

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD. FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA: EPIDEMIOLOGIA CLINICA**

**FACTORES ASOCIADOS EN DIABETES TIPO 2 PARA DETECCIÓN
TEMPRANA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA**

**EN UNIDADES DE MEDICINA FAMILIAR DEL IMSS EN EL ÁREA METROPOLITANA
DE LA CIUDAD DE MÉXICO. ESTUDIO TRANSVERSAL ANALÍTICO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

DRA. VIRGINIA HIPOLITA SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

TUTOR. DR. NIELS AGUSTIN HANSEN WACHER RODARTE

MEXICO, D.F.

2007.



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR SU AMOR, Y POR PERMITIRME LLEGAR A DONDE ESTOY CON TODO MI AMOR Y RESPETO.

A mis padres por su ayuda y apoyo incondicional que me ha permitido evolucionar progresivamente, los amo.

A mis hermanos: Paty, Francisco, Irma, Mony, Gustavo, Eli, Malú por su ayuda y sus porras que me motivan a progresar, gracias queridos hermanos.

A mi hija Aloha Ixel, eres el ángel que siempre me ha acompañado y me ha motivado para continuar progresando, eres el ángel que le pedí a mi Dios todo poderoso. Gracias te amo, tu mamá.

A mis sobrinos: Nazh, Shen, Dan, Mary, Caro, Zac, Nicté, Mony, Francisco, Adrián, Roxana, Gustavo, Abril, Karen y Brenda, Mauricio y los que faltan por venir, gracias por su presencia y ayuda incondicional, los quiero mucho.

A mi tutor Dr. Niels Wachter por toda su enseñanza, paciencia, apoyo y ayuda incondicional con mucho cariño gracias.

A todos mis amigos por acompañarme en el camino de la vida por su ayuda y motivación especial, gracias.

DRA. VICKY SANCHEZ.

INDICE.

Portada
Indice
Resumen
Planteamiento del problema
Marco Teórico.
Modelo conceptual
Objetivos de Investigación
Hipótesis de Trabajo
Justificación
Diseño de la investigación y estrategias
Metodológicas para abordarlo.
Descripción de la población estudiada
Plan de análisis de los resultados
Consideraciones Éticas
Factibilidad del proyecto
Resultados
Discusión
Conclusión
Anexo 1. Formula de Schesselman
Anexo 3. Etapas de enfermedad renal crónica
Anexo 4. Etapas de nefropatía diabética
Anexo 5. Ecuación de Cockrofft-Gault
Anexo 6. Carta de consentimiento informado
Bibliografía

Palabras clave: diabetes tipo 2, nefropatía diabética, nefropatía, microalbuminuria, depuración de creatinina.

Resumen: FACTORES ASOCIADOS EN DIABETES TIPO 2 PARA DETECCION TEMPRANA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

Antecedentes. La Diabetes (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, la más común es la Diabetes tipo 2 (DM2). la nefropatía diabética (ND) es la primera causa de hospitalización por complicación de DM2 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Objetivo: Conocer los factores de riesgo para nefropatía diabética, en pacientes con Diabetes tipo 2 de reciente inicio.

Material y métodos: Estudio transversal analítico de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 atendidos en Unidades de Medicina Familiar del área metropolitana de la ciudad.

Resultados: Se estudiaron 671 pacientes 212 (31.6%) hombres y 459 (68.4%) mujeres; la edad fue 57.5 (± 10.5) años, obesidad 278 (42.5%), hipertensión arterial 304 (46.3%), peso 71.7(± 13) kg, IMC 29.6 (± 4.7) y actividad física de 6438 (± 3633) mets/semana. En el análisis univariado, las siguientes variables se asociaron con la nefropatía diabética. La edad igual o mayor de 40 años, RM 7.3 (2.8-19.1, $p = 0.000$), la elevada ingestión de proteínas RM 2.4 (1.09-5.34, $p = 0.024$); el incremento de ingestión de proteínas animales RM 2.6 (1.5-4.5, $p < 0.000$); baja ingestión de magnesio RM 1.4 (0.8-2.3 $p = 0.20$); poca actividad física RM 1.4 (1.04-1.99, $p = 0.020$); hipertensión arterial RM 2.2 (1.6-3.0, $p = 0.000$); antecedentes familiares de DM2 con prueba de Mc Nemmar se asoció 1.7(1.2-2.3, $p = 0.000$), antecedente familiares con complicaciones de DM2 con prueba de Mc Nemmar se asoció 2.05(1.4-2.8, $p = 0.000$).

Conclusiones: Por lo que podemos concluir que los principales factores asociados en la nefropatía diabética se encuentran la edad, elevada ingestión de proteínas animales, baja ingestión de Mg, una vida sedentaria, hipertensión arterial, antecedente de padre y/o madre con DM2 y complicaciones en padres de DM2. Por lo que es importante el manejo integral del paciente con DM2 detección temprana y oportuna del funcionamiento renal por lo que es conveniente continuar con estudios que refuercen factores de riesgo que sean prevenibles en Nefropatía diabética.

1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

General

¿Los hábitos dietéticos y la falta de actividad física, son factores de riesgo para la nefropatía diabética; independientemente de los factores conocidos (genéticos, antecedente de padres con diabetes tipo 2, obesidad central, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia crónica, tabaquismo), en pacientes con diabetes tipo 2, de reciente diagnóstico (3 años o menos), en Unidades de Medicina Familiar del IMSS en el área metropolitana de la Ciudad de México?

1.2.- Específicas:

- a. ¿La falta de actividad física es un factor de riesgo para la ND?
- b. ¿La alta ingesta de proteínas es un factor de riesgo para la ND?
- c. ¿El bajo consumo de magnesio es un factor de riesgo para la ND?
- d. ¿El bajo consumo de fibra es un factor de riesgo para la ND?

2.- MARCO TEORICO.

2.1.- INTRODUCCION.

La Nefropatía diabética (ND) es la primera causa de morbi-mortalidad en 2º. Nivel Hospitalario, en México, sus manifestaciones clínicas habitualmente son silentes y pasan desapercibidas en las primeras fases de evolución, hasta hacerse evidentes en estadios avanzados como Insuficiencia Renal Crónica (IRC).

2.2.- ANTECEDENTES.

2.2.1.- Epidemiología de la Diabetes tipo 2 (DM2)

La manifestación clínica determinante de la Diabetes (DM) es hiperglucemia¹, y su forma más común DM2, que es un grave problema de salud pública sobre todo en México, es la primera causa de mortalidad², su prevalencia estimada en el año 2000 fue de 7.5%^{3,4}.

Se estima en el año 1998 que existen más de 120 millones de pacientes con DM2 en el mundo y que esta cifra se duplicará en 10 años⁵. En México, la prevalencia de la DM en mayores de 20 años de edad es de 6.5% hasta 14.8%⁶⁻⁸. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la DM2 es la segunda causa de consulta en medicina familiar y la primera en especialidades⁹. En el 2003 se otorgaron 231.6 consultas/1,000 derechohabientes con DM2 y mayor frecuencia en la quinta década de la vida predominando las mujeres¹⁰, de los egresos hospitalarios por DM2 en 1998 se informaron 58,938 y en el 2003 se registraron 71,952 aumentando con la edad y predominio en mujeres, se registraron a su vez 47,917 hospitalizaciones por alguna complicación de la DM siendo las renales las más frecuentes (39.7%). La mortalidad por diabetes creció desde 32.8 / 100 000 derechohabientes en 1986¹¹ hasta 55.1/ 100,000 en 2003⁹.

El crecimiento epidémico de la diabetes a nivel mundial, se debe a cambios en el estilo de vida, el paciente con DM2 vive una vida más larga y enfrenta las complicaciones crónicas de la enfermedad¹², The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) demostró que hasta 75% de los pacientes con DM2 se pueden controlar con medidas llamadas “cambio de estilo de vida” que consisten en realizar mayor actividad física y cambiar sus hábitos dietéticos¹³, con restricción en el consumo calórico, una menor ingesta de carbohidratos, e

incremento en el consumo de fibra, estas medidas mejoran el control de la glucemia y la resistencia a la insulina; y pueden prevenir la diabetes^{14,15}.

2.2.2.- Epidemiología de la Nefropatía diabética.

De acuerdo con “United States Renal Data System” (US Renal Data System) en 1999 y en otros estudios epidemiológicos la diabetes fue la primera causa de insuficiencia renal de todos los pacientes con insuficiencia renal Terminal (IRT) que iniciaron con terapia de diálisis (43% de todos los casos), con una tasa de incidencia de 136 por millón de habitantes. La prevalencia de IRC en Estados Unidos se predice un incremento de ~340,000 personas en el año 2000 a 660,000 en el año 2010^{16,17}. La ND se desarrolla en cerca del 20 a 40% de todos los pacientes diabéticos, aunque un bajo porcentaje de estos diabéticos progresan a IRT, quizás en parte porque estos pacientes son mayores de edad y mueren antes de complicaciones cardiovasculares^{18,19}. En México, la IRC ocupa el lugar no. 15 dentro de las primeras 20 principales causas de morbilidad hospitalaria, con una tasa anual de pacientes en diálisis de 154.6 por millón de habitantes. La primera causa de IRC es la DM2, y constituyen más del 50% de los casos que inician algún tratamiento dialítico, en algunas unidades de atención en 2º nivel del IMSS⁸
20.

La nefropatía diabética y la IRC que resulta de ella se asocian con una elevada mortalidad a 9 años de haberse diagnosticado, alcanza 30% para quienes tienen proteinuria leve y casi 80% para quienes tienen creatinina sérica elevada²¹

Aunque la prevalencia de ND se ha incrementado; ahora se sabe que se puede evitar o retrasar (prevención primaria y secundaria) con una detección temprana, mejorando el control de la glucosa y de la presión arterial²²⁻²⁷.

2.2.3.- Complicaciones y factores de riesgo de DM2

Las complicaciones microvasculares de la diabetes se relacionan con daño endotelial en la microcirculación²⁸⁻³², hiperglucemia crónica y glucosilación no enzimática de las proteínas³³⁻³⁸, también participan la obesidad^{39,40} hipercolesterolemia⁴¹, hipertrigliceridemia⁴²⁻⁴⁴, hipertensión arterial⁴⁵⁻⁴⁸, tabaquismo⁴⁹⁻⁵⁵, aterosclerosis y alta ingesta de proteínas⁵⁶, la historia familiar de DM con complicaciones microvasculares⁵⁷. El paciente que mantiene

concentraciones de hemoglobina glucosilada por arriba de 8.8 a 9% tiene mayor riesgo de ND^{58,59} y que el control estricto de la glucosa con insulina reduce el riesgo de retinopatía y nefropatía diabética⁶⁰⁻⁶². Se han estudiado factores genéticos familiares en pacientes diabéticos mexicanos donde se observó susceptibilidad familiar a la nefropatía diabética^{63,64}.

2.2.4.- Nefropatía diabética.

La microalbuminuria es la manifestación clínica más temprana de nefropatía diabética^{65,66}. Aunado al pobre control de glucosa ocasiona el deterioro progresivo del funcionamiento renal hasta la IRC^{67,68}.

2.2.4.1.- Factores de Riesgo de ND.

Los principales factores de riesgo estudiados y conocidos en el paciente con ND son: antecedentes genéticos de padres con DM2, ciertos polimorfismos del gen de la enzima convertidora de angiotensina⁶⁹, hiperglucemia crónica, comorbilidades como la obesidad⁷⁰, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis y el género masculino.

La falta de la actividad física podría ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de las complicaciones de DM2⁷¹. Observaciones inéditas⁷² han mostrado que el ejercicio (900 mets/semana) se asoció con una menor prevalencia de retinopatía diabética. Esta asociación podría ser esperable si se considera que con el ejercicio se modifican ciertos factores de riesgo como el control de glucosa, el perfil de lípidos, la hipertensión arterial y sobrepeso⁷³ y además, mejora el estado de fibrinólisis anormal, disfunción endotelial e inflamación crónica sistémica⁷⁴⁻⁷⁶, que se han asociado con la aparición de complicaciones microvasculares; independientemente del control glucémico y de la presión arterial.

También se ha informado que la dieta alta en fibra ha llevado a tener mejor control de la glucosa y los lípidos, disminución de niveles de insulina sérica; un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, y DM2⁷⁷⁻⁸². El déficit de magnesio (Mg); tanto en la dieta como la hipomagnesemia, se han asociado con mayor resistencia a la insulina, hipertensión arterial y DM2⁸³⁻⁸⁶. Esto puede deberse al hecho de que el Mg es un cofactor esencial en las reacciones de fosforilación, y su deficiencia podría llevar a una deficiencia en la acción de la insulina. También juega

un rol importante en la recaptura de glucosa, mediada por insulina en el tono y en la permeabilidad vascular⁸⁷. Tal vez esto podría ser un elemento importante para evitar la progresión de las complicaciones como la ND en el paciente con hiperglucemia persistente y en la resistencia a insulina⁸⁸. Se ha reportado que el suplemento de Mg oral mejora la sensibilidad de insulina y el control metabólico en pacientes con DM2 cuando se administró por más de 3 meses^{89,90}. La hipomagnesemia se ha asociado con mayor riesgo de retinopatía diabética^{91,92} y además, se sabe que la retinopatía y la nefropatía, frecuentemente coexisten, pues la albuminuria señala, además de daño renal, daño en la microcirculación (hipótesis de Steno)^{93,94}. Se desconoce el mecanismo de acción por el que actúa la alta ingesta de proteínas en la progresión de la ND, sin embargo las guías en el manejo dietético en el paciente sugiere una ingestión de 0.8 g/kg/día⁹⁵⁻⁹⁹.

2.2.4.2.- Patología.

Hay tres cambios histológicos mayores en el glomérulo en ND: expansión mesangial; engrosamiento de la membrana basal; y esclerosis glomerular. Esclerosis glomerular puede tener una apariencia nodular llamadas lesiones de “Kimmelstiel-Wilson” y se asocia con depósitos hialinos en las arteriolas glomerular con trasudado de proteínas de plasma, como fibrina, inmunoglobulinas, y complemento en la pared vascular. La expansión mesangial y glomeruloesclerosis no siempre se desarrollan paralelamente¹⁰⁰. La expansión mesangial puede ser inducida por hiperglucemia con incremento en la producción de matriz, o glicosilación de matriz de proteínas. Sin embargo, mientras que casi la totalidad de pacientes con DM1 tienen esta lesión típica, sólo 1/3 de los pacientes con DM2 la presentan, los otros desarrollan casi en proporciones iguales, lesiones vasculares o túbulo-intersticiales¹⁷.

2.2.4.3.- Fisiopatogenia.

Los niveles altos de glucosa inician un ciclo vicioso de alteraciones metabólicas dentro del medio ambiente intra y extracelular. Se activan varias vías en la hiperglucemia como: la vía de aldosa reductasa, activación de protein-cinasa C, especialmente la isoforma β ¹⁰¹, y la generación de los productos finales de glicación avanzadas (AGES). Al acumularse los AGES en la pared de los vasos

modifican la matriz extracelular ¹⁰². Los receptores de los productos finales de glicación avanzada (RAGE) en la superficie celular ^{103,104} del glomérulo del paciente con diabetes, de ellos dependen la presencia de albuminuria, expansión mesangial y esclerosis glomerular ⁶⁴.

El paso clave de la glucotoxicidad es la disfunción celular en la ND por exceso de acúmulo de matriz extracelular¹⁰⁵ dentro del glomérulo y el intersticio. El estrés oxidativo, dirigido por el metabolismo de la glucosa y proteínas glicadas, son el inicio para la activación de una multitud de pasos en las complicaciones microvasculares de la diabetes como la ND¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

La hiperglucemia induce la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS), la autorregulación del factor de crecimiento transformador- β (TGF- β), aumento de productos finales de glicación avanzada, factores de crecimiento de endotelio vascular, heparán sulfato, metaloproteinasas, factor de necrosis tumoral, citoquinas (Interleucina 8), hipertensión intraglomerular y expresión de matriz extracelular en las células mesangiales glomerulares¹⁰⁹. El peróxido de hidrógeno exógeno o el generado continuamente por la glucosa oxidasa también autorregula el TGF- β 1 y la expresión de fibronectina en células mesangiales y fibronectina en células epiteliales tubulares ¹¹⁰.

Los riñones producen renina en las células yuxtaglomerulares de la macula densa, con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS); el riñón posee un RAAS y sistema péptido natriurético (NPS) paracrino que modula el transporte de sodio y agua. Al incrementar el RAAS produce incremento de la angiotensina II (Ang II), que actúa en tono vasomotor y función renal con vasoconstricción y expansión del volumen intravascular, con contracción diferencial de las arteriolas aferente y eferente, e incremento de la presión del filtrado glomerular (FG). La Ang II en el diabético promueve hipertrofia glomerular, fibrosis mesangial y tubulo-intersticial ocasionando hiperfiltración y proteinuria ¹¹¹.

**3. MODELO CONCEPTUAL.
FACTORES ASOCIADOS EN DIABETES TIPO 2 PARA DETECCION
TEMPRANA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA**

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE ANTECEDENTE:

- A. GENETICA
- B. FACTORES GENETICOS
DELECIÓN Y/O POLIMORFISMO DE ECA*
- C. GENERO

VARIABLE BIOLÓGICA:

- A. EDAD
- B. SEXO
- C. HIPERTENSIÓN ARTERIAL
- D. DISLIPIDEMIA
- E. OBESIDAD
- F. HIPERGLUCEMIA

VARIABLE DE COSTUMBRE:

- A. TABAQUISMO
- B. INCREMENTO DE DIETA
EN GENERAL

VARIABLES DE ESTUDIO:

- ACTIVIDAD FISICA
- INGESTA DE MAGNESIO
- INGESTA DE PROTEINAS
- INGESTA DE FIBRA

TIEMPO Y EVOLUCION

VARIABLE DEPENDIENTE

NEFROPATIA DIABETICA.

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE ANTECEDENTE:

- D. GENETICA
- E. FACTORES GENETICOS DELECIÓN Y/O POLIMORFISMO DE ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA
- F. GENERO

VARIABLE BIOLÓGICA:

- G. EDAD
- H. SEXO
- I. HIPERTENSIÓN ARTERIAL
- J. DISLIPIDEMIA
- K. OBESIDAD
- L. HIPERGLUCEMIA

VARIABLE DE COSTUMBRE:

- C. TABAQUISMO
- D. INCREMENTO DE DIETA EN GENERAL

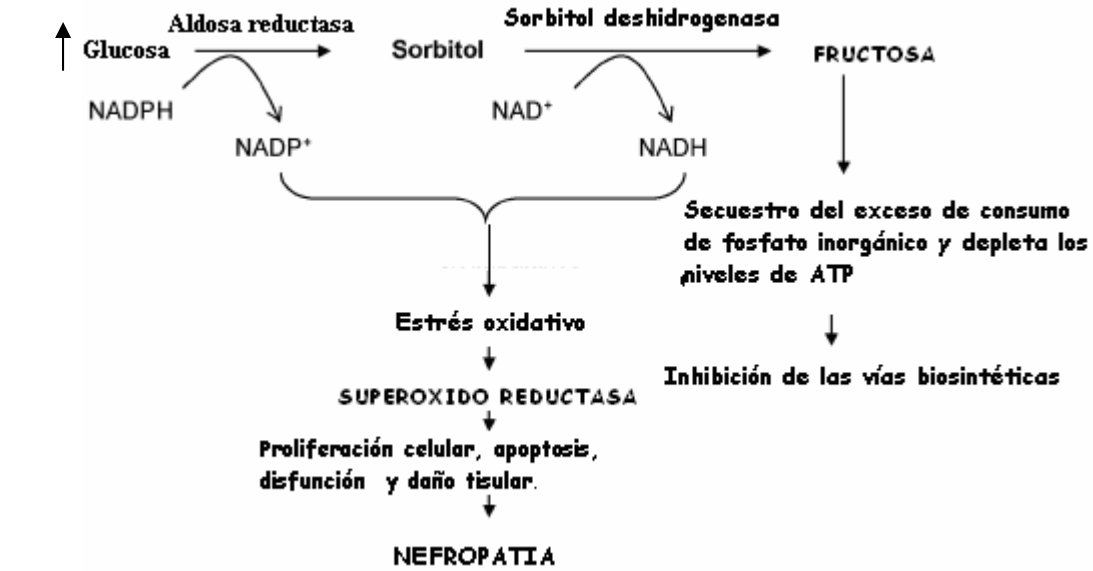
VARIABLES DE ESTUDIO:

- ACTIVIDAD FISICA
- INGESTA DE MAGNESIO
- INGESTA DE PROTEINAS
- INGESTA DE FIBRA

Hiperglucemia crónica:
Aumento de productos finales de glicación avanzada
Aumento en estrés oxidativo
Hipertensión intraglomerular
Aumento en factores de crecimiento de endotelio vascular
Aumento de heparán sulfato
Aumento de metaloproteinasas
Aumento del factor de necrosis tumoral
Aumento de citoquinas (Interleucina 8)

A

HIPERGLUCEMIA:



NEFROPATIA DIABETICA.

4.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

4.1.- Objetivo general

Cuantificar la fuerza de la asociación entre los hábitos dietéticos, la intensidad de la actividad física y la nefropatía diabética; independientemente de los factores conocidos, en pacientes con diabetes tipo 2, de diagnóstico reciente (3 años o menos), de Unidades de Medicina Familiar del IMSS en el área metropolitana de la Ciudad de México.

4.2.- Objetivos específicos

- a.- Cuantificar la fuerza de la asociación entre la actividad física y la ND.
- b.- Cuantificar la fuerza de la asociación entre ingesta de proteínas y la ND.
- c.- Cuantificar la fuerza de la asociación entre el consumo de magnesio y la ND.
- d.- Cuantificar la fuerza de la asociación entre el consumo de fibra y la ND.

5. HIPÓTESIS:

5.1.- General:

La falta de actividad física, el alto consumo de proteínas, el bajo consumo de magnesio y el bajo consumo de fibra son factores de riesgo independientes para nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico (3 años o menos), en Unidades de Medicina Familiar del IMSS en el área metropolitana de la Ciudad de México, independientemente de los factores de riesgo ya conocidos.

5.2.- Específicas:

- a.- La falta de actividad física es un factor de riesgo independiente para la ND en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico.
- b.- El alto consumo de proteínas es un factor de riesgo independiente para la ND en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico.
- c.- El bajo consumo de magnesio es un factor de riesgo independiente para la ND en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico.
- d.- El bajo consumo de fibra es un factor de riesgo independiente para la ND en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico.

6. JUSTIFICACIÓN.

La nefropatía diabética es la primera causa de falla renal terminal; es la primera causa de egreso hospitalario, entre las complicaciones crónicas de la diabetes en el IMSS, el costo de la atención del paciente con complicación renal en el diabético es muy alto en México. Las medidas preventivas, primarias y secundarias son eficaces; pero, aún imperfectas. Es apropiado continuar el estudio de los factores de riesgo de la enfermedad a fin de identificar causas modificables y útiles en la prevención primaria y secundaria para evitar este problema. Entre ellas podrían encontrarse las llamadas “estilo de vida” que se refieren a los hábitos y costumbres de las personas y que les imponen un mayor riesgo de enfermedad o un peor pronóstico cuando ya están enfermos. Todas ellas son susceptibles de modificarse con actividades educativas y seguimiento clínico. Para todas ellas, existen observaciones previas que hacen suponer que podrían ser buenos candidatos de estudio; pero, no existe aún evidencia sólida que permita señalarlas como factores de riesgo independientes de esta complicación.

7. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y ESTRATEGIAS METODOLOGICAS PARA ABORDARLO. MATERIAL Y METODOS.

7.1.- Universo de Trabajo

Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 de menos de 3 años de diagnóstico.

7.2.- Diseño del estudio:

Encuesta Transversal Analítico

7.3.- Participantes

Unidades de Medicina Familiar del área metropolitana de la ciudad de México.
Unidades de Investigación Médica en Bioquímica y Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI.

7.4.- Selección de la muestra:

7.4.1.- Criterios de inclusión:

7.4.1.1.- Diabetes tipo 2 diagnosticada con base en los criterios de la “American Diabetes Association” ¹¹²:

- a. glucosa en ayuno superior a 125 mg /dl
- b. glucosa casual >200 mg /dl en caso de enfermos con síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, etc.)
- c. glucosa >200 mg /dl después de una ingesta de 75 grs de glucosa vía oral en ausencia de cirugía mayor, enfermedad grave y esteroides u otros medicamentos que afectan el metabolismo de los carbohidratos.

Cualquier hallazgo del inciso, deberá confirmarse en una medición posterior en un día distinto.

7.4.1.2. Uso de Hipoglucemiantes orales

7.4.1.3. Cetonas negativas en el examen de orina

7.4.1.4. Cualquier género.

7.4.1.5. Hasta 3 años del diagnóstico en el momento del estudio

7.4.1.6. Edad entre 20 y 70 años

7.4.1.7. Derechohabiente con vigencia del IMSS

7.4.2. Tamaño de la muestra

Se dispone de datos que permiten estimar tamaño de la muestra en las variables que se muestran en la tabla siguiente. Para el cálculo se usó la fórmula de Schlesselman ¹¹³ ver anexo 1. En todos los casos se usó un nivel $(1-\alpha)$ de confianza de 95% y poder estadístico $(1-\beta)$ de 80%

variables	Exposición en "controles"	RM	2N
Hiperglucemia	26.5 %	1-6 (se estimó con 2.0)	322
Hipertensión arterial	9.2 %	1-3 (se estimó en 3.0)	240
Dislipidemia	7.8 %	1-2.5 (se estimó en 2.5)	410
colesterol	8.1%	1-2.5 (se estimó en 2.5)	396
triglicéridos	29 %	1-2 (se estimó en 2.0)	310
Obesidad	7.9 %	3-5 (se estimó en 3.0)	270
Actividad física	8.9 %	2-4 (se estimó en 3.0)	246
Consumo de magnesio	7.8 %	1-6 (se estimó con 3.0)	274
Consumo de fibra	7.5 %	1-3 (se estimó en 3.0)	282
Historia familiar de ND	24 %	2 – 4 (se estimó en 2.0)	336
Tabaquismo	8.1 %	1.2-2.5 (se estimó en 2.5)	396

El registro de la base de datos contiene 1197 pacientes con estudios completos.

Se estima que hasta 30% de los pacientes estudiados tendrían al menos microalbuminuria y al menos otros 60 pacientes tienen valores de depuración de creatinina anormalmente bajos. Con esto supone tener al menos 400 casos, que cubren con 80% de poder y 95% de confianza prácticamente todas las variables a estudiar. Además, habrá posibilidad de introducir en los modelos multivariados hasta 30 o 40 variables sin distorsionar los resultados.

7.4.3. Muestreo: No probabilístico, casos consecutivos.

7.5. Definición de variables:

7.5.1. Dependiente: Nefropatía diabética

7.5.2. Independientes:

Actividad física

Dieta

7.5.3. Confusión:

Edad

Sexo

Hiper glucemia

Hipertensión arterial

Dislipidemia

Obesidad

Antecedentes Heredo-familiares de DM y complicaciones de DM

Tabaquismo

Retinopatía diabética

7.6. Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR CATEGORICO	PRUEBA ESTADISTICA
NEFROPATIA DIABETICA	Es la disminución progresiva del funcionamiento renal con presencia de proteinuria, en este estadio se refiere como nefropatía temprana; nefropatía clínica, proteinuria o macroalbuminuria. La microalbuminuria es la manifestación clínica más temprana; al progresar ésta ocasiona Insuficiencia Renal Crónica ^{42, 114, 115} ..(ver anexo2)	Se estimará que existe ND incipiente cuando: 1. La excreción urinaria de albúmina exceda 30 mg/l ^{116,117} (ver anexo 3) 2. Y/o cuando la depuración de creatinina estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault ¹¹⁸ (ver anexo 4) sea inferior a 60 ml/min/1.73 m ² de superficie corporal	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	Presente = Microalbuminuria >30mg/L y/o depuración de creatinina <59 ml/min/1.72 m ² Ausente = Microalbuminuria <29mg/L y/o depuración de creatinina >60 ml/min/1.72 m ²	RM e IC _{95%} prueba X ² o Prueba exacta de Fisher
ACTIVIDAD FISICA: EJERCICIO	Evaluación de las actividades físicas habituales durante las actividades domésticas, el trabajo, el tiempo libre y el realizado como deporte.	Aplicación de cuestionario de actividades y tiempo libre de actividad física, el cálculo de los mets se obtendrá de la conversión en el programa estadístico SPSS. Se tomó: 1 Equivalente metabólico (MET) = 0.017 Kcal / Kg .min o 3.5 ml O ₂ /kg/min (≅ 1 Kcal/Kg/Hora, para un individuo de 70Kg). Clasificamos como ordinal de menor a mayor riesgo: Sedentario Moderado Intenso	Cualitativa ordinal	Ordinal	Sedentario = <300 mets /semana) Moderado = 300-900 mets/semana Intenso = > 900 mets/semana	RM e IC _{95%} . prueba X ² para tendencias
DIETA	Es la ingesta de nutrientes que proveen energía, vitaminas, minerales y agua.	Se investiga la asociación de ND con el consumo nutrientes, mediante el cuestionario de frecuencia de alimentos. El cálculo se obtendrá de la conversión en el programa estadístico SPSS. Proteínas medidos en gr/kg/día Carbohidratos medidos en gr/kg/día Grasas medidos en gr/kg/día Todos los macronutrientes se ajustan por consumo de calorías por el método de residuales ^{119,120}	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	Se estimará que son anormales con ingesta de: Si=Proteínas>0.8 gr/kg/día No=Proteínas <0.8 gr/kg/día	RM e IC _{95%} prueba X ² o Prueba exacta de Fisher
DIETA: INGESTA DE MAGNESIO	Elemento químico muy abundante en la composición de sustancias importantes en los vegetales como las clorofilas.	Los requerimientos diarios mediante el cuestionario de frecuencia de alimentos del consumo de Mg en mg/día El cálculo se obtendrá de la conversión en el programa estadístico SPSS.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	Si= en los hombres son de <400 mg/día y en las mujeres de <310 mg/día No= en los hombres son de >400 mg/día y en las mujeres de >310 mg/día	RM e IC _{95%} prueba X ² o Prueba exacta de Fisher

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR CATEGORICO	PRUEBA ESTADISTICA
DIETA: INGESTA DE FIBRA	Cada uno de los filamentos que entran en la composición de los tejidos orgánicos vegetales o animales.	Los requerimientos diarios mediante el cuestionario de frecuencia de alimentos del consumo de fibra en g/día. El cálculo se obtendrá de la conversión en el programa estadístico SPSS.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	Si = consumo < 25 g/día No = consumo > 25 g/día	RM e IC _{95%} prueba X ² o Prueba exacta de Fisher
EDAD	Tiempo que lleva existiendo una persona o ser vivo desde su nacimiento.	Años cumplidos de una persona al momento de levantar la encuesta.	Cuantitativa discreta	Intervalo	20-39 años 40-59 años 60-79años >80años	Media, DS, proporciones, RM e IC _{95%}
SEXO	Conjunto de individuos de una especie que tienen una de sus 2 constituciones orgánicas.	Definido socialmente como hombre o mujer.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	0= hombre 1 = mujer	RM e IC _{95%} prueba X ² o Prueba exacta de Fisher
HIPERGLUCEMIA	Es el aumento de la glucemia en los valores que se consideran normales.	Se medirá la glucemia en concentraciones de Hemoglobina glucosilada (HbA _{1c}) se considera un valor elevado > 7.0 %	Cualitativa ordinal	Ordinal	HbA _{1c} : < 6 % =Excelente 6.1-7.0 % = Bueno 7.1-8.0 % = Regular ≥ 8.1 % = Malo	RM e IC _{95%} . prueba X ² para tendencias
HIPERTENSION ARTERIAL	Es el aumento de las cifras de tensión arterial	Se toma la tensión arterial con el paciente en posición sentada, con baumanómetro, colocando brazalete a nivel del tercio medio del brazo, al auscultar el 1er. Ruido es la toma de la presión sistólica y el 4º. Ruido o último es la toma de presión diastólica.	Cualitativa nominal	Nominal	Presente: TA sistólica ≥ 140 mm Hg, o diastólica ≥ 90 mm Hg, Ausente: TA sistólica ≤ 139 mm Hg, o diastólica ≤ 89 mm Hg,	RM e IC _{95%} . prueba X ² para tendencias
Retinopatía diabética	Alteraciones características de la retina en diabetes	Se toman fotografías de fondo de ojo con una cámara digital y lente estereoscópica, que evalúa un retinólogo con base en la clasificación de Airlie-House modificada para el estudio ETDRS ¹²¹	Cualitativa nominal	Nominal	Al menos una lesión: exudados duros, microhemorragias, microaneurismas, IRMA	RM e IC _{95%} . prueba X ²

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR CATEGORICO	PRUEBA ESTADISTICA
DISLIPIDEMIA	Enfermedad caracterizada por aumento en los valores plasmáticos de colesterol y/o triglicéridos superiores a los valores óptimos.	Medición de los valores plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL, Colesterol HDL y triglicéridos en mg/dl.	Cualitativa ordinal	Ordinal	Bueno= colesterol total <200 mg./dl, colesterol LDL <100 mg/dl, Colesterol HDL > 65 mg/dl y/o triglicéridos < <150 mg/dl.. Regular= colesterol total 201-240 mg./dl, colesterol LDL <101-130 mg/dl, Colesterol HDL 45-64 mg/dl y/o triglicéridos 151-240 mg/dl.. Malo = colesterol total = >240 mg./dl, colesterol LDL >130 mg/dl, Colesterol HDL < 45 mg/dl y/o triglicéridos >240 mg/dl.	RM e IC95%. prueba X2 para tendencias
OBESIDAD	Enfermedad caracterizada por exceso de grasa que condiciona un riesgo para la salud. Reportado como Índice de Masa Corporal (IMC) y calculado con peso en kilogramos dividido entre la talla en metros cuadrados.	Los sujetos se miden vestidos únicamente con camisón de examen físico (sin ropa) en una báscula de balanza y se toma el peso hasta 0.1 kg. La talla se mide en hata 0.01 metros de pie sin calzado en un estadímetro. Se estimará el índice de masa corporal como $IMC = Kg /m^2$	Cualitativa nominal Dicotómica	Nominal	IMC: Si = ≥ 30 No = <29	RM e IC 95% prueba X2 o Prueba exacta de Fisher
Antecedentes Heredo-familiares de DM2 y complicaciones de DM2	Presencia de DM2 en el padre, madre o hermano y alguna complicación atribuida a la DM2.	En la Historia clínica se interroga el antecedente de familiar directo y la presencia de alguna complicación por DM en el familiar directo.	Cualitativa Ordinal	Ordinal	Consideramos 3 categorías ordinales: 0. Negativo 1. Antecedente de DM2 en padre, madre o hermano. 2. Antecedente de DM2 y alguna complicación en padre, madre o hermano	RM e IC95%. prueba X2 para tendencias
TABAQUISMO	Intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco.	Persona con el hábito de fumar.	Cualitativa nominal dicotomica	Nominal	Si = Se considera fumador cualquiera que hubiera fumado NO = Sin antecedente de haber fumado.	RM e IC 95% prueba X2 o Prueba exacta de Fisher

8.- DESCRIPCION DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

8.1- Estudio de Cohorte de Diabetes IMSS.

En la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se reclutó una cohorte de 1176 pacientes con Diabetes tipo 2 de reciente detección para el estudio de diversos aspectos de la enfermedad, de 1999 a 2002 .Se invitaron a participar a 10 unidades de Atención Primaria del IMSS, con un población potencial de 3524 pacientes con DM tipo 2 de menos de tres años de evolución.

8.1.1- Evaluación inicial.- Se realizó en dos o más citas e incluyó:

8.1.1.1- Elaboración de Historia Clínica y exploración física completa por un médico familiar o un especialista.

8.1.1.2.- Aplicación de cuestionarios validados de consumo de alimentos: Mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, que consta de 116 reactivos, ya validado en México y en nuestra población ^{122,123}, se obtiene el consumo diario de varios componentes de la dieta.

8.1.1.3.- Aplicación de cuestionario de aspectos psicosociales.

8.1.1.4.- Aplicación de cuestionario detallado de actividad física tanto en el trabajo como en actividades domésticas, en el tiempo libre y lo realizado como deporte: Mediante cuestionario estandarizado se registran los minutos u horas por semana dedicados a cada actividad, el tiempo total se multiplica por los mets derivados de las diferentes actividades, para obtener el total de mets por semana realizados para cada una de los apartados, para el análisis se utilizan únicamente los mets realizados en tiempo libre como deporte.

8.1.2.- Exámenes de laboratorio .- Todas las mediciones se realizaron en el Laboratorio Central del Hospital de Especialidades del CMN SXXI IMSS con metodología uniforme, con un aparato automatizado (Synchron CX5, Bechman Instruments de México SA de CV). A todos los pacientes se les tomaron muestras de sangre y orina, en sangre se midieron glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, creatinina, colesterol total , colesterol LDL y colesterol HDL, triglicéridos, y en orina depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 hrs.

Lípidos.- colesterol HDL se midió con la técnica de dextrán sulfato (catálogo 467820), Triglicéridos con el método de color enzimático (GPO trinder) (catalogo 445850), Colesterol LDL (catalogo 442655). La glucemia con una técnica enzimática de hexoquinasa (catalogo 442640) y la Hemoglobina glucosilada con técnica de electroforesis en hemolizados de sangre entera con sistema Paragon y con lector Appraise 44800 (Beckman Instruments de México, catalogo 472123). La albúmina en orina se midió por nefelometría.

8.1.3.- Exámenes de Gabinete.- Toma de fotografías de fondo de ojo de 7 campos. Se tomaron las fotografías bajo dilatación pupilar con cámara de 30 grados, de acuerdo al protocolo del ETDRS.¹²⁴

8.2.1. Evaluación subsecuente. Se han citado nuevamente a los pacientes de la cohorte donde se han localizado a 671 pacientes en el transcurso de noviembre del 2005 hasta la fecha actual 10 de noviembre del 2006 donde se les ha realizado:

8.2.1.1. Evaluación clínica subsecuente. y exploración física completa por un médico familiar o un especialista.

8.2.1.2.- Aplicación de cuestionarios validados de consumo de alimentos: Mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, que consta de 116 reactivos, se obtiene el consumo diario de varios componentes de la dieta.

8.2.2.- Exámenes de laboratorio .- Todas las mediciones se realizaron en el Laboratorio Central del Hospital de Especialidades del CMN SXXI IMSS con metodología uniforme, con un aparato automatizado (Synchron CX5, Bechman Instruments de México SA de CV). A todos los pacientes se les tomaron muestras de sangre y orina, en sangre se midieron glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, creatinina, colesterol total , colesterol LDL y colesterol HDL, triglicéridos, y en orina depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 hrs.

Lípidos.- colesterol HDL se midió con la técnica de dextrán sulfato (catálogo 467820), Triglicéridos con el método de color enzimático (GPO trinder) (catalogo 445850), Colesterol LDL (catalogo 442655). La glucemia con una técnica enzimática de hexoquinasa (catalogo 442640) y la Hemoglobina glucosilada con técnica de electroforesis en hemolizados de sangre entera con sistema Paragon y con lector

Appraise 44800 (Beckman Instruments de México, catalogo 472123). La albúmina en orina se midió por nefelometría.

8.2.3.- Exámenes de Gabinete.- Toma de fotografías de fondo de ojo de 7 campos. Se tomaron las fotografías bajo dilatación pupilar con cámara de 30 grados, de acuerdo al protocolo del ETDRS.

9. Plan de Análisis de resultados.

9.1. Análisis exploratorio: Se efectuó un análisis exploratorio con cada una de las variables del estudio, a fin de identificar su distribución y sus valores extremos o no creíbles. De acuerdo con la naturaleza de las variables y de su distribución (gaussiana o no) se elaboraron tablas con medidas de tendencia central y de dispersión (promedio ó mediana y desviación estándar o desviación intercuartílica).

9.2. Comparación bivariada: Cada una de las variables independientes, se contrastó con la variable dependiente. Las variables categóricas: Sexo, ingesta de proteínas, ingesta de magnesio, ingesta de fibra, IMC y tabaquismo se compararon con ND, se compararon con las pruebas X^2 o de la probabilidad exacta de Fisher, según el caso y se estimó razones de momios y sus IC_{95%}

Las variables ordinales: ejercicio, control de glucosa, control de colesterol, , se contrastaron con una prueba de X^2 para tendencias (trend) y estimó la OR e IC_{95%}. Se uso prueba de X^2 de Mc Nemar para: antecedente de DM2 en padre, madre o hermano y/o alguna complicación de DM2 en padre, madre o hermano y estimó la OR e IC_{95%}

Las variables continuas: edad, se contrastarán como 2 grupos (promedios o medianas), dependiendo de su distribución y después se categorizaron ordenalizaron, para contrastarlas como proporciones. OR e IC_{95%}

9.3. Análisis multivariado: Las doce variables se analizarán en modelo de análisis de regresión logística múltiple y se estimarán OR e IC_{95%} de valores dependientes ajustadas. Aquellas variables que resulten con razones de momios de al menos 2.0 se incluirán en un análisis de regresión logística múltiple.

9.4. En todos los casos de consideraron significativos los valores de “p” menores de 0.05, todos los cálculos se efectuarán con el paquete Statistical Package For The Social Sciences Versión 10.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, Ill).

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio consistió en una evaluación clínica subsecuente en la cual los pacientes ya otorgaron su consentimiento informado para participar en un estudio de cohorte desde su primera evaluación que incluye la toma de muestras y aplicación de cuestionarios para identificar factores de riesgo e indicadores pronósticos de la enfermedad la toma de muestras de laboratorio y gabinete son de riesgo mínimo. A los pacientes se les dio un registro con el cual están identificados por un número de folio en la base de datos y no se revela la identidad de los pacientes; las muestras que habrán de analizarse están almacenadas en un ultracongelador. Ver anexo 6

El protocolo ya fue aprobado: **FACTORES DE RIESGO EN DIABETES TIPO 2 PARA DETECCIÓN TEMPRANA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA.**

Registrado en la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número: **3601-009-2005.**

APOYO FINANCIERO.

Autorizado para financiamiento apoyo Fondo de fomento a la Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social con número **2005/1/1/075**

11. Factibilidad del estudio. Es factible el estudio ya que se muestran los avances del proyecto de investigación.

12. RESULTADOS.

“Factores asociados en pacientes con Diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico para detección temprana de nefropatía diabética”

Se estudiaron 671 pacientes 212 (31.6%) hombres y 459 (68.4%) mujeres; la edad promedio fue 57.5 (± 10.5) años, duración de la diabetes 7.8(± 0.11) años, tratamientos mas frecuente es glibenclamida 417(35.4%), metformin 350(29.7%), acarbosa 15(1.3%), insulina 3(0.3%), glibenclamida y metformin 264(20.3%), glibenclamida y acarbosa 9(0.8%), metformin y acarbosa 2(2%), obesidad 278 (42.5%), hipertensión arterial 304 (46.3%), peso promedio de 71.7(± 13) kg, IMC 29.6 (± 4.7) y actividad física de 6438 (± 3633) mets/semana ver tabla 1.

En el análisis univariado, las siguientes variables se asociaron con la nefropatía diabética. La edad igual o mayor de 40 años, RM 7.3 (2.8-19.1, $p=0.000$), la elevada ingestión de proteínas RM 2.4 (1.09-5.34, $p=0.024$); el incremento de ingestión de proteínas animales tuvo gradiente progresivo RM 2.6 (1.5-4.5, $p<0.000$); la baja ingestión de magnesio RM 1.4 (0.8-2.3 $p= 0.20$); la poca actividad física RM 1.4 (1.04-1.99, $p=0.020$); la hipertensión arterial RM 2.2 (1.6-3.0, $p= 0.000$); los antecedentes familiares de DM2 con prueba de Mc Nemmar se asoció 1.7(1.2-2.3, $p= 0.000$), los antecedente familiares con complicaciones de DM2 con prueba de Mc Nemmar se asoció 2.05(1.4-2.8, $p=0.000$) Ver tabla 2.

Como la nefropatía diabética tiene 2 determinantes que pueden corresponder con diferentes procesos fisiopatológicos, se examinó también qué variables se asociaron con la microalbuminuria y con la declinación de la depuración de creatinina y son las siguientes:

Microalbuminuria (MA): El sexo masculino se asoció RM 3.2(1.9-5.2, $p = 0.000$) veces el riesgo; La baja ingestión de magnesio RM 2.9 (1.2-6.9, $p=0.010$), la baja ingestión de fibra se observa la tendencia con significancia $p=0.048$; la tendencia por descontrol de glucosa RM 2.9 (0.6-18.5, $p=0.003$); la hipertensión arterial RM 2.8(1.7-4.6, $p= 0.000$); el mal control de lípidos RM 2.98 (0.6-18.5, $p=0.032$; los antecedentes familiares de DM2 con prueba de Mc Nemmar se asoció 10.2 (6.7-16.9, $p= 0.000$); los antecedente familiares de complicaciones de DM2 con prueba de Mc Nemmar se asoció 18.0 (10.8-30.2, $p=0.000$) veces el riesgo ver tabla 3.

La disminución de Depuración de creatinina (DC) se asoció con: El sexo masculino RM 1.7 (1.2-2.4, $p = 0.001$); la edad RM 9.6 (2.9-31.8, $p=0.000$); la alta ingestión de proteínas RM 2.1 (1.0-4.4, $p=0.044$); la ingestión baja de magnesio RM 1.6 (0.9-2.7, $p=0.019$), la actividad física (sedentaria) RM 1.5 (1.1-2.1, $p=0.006$); la hipertensión arterial RM 1.9 (1.4-2.6, $p= 0.000$); los antecedentes familiares de DM2 con prueba de Mc Nemar se asoció 2.3(1.6-3.2, $p= 0.000$) veces el riesgo; los antecedentes familiares complicaciones de DM2 con prueba de Mc Nemar se asoció 2.6(1.5-4.3, $p=0.000$) ver tabla 4.

Tabla 1. Distribución demográfica, antropométrica, clínica, dietética y exámenes de laboratorio de la población estudiada de pacientes con DM2

		N=671 (Media, \pm SD)
Demográficos	Edad (años)	57.5 (10.5)
	Sexo: Mujeres	459(68.4%)
	Hombres	212(31.6%)
Antropométricos	Peso actual (kg)	71.7 (13)
	Índice de masa corporal (kg/m ²)	29.6 (4.7)
	Índice cintura cadera (cm)	.92 (.07)
Clínicos	mets total/ semana	6438.9 (3633)
	Tensión arterial sistólica (mmHg)	134.9(24)
	Tensión arterial diastólica (mmHg)	78.3(11.4)
Dieta	Grasas (g/día)	66.1 (21.5)
	Colesterol (mg/día)	261.4 (122.1)
	Fibra (g/día)	11.3 (5.5)
	Magnesio (mg/día)	246 (89.9)
	Grasas saturadas (g/día)	18.6 (7.9)
	Grasas monosaturadas (g/día)	20.1 (7.8)
	Grasas polisaturadas. (g/día)	17.6 (7.3)
Ejercicio	Calorias (Kcal)	2023.1 (586.9)
Exámenes de laboratorio	Glucosa (mg/dl)	178.3 (76.4)
	HbA1C %	9.88 (3.2)
	Colesterol (mg/dl)	220.5 (61.9)
	HDL (mg/dl)	49.4(14.9)
	LDL (mg/dl)	138.5 (36.7)
	Triglicéridos (mg/dl)	227(156.3)

Tabla 2. Análisis univariado: asociación con nefropatía diabética

Variable	n (%)	RM (IC _{95%})	“p”
Genero: Mujer	236/459 (51.4)	1.0	
Hombre	105/212 (49.5)	1.0 (0.7-1.4)	0.65
Edad (años) : <39	5/37(13.5)	1.0	
≥40	331/618(53.6)	7.3 (2.8-19.1)	0.000
Proteínas (g/k ideal/día): <2.19	313/623(50.2)	1.0	
≥2.2	22/31(71)	2.4 (1.09-5.34)	0.024
Proteínas animales: +Q1	61/130(46.9)	1.0	
Q2	54/129(41.9)	0.8(0.4-1.3)	
Q3	62/130(47.7)	0.8(0.6-1.73)	
Q4	65/130(50)	1.13(0.6-1.9)	
Q5	91/130(70)	2.64(1.5-4.5)	0.000
Magnesio (mg/día): Q5	67/131(51.1)	1.0	
Q1-4	269/524(51.3)	1.0(0.6-1.4)	0.969
Adecuada	61/114(53.5)	1	
Inadecuada	131/261(50.8)	0.9(0.6-1.3)	0.604
Residual de Magnesio: Q5	60/131(45.8))	1	
Q4	57/131(43.5)	0.9(0.5-1.5)	
Q3	72/132(54.5)	1.4(0.8-2.3)	
Q2	76/130(58.6)	1.6(0.9-2.8)	
Q1	71/131(54.2)	1.4(0.8-2.3)	0.020
Fibra (gr/día): Adecuada	5/7(71.4)	1	
Inadecuada	331/648(51.1)	0.4(0.08-2.1)	0.284
Quintiles de fibra: Q5	69/131(52.7)	1	
Q4	67/131(51.1)	0.9 (0.5-1.5)	
Q3	65/132(49.2)	0.8(0.5-1.5)	
Q2	65/131(49.6)	0.8(0.5-1.4)	
Q1	70/130(53.8)	1.0(0.6-1.7)	0.937
Actividad física (mets/semana): Intensa Q4y5	125/275(45.5)	1.0	
Sedentario Q1-3	216/396(54.5)	1.4(1.04-1.99)	0.020
Actividad física (mets/semana): Q5	59/140(42.1)	1.0	
Q4	66/135(48.9)	1.3(0.7-2.1)	
Q3	73/131(55.7)	1.7(1.0-2.8)	
Q2	69/137(50.4)	1.3(0.8-2.3)	
Q1	74/128(57.8)	1.8(1.1-3.1)	0.016

Variable	n(%)	RM (IC _{95%})	"p"
HbA1C %:			
<6.0	15/33(45.5)	1	
6.1-7%	47/90(52.2)	1.3(0.5-3.1)	
7.1-8%	46/98(46.9)	1.0(0.4-2.52)	
≥8%	168/401(41.9)	0.8(0.4-1.8)	0.121
Tensión arterial sistémica (mm Hg):	148/352(42)	1	
*TAS<140, **TAD<90			
*TAS ≥140, **TAD ≥90	187/302(61.9)	2.2(1.6-3.0)	0.000
***IMC: <29.9	236/370(63.8)	1.0	
≥30	96/277(34.7)	0.3(.2-.4)	0.000
Tabaquismo (exposición): No	335/659(50.8)	1.0	
Si	6/13(50)	0.9(0.3-3.0)	0.954
Dislipidemia: Buen control	19/34(55.9)	1.0	
Regular control	139/299(46.5)	0.69(0.3-1.4)	
Mal control	183/338(54.1)	0.93 (0.4-2.0)	0.214
Antecedente de padre y/o madre con DM2: No	130/238(54.6)	1.0	
Si	211/292(48.7)	1.7(1.2-2.3)	0.000
Antecedente de padre y/o madre con complicaciones de DM2: No	120/204(58.8)	1.0	
Si	221/467(47.3)	2.05(1.4-2.8)	0.000

+Q= quintiles, *TAS = Tensión arterial sistólica, ** TAD =Tensión arterial diastólica; ***IMC= Índice de masa corporal (peso/ talla²)

Tabla 3. Análisis univariado: asociación con microalbuminuria

Variable	n (%)	RM (IC _{95%})	"p"
Genero: Mujer	35/453(7.7)	1.0	
Hombres	52/210(24.8)	3.2(1.9-5.2)	0.000
Edad (años): <39	2/36(5.6)	1.0	
≥40	80/611(13.1)	2.5(0.6-10.8)	0.299
Proteínas (g/k ideal/día): <2.19	79/616(12.8)	1.0	
≥2.2	3/30(10)	0.7 (0.2-2.5)	0.650
proteínas animales:			
+Q1	26/130(20)	1.0	
Q2	14/126(11.1)	0.5	
Q3	18/128(14.1)	0.6	
Q4	13/128(10.2)	0.4	
Q5	11/129(8.5)	0.3	0.051
Magnesio (mg /día): Q5	10/130(7.7)	1.0	
Q1-4	72/517(13.9)	1.9(0.9-3.8)	0.056
Adecuada	6/112(5.4)	1.0	
Inadecuada	76/533(14.3)	2.9(1.2-6.9)	0.010
Residual de Mg			
Q5	20/110(15.4)	1.0	
Q4	8/129(6.2)	0.3(0.1-0.9)	
Q3	14/129(10.9)	0.6(0.3-1.4)	
Q2	21/129(16.2)	1.0(0.6-2.2)	
Q1	19/130(14.6)	0.9(0.4-1.9)	0.359
Fibra (gr/día): Adecuada	0/7 (0)	1.0	
Inadecuada	82/640(12.8)	1.1(1.11-1.18)	0.311
Fibra (gr/día):			
Q5	12/129(9.3)	1.0	
Q4	13/127(10.2)	1.1(0.4-2.7)	
Q3	15/132(11.4)	1.2(0.5-2.9)	
Q2	23/130(17.7)	2.1(0.9-4.7)	
Q1	19/129(14.7)	1.6(0.7-3.8)	0.048
HbA1C			
<6%	2/33(6.1)	1	
6.1-7%	6/89(6.7)	1.1(0.1-8.5)	
7.1-8%	8/100(8)	1.3(0.2-9.7)	
≥8%	66/408(16.2)	2.9(0.6-18.5)	0.003

Variable	n(%)	RM (IC _{95%})	"p"
Tensión arterial sistémica (mm Hg)			
*TAS<140, **TAD<90	26/348(7.5)	1	
*TAS ≥140, **TAD ≥90	56/298(18.8)	2.8(1.7-4.6)	0.000
Actividad física en (mets/semana):			
Intensa Q4-5	33/255(21.3)	1.0	
Sedentario Q1-3	71/392(18.1)	1.4(0.9-2.3)	0.080
Actividad física (mets/semana):			
Q5	16/122(11.6)	1.0	
Q4	17/133(12.8)	1.1(0.5-2.4)	
Q3	19/131(14.5)	1.2(0.6-2.8)	
Q2	11/136(8.1)	0.6(0.2-1.6)	
Q1	24/125(19.2)	1.8(0.8-3.8)	0.289
IMC : <29.9	47/366(12.8)	1.0	
≥30	32/273(11.7)	1.1(0.6-2.2)	0.572
Tabaquismo (exposición): No	84/651(12.9)	1.0	
Si	3/12(25)	2.2 (0.5-8.4)	0.219
Dislipidemia: Buen control	2/34(5.9)	1.0	
Regular control	33/298(11.1)	1.9(0.4-12.6)	
Mal control	52/331(15.7)	2.98(0.6-18.5)	0.032
Antecedente de padre y/o madre con DM2: No	37/233(15.9)	1.0	
Si	50/430(11.6)	10.2(6.7-16.9)	0.000
Antecedente de padre y/o madre con complicaciones de DM2: No	22/200(11)	1.0	
Si	65/463(14)	18.0(10.8-30.2)	0.000

+Q= quintiles, *TAS = Tensión arterial sistólica, ** TAD =Tensión arterial diastólica; ***IMC= Indice de masa corporal (peso/ talla²)

Tabla 4. Análisis univariado: asociación con disminución de depuración de creatinina.

Variable	n (%)	RM (IC _{95%})	"p"
Genero: Mujer	215/449(47.9)	1	
Hombres	72/205(35.1)	1.7(1.2-2.4)	0.001
Edad (años): <39	3/37(8.1)	1	
≥40	284/617(46)	9.6(2.9-31.8))	0.000
Proteínas (g/k ideal/día): <2.19	267/622(42.9)	1.0	
≥2.2	19/31(61.3)	2.1(1.0-4.4)	0.044
Quintiles proteínas animales			
Q1	43/130(33.1)	1.0	
Q2	46/129(35.7)	1.1(0.6-1.9)	
Q3	50/129(38.8)	1.2(0.7-2.2)	
Q4	60/130(46.2)	1.7(1.0-2.9)	
Q5	85/130(65.4)	3.8(2.2-6.6)	0.000
Magnesio (mg/día): Q5	60/131(45.8)	1.0	
Q1-4	227/523(43.4)	0.9(0.6-1.3)	0.621
Adecuada	57/114(50)	1.0	
Inadecuada	229/538(42.6)	0.7 (0.5-1.1)	0.146
Residuales quintiles de magnesio			
Q5	47/131(35.9)	1.0	
Q4	52/130(40)	1.1(0.7-2.0)	
Q3	62/132(47)	1.5(.9-2.6)	
Q2	64/130(49.2)	1.7(1.0-2.9)	
Q1	62/131(47.3)	1.6(0.9-2.7)	0.019
Fibra (gr/día)			
Q5	59/131(45)	1.0	
Q4	60/131(45.8)	1.0(0.6-1.7)	
Q3	56/132(42.4)	0.9(0.5-1.5)	
Q2	54/131(41.2)	0.8(0.5-1.4)	
Q1	58/129(45)	1.0(0.5-1.6)	0.727
Adecuada	5/7 (71.4)	1.0	
Inadecuada	282/647(43.6)	0.3(0.06-1.6)	0.140
Actividad física en quintiles (mets/semana): Intensa Q4-5	103/268(38.4)	1.0	
Sedentario Q1-3	190/386(49.2)	1.5(1.1-2.1)	0.006
Variable	n(%)	RM (IC _{95%})	"p"

Actividad física en quintiles (mets/semana)			
Q5	47/139(33.8)	1.0	
Q4	56/129(43.3)	1.5(0.8-2.5)	
Q3	64/129(49.6)	1.9(1.1-3.2)	
Q2	60/132(45.5)	1.6(0.9-2.7)	
Q1	60/125(48)	1.8(1.0-3.1)	0.023
HbA1C :<6%	15/33(45.5)	1.0	
6.1-7%	47/90(52.2)	1.3(0.5-3.1)	
7.1-8%	46/98(46.9)	1.0(0.4-2.52)	
≥8%	168/401(41.9)	0.8(0.4-1.8)	0.121
Tensión arterial sistémica (mm Hg):			
*TAS<140, **TAD<90	128/352(36.4)	1.0	
*TAS ≥140, **TAD ≥90	158/301(52.5)	1.9(1.4-2.6)	0.000
IMC: <29.9	212/369(57.5)	1.0	
≥30	71/276(25.7)	0.2(.1-3)	0.000
Tabaquismo (exposición): No	284/642(44.2)	1.0	
Si	3/12(25)	0.4 (0.1-1.5)	0.183
Dislipidemia: Buen control	18/33(54.5)	1.0	
Regular control	118/289(40.8)	0.5(0.2-1.2)	
Mal control	151/332(45.5)	0.7 (0.3-1.5)	0.812
Antecedente de padre y/o madre con DM2: No	103/231(44.6)	1.0	
Si	184/423(43.5)	2.3(1.6-3.2)	0.000
Antecedente de padre y/o madre con complicaciones de DM2: No	106/198(53.5)	1.0	
Si	181/456(39.7)	2.6(1.5-4.3)	0.000

+Q= quintiles, *TAS = Tensión arterial sistólica, ** TAD =Tensión arterial diastólica; ***IMC= Índice de masa corporal (peso/ talla²)

13. Discusión.

Se ha demostrado en numerosos estudios que la diabetes es una enfermedad progresiva, es notable que las concentraciones de glucosa y A1c empeoren con el tiempo. Parvin HH ¹²⁵ ha reportado en su estudio que la progresión de la nefropatía diabética se debe a la presencia de microalbuminuria, hipertensión y pobre control glucémico.

En nuestro estudio encontramos una asociación de hiperglucemia en presencia de microalbuminuria con tendencia progresiva, Gross et al ⁴² encontraron en una revisión que para disminuir la presencia de microalbuminuria tienen que llegar a control adecuado con Hb A1c menor de 7% para retardar la progresión a etapas más avanzadas de la ND. En nuestro estudio encontramos aumento en la declinación de la depuración de creatinina, Zerbini et al ¹²⁶ reportan que la microalbuminuria lleva a la disminución de la depuración de creatinina dentro de las fases de la evolución de la nefropatía diabética.

La edad contribuye en la nefropatía diabética y lo corroboramos en nuestro estudio, esto aunado a la falta de control adecuado de glucosa y exposición a otros factores como incremento de aterosclerosis, infecciones repetidas de vías urinarias, ingesta de medicamentos nefrotóxicos ocasiona disminución en el número de glomerulos funcionantes ocasionando declinación de depuración de creatinina.

La hipertensión arterial en 46.3%, de nuestros pacientes con 2.2, 2.8 y 1.9 veces el riesgo de ND, microalbuminuria y disminución de la depuración de creatinina, respectivamente. Yamada et al. ¹²⁷ encontraron que una disminución del desarrollo y progresión de la ND se logra obtener con un adecuado control de glucosa así como un adecuado control de la presión arterial sistólica ≤ 120 mmHg a través de tratamiento farmacológico con medicamentos del tipo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de receptores de angiotensina II.

El sedentarismo se encontró asociado a la presencia de microalbuminuria y disminución de la depuración de creatinina, la actividad física ha demostrado mejor control de la glucosa, disminución de los factores inflamatorios que ayudan a disminuir la progresión de las complicaciones de DM2 por lo que los criterios de ADA¹²⁸ recomiendan una mayor actividad física.

La baja ingestión de magnesio que no se había reportado previamente, la hemos encontrada asociada en nuestros pacientes en la ND, microalbuminuria y disminución de la DC, se ha reportado que el Mg es un cofactor esencial en las reacciones de fosforilación ocasionando una deficiencia en la acción de la insulina así como la recaptura de glucosa mediada por insulina en el tono y permeabilidad vascular ⁸⁷.

La alta ingestión de proteínas, en nuestros pacientes se asoció con nefropatía diabética, una elevada carga de proteínas se asocia con hiperfiltración y eso explicaría el empeoramiento del funcionamiento renal progresivo, las recomendaciones nutricionales mencionan que si hay menor ingestión de proteínas en dieta disminuirán la progresión de la nefropatía diabética.¹²⁹

La baja ingestión de fibra a pesar de que no encontramos asociación de la ingestión de fibra con el daño renal, los criterios de manejo nutricional de la ADA¹²⁹ recomienda que la ingestión alta de fibra ayudan al mejor control de glucosa, reducción de hiperinsulinemia y control de lípidos en plasma, estos mecanismos de mejor del control contribuyen a mejorar y disminuir la progresión del daño renal.

En nuestro estudio encontramos una asociación entre el antecedente de padre y/o madre con DM2 y así mismo Costacou T et al.¹³⁰ han encontrado una relación al identificar susceptibilidad genética en las complicaciones de la Diabetes

14.- CONCLUSIONES.

Por lo que podemos concluir que los principales factores asociados en la nefropatía diabética se encuentran la edad, elevada ingestión de proteínas animales, baja ingestión de Mg, una vida mas sedentaria, hipertensión arterial, antecedente de padre y/o madre con DM2, antecedente de complicaciones en padres de DM2; en la presencia de microalbuminuria se encontraron algunos factores semejantes en la ND como son sexo, poca ingestión de magnesio, poca ingestión de fibras, mal control metabólico de glucosa, hipertensión arterial, vida sedentaria, control inadecuado de los lípidos, antecedente de padres con DM2, antecedente de complicaciones en padres y por último las afecciones que contribuyen en la disminución de la depuración de creatinina se encuentra el sexo, edad, incremento en la ingestión de proteínas animales, hipertensión arterial, vida sedentaria, antevante de padre y/o madre con DM2, antecedente de complicaciones en padres con DM2 y la poca ingestión de magnesio.

Por lo que es importante el manejo integral del paciente detección temprana en los pacientes que tienen factores de riesgo de presentar DM, ante la presencia de ésta detección temprana y oportuna desde las primeras fases las alteraciones del funcionamiento renal, microalbuminuria, y determinación de depuración de creatinina que son las pautas para diagnóstico temprano de nefropatía diabética; al detectar estas alteraciones. El manejo debe ser un conjunto de actividades multidisciplinarias para un adecuado control metabólico de glucosa como de prevención de sus complicaciones a largo plazo. Por lo que es conveniente continuar con estudios que refuercen factores de riesgo que sean prevenibles en el paciente con Nefropatía diabética.

ANEXO 1.

Formula de Schlesselman para determinar tamaño de muestra.

$$n = \left[z_{\alpha} \sqrt{2 \bar{p} \bar{q}} + z_{\beta} \sqrt{p_1 q_1 + p_o q_o} \right]^2 / (p_1 - q_1)^2$$

Donde $p_1 = p_o R / [1 + p_o (R - 1)]$

Y $\bar{p} = 1/2(p_1 + p_o)$ $\bar{q} = 1 - \bar{p}$

$q_1 = 1 - p_1$ $q_o = 1 - p_o$

$Z_{\alpha} = 1.96$

$Z_{\beta} = 1.28$

ANEXO 2.

Etapas de enfermedad renal crónica como se aplican a la nefropatía diabética de acuerdo al National Kidney foundation Kidney Disease Otucomes Quality Initiative¹¹⁶

Etapa	Descripción	FG (ml/min/1.73m2)
1	En riesgo, daño renal con un FG normal o elevado	>90 (enfermedad renal crónica con factores de riesgo)
2	Daño renal con leve disminución del FG	60-89
3	Disminución moderada del FG	30-59
4	Disminución severa del FG	15-29
5	Insuficiencia renal	<15 o diálisis

FG: Filtrado glomerular

ANEXO 3.

Etapas de la Nefropatía diabética: Valores punto de corte de albumina urinaria para el diagnóstico y principales características clínicas.

Etapas	Valores de punto de corte de albuminuria	Características clínicas
Microalbuminuria	20-199µg/min	Disminución nocturna anormal de presión arterial e incremento de niveles de presión arterial
	30-200 mg/min	Incremento de triglicéridos, colesterol total, LDL, y ácidos grasos saturados
	30-299mg/l	Incremento de la frecuencia de los componentes del síndrome metabólico. Disfunción endotelial. Asociación con retinopatía diabética, amputación y enfermedad cardiovascular. Incremento de mortalidad cardiovascular. Filtrado glomerular estable
Macroalbuminuria	≥200 µg/min	Hipertensión
	≥300 mg/24 hr	Incremento de triglicéridos y colesterol total y LDL
	>300 mg/l	Isquemia del miocardio asintomática Disminución progresiva de filtrado glomerular

Tomado de Gross, et al. Diabetic nephropathy. Diabetes care 2005;28:176-188

ANEXO 4.

Ecuación de Cockcroft-Gault para determinación de Filtrado glomerular.

$$\text{Depuración de creatinina (en ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en kg}}{72 \times \text{creatinina sérica en mg/dl}} \times 0.85 \text{ en mujeres}$$

ANEXO5.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: **FACTORES DE RIESGO EN DIABETES TIPO 2 PARA DETECCIÓN TEMPRANA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA.**

Registrado en la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número : **3601-009-2005.** El objetivo del estudio es: Cuantificar la fuerza de la asociación entre los hábitos dietéticos y la intensidad de la actividad física y la nefropatía diabética; independientemente de los factores conocidos, en pacientes con diabetes tipo 2, de diagnóstico reciente

Se me ha explicado que mi participación consistirá en que se harán mediciones de distintos productos en una muestra de sangre y otra de orina. Además, para detectar complicaciones de la diabetes se harán otros estudios como: electrocardiograma, electromiografía, estudio de doppler, fotografía del fondo del ojo.

Declaro que se me han informado los posibles riesgos inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio y que son los siguientes:

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento; así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán al cabo, los riesgos y beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que con ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esto pudiera hacerme cambiar de opinión respecto de mi permanencia en el estudio.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Testigo

Testigo

Investigadores:

DR. NIELS H. WACHER R.
JEFE DE UNIDAD DE INVESTIGACION
EN EPIDEMIOLOGIA MEDICA

DRA. VIRGINIA H. SÁNCHEZ HDEZ
MEDICO INTERNISTA.

15. BIBLIOGRAFIA.

- ¹ Kahn R. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97
- ² Dirección general de Información y Evaluación del Desempeño. Secretaria de Salud. México. Estadísticas de mortalidad en México, muertes registradas en el año 2002. *Salud Pública de México* 2004; 46:170-78.
- ³ Dirección general de Información y Evaluación del Desempeño. Secretaria de Salud. México. Estadísticas de mortalidad en México, muertes registradas en el año 2001. *Salud Pública de México* 2002. 44:565-81.
- ⁴ Dirección General de Estadística e Informática de la Secretaria de Salud, México. Información básica sobre recursos y servicios del Sistema Nacional de Salud, 1994-2000. *Salud Pública de México* 2000. 42:539-549
- ⁵ Bloomgarden Z. International Diabetes Federation: Type 2 diabetes: its prevalence, causes and treatment. *Diabetes Care* 1998; 21: 860-4.
- ⁶ Alpizar M, Sotomayor A, Castro M, Zárate A, Madrazo M Acciones anticipadas ante la Diabetes Mellitus *Rev Med IMSS* 1998;36:3-5
- ⁷ Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, Secretaría de Salud, México D.F. 1993.
- ⁸ González C, Stern M, Villalpando E, Hazuda H, Haffner S, Lisci E Prevalencia de diabetes e intolerancia a la glucosa en una población urbana de nivel económico bajo *Rev Inv Clin* 1992;44:321-8
- ⁹ Instituto Mexicano del Seguro Social, Boletín Epidemiológico Anual, 1996. México D.F.: Coordinación de Salud Comunitaria, Dirección de Prestaciones Médicas; 1997.
- ¹⁰ El problema de la Diabetes Mellitus en el Instituto Mexicano del Seguro Social. IMSS. *Salud en breve* 2004;1:1-4 <http://www.imss.gob.mx/dpm/dtiesdb>
- ¹¹ Instituto Mexicano del Seguro Social Boletín Epidemiológico Anual, 1986-1996. México D.F. Coordinación de Salud Comunitaria, Dirección de Prestaciones Médicas; 1997.
- ¹² Zárate A. Diabetes Mellitus: Bases para su tratamiento Ed Trillas México D.F. 2a de. 1997, pp 59-64
- ¹³ UK Prospective Diabetes Study Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 *Br Med J* 1998;317:703-13
- ¹⁴ Davies M, Tringham J, Troughton J and Khunti K. Prevention of type 2 diabetes mellitus. A review of the evidence and its applications in a UK setting. *Diabet Med* 2004;21:403-14
- ¹⁵ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl 1):S4-S36

- ¹⁶ Bloomgarden Z. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:745-751
- ¹⁷ Ziyadeh F, Sharma K, Guest editors. Overview: Combating Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:305-9
- ¹⁸ Jawa A, Kcomt J, Fonseca V. Diabetic nephropathy and retinopathy. *Med Clin North Am* 2004;88:1001-3
- ¹⁹ Rabkin R. Diabetic Nephropathy. *Clin Cornerstone* 2003;5:240-45
- ²⁰ Leyva R, Alvarez C, López M. Función renal en diabéticos tipo 2, determinada por fórmula de Cockcroft-Gault y depuración de creatinina. *Rev Med IMSS* 2004;42(1):5-10
- ²¹ Cusik M, Meleth A, Agrón E, Fisher M, Reed G, Knatterud G, Barton F, Davies M, Ferris F, Chew E The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Associations of Mortality and Diabetes Complications in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report # 27 *Diabetes Care* 2005; 28: 617-625.
- ²² Wendt T, Tanji N, Guo J, Hudson BI, Bierhaus A, Ramasamy R, Arnold B, Nawroth PP, Yan SF, D'Agati V and Schmidt AM. Glucose, glycation and RAGE: Implications for amplification of cellular dysfunction in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14
- ²³ Hostetter T. Prevention of development and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S144-7
- ²⁴ Alvaro M, Pablos V, Esmaties M, Fernández E, Lurbe F, et al. Pautas de Detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Hipertensión* 2002;19:412-40
- ²⁵ López A, Soto M, Jara A. Nefropatía diabética. *Med Clin* 2002;118:312-7
- ²⁶ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl 1):S4-S36
- ²⁷ Stratton I, Adler A, Neil H, Matthews D, Manley S, Cull C, Hadden D, Turner R, Colman R. Association of glycemia with micro and macrovascular complications of type 2 diabetes: Prospective observational studies *Br Med J* 2000;321:405-12
- ²⁸ Harris M. Medical Care for patients with Diabetes: Epidemiologic aspects *Ann Intern Med* 1996; 124 (1pt2): 117- 122.
- ²⁹ Klein R and Klein B. Diabetic Eye Disease. *Lancet* 1997; 350: 197-204.
- ³⁰ Friedman A, Hunsicker L, Selhub J, Bostom A, The collaborative study group. Clinical and nutritional correlates of C-reactive protein in type 2 diabetic nephropathy. *Atherosclerosis* 2004;172:121-5
- ³¹ Antonetti da, Barber Aj, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Norbury CC, Quinn PG, Sandirasegarane L and Simpson IA for the JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Perspectives in Diabetes. Diabetic Retinopathy. Seeing beyond glucosa-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006;55:2401-2411

- ³² Ramírez I, Wacher N, Laredo F, Lifshitz A Comparación de Sulindac, Carbamacepina y un placebo en el tratamiento del dolor por polineuropatía simétrica distal de un grupo de diabéticos no dependientes de insulina Rev Med IMSS 1991;29:301-8
- ³³ Voutilainen-Kaunisto R, Teräsvirta M, Uusitupa M, Niskanen L. Age-Related Macular Degeneration in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients and Control Subjects. A 10-year follow-up on evolution, risk factors, and prognostic significance. Diabetes Care 2000; 23:1672–78.
- ³⁴ Balkau B, Beltrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is There a Glycemic Threshold for Mortality Risk?. Diabetes care 1999; 22:-696-99.
- ³⁵ Gæde P, Pedersen O. Intensive Integrated Therapy of Type 2 Diabetes. Implications for Long-Term Prognosis. Diabetes 2004;53:S39-S47
- ³⁶ Gerstein H. Is Glucose a Continuous Risk Factor for Cardiovascular Mortality. Diabetes care 1999; 22:659- 60.
- ³⁷ Nathan D, Pathophysiology of diabetic complications: How much the glucose hypothesis explains? Ann Intern Med 1996; 124(1pt2): 86-96.
- ³⁸ Qiao Q, Keinänen-Kiukaanniemi S, Läärä E, The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy J Clin Epidemiol 1997;50:153-8.
- ³⁹ Ford E. Body Mass Index, Diabetes, and C-Reactive protein Among U.S. Adults. Diabetes Care 1999; 22:1971-77.
- ⁴⁰ Bloomgarden Z. Insulin resistance exercise, and obesity. Diabetes Care 1999; 22:517-22.
- ⁴¹ Steiner G. Lipid Intervention Trials in Diabetes. Diabetes Care 2000; 23 Suppl 2:B49-53.
- ⁴² Gross J, Azevedo M, Silveiro S, Canani L, Caramori M and Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment. Diabetes Care 2005;28:176-88
- ⁴³ Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z Rachmani R Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure and hyperglycemia Arch Intern Med 1998; 158: 998-1004.
- ⁴⁴ Steiner G. Risk Factors for Macrovascular Disease in Type 2 Diabetes. Diabetes care 1999; 22 Suppl 3:C6-9.
- ⁴⁵ American Diabetes Association: Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (Position Statement). Diabetes Care 2000; 23 (Suppl. 1):S27–S31.
- ⁴⁶ American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. Diabetes care 2000; 23(Suppl 1): S32-S42
- ⁴⁷ Jafar T, Stark P, Schmid C, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med 2003;139:244-52

- ⁴⁸ Working party of the international Diabetes Federation (European Region) Hypertension in people with Type 2 diabetes: knowledge-based diabetes-specific guidelines. *Diabetic Medicine*;20:972-987
- ⁴⁹ Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Hans-Henrik P. Smoking and progression of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:911-16
- ⁵⁰ Briganti E, Branley P, Chadban S et al. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: the Aus Diab kidney study. *Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. Am J Kidney Dis* 2002;40:704-712
- ⁵¹ Eliasson B. Cigarette Smoking and Diabetes. *Progress in Cardiovasc Dis* 2003;45:405-13
- ⁵² Cederholm J, Eliasson B, Nilsson P, Weiss L, Gudbjörnsdóttir S and For the Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. Microalbuminuria and risk factors in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Research Clin Pract* 2005;67:258-66
- ⁵³ Matsumoto N, Ishimura E, Taniwaki H, Emoto M, Shoji T, Kawagishi T, Inaba M, and Nishizawa Y. Smoking and proteinuria impair vasodilatory response of intrarenal arteries to nitroglycerine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dialysis Transpl* 2002;17:608-13
- ⁵⁴ Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferreri P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2414-2419
- ⁵⁵ Nakamura T, Sugaya T and Koide H. Cigarette smoking affects urinary liver-type fatty acid-binding protein concentrations in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006;29:1717
- ⁵⁶ Molitch M, De Fronzo R, Franz M, Keane W et al. Nephropathy in Diabetes. *American Diabetes Association. Diabetes Care* 2004;27 S: S79-83
- ⁵⁷ DCCT Research Group: Clustering of long-term complications in families with diabetes in the DCCT. *Diabetes* 1997;46:1829-39.
- ⁵⁸ Krolewski A, Laffel L, Krolewski M, Quinn M. Glycosylated Hemoglobin and the Risk of Microalbuminuria in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1995;332:1251-5.
- ⁵⁹ Reichard P. Are There Any Glycemic Thresholds for the Serious Microvascular Diabetic Complications? *J Diabetes Complications* 1995;9:25-30
- ⁶⁰ Wang P, Lau J, Chalmers T. Meta-Analysis of Effects of Intensive Blood Glucose Control on Late Complications in Type 1 Diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9
- ⁶¹ De Alva F, de Pablos V, Esmatjes M, Fernández E, Lurbe F, Marín I, Martín M, Martínez C, Mediavilla B, Orozco B, Orte M, Romero G, Sanz G. Pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Hipertensión* 2002;19:412-20
- ⁶² Documento de consenso 2002 a propuesta del GEENDIAB (Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética), de la Sociedad Española de Nefrología. Documento de consenso 2002

sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología* 2002;XXII:521-30

⁶³ Pérez-Luke E, Malacara J, Olivo-Díaz A, Aláez C, Debaz H, Vázquez-García M, Garay M, Nava L, Burguete A and Gorodesky C. Contribution of HLA Class II genes to end stage renal disease in Mexican Patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Human Immunology* 2000;61:1031-38

⁶⁴ Powers D, Wallin D End-Stage renal disease in specific ethnic and racial groups. *Arch Intern Med* 1998; 158:793-800.

⁶⁵ De Zeeuw D. Should albuminuria be a therapeutic target in patients with Hypertension and Diabetes? *Am J Hypertens* 2004;17:11S-15S

⁶⁶ Marshall S. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J* 2004;80:624-633

⁶⁷ Stone ML, Craig ME, Chan AK, Lee JW, Verge CF and Donaghue KC. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2072-2077

⁶⁸ Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML and Nelson R G. Effect of youth-onset type 2 Diabetes Mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA* 2006;296:421-426

⁶⁹ Ng DP, Placha G, Choo S, Chia K, Warram JH and Krolewski. A disease haplotype for advanced nephropathy in type 2 diabetes at the ACE locus. Brief genomics report. *Diabetes* 2006;55:2660-2663

⁷⁰ Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J and Go AS. Body mass index and risk for End-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21-28

⁷¹ Castañón S, Talavera J, Wachter N, Salmerón J, Fierro H, Pierre F, Cruz M, Kumate J and DIMSS Study Group. Lifestyle and Diabetic Retinopathy in Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. En prensa.

⁷² Castañón S. Características clínicas y paraclínicas del paciente con diabetes mellitus tipo 2, de reciente diagnóstico, con daño vascular asintomático:- Retinopatía diabética –tesis para obtener el título de maestría en ciencias de la salud Epidemiología clínica, División de Estudios de Postgrado e Investigación Facultad de Medicina UNAM, 2004.

⁷³ Boulé N, Haddad E, Glen P, Wells G, Sigal R. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-1227.

⁷⁴ Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger G, Sieder A, Quittan M, Nuhr M, Francesconi C, Seit H, Francesconi M, Schmetterer L, Wolzt M. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1795-1801.

⁷⁵ Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Caselli A, Caballero A, Economides P, Veves A, Horton E. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26:2119-2125.

- ⁷⁶ Stewart K. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA* 2002;288:1622-1631.
- ⁷⁷ Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, Bergmann K, Grundy S, Brinkley L. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:1392-1398.
- ⁷⁸ Liu S, Buring J, Sesso H, Rimm E, Willett W, Manson J. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:49-56.
- ⁷⁹ Bazzano L, He J, Ogden L, Loria C, Whelton P. Dietary Fiber Intake and Reduced Risk of Coronary Heart Disease in US Men and Women. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1897-1904.
- ⁸⁰ Gaster B, Hirsch Y. The effects of improved glycemc control on complications in type 2 diabetes *Arch Intern Med* 1998; 158:134-40
- ⁸¹ Salmerón J, Ascherio A, Rimm E, Colditz G, Spiegelman D, Jenkins D, Stampfer M, Wing A, Willett WC. Dietary fiber, glycemc load and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997;20:545-50.
- ⁸² Salmerón J, Manson J, Stampfer M, Colditz G, Wing A, Willett W. Dietary fiber, glycemc load, and risk of non- insulin dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997;277:472-477.
- ⁸³ Humphries S, Kushner H, Bonita F. Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young nondiabetic Black Americans. *AJH* 1999;12:747-756.
- ⁸⁴ Kao W, Folsom A, Nieto F, et al. Serum Dietary Magnesium and the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999;2151-2159.
- ⁸⁵ López R, Willet C, Rimm B, Liu S, Stampfer J, Manson E, Hu B. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004;37:134-140.
- ⁸⁶ American Diabetes Association. Magnesium Supplementation in the Treatment of Diabetes. Consensus Statement. *Diabetes Care* 1996;19(S1):S93-S95.
- ⁸⁷ Barbagallo M, Domínguez L, Galioto A, Ferlisis A, Cani C, Malfa L, Pineo A, Busardo A, Paoliso G. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003;24:39
- ⁸⁸ Tosiello L. Hypomagnesemia and Diabetes Mellitus: A review of clinical implications. *Arch of Intern Med* 2996;156:1143-49
- ⁸⁹ Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1147-1152.

- ⁹⁰ Soriano-Carrascosa A, Maldonado M, Gil-Extremuera B, González-Gómez L, Jiménez-López P, Arjona-García M. Magnesium supplements in the control of carbohydrate and lipid metabolism, diabetes and obesity. *AJH* 1995;8:134A.
- ⁹¹ McNair P, Christiansen C, Madsbad S, Lauritzen E, Faber O, Binder C, Transbol I. Hypomagnesemia, a risk factor in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1978;27:1075-77
- ⁹² Eibl N, Kopp H, Nowak H, Schnack C, Hopmeier P and Schernthaner G. Hypomagnesemia in Type II Diabetes: effect of a 3-month replacement therapy. *Diabetes Care* 1995;18:188-192
- ⁹³ Gæde P, Vede P, Parving H and Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22
- ⁹⁴ Ochodnický P, Henning RH, van Dokkum RP and de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: Emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:S151-S162
- ⁹⁵ American Diabetes Association. Nutrition Principles and Recommendations in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl:S36-46
- ⁹⁶ American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Principles for People with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21S: 32S-35S
- ⁹⁷ American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Principles for People with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2001;24S:S44-S47
- ⁹⁸ Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N, Oyama T, Miyashita Y and Shirai K. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obesity* 2005;29:1115-1120
- ⁹⁹ Blomgarden Z. American Diabetes Association Annual Meeting, June 2003. Gastrointestinal and dietary aspects of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2941-46
- ¹⁰⁰ Wendt T, Tanji N, Guo J, Hudson B, Bierhaus A, Ramasamy R, Arnold B, Fang S, Agati V and Schmidt A. Glucose, Glycation and RAGE: Implications for Amplification of Cellular Dysfunction in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):250-55
- ¹⁰¹ Koya D, Jirousek M, Lin Y, Ishii H, Kuboki K, King G: Characterization of protein kinase C β isoform activation on the gene expression of transforming growth factor- β 1, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 1997;100:115-26
- ¹⁰² Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM and Creager MA. Advanced glycation end products. Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114:597-605
- ¹⁰³ Vlassara H and Palace M. Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern med* 2002;251:87-101

- ¹⁰⁴ Matsunaga-Ire S, Maruyama T, Yamamoto Y, Motohashi Y, et al Relation between development of nephropathy and the p22phox C242T and receptor for advanced glycation end product G1704T gene polymorphism in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27:303-7
- ¹⁰⁵ Geoffroy K, Troncy L, Wiernsperger N, Lagarde M and El B. Glomerular proliferation during early stages of diabetic nephropathy is associated with local increase of sphingosine-1-phosphate levels. *FEBS Letters* 2005;579:1249-54
- ¹⁰⁶ Jian-Mei L, Sjay S. ROS generation by nonphagocytic NADPH Oxidase: Potential Relevance in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 385-400
- ¹⁰⁷ Bhl L, Mi-Ra Y, Zongpei J, Hunjoo H. Reactive Oxygen Species- Regulated signaling pathways in Diabetic Nephropathy. 2003;14:400-405
- ¹⁰⁸ Cooper M. Importance of advanced glycation end products in diabetes-associated Cardiovascular and Renal Disease *Am J Hypertens* 2004;17:31S-38S
- ¹⁰⁹ Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research Clin Pract* 2005;67:3-21
- ¹¹⁰ López-Casillas F. El TGF- β (Transforming Growth Factor tipo beta), piedra angular en la nefropatía diabética. Editorial. *Rev Invest Clin* 200;52:487-90
- ¹¹¹ McFarlane S, Winer N, and Sowers J. Role of the natriuretic peptide system in cardiorenal protection. *Arch Intern Med* 2003;163:2696-2704
- ¹¹² Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197
- ¹¹³ Schlesselman J. *Case-Control Studies: Design, Conduct, analysis* Oxford: Oxford University Press, 1982: 144-70
- ¹¹⁴ De Zeeuw D. Should albuminuria be a therapeutic target in patients with Hypertension and Diabetes? *Am J Hypertens* 2004;17:11S-15S
- ¹¹⁵ Marshall S. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J* 2004;80:624-633
- ¹¹⁶ Mogensen C. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus.* Kluwer Academic Publishers, Boston. 1997. 3th edition.
- ¹¹⁷ Mogensen C Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Int Med* 2003;254:45-66
- ¹¹⁸ Levey A, Coresh J, Balk E, Kausz A, Levin A, Steffes M, Hogg R, Perrone R, Lau J, Eknoyan G: National Kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47
- ¹¹⁹ Willet W, Stampfer M. Total Energy intake: Implications For Epidemiologic analysis. *American J Epidemiol* 1986; 124:17-27.

- ¹²⁰ Sholom W, Arthur S, Laurence S, Victor K, Hartman A, and Charles C. Can Energy Adjustment Separate the Effects of Energy from Those of Specific Macronutrients? *Am J Epidemiol* 1994; 140: 848-55.
- ¹²¹ Anónimo Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extensión of the modified Airlie-House classification. ETDRS report number 10. Early treatment diabetic retinopathy Research Group. *Ophthalmology* 1991;98 (suppl):786-806
- ¹²² Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validación y reproducibilidad de un cuestionario de frecuencia de consumo para estimar la ingesta alimentaria en mujeres de la Ciudad de México. *Salud Pública Mex* 1998;40:133-140.
- ¹²³ Calderón C, Salmerón C, Talavera P, Wacher R. Validación de un cuestionario Semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos para medir el apego a la dieta en pacientes diabéticos tipo 2. Artículo enviado a publicar.
- ¹²⁴ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs- An Extension of the Modified Airlie House Classification. ETDRS 10. *Ophthalmology* 1991; 98:786-806.
- ¹²⁵ Parving HH Diabetic nephropathy: Prevention and treatment. *Kidney Int* 2001 ;60:2041-2055
- ¹²⁶ Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F, Bognetti E, Paesano P, Gianolli L, Querques M, Maestroni A, Calori G, Del Maschio A, Frazio F, Luzi L and Chiumello G. Persistent Renal Hypertrophy and Faster Decline of Glomerular Filtration Rate Precede the Development of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2006; 55:2620–2625
- ¹²⁷ Yamada T, Komatsu M, Komiya I, Miyahara Y, Shima Y, Matsuzaki M, Ishikawa Y, Mita R, Fujiwara M, Furusato N, Nishi K and Aizawa T. Development, Progression, and Regresión of Microalbuminuria in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Under Tight Glycemic and Blood Pressure Control. *Diabetes Care* 2005; 28:2733–2738
- ¹²⁸ American Diabetes Association. Physical activity/excersise and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27S:S58-S62
- ¹²⁹ American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27S:S36-S46
- ¹³⁰ Costacou T, Chang Y, Ferrel R, and Orchard TJ. Identifying Genetic Susceptibilities to Diabetes-related Complications among Individuals at Low Risk of Complications: An Application of Tree-Structured Survival Analysis. *Am J Epidemiol* 2006;164:862-872