.2.3 CONCENTRACIONES DE DIFERENTES SUSTAN-- CIAS EN DIVERSOS PUNTOS DE LOS TUBULOS	7
2.3	CREATININA	8
	2.3.1 FORMACION DE CREATININA	9
	2.3.2 METABOLISMO DE LA CREATINA Y LA CREATININA	10
2.4	DIABETES MELLITUS	12
	2.4.1 HISTORIA	12
	2.4.2 EPIDEMIOLOGIA	14
2.5	CLASIFICACION DE DIABETES MELLITUS	15
	2.5.1 DIABETES MELLITUS TIPO II	16
	2.5.2 CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO	17
	2.5.3 COMPLICACIONES CRONICAS DE LA DIABETES	18
2.6	CURSO NATURAL DE NEFROPATIA DIABETICA	19

CAPITULO III

	PARTE EXPERIMENTAL	
3.1	DISEÑO EXPERIMENTAL	21
3.2	MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO	22
	3.2.1 MATERIAL BIOLÓGICO	22
	3.2.2 MATERIAL DE LABORATORIO	22
	3.2.3 REACTIVOS	23
	3.2.4 EQUIPO	23
3.3	METODOLOGIA	23
3.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26

CAPITULO IV

	RESULTADOS Y DISCUSIONES	
4.1	RESULTADOS	27
4.2	DISCUSION	46

CAPITULO V

	CONCLUSIONES	47
	BIBLIOGRAFIA	48

INTRODUCCION

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La determinación de la concentración de creatinina en suero está ampliamente usada como una medida de función renal. Su elevación suele ser pareja con la de la urea, aún cuando ésta en general resulta más tardía.

Tiene particular interés diagnóstico y pronóstico en los siguientes casos: Nefritis; en insuficiencia renal con uremia y cifras de creatinina superiores a 5mg/100ml. En las nefritis agudas por lo general, no se advierte elevación y en los casos que exista (40%) es de escaso valor pronóstico.

En las obstrucciones urinarias (afecciones de próstata, vejiga, ureter, etc.) se producen elevaciones hasta de 10mg/100ml o más, reversible con la desaparición de la obstrucción.

Existe aumento patológico en la inanición, en miopatías; en atrofiás musculares, secundarias y en esfuerzos violentos o prolongados, en el hipertiroidismo; en el síndrome febril de origen infeccioso y en los procesos consecutivos; en la diabetes mellitus; en la encefalitis y más aún en estados post-encefalíticos (9,24).

El inverso de la creatinina se obtiene matemáticamente, calculando el inverso de la concentración sérica de creatinina ($1/Cr$). Se utiliza para valorar la evolución de la función renal, graficando $1/Cr$ contra el tiempo, desde el inicio de la enfermedad renal hasta el estadio terminal.

Rutherford y Col, observaron en pacientes que evolucionaban a insuficiencia renal terminal, que la velocidad de cambio en la concentración de creatinina era constante y que este fenómeno describe una curva. Pero analizando estos datos a través del inverso de la creatinina se obtiene una línea recta con una pendiente que puede ser analizada a través de análisis de regresión lineal y representa la velocidad con la que se va perdiendo la función glomerular (23).

Hay que hacer notar que estos estudios se han realizado a través de meses o años (un promedio de 5 años) de seguimiento con $1/Cr$.

Si bien es cierto que este tipo de prueba, ($1/Cr$ vs. tiempo), se utiliza en el estudio de la enfermedad renal crónica como la nefropatía diabética, en la cual se esperan cambios en la pendiente de la recta a través de periodos a largo plazo. Sin embargo, por considerar al $1/Cr$ una prueba sensible a cambios mínimos en la función glomerular, pudiera ser útil de igual forma, en una observación a corto plazo. Por lo cual es necesario demostrar experimentalmente la utilidad del estudio a corto plazo del $1/Cr$ en la valoración de la función renal en pacientes con nefropatía diabética.

1.2 OBJETIVO:

Establecer la utilidad del estudio a corto plazo de la pendiente de la recta obtenida al graficar la inversa de la creatinina sérica contra el tiempo en el seguimiento de la nefropatía diabética.

1.3 HIPOTESIS:

La pendiente de la curva del inverso de creatinina contra el tiempo, permite valorar la evolución de la función renal en pacientes con Nefropatía Diabética.

HIPOTESIS NULA:

Inverso de Creatinina, no es un parámetro útil en el seguimiento a corto plazo de la evolución de la Nefropatía Diabética.

HIPOTESIS ALTERNA:

El inverso de la Creatinina contra el tiempo es un parámetro útil en el seguimiento a corto plazo de la Nefropatía Diabética.

ANTECEDENTES.

2.1 ANATOMIA FISIOLOGICA DEL RIÑON

Cada riñón es un agregado de más de 1'000,000 de nefronas, cada una de ellas capaz de formar orina por sí sola. La nefrona está compuesta básicamente de (14):

- 1) Un glomérulo a través del cual el líquido se filtra saliendo de la sangre, y
- 2) Un largo túbulo donde el líquido filtrado se convierte en orina cuando va circulando hasta la pelvis del riñón.

2.1.1 ANATOMIA DE LA NEFRONA:

La sangre penetra en el glomérulo por la arteriola aferente, y la abandona por la arteriola eferente. El glomérulo es una red hasta de 50 capilares paralelos incluidos en la cápsula de Bowman. La presión de la sangre en el glomérulo hace que liitre líquido hacia la cápsula de Bowman, donde donde pasa primero al túbulo proximal situado en la corteza del riñón, junto con los glomérulos. Desde ahí el líquido pasa al asa de Henle. Las nefronas tienen glomérulos situados muy cerca de la médula renal, las cuales son llamadas nefronas yuxtamedulares, y tienen unas asas de Henle largas que se extienden muy profundamente dentro de la médula; la porción inferior del asa tiene una pared muy delgada y, por lo tanto, se llama segmento delgado del asa de Henle. Desde el asa de Henle el líquido pasa al túbulo distal que se halla de nuevo en la corteza renal. Finalmente el líquido penetra en el túbulo colector, que reúne líquidos de varias

/

neuronas. El túbulo colector pasa desde la corteza nuevamente a través de la médula, paralelamente a las asas de Henle. Luego se vacía en la pelvis del riñón (5).

Cuando el filtrado glomerular sigue a través de los túbulos, gran parte de su agua, y cantidades variables de solutos, son resorbidos hacia los capilares tubulares. El agua y los solutos que no son absorbidos se transforman en orina (5).

Cuando la sangre penetra en la arteriola eferente del glomérulo, la mayor parte se dirige a la red capilar peritubular que rodea los túbulos. Desde esta red, hay asas capilares rectas, denominadas vasos rectos, que se extienden hacia abajo penetrando en la médula para rodear las paredes inferiores de los segmentos delgados antes de volverse a dirigir hacia arriba para vaciarse en las venas corticales (26).

2.1.2 FUNCION DE LA NEFRONA

La función básica de la nefrona es aclarar el plasma sanguíneo de sustancias indeseables cuando la sangre la atraviesa. Las sustancias que deben ser aclaradas incluyen particularmente los productos terminales del metabolismo, como urea, creatinina, ácido úrico, sulfatos y fenoles. Además, frecuentemente se acumulan en el cuerpo en cantidades excesivas de sustancias no metabólicas, como iones de sodio, potasio y cloruro; la nefrona tiene a su cargo también aclarar el plasma de estas cantidades excesivas (14).

El mecanismo por el cual la nefrona aclara el plasma de sustancias indeseables es el siguiente (14):

1) Filtra gran parte del plasma, generalmente la quinta parte del mismo, a través de la membrana glomerular hacia los túbulos de la nefrona.

2) Cuando este líquido filtrado sigue por los túbulos, la sustancia indeseable no es reabsorbida, mientras que las sustancias importantes, especialmente el agua y muchos electrolitos, son reabsorbidos y vuelven a penetrar en el plasma de los peritubulares.

2.2 FILTRACION GLOMERULAR Y FILTRADO GLOMERULAR

MEMBRANA GLOMERULAR. El líquido que filtra a través de la membrana glomerular hacia la cápsula de Bowman se denomina filtrado glomerular; la membrana de los capilares glomerulares recibe el nombre de membrana glomerular (22).

2.2.1 INTENSIDAD DE FILTRACION GLOMERULAR

El volumen total del filtrado glomerular formado por minuto por todas las nefronas de ambos riñones, recibe el nombre de intensidad de filtración glomerular. El filtrado glomerular total formado diariamente es de unos 180 litros, o sea, más de dos veces el peso del cuerpo. Más del 99% del filtrado suele reabsorberse en los túbulos. La fracción restante pasa a la orina (22).

2.2.2 RESORCION Y SECRECION EN LOS TUBULOS

El filtrado glomerular que penetra en los túbulos de la nefrona sigue: 1) Por el túbulo proximal; 2) A través de las asas de Henle; 3) Hacia el túbulo distal; y 4) Por el túbulo colector hacia la pelvis del riñón. A lo largo de este trayecto algunas sustancias son resorbidas o secretadas selectivamente por el epitelio tubular; el líquido resultante que penetra en la pelvis es orina (22).

2.2.3 CONCENTRACIONES DE DIFERENTES SUSTANCIAS EN DIVERSOS PUNTOS DE LOS TUBULOS

Que una sustancia sea o no concentrada en el líquido tubular cuando se va desplazando a lo largo de la nefrona depende de la resorción relativa de esta sustancia particular en proporción de la resorción de agua (5).

En primer lugar, sustancias de importancia nutritiva glucosa, proteína y aminoácidos son resorbidas mucho más rápidamente que el agua, de manera que sus concentraciones disminuyen con gran rapidez en los túbulos proximales que se reducen prácticamente a cero a todo lo largo del resto del sistema, como en la orina (5).

En segundo lugar, la concentración de los productos terminales del metabolismo, como el ácido paraaminohipúrico (PAH), se va haciendo cada vez mayor en todo el sistema tubular, pues todas estas sustancias son reabsorbidas mucho menos que el agua (5).

En tercer lugar, muchos otros iones normalmente son secretados hacia -
la orina en concentraciones no muy diferentes de las que se tiene el -
filtrado glomerular en el líquido extracelular (5) .

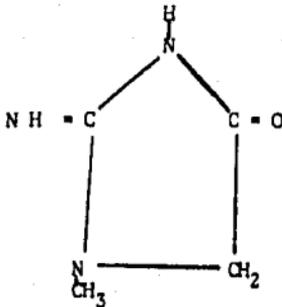
Así el agua, el sodio, los cloruros, y los iones de bicarbonato, en -
promedio, normalmente son resorbidos en los túbulos en proporciones -
bastante similares (24) .

2.3 CREATININA.

FORMULA MOLECULAR: $C_4H_7N_3O$

PESO MOLECULAR: 113,12 daltons

Es un metabolito del producto final de la creatinina.



El nivel de creatinina en suero depende de dos factores: la velocidad de producción y la velocidad de excreción. Dado que la fuente de creatinina sérica es la creatinina muscular y la fosfocreatina, una mayor cantidad de masa muscular produce un aumento de la creatinina sérica. La segunda y mucho más significativa determinante de los niveles de creatinina sérica es la velocidad de excreción renal (11).

2.3.1 FORMACION DE CREATININA

La creatinina incluye fragmentos de la metionina, la glicina y la arginina. Se forma por transferencia del grupo metilo de la S-adenosil metionina al guanidino acetato. El guanidino acetato se forma a su vez por transferencia del grupo amidino de la arginina a la glicina, dejando ornitina como segundo producto (15).

La formación de la creatinina proporciona un medio para almacenar fosfatos de alta energía en los tejidos muscular y nervioso, pero también presenta una pérdida constante de la disponibilidad de metionina en el organismo. Esto se debe a que la fosfocreatina forma un anillo espontáneamente a baja velocidad, transformándose en creatinina que se excreta en la orina; no existe ninguna forma conocida para recuperar los grupos metilos transferidos para la síntesis de creatinina. La velocidad de pérdida depende sólo del contenido total de fosfocreatinina a temperatura y pH dados, y es de este modo muy constante en días diferentes para un mismo individuo (15.1).

La biogénesis de la creatinina se realiza en primera instancia en el riñón, donde intervienen dos aminoácidos: la glicina y la arginina (9).

La creatina muscular fosforilada origina un compuesto de alto contenido energético que presenta el papel de sustancia de reserva para la síntesis de ATP. Cuando la creatina fosfato cede su resto fosfórico se transforma en creatinina y si no se resintetiza, se deshidrata y se convierte en creatinina que se difunde fácilmente y se excreta con la orina (9).

La conversión de creatina en creatinina no es reversible. En las distrofias musculares, la capacidad del músculo para almacenar creatina disminuye, por lo que aumenta la creatina en sangre y se produce creatinina (9).

Jaffé estudió la coloración roja originada por la creatinina con el ácido picrico en medio alcalino en 1886 y Folin la aplicó en 1904 para la determinación analítica (9).

Archibald comprobó que a temperaturas inferiores a 30 C. el color se debiera a un tautómero de picrato de creatinina, mientras a temperaturas mayores se origina metil-guanidina y picramato, por reducción del picrato. El inconveniente de la coloración de Jaffé es que la coloración se produce con otros componentes biológicos como la acetona, el ácido diacético, el acetaldehído, la dihidroxiacetona, el ácido pirúvico, etc. Por eso algunos autores designan los valores analíticos encontrados, como correspondientes a sustancias cromogénicas de creatinina (9).

2.3.2 METABOLISMO DE LA CREATINA Y LA CREATININA.

La creatinina se encuentra en el músculo, encéfalo y sangre, tanto fosforilada en forma de fosfocreatina, como en estado libre. Normalmente también se encuentran vestigios de creatina en la orina (3).

La creatinina (el anhidrido de la creatina) se forma en gran cantidad por lo regular en el músculo por deshidratación -- irreversible no enzimática de fosfato de creatina (6).

La excreción de creatinina urinaria en 24 horas de un sujeto dado es notablemente constante de día y proporcional a la masa muscular (6).

En la síntesis de creatinina intervienen directamente tres aminoácidos: Glicina, Arginina y Metionina. En la primera reacción es la transaminación de la Arginina a la Glicina, para formar ácido guanidoacético (glucosiamina). Se ha demostrado por experimentos in vitro, que esto ocurre en el riñón pero no en el hígado, ni en el músculo cardiaco. La síntesis de la creatinina se completa con la metilación de la glucosiamina en el hígado. En esta reacción, la metionina "activa" es la donadora de metilo. Otros donadores de metilo como la betaina o la colina después de oxidación a betaina, también pueden servir indirectamente produciendo metionina mediante la metilación de la homocisteína, la metilación de la glucosiamina no es reversible. Ni la creatina, ni la creatinina pueden metilar a la homocisteína y convertirla en metionina. El ATP y el oxígeno se requieren en la metilación de la creatina (6).

Los mecanismos enzimáticos de la metilación de la glucosiamina para formar creatina son semejantes a los requeridos para la formación de la N-Metilnicotinamida. El primer paso es la formación de metionina activa (S-Adenosilmetionina), que necesita ATP, iones de magnesio y glutatión y una enzima activante de la metionina. El segundo paso implica la metilación del ácido guanidoacético por la metionina activa, reacción catalizada por una enzima soluble, la guanidoacetato metilferasa, que se encuentra en los estratos naturales de hígado de cobayo, conejo, ternera y cerdo. El glutatión u otras sustancias reductoras se re-

quieren para la actividad óptima de esta enzima; todavía no hay evidencia respecto a la necesidad de iones metálicos u otros cofactores (6).

2.4 DIABETES MELLITUS

El conocimiento de la diabetes es importante por su gran frecuencia. La diabetes es, después de la obesidad y de las enfermedades tiroideas, el tercer trastorno metabólico más común. La diabetes tiene componentes metabólico y vascular, ambos interrelacionales. El síndrome metabólico está caracterizado por una elevación excesiva e inapropiada de la glucosa sanguínea acompañada de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y proteínas, de todo lo cual la causa es una falta relativa o absoluta de insulina. El síndrome vascular consiste en arteriosclerosis inespecífica acelerada y una microangiopatía más específica, que afecta sobre todo los ojos y los riñones. Por esta razón, la gangrena de miembros inferiores, la enfermedad cardíaca arterioesclerótica, la ceguera y la uremia, son las manifestaciones más frecuentes del síndrome vascular (7).

2.4.1 HISTORIA

La diabetes se conoce desde la antigüedad. Los escritos médicos chinos mencionaban un síndrome de polifagia, polidipsia y poliuria. Arataus (70 A.C.) describió la enfermedad y le dió su nombre, que en griego significa "Correr a través" (7).

El estudio químico de la orina diabética fue iniciado por Paracelso en el siglo XVI. Unos 100 años después, Thomas Willis describió la dulzura de la orina diabética ("Mellitus"), y Dobson comprobó que se trataba de azúcar. Esto dió lugar a un enfoque dietético racional del problema, introducido por Juan Rollo veintinueve años después. Morton (1686) hizo notar el carácter hereditario de la enfermedad. En 1869, Langerhans, aún un estudiante de medicina, describió los islotes celulares del Páncreas que ahora llevan su nombre. En 1874, Kussmaul hizo la descripción de la respiración laboriosa, y la necesidad de aire del paciente en coma diabético. Al cuidadoso trabajo de médicos como Bouchardat, Naunyn, Von Noorden, Allen y Joslin dió un considerable éxito con la dieta (14).

Von Mering y Minkowski efectuaron sus estudios en 1889, demostrando que se pueden volver diabéticos a los perros mediante pancreatectomía. Sin embargo, transcurrieron más de treinta años antes que Banting y Best pudieran preparar un extracto de páncreas de perro que disminuyera la elevación de la concentración sanguínea de la glucosa. En 1939, Hagedorn introdujo la primera insulina de acción prolongada. La estructura química de la insulina de buey fué determinada por Sanger en 1953; Nicol y Smith describieron la estructura química de la insulina humana en 1960. La unidad básica contiene dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. En 1964, Katsyannis en los E.U.A., y Zahn en Alemania, lograron la síntesis de ambas cadenas A y B de la insulina y pudieron combinarlas con material biológicamente activo. En 1967, Steiner describió una gran molécula de "proinsulina" que presenta sólo una actividad biológica pequeña. Esta es convertida por acción enzimática, en una insulina activa con moléculas más pequeñas. El trabajo experimental de Laubatières en Francia, y el descubrimiento occidental del efecto hipoglucémico de la Carbutamida dió inicio al empleo de agentes hipoglucemiantes orales del tipo de la Sulfonilurea (25).

La diabetes mellitus es un síndrome que manifiesta un trastorno metabólico que cursa con hiperglicemia; ésta se debe a una deficiencia absoluta o relativa de insulina o a una alteración en su actividad biológica (20).

Además de insulinopenia existen anormalidades en la secreción de glucagon, otra hormona que también produce el páncreas (14).

Existen descripciones de ella en el papilo de Ebers, en Egipto, desde 1500 años A.C. A principio de la era cristiana, Aretus le dió el nombre de "diabetes" palabra derivada del griego que quiere decir: "pasar a través de sifón" y tanto Arateus como Celsus hicieron descripciones muy interesantes de esta enfermedad (11). En 1675, Thomas Willis detectó el contenido de azúcar en orina, hallazgo que ya había sido descrito en la antigua sánscrita. No fué sino hasta el siglo XVIII cuando el epíteto mellitus, del latín "miel", fué introducido en el léxico médico por Juan Rollo. En 1889, Von Mering y Minkowski indujeron, por primera vez, diabetes experimental, al extirparle el páncreas a un perro (20).

2.4.2 EPIDEMIOLOGIA

La diabetes se considera como un problema de salud pública en el mundo, dada su alta prevalencia y morbimortalidad. Es difícil establecer la incidencia de la diabetes mellitus, ya que el criterio de diagnóstico ha sido variable y poco preciso. Dicha incidencia también la modifican factores étnicos, económicos y ambientales, e incluso el tipo de

diabetes (tipo I y II) cambia en su incidencia según las variables. Las cifras reportadas son variables en los distintos países, pero en promedio la prevalencia es de 4% a 5%.

Estudios efectuados en México, por Zubirán y Col. en 1960, demostraron que en la población urbana era de 2.3% y en la rural 1.3% (20).

2.5 CLASIFICACION DE DIABETES MELLITUS

Como consecuencia de la investigación clínica y epidemiológica se ha logrado un acuerdo general en los criterios para el diagnóstico y la clasificación de la diabetes mellitus. Desde 1979, el grupo de expertos del Comité de Diabetes Mellitus de la Organización Mundial de la Salud, aceptó la propuesta por parte de diferentes asociaciones internacionales, reunidas por el Grupo Nacional para el Estudio de la Diabetes de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América. Se acepta actualmente que el término diabetes mellitus, más que a una sola enfermedad, describe a un grupo de enfermedades en las que el común denominador es la hiperglucemia. En la mayoría de los casos, la causa es desconocida, de modo que la clasificación actual de la diabetes mellitus se fundamenta más en criterios epidemiológicos y fisiopatológicos, que en etiológicos, por lo que es posible que surjan modificaciones a medida que se conozca mejor la etiopatogenia de la enfermedad (25).

La clasificación de la diabetes mellitus y otras categorías de intolerancia a la glucosa incluyen 4 clases clínicas (25):

- 1.- Diabetes mellitus tipo I (dependiente de insulina).
 - 2.- Diabetes mellitus tipo II (no dependiente de insulina; asociada o no con la obesidad).
 - 3.- Diabetes gestacional.
 - 4.- Diabetes mellitus secundaria (intolerancia a la glucosa)
- ni

- * Enfermedad pancreática.
- * Disendocrinia (Cushing, tirotoxicosis, etc.).
- * Anormalidad del receptor de insulina (acantosis).
- * Trastornos genéticos.

Independientemente de su causa, el término diabetes mellitus se aplica a los sujetos que tienen hiperglucemia de ayuno o una respuesta anormal a la prueba de tolerancia a la glucosa y se divide a su vez, en subclase con ciertas características clínicas y la necesidad de requerir insulina para su control, o de no requerirla (25).

2.5.1 DIABETES MELLITUS TIPO II

(No dependiente de insulina; asociada o no con la obesidad)

Se manifiesta en adultos mayores de 40 años de edad, es de inicio insidioso y es frecuente que haya obesidad; aproximadamente el 80% de los sujetos son o han sido obesos y son resistentes al desarrollo de cetoacidosis excepto en condiciones de estrés como en infecciones, traumatismos, etc. Se presenta en individuos delgados, generalmente ancianos (25).

La hiperglucemia se controla con dieta e hipoglucemiantes orales. La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad y el grado de obesidad. Por definición, los pacientes no

necesitan insulina exógena para corregir la hiperglucemia, ya que tienen insulina circulante que incluso puede encontrarse en niveles supranormales en algunas condiciones.

Se ha calculado que del 80% al 90% de los casos diagnosticados de diabetes por año, corresponden al Tipo II. Se puede decir que hasta ahora la etiología permanece desconocida pero parece ser que tanto los factores genéticos y los ambientales son importantes. es decir, se trata de un origen multifactorial. La obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la diabetes no insulino dependiente en un individuo genéticamente predispuesto (26).

La secreción basal de insulina es normal o está aumentada, no así la respuesta a diferentes estímulos, la cual es variable y está inversamente relacionada a la severidad de la hiperglucemia de ayuno (14).

Se ha comprobado que existe una resistencia tisular a la acción de la insulina y alteraciones en su secreción. Lo que no es posible determinar una vez que el síndrome diabético se ha establecido, si el defecto se originó en la célula beta o en los tejidos periféricos. Estudios recientes han demostrado que también se presentan anomalías a nivel post-receptor. Existe una variedad de la diabetes Tipo II conocida como MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) que se presenta en los niños y jóvenes y se transmite por herencia autosómica dominante (5).

2.5.2 CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO

La diabetes puede cursar asintomática por mucho tiempo como por ejemplo en los ancianos (5).

Los signos y síntomas clásicos son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. se van instalando en forma insidiosa, de manera que en ocasiones no se les da importancia. En los niños y los adolescentes el cuadro clínico -- inicia en forma súbita y es frecuente que la cetoacidosis diabética sea la primera manifestación (5).

En los diabéticos Tipo II, muchas veces son algunas de las complicaciones crónicas o tardías como la neuropatía, retinopatía o infecciones repetidas las que obligan a buscar atención médica (5).

2.5.3 COMPLICACIONES CRONICAS DE LA DIABETES

Las complicaciones crónicas más importantes son: retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad vascular (5).

La enfermedad vascular ocurre tanto en vasos grandes como en pequeños. En estos últimos se manifiestan por un engrosamiento de la membrana basal en los capilares, responsables tanto de la retinopatía como de la nefropatía y cardiomiopatía (5).

Una de las complicaciones crónicas más importantes de la diabetes mellitus es la nefropatía diabética, dado que contribuye con 1 de cada cuatro casos nuevos de insuficiencia renal crónica (IRC) en la Unión Americana. Entre el 30% y 35% de los pacientes con diabetes mellitus Tipo II desarrollan esta complicación (5).

La lesión histológica característica de la nefropatía diabética es la lesión nodular descrita por Kimmelstiel y Wilson en 1936, sin embargo, hay otras alteraciones que tienen

significado en la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la enfermedad y que se describirán brevemente a continuación (5).

2.6 CURSO NATURAL DE LA NEFROPATIA DIABETICA

Morguensen propuso una clasificación de la nefropatía diabética, que abarca los diferentes estadios por los que atraviesa esta enfermedad, los cuales son los siguientes (17,18):

- 1.- Hiperperfusión e hipertrofia. Se encuentra presente al momento del diagnóstico y se caracteriza por un aumento en el flujo plasmático renal y en la velocidad de filtración glomerular.
- 2.- Estado silencioso. Se caracteriza por el desarrollo de la lesión renal (predominantemente en el glomérulo), siendo normal la excreción de albúmina.
- 3.- Nefropatía diabética incipiente. Se caracteriza por microalbuminuria y posiblemente hipertensión.
- 4.- Nefropatía diabética evidente. Se caracteriza por proteinuria, hipertensión y disminución de la velocidad de la filtración glomerular.
- 5.- Insuficiencia renal crónica terminal. Se caracteriza por la instalación de uremia.

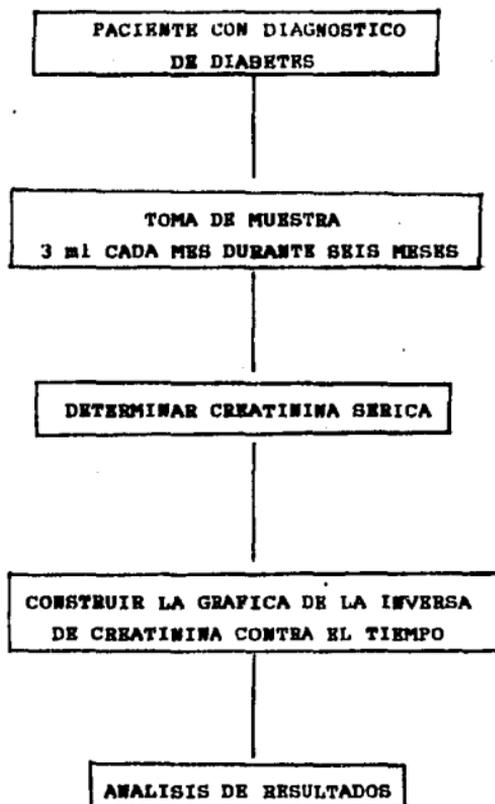
Esta clasificación, en la práctica clínica, reviste gran importancia, ya que ayuda en la valoración de la Nefropatía diabética (26).

De acuerdo con los estudios practicados, los parámetros existentes para obtener un diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica son los siguientes (26):

- Edema.
- Hipertensión.
- Trastornos electrolíticos.
- Acidosis.
- Retención de Urea y Creatinina.
- Hipocalcemia.
- Hiperfosfatemia.
- Anemia.

PARTE EXPERIMENTAL:

3.1 DISEÑO EXPERIMENTAL



3.2 MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO

3.2.1 MATERIAL BIOLÓGICO

MATERIAL BIOLÓGICO. El trabajo fué diseñado en base al estudio con cincuenta pacientes adultos: 25 hombres y 25 mujeres. Sin embargo en 20 de los casos sólo se contó con la colaboración en uno o tres meses, por lo cual fueron excluidos en el estudio realizado. Se estudiaron treinta pacientes: once hombres y diecinueve mujeres, todos ellos con diagnóstico de Diabetes Tipo II, referidos al Laboratorio Bioquímico Clínico "Solis Cancino", de la consulta externa de diversos consultorios privados de la Ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; Se incluyeron pacientes con descontrol metabólico, independientemente del tiempo de evolución y el tratamiento que recibían.

3.2.2 MATERIAL DE LABORATORIO.

MATERIAL

- Pipetas automáticas Gilson de 250, 500 microlitros.
- Tubos Pyrex de vidrio 13 X 100 ml.
- Celdas con 1 cm. de paso de luz.

3.2.3 REACTIVOS

Creatinina Diagnóstica MERCK
(sin desproteinizar)
Merckotest

Solución amortiguadora (NaOH 313 mmol/L; fosfato 12.5 mmol/L) 1 x 80 ml.

Solución de Ácido pícrico (Ácido pícrico 8.73 mmol/L) 1 x 80 ml.

Solución patrón (1 mg de creatinina/100 ml = creatinina 88.4 mmol/L) 1 x 11 ml.

Bien cerrados y a temperatura entre +15 a 25° C, los reactivos se conservan hasta la fecha de caducidad señalada en el envase.

3.2.4 EQUIPO

- Espectrofotómetro (Perkin-Elmer modelo 35 serie 38114).
- Centrifuga (Adams Clay, Inc., base CT 1004/D).
- Vortex (Genis Mod. K-5506 Serie No. 6-24402).

3.3 METODOLOGIA

1.0 A los pacientes que se presentaron al laboratorio en ayunas, tomar una muestra de sangre de 3 ml.

2.0 Obtener el suero de las muestras.

3.0 Determinar la concentración de creatinina siguiendo la técnica de Jaité (16).

La Creatinina forma en solución alcalina con Ácido pícrico un compuesto de color anaranjado amarillento. Debido a la baja concentración del ácido pícrico utilizado en este método, no se produce precipitación de proteínas. La concentración de la sustancia de color producida en un determinado tiempo de reacción sirve de medida de la concentración de Creatinina.

Debido al rápido transcurso de la reacción entre la Creatinina y el ácido pícrico, no interfieren reacciones secundarias que se inician más tarde. Es decir, el método se distingue por una mayor especificidad.

TECNICA

1.- Pipetear en una celdilla

	PROBLEMA	PATRON
Suero	0.5 ml	
Solución patrón		0.5 ml
Acido pícrico	1.0 ml	1.0 ml

2.- Mezclar, ajustar a la temperatura de reacción deseada durante aproximadamente 5 minutos.

Solución amortiguadora	1.0 ml	1.0 ml
------------------------	--------	--------

3.- Mezclar, medir la extinción K1 antes de transcurrir 1 minuto, medir la extinción K2 exactamente 5 min. después de la primera medición.

Longitud de onda 490 nm.

CALCULO

$$\text{Conc. de creatinina} \times \frac{\text{Epr2} - \text{Epr1}}{\text{Kp2} - \text{Kp1}} \text{ mg/100 ml}$$

Epr = Extinción del problema

Ep = Extinción del patrón

VALORES NORMALES

HOMBRES de 0.7 a 1.2 mg/100ml.

MUJERES de 0.5 a 1.0 mg/100ml.

NOTA: Tomados del Laboratorio Bioquímico Clínico Solís Cancino, de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

4.0 A la concentración mérica de la creatinina obtenida se le calcula su valor inverso (1/Cr).

5.0 Graficar los datos (1/Cr vs. tiempo).

6.0 Analizar los resultados.

3.4 ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados obtenidos, fueron comparados a través de un análisis de Correlación de Pearson, el cual no resultó ser significativo ($r=.0259$).

Esos mismos resultados fueron analizados por ANOVA utilizándose muestras repetidas para descartar cambios a lo largo del tiempo, por lo que tampoco resultó ser significativa.

Se utilizó esta prueba para evitar realizar pruebas de "t" múltiples.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

4.1 RESULTADOS:

Al ingresar al estudio, en ninguno de los sujetos estudiados se observó elevación de la concentración de creatinina sérica, el valor promedio de la creatinina en la población de diabéticos estudiados fue de: 0.60 ± 0.165 D.S., lo cual cae dentro de los límites normales de concentración.

Así, como tampoco se encontraron modificaciones significativas a lo largo del seguimiento por un período de seis meses. Como se demuestra en la tabla No. 1.

El inverso de la Creatinina sérica no mostró valores por debajo del normal (0.6) ni al ingresar (1.75 ± 0.478 D.S.) al estudio, ni a lo largo del seguimiento por seis meses ($1.734 \pm .874923$ D.S.), demostrado también en la tabla No. 1.

Por lo que al graficar el $1/Cr.s$ contra el tiempo en cada uno de los sujetos se obtuvo prácticamente una línea recta horizontal, paralela al eje de X. Con correlaciones no significativas, sin evidencias de cambios significativos a lo largo del seguimiento con una razón F de 1.072 $p= 0.378$.

NOTA: Las gráficas que no presentaron una línea recta paralela al eje de la X son las siguientes: 2, 3, 6, 12, 14, 15, 16, 17 y 30.

Los resultados obtenidos fueron analizados por ANOVA. Se hizo un análisis de variancia en una sola vía que esta no resultó ser significativa para este tipo de estudio (1/Cr vs. tiempo).

TABLA No. 1
CONCENTRACION DE CREATININA E 1/CR. SERICA EN PACIENTES DIABETICOS

No. de Casos	mg/dl.	M E S E S					
		1	2	3	4	5	6
1	Crs.	0.80	0.85	0.99	0.86	0.82	0.96
	1/Crs	1.13	1.17	1.01	1.16	1.21	1.04
2	Crs.	0.51	0.65	0.53	0.81	0.72	0.51
	1/Crs	1.96	1.53	1.80	1.23	1.30	1.96
3	Crs.	0.65	0.60	0.50	0.40	0.43	0.55
	1/Crs	1.53	1.66	1.72	2.50	2.32	1.85
4	Crs.	0.40	0.42	0.50	0.49	0.50	0.40
	1/Crs	2.50	2.30	2.00	2.04	2.00	2.00
5	Crs.	0.71	0.76	0.81	0.79	0.72	0.69
	1/Crs	1.40	1.31	1.23	1.26	1.30	1.44
6	Crs.	0.69	0.65	0.70	0.60	0.82	0.60
	1/Crs	1.44	1.53	1.42	1.66	1.21	1.47
7	Crs.	0.70	0.70	0.84	0.72	0.70	0.80
	1/Crs	1.20	1.42	1.19	1.30	1.20	1.25
8	Crs.	0.70	0.70	0.92	0.80	0.90	0.60
	1/Crs	1.42	1.20	1.09	1.13	1.05	1.47
9	Crs.	0.55	0.50	0.59	0.53	0.60	0.43
	1/Crs	1.85	1.72	1.69	1.80	1.66	1.50
10	Crs.	0.52	0.56	0.53	0.60	0.52	0.56
	1/Crs	1.92	1.70	1.80	1.66	1.92	1.70
11	Crs.	0.55	0.50	0.56	0.59	0.66	0.50
	1/Crs	1.81	1.72	1.70	1.69	1.51	2.00

TABLA No. 1 (CONTINUACION)

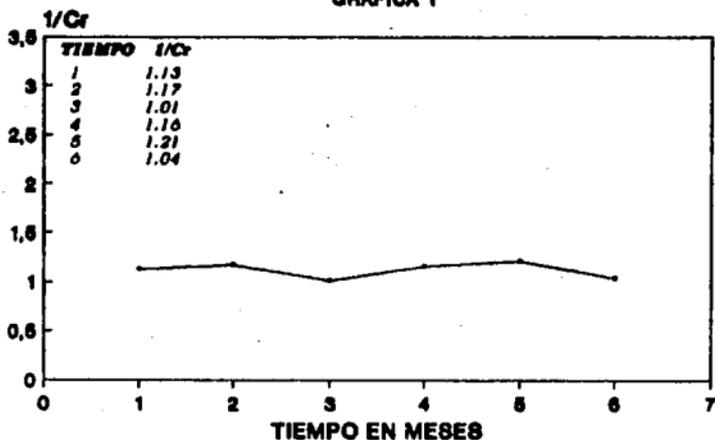
No. de Casos	mg/dl.	M K S R S					
		1	2	3	4	5	6
12	Crs.	0.71	0.65	0.71	0.50	0.60	0.51
	1/Crs	1.40	1.53	1.40	2.00	1.66	1.96
13	Crs.	0.51	0.50	0.65	0.56	0.51	0.55
	1/Crs	1.96	1.72	1.53	1.70	1.96	1.01
14	Crs.	0.40	0.40	0.37	0.40	0.50	0.42
	1/Crs	2.50	2.00	2.70	2.50	2.00	2.30
15	Crs.	0.41	0.55	0.75	0.43	0.65	0.56
	1/Crs	2.43	1.01	1.33	2.32	1.17	1.70
16	Crs.	0.43	0.45	0.40	0.64	0.37	0.30
	1/Crs	2.32	2.22	2.50	1.56	2.70	2.63
17	Crs.	0.46	0.37	0.50	0.45	0.30	0.40
	1/Crs	2.17	2.70	2.00	2.22	2.63	2.00
18	Crs.	0.05	0.93	0.75	0.93	0.07	0.92
	1/Crs	1.17	1.07	1.33	1.07	1.14	1.00
19	Crs.	0.55	0.55	0.77	0.59	0.60	0.52
	1/Crs	1.01	1.01	1.29	1.69	1.66	1.92
20	Crs.	0.75	0.79	0.50	0.70	0.76	0.72
	1/Crs	1.33	1.26	1.72	1.42	1.31	1.30
21	Crs.	0.61	0.66	0.59	0.63	0.61	0.60
	1/Crs	1.63	1.66	1.69	1.30	1.63	1.47
22	Crs.	0.65	0.66	0.70	0.76	0.76	0.69
	1/Crs	1.53	1.66	1.42	1.31	1.31	1.40

TABLA No. 1 (CONYEVUACIOP)

No. de Casos	ng/dl.	M E S E S					
		1	2	3	4	5	6
23	Crs.	0.60	0.59	0.50	0.62	0.50	0.60
	1/Crs	1.66	1.69	2.00	1.61	1.72	1.66
24	Crs.	0.53	0.50	0.51	0.56	0.53	0.53
	1/Crs	1.00	2.00	1.96	1.70	1.00	1.00
25	Crs.	0.40	0.42	0.40	0.41	0.46	0.40
	1/Crs	2.50	2.30	2.00	2.43	2.17	2.50
26	Crs.	1.00	0.99	0.96	0.90	1.10	1.00
	1/Crs	1.00	1.01	1.04	1.02	1.10	1.00
27	Crs.	0.45	0.40	0.46	0.40	0.50	0.43
	1/Crs	2.22	2.00	2.17	2.00	2.00	2.32
28	Crs.	0.85	0.82	0.80	0.84	0.89	0.87
	1/Crs	1.17	1.21	1.13	1.19	1.12	1.14
29	Crs.	0.81	0.83	0.82	0.80	0.82	0.85
	1/Crs	1.23	1.20	1.21	1.25	1.21	1.17
30	Crs.	0.30	0.32	0.40	0.35	0.42	0.40
	1/Crs	2.63	3.12	2.50	2.85	2.38	2.50

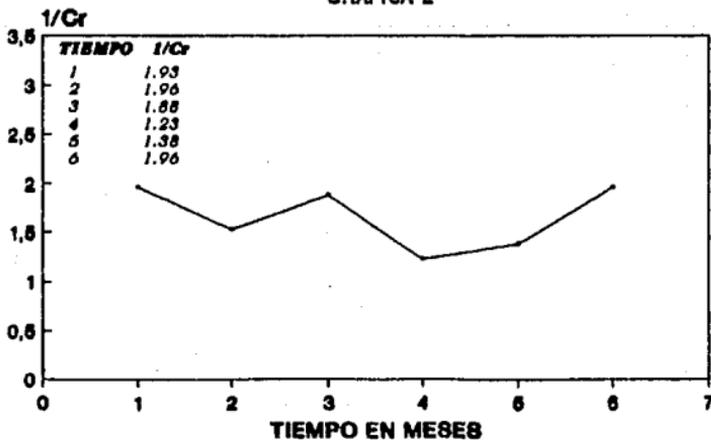
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 1
GRAFICA 1



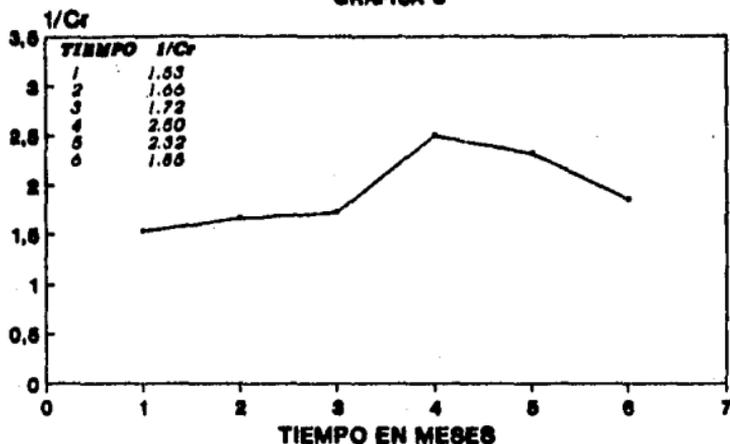
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 2
GRAFICA 2



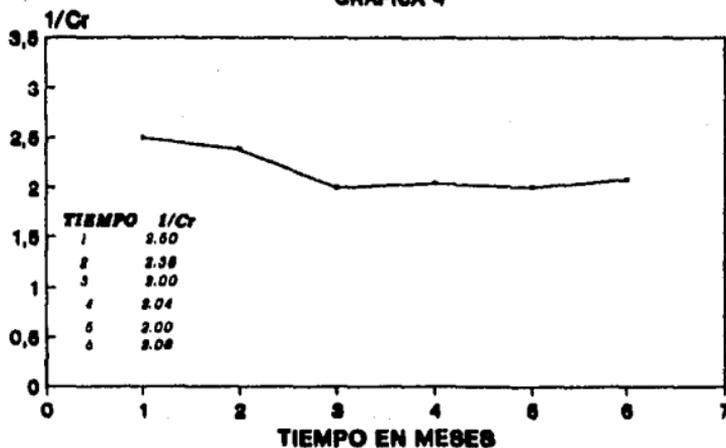
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 3
GRAFICA 3



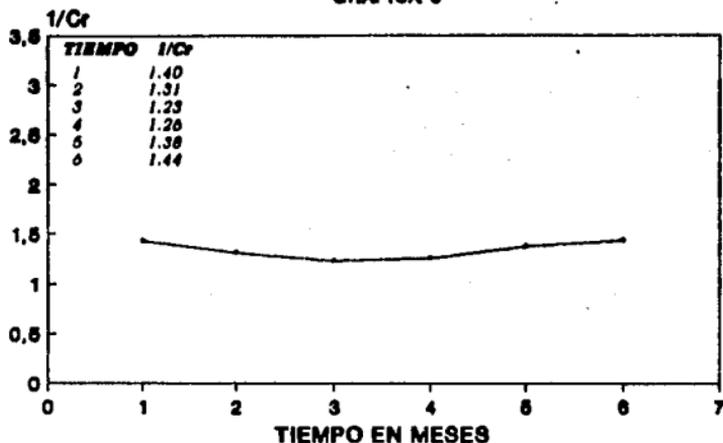
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 4
GRAFICA 4



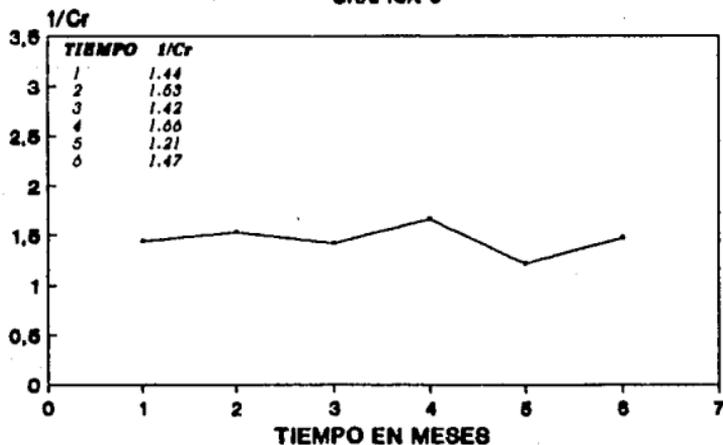
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 5
GRAFICA 6



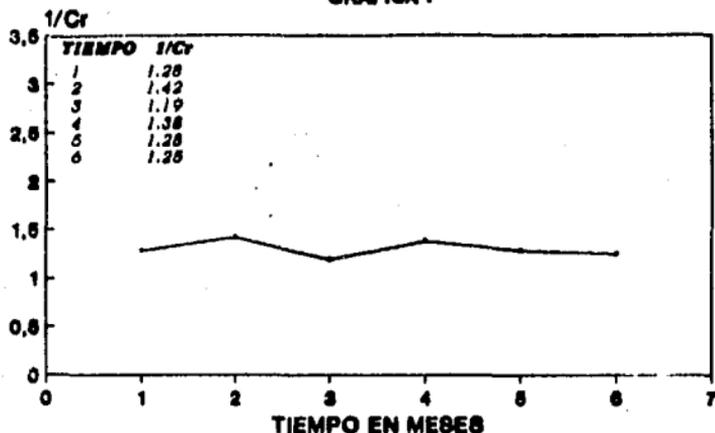
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 6
GRAFICA 6



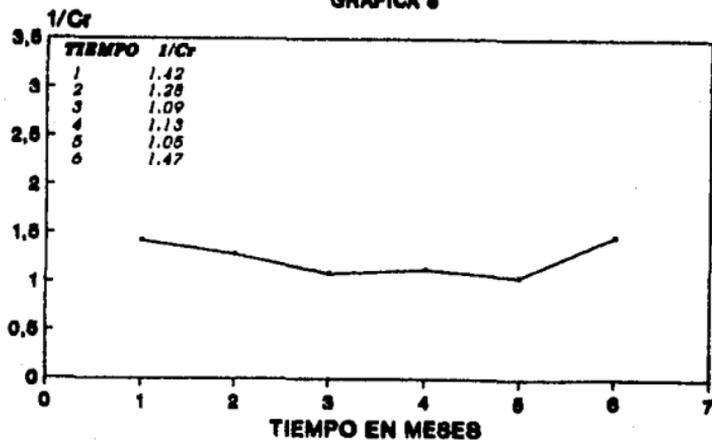
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 7
GRAFICA 7



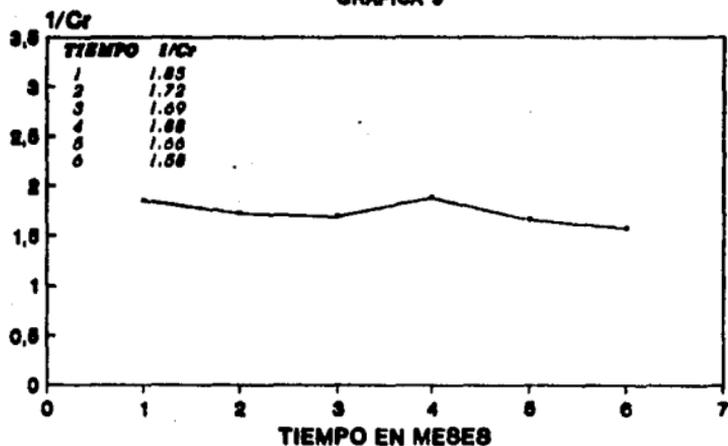
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 8
GRAFICA 8



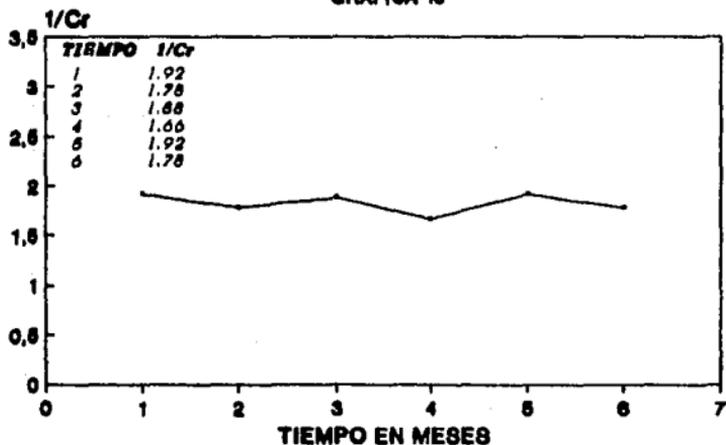
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 9
GRAFICA 9



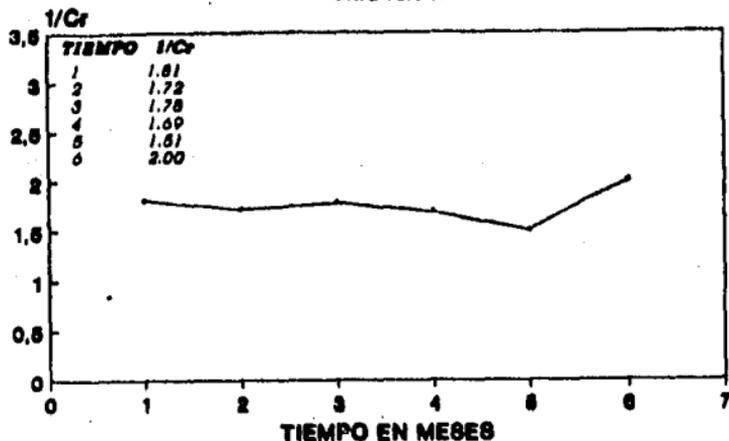
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 10
GRAFICA 10



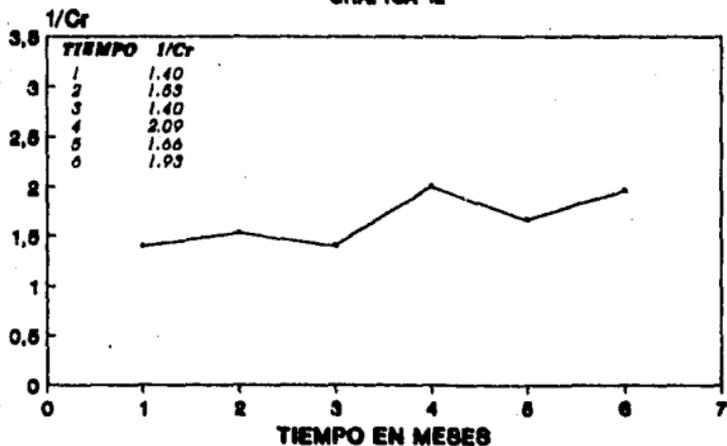
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 11
GRAFICA 11



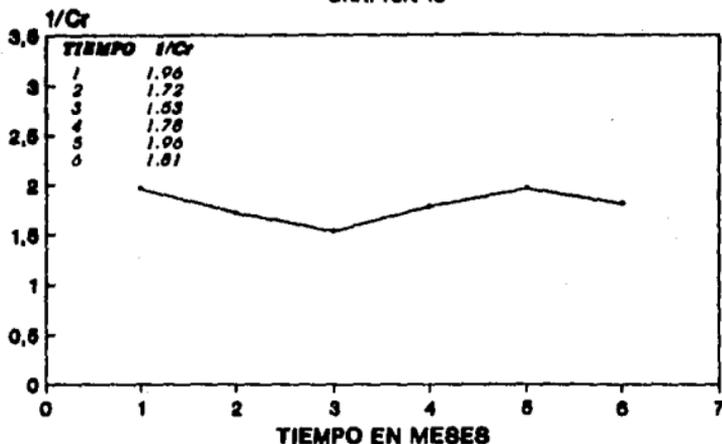
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 12
GRAFICA 12



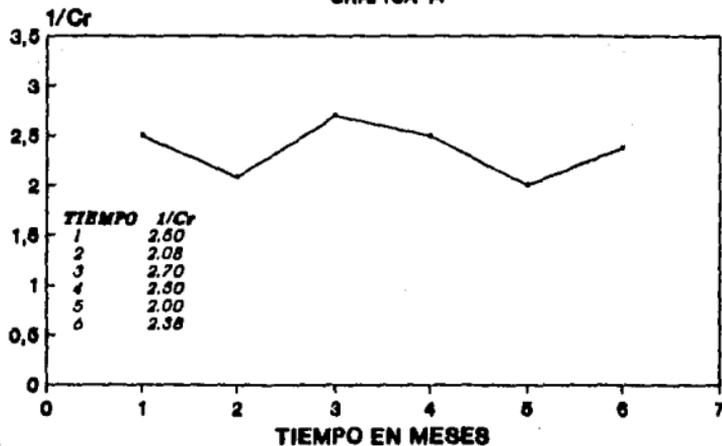
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 13
GRAFICA 13



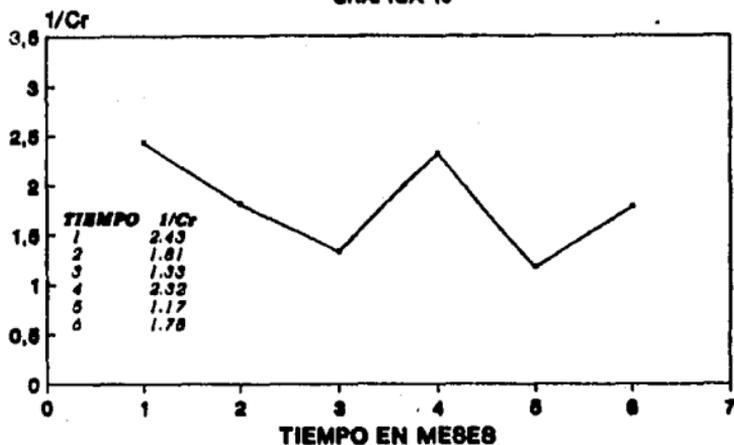
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 14
GRAFICA 14



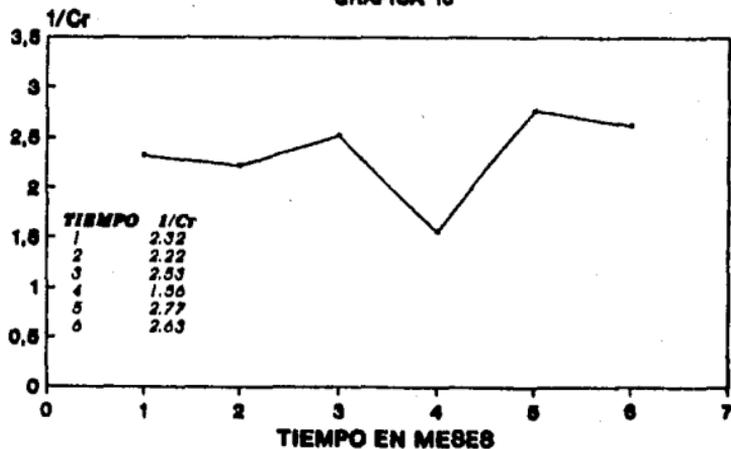
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 18
GRAFICA 18



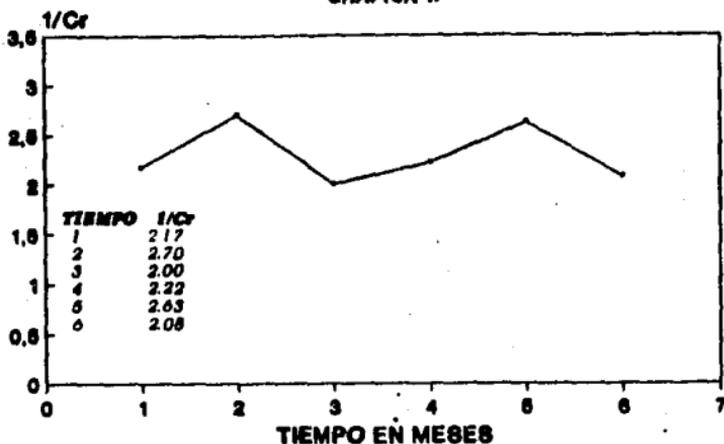
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 18
GRAFICA 18



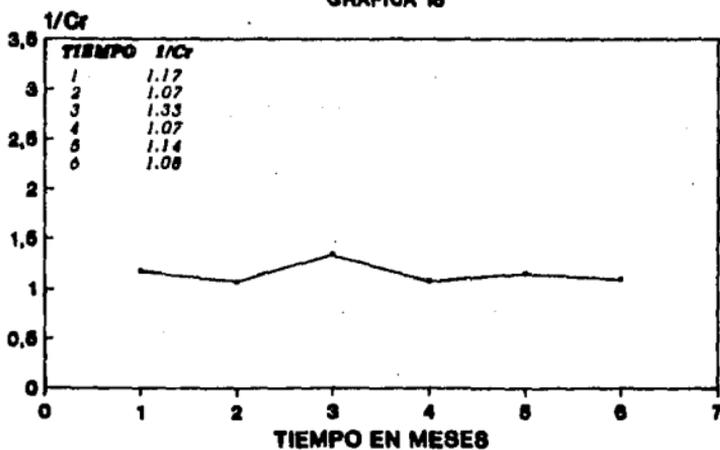
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 17
GRAFICA 17



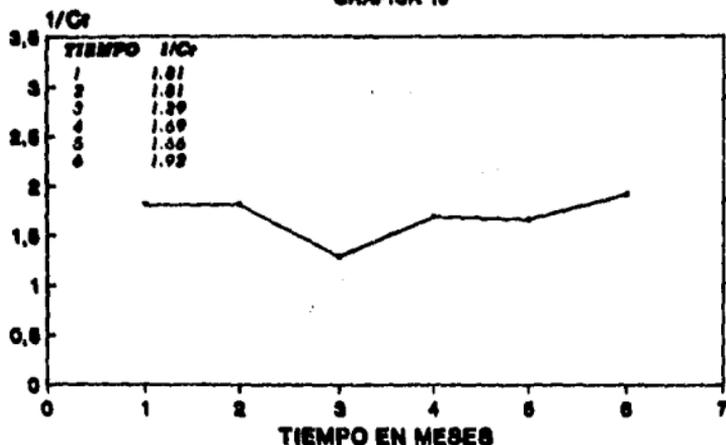
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 18
GRAFICA 18



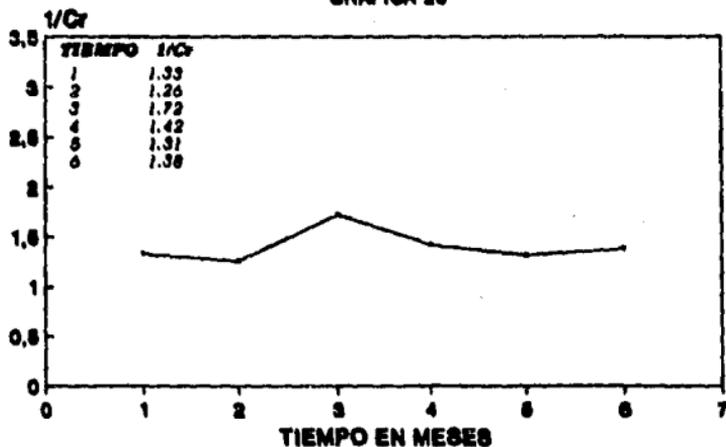
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 19
GRAFICA 19



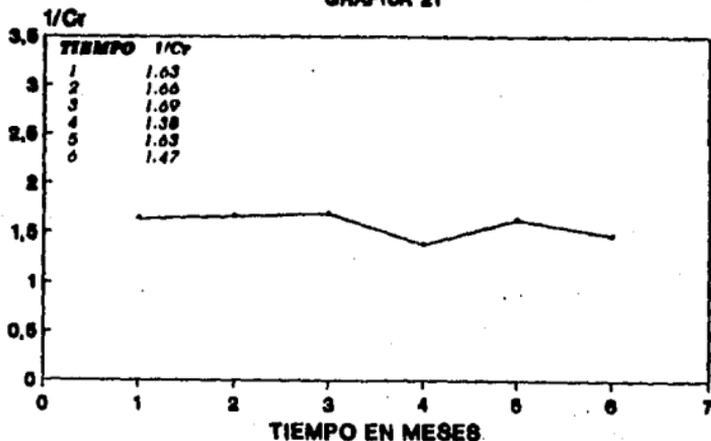
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 20
GRAFICA 20



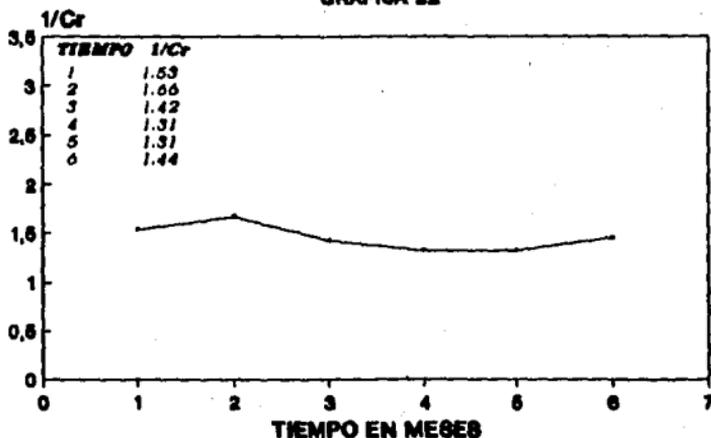
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 21
GRAFICA 21



INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

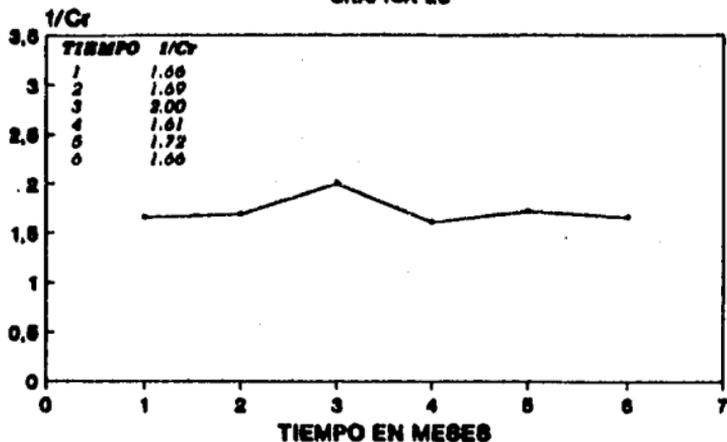
CASO 22
GRAFICA 22



INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 23

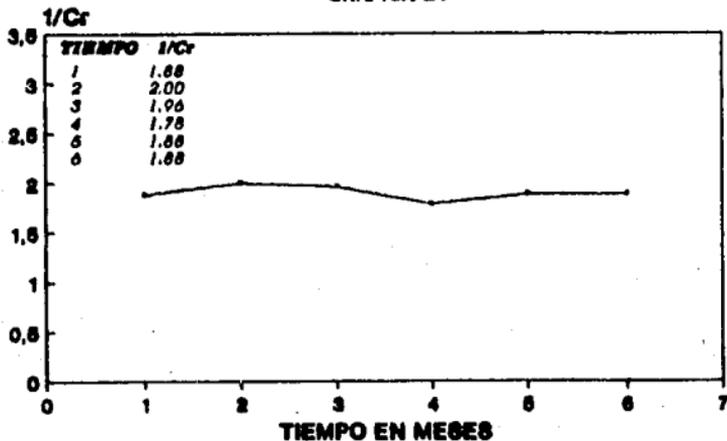
GRAFICA 23



INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

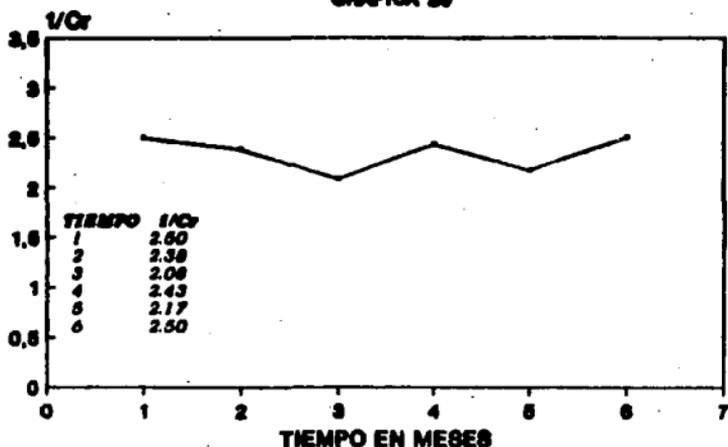
CASO 24

GRAFICA 24



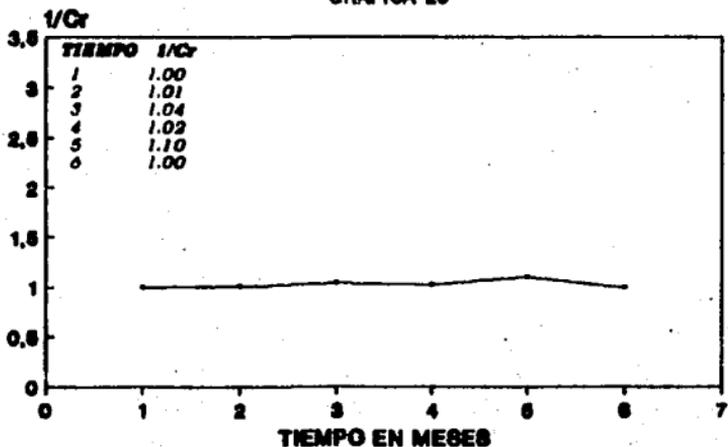
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 25
GRAFICA 25



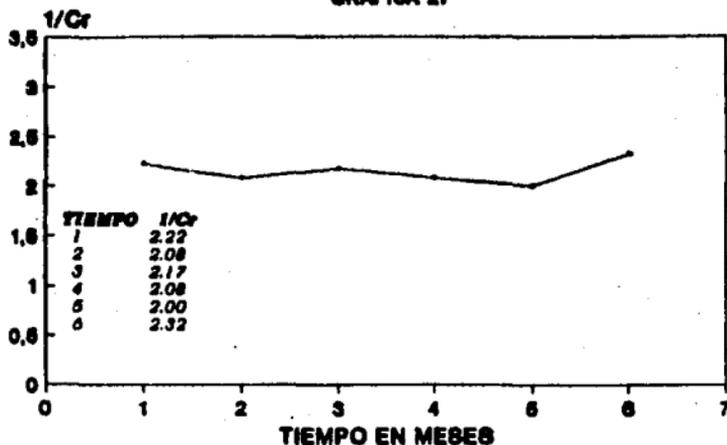
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 26
GRAFICA 26



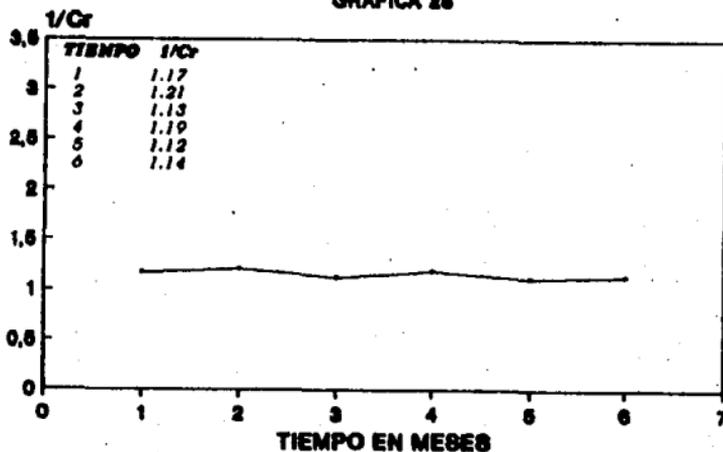
INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 27
GRAFICA 27



INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

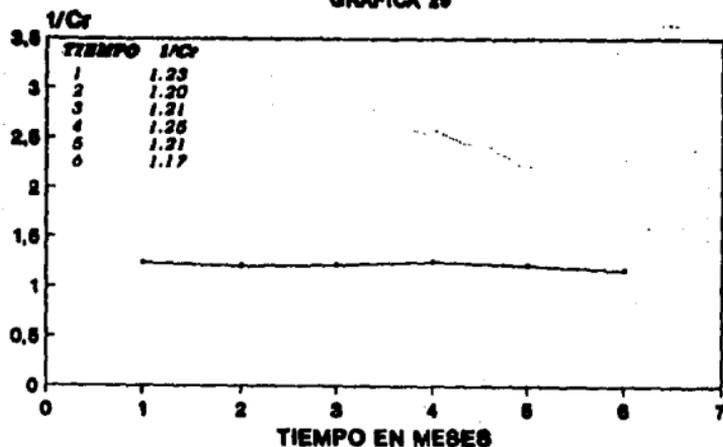
CASO 28
GRAFICA 28



INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 29

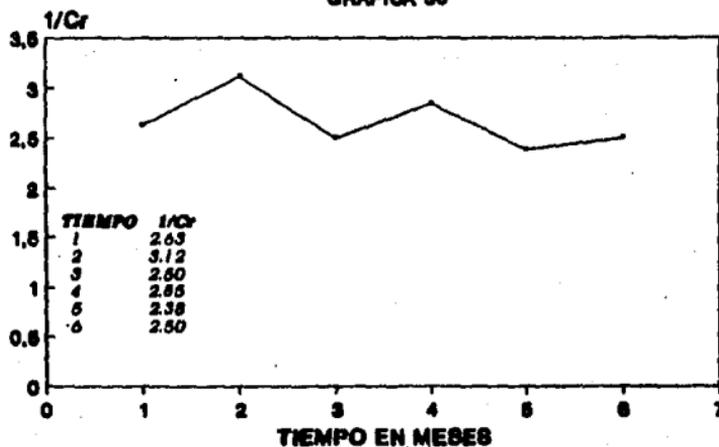
GRAFICA 29



INVERSO DE CREATININA CONTRA TIEMPO

CASO 30

GRAFICA 30



4.2 DISCUSIONES

Es evidente que el inverso de la Creatinina en este estudio, no muestra ser un parámetro útil en el seguimiento de la Nefropatía Diabética, porque ésta tiene como manifestación más temprana, la proteinuria, antes del inicio del descenso de la filtración glomerular, que es el parámetro que se va a reflejar en el descenso del inverso de la Creatinina Sérica contra el Tiempo. Este mismo es repetitivo del trabajo de Hilton, Lavender, Roth y Jones (8,4).

Esta prueba es útil en aquellos pacientes en los que se tiene disminución de la filtración glomerular, ya que si ésta no existe, no se obtiene una pendiente, dado que la filtración glomerular normal es una función estable y por lo tanto corre paralelo al eje de "X".

Es claro que este parámetro no descarta la presencia de la Nefropatía Diabética, dado que a pesar de no existir alteraciones en los valores (1/Cr.) el padecimiento estaba presente, tal como lo mostraba el estudio clínico y otros parámetros de funcionamiento renal.

Si el paciente no tiene cambios significativos en la filtración glomerular, no se obtienen cambios en el nivel sérico de Creatinina. Estos cambios significativos requieren tiempo, por lo que la prueba es útil a largo plazo, y no permite diferenciar pequeñas modificaciones en la función glomerular (10).

Se requiere valorar otros parámetros para establecer realmente la evolución de la Nefropatía Diabética. Tales como proteinuria y Tensión Arterial (2,12,19,21).

CONCLUSIONES

a) De acuerdo a los resultados, el seguimiento a corto plazo de la inversa de la creatinina contra el tiempo, no es un parámetro útil, ya que se requiere seguir al paciente por lo menos cinco años.

b) Se acepta la hipótesis nula: "El inverso de creatinina no es un parámetro útil en el seguimiento a corto plazo de la evolución de la Nefropatía Diabética"; rechaza la hipótesis alterna.

c) El objetivo propuesto de valorar la evolución de la Nefropatía Diabética a corto plazo a través de $1/Cr$ contra el Tiempo, se encuentra cubierto, siempre y cuando se acepte a este parámetro como una entidad aislada, lo cual resulta inadecuado, dado que se requiere de otros parámetros para comparación.

BIBLIOGRAFIA

1.- Bernard Henry John. Todd Sanford M. D. Davidson Clinical Diagnosis and Management By Laboratory Methods, 17th Edition. Editorial W.B. Saunders Company. Philadelphia. U.S.A. 1984.

2.- Cameron, J.S., Ireland, J.T., and Watkins, P.J. The Kidney and renal tract. In Complications of Diabetes, Keen, H., and Jarrett, J., Eds. London. Edward Arnold, 99-150. 1975.

3.- David W. Martin, Jr. MD. Peter A. Meyes, PhD, DSc. Bioquímica de Harper, 8a. Edición Manual de Química Fisiológica. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F. 1984.

4.- Eymon Burton-Routh. Essentials Of General. Organic and Biochemistry; W.B. Saunders Company. 1982.

5.- Guyton Arthur C.. Fisiología y fisiopatología básica. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. México, D.F. 1972

6.- Harper Harold A., Meyes Peter A., Rodwel Victor W. Manual de Química Fisiológica. Séptima Edición. Editorial El Manual Moderno, S.A. México, D.F. 1980

7.- Harrinson. Medicina Interna Tomo I; quinta edición. Prensa Médica Mexicana. México, D.F. 1979.

8.- Hilton P.J., Lavender S., Roth Z., Jones N.F. Creatinine clearance in patients with proteinuria. The Lancet, December 6, 1215-1216, 1969.

9.- Ióvine. Selva. El Laboratorio. En la Clínica. Método. Análítica. Fisiología e Interpretación. Hemiológica, 2a. Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina . 1979.

10.- Jones R.H., Hayadawa H., Mackay J.D., Parsons V., Watkins P.J. Progression of Diabetic Nephropathy; The Lancet, May 26, 1105-1106. 1979.

11.- Kaplan A. Lawrence, Perce Amadeo J. Química Clínica. Técnicas de Laboratorio. Fisiopatología. Métodos de Análisis. Teoría Análisis y Correlación. Primer Edición. Editorial Médica Panamericana, S.A. Buenos Aires, Argentina.1986.

12.- Kerlofors. T.: Circulatory studies during exercise with particular reference to diabetes. Acta Med. Scand. (suppl.) 449: 3-80. 1966.

13.- Lloyd H. Smith (h.); Samuel O. Thier. Fisiología. Principios Biológicos de la Enfermedad; Segunda Edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina.1989.

14.- Martínez Maldonado M., Rodicio J.L. Tratado de Nefrología. Segunda Edición. Salvat Editores, S.A. México, D.F. 1982.

15.- Mc Gilvery Robert W. Goldstein Gerald W.; Bioquímica Aplicaciones Clínicas, Tercera Edición, Editorial Interamericana, S.A. de C.V., México, D.F. 1986.

16.- Merck, S.A., Manual de Diagnósticos, México, D.F., 1989.

17.- Morgensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: the emphasis on the estage of incipient nephropathy. Diabetes, 32 (suppl 2): 64-78. 1983.

18.- Morgensen CE, Mauser SM, Kjellstrand CM. Diabetic nephropathy. In: Scherrier RW, Gottschalk CW, eds. Diseases of the Kidney. Boston, Mass: Little Brown & Co.; 2395-2437. 1988.

19.- Parving, H.H. Noer, I., Deckert, T., et al.: The effect of metabolic regulation microvascular permeability to small and large molecules in short-term diabetes. Diabetologia 12: 161-166, 1976.

20.- Peña José Carlos. Nefrología Clínica; Segunda Edición. Editorial Méndez Oteo. México D.F. 1988.

21.- Peterson, P.A., Evrin, P.-K., and Berggard, I.: Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: Determinations of urinary excretion of beta-2-microglobulin, albumin, and total protein. Clin Invest. 48: 1189-1198, 1969.

22.- Quiroz Gutiérrez Fernando. Tratado de Anatomía Humana, Segunda Edición. Editorial Porrúa, S.A. México, 1981.

23.- Rutherford W. Ernest, Blondin Joan, Miller J. Phillip, S. Greenwalt Aller and Vaura D. John. Department of medicine, St. Louis City Hospital, St. Louis Missouri Chronic Progressive renal disease; Rate of Change of serum creatinine concentration Kidney International, Vol. II pp. 62-70. 1977.

24.- Vander Arthur J. Fisiología renal, Segunda Edición (Primera Edición en Español). Libros Mc Graw-Hill de México, 1983.

25.- Zárate Treviño Arturo, Diabetes Mellitus, Bases para su tratamiento. Primera Edición. Editorial Trillas. México, D.F. 1989.

26.- Zusman Cheryl J., Cohem Jordan J., Harrington John T., Kassirer Jerome P., Madias Nicolaos E. Microalbuminuria as a predictor of Clinical Diabetic Nephropathy International Society of Nephrology, Vol. 31. 1987.