



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**“CORRELACIÓN DE LA PRESIÓN DEL PULSO Y MICROALBUMINURIA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS MEDIANTE CORRELACIÓN DE SPEARMAN Y
REGRESION LINEAL“**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA
DR. ALBERTO RODRÍGUEZ GALICIA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. LETICIA RODRIGUEZ LÓPEZ

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**“CORRELACIÓN DE LA PRESIÓN DEL PULSO Y MICROALBUMINURIA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS MEDIANTE CORRELACIÓN DE SPEARMAN Y
REGRESIÓN LINEAL”**

Dr. Alberto Rodríguez Galicia

Vo. Bo.
Dr. José Juan Lozano Nuevo

Titular del Curso de Especialización
En Medicina Interna

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

Vo. Bo.
Dra. Leticia Rodríguez López

Director de Tesis
Medicina Interna Hospital General de Ticomán

1. Agradecimientos.

Esta tesis representa una etapa enriquecedora de mi vida, la experiencia acumulada en estos 4 años, en el transcurso de este tiempo he conocido personas que gracias a su valiosa aportación es posible este trabajo, así como el desarrollo académico y personal que he tenido, dentro de los cuales se encuentran profesores, compañeros y amigos, quienes bien saben el impacto que produjeron en mi vida.

Un agradecimiento especial a mi familia, que todos ellos han sido el apoyo incondicional para que haya podido llegar hasta aquí.

3. Índice

1. Portada	
2. Agradecimientos	
3. Índice	1
4. Resumen	3
5. Planteamiento del problema	5
6. Antecedentes científicos	8
6.1. Marco teórico	8
I. Daño renal por diabetes mellitus	8
II. Epidemiología de diabetes mellitus y microalbuminuria	12
III. Detección de microalbuminuria	12
IV. Presión del pulso, diabetes mellitus y microalbuminuria	14
7. Objetivos	18
7.1. Objetivo general	18
7.2. Objetivos específicos	
8. Hipótesis	18

9. Justificación	19
10. Diseño metodológico	20
11. Determinación y limitación de variables	20
12. Material y método	21
13. Criterios de inclusión	22
14. Criterios de no inclusión	22
15. Criterios de exclusión	22
16. Cálculo de la muestra	23
17. Resultados	24
18. Discusión	27
19. Conclusiones	28
20. Anexos	29
20.1. Consentimiento informado	29
20.2. Hoja de recolección de datos	30
21. Bibliografía	31

4. Resumen

“CORRELACIÓN DE LA PRESION DEL PULSO Y MICROALBUMINURIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS MEDIANTE CORRELACIÓN DE SPEARMAN Y REGRESIÓN LINEAL”

Autor: Rodríguez-Galicia A.

Director de tesis: Rodríguez-López L.

Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México D.F.

Introducción: La diabetes mellitus representa la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica a nivel mundial, la primera evidencia de nefropatía diabética es la aparición de microalbuminuria (≥ 30 mg/día o $20 \mu\text{g}/\text{min}$), por lo que la detección de microalbuminuria permite una detección temprana de nefropatía incipiente, su hallazgo es una indicación para hacer una intervención agresiva para reducir la progresión a enfermedad renal terminal. Se sabe que la presión del pulso elevada se asocia con una función renal deteriorada en ancianos con hipertensión arterial sistólica aislada. En nuestro medio, el recurso económico para determinar microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus está limitado, por lo que es necesario la determinación de microalbuminuria por otro método, como la presión del pulso, un indicador de la distensibilidad arterial. **Objetivo:** hacer correlación de la presión del pulso con microalbuminuria mediante el método de regresión lineal y correlación de Spearman. **Material y métodos:** se realizó un estudio transversal analítico con n de 83 pacientes con diabetes mellitus, sin hipertensión arterial ni insuficiencia renal crónica estadio 3 en adelante, se tomaron de la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, se determinó la presión arterial, presión del pulso, microalbuminuria en una muestra de orina al azar, glucemia en ayuno y creatinina séricas, se excluyeron pacientes con hiperglucemia aguda, infección de vías urinarias, proteinuria, que hubieran hecho actividad física vigorosa previa al estudio y presencia de enfermedad febril. **Resultados:** de los 83 pacientes, 65.11% fueron mujeres y 32.53% hombres, con edad promedio de 50.9 años, la media de las variables fueron: creatinina sérica 0.75 mg/dl, depuración de creatinina $107.8 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, glucosa sérica en ayunas 118.73 mg/dl, presión del pulso 43.66 mm Hg, se encontró microalbuminuria en el 26.5% de los pacientes, de los cuales 63.63% fueron mujeres y 36.36% hombres, el coeficiente de correlación de Spearman fue $r_s = 0.1487$, el coeficiente de determinación fue $r_s^2 = 0.02211$, con intervalos de confianza al 95% de -0.3530 a 0.5291, con $P > 0.2$,

con la regresión lineal se obtuvo $R = 0.156$, $R^2 = 0.024$, con variable predoctora (independiente) presión del pulso, y como variable dependiente microalbuminuria, con lo cual no se encontró correlación estadísticamente significativa entre presión del pulso con microalbuminuria. **Conclusiones:** Con la regresión lineal y la correlación de Pearson, la presión del pulso y la micoralbuminuiria son independientes, y no tienen correlación.

Abstract.

Correlation of pulse pressure and microalbuminuria in patients with diabetes mellitus with Pearson's correlation and lineal regression.

Introduction: Diabetes mellitus is the most common cause of chronic renal failure in the whole world, microalbuminuria (≥ 30 mg/day or $20 \mu\text{g}/\text{min}$) is the first evidence of diabetic nephropathy, that is why the microalbuminuria detection can detect early incipient nephropathy, its feature is indication for making aggressive intervention to reduce the progression to terminal renal failure. It is known the association of high pulse pressure and decrease of renal function in elderly with isolated systolic hypertension. The economic source for the detection of microalbuminuria is limited in our circumstances, that is why it is necessary to detect microalbuminuria by a less expensive way, as pulse pressure, an indicator of arterial distensibility. **Objective:** to make correlation of pulse pressure and microalbuminuria with Pearson's correlation and lineal regression. **Methods:** We used an analytic transversal design, studied 83 patients with diabetes mellitus, without high blood pressure, chronic renal failure phase 3 or high, the patients were selected from the consult of Internal Medicine Service of the Ticoman's General Hospital, we take blood pressure, pulse pressure, spot microalbuminuria, serum fasting glucose and creatinin, the patients with acute hyperglycemia, urine tract infection, proteinuria, and who had made vigorous exercise was excluded. **Results:** from the 83 patients, 63.11% was female and 32.53% male, age average 50.9 years, the mean of variables was: serum creatinin 0.75 mg/dl, creatinina depuration $107.8 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, fasting serum glucose 118.73 mg/dl, pulse pressure 43.66 mm Hg, microalbuminuria was present in 26.5% of patients, from which was 63.63% female and 36.36% male, Spearman's correlation coefficient was $r_s = 0.1487$, determination coefficient was $r_s^2 = 0.02211$, with interval confidence of 95% from -0.350 to 0.5291, $P > 0.2$, lineal regression was $R = 0.156$, $R^2 = 0.024$, with independent variable pulse pressure, and microalbuminuria as dependent variable, without significant correlation between both variables. **Conclusions:** pulse pressure and microalbuminuria are independents according to the analysis with Pearson's correlation and lineal regression.

5. Planteamiento de problema.

El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) de nuestro país estima que el gasto anual por diabetes en 317 millones de dólares (más de 3 mil millones de pesos) y prevé que para el 2005 este gasto será de aproximadamente 320 millones de dólares. La diabetes mellitus representa la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica en los Estados Unidos de Norteamérica (34.2%), seguida por la hipertensión arterial (29.4%), glomerulonefritis (14.2%), enfermedad renal poliquística (3.4%) y nefritis túbulo intersticial (3.4%), desarrollándose en más del 45% de los pacientes con diabetes mellitus. En Japón representó el 20.4% de los pacientes en terapia dialítica crónica en el año 1995, con tendencia a aumentar y extrapolando cifras será la causa más importante de insuficiencia renal crónica para inicios de siglo en Japón. El USRDS Annual Data Report de 1991 ⁽¹²⁾, muestra tasas de supervivencia para diabéticos en Diálisis Peritoneal Continua Domiciliaria (CAPD) de 65.7%, en comparación con supervivencias de 69.6% en hemodiálisis, esto a un año ⁽¹⁶⁾. Para 1993 los diabéticos ocupan el primer lugar en pacientes con terapia de reemplazo renal 34.2%, siendo el grupo de mayor edad, y mayores complicaciones como enfermedad cardiovascular, retinopatía y gastroparesia. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia de diabetes mellitus en América para el año 2000, se estimó en 35 millones de diabéticos, de los cuales 19 millones (54%) residían en América Latina y el Caribe, la población en México de personas con diabetes fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones (prevalencia nacional de 10.7% en personas entre 20 y 69 años), en el 2004, murieron 15 mil personas más que en el año 2000 a consecuencia de las complicaciones de la diabetes. La diabetes es la principal causa de insuficiencia renal y también de ceguera, prácticamente todos los pacientes con diabetes tipo 1 desarrollan retinopatía no proliferativa, y 30% desarrollan maculopatía y neovascularización ⁽¹⁷⁾. Para 1993 el USRDS Report, refleja un aumento importante de pacientes diabéticos sometidos a trasplante renal (19.2%), especialmente jóvenes, en contraposición a diabéticos con enfermedad vascular cardiaca

y periférica severa, así como menor potencial de rehabilitación. Sin embargo las cifras para ese período indican una supervivencia no mayor de 2 años en alrededor del 50% de los pacientes diabéticos, recomendándose por ello la CAPD. Se calcula que una quinta parte de los diabéticos con adecuado control glucémico, desarrollan nefropatía diabética.

La diabetes se ha convertido en la causa más frecuente de la enfermedad renal terminal (ERT) en los EE.UU y en Europa debido a que la diabetes, en especial la de tipo 2 está aumentando en su prevalencia, y actualmente los pacientes diabéticos viven más.

En los EE.UU la nefropatía diabética supone un tercio de todos los casos de enfermedad renal terminal y en 1991 el coste del tratamiento de los pacientes diabéticos con ERT ascendió a más de 2.000 millones de dólares. Aproximadamente el 20–30% de los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 desarrollan alguna evidencia de nefropatía, pero en la diabetes tipo 2 sólo una pequeña fracción de los mismos evolucionan hasta una enfermedad renal terminal. Sin embargo, dado que la prevalencia de la diabetes tipo 2 es mucho mayor, estos pacientes constituyen casi la mitad de los diabéticos que tienen que ser sometidos a diálisis. Existe una considerable variabilidad interétnica o racial, siendo los hispanos (en particular mexicanos) y los indios más propensos que los blancos no hispánicos a padecer esta complicación de la diabetes.

Recientemente ha habido interés en detectar las anomalías incipientes de la estructura y función renales que sean predictivas de enfermedad. Es así como se llegó a la necesidad de evaluar los cambios subclínicos de la excreción de albúmina, concepto actualmente conocido como microalbuminuria. La importancia de la alteración temprana de la nefropatía de la diabetes tipo 2 radica en que alrededor de 25% de los pacientes con insuficiencia renal terminal tienen como diagnóstico causal a esta enfermedad.⁽¹⁸⁾ En un estudio realizado en población citadina de bajos ingresos de la Ciudad de México, con edades fluctuantes entre los 35 y 64 años, se encontró que la diabetes mellitus existió en 13.3% de las 3,505 personas estudiadas.⁽¹⁸⁾ En este grupo de diabéticos la microalbuminuria existió en

84.4% de los hombres estudiados y en 63.8% de las mujeres. La alta incidencia de la nefropatía diabética se magnifica cuando existe mal control metabólico en su tratamiento⁽²⁰⁾, lo que es importante en nuestro medio por razones culturales y económicas. El servicio de medicina interna del Hospital General de Ticomán, SS, consigna que de 219 pacientes con insuficiencia renal crónica estudiados de 1988 a 1994, la nefropatía diabética y la hipertensión arterial fueron el factor etiopatogénico en 77% de estos pacientes.⁽²¹⁾.

6. Marco teórico.

La hiperglucemia sostenida lleva a daño vascular y dentro del mismo al daño renal, por lo que el riesgo de enfermedad renal secundaria a diabetes mellitus incrementa con la edad y la duración de la enfermedad, se ha observado el desarrollo de nefropatía después de 15 años del diagnóstico de diabetes mellitus en más del 30 % de diabéticos tipo 1 y más de 20 % en diabéticos tipo 2, se desarrolla en 30-40 % de pacientes con diabetes tipo 1, y se encuentra una prevalencia discretamente superior en la diabetes tipo 2, siendo la causa aislada más importante de prevalencia e incidencia de enfermedad renal terminal⁽¹⁾.

I. Daño renal por diabetes mellitus

La primera evidencia de nefropatía es la aparición de microalbuminuria (≥ 30 mg/día o $20 \mu\text{g}/\text{min}$), lo que se define como microalbuminuria, y los pacientes con microalbuminuria se definen como pacientes con nefropatía incipiente, por lo que la determinación de microalbuminuria permite una detección temprana de nefropatía incipiente y en forma más relevante predecir el desarrollo de proteinuria clínica y de aumento de mortalidad⁽²⁾.

El 80% de los pacientes con diabetes tipo 1 que desarrollan microalbuminuria aumentarán la excreción renal de albúmina en un 10–20% anual para llegar a una situación de nefropatía abierta o albuminuria clínica (≥ 300 mg/24 h o $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$) en un plazo de 10–15 años, desarrollándose al mismo tiempo hipertensión. Una vez alcanzado el grado de nefropatía, la velocidad de filtración glomerular gradualmente disminuye a lo largo de un período de varios años de una forma que varía considerablemente según los individuos (2–20 ml/min/año). La enfermedad renal terminal se desarrolla en el 50% de los pacientes con diabetes tipo 1 con nefropatía en un período de 10 años y en el 75% de los mismos en un período de 20 años.

En los sujetos con diabetes tipo 2, se observa con mayor frecuencia la presencia de microalbuminuria y nefropatía poco después del diagnóstico, esto se debe a que esta diabetes puede haber estado muchos años sin diagnosticar y también porque la microalbuminuria puede ser menos específica de una nefropatía diabética, tal como han mostrado una serie de estudios en los que se practicaron biopsias.

Una vez que la velocidad de filtración glomerular comienza a disminuir, su caída también varía mucho según los individuos, pero en general no es sustancialmente diferente entre los diabéticos de tipo 1 y de tipo 2. Sin embargo, el mayor riesgo de muerte de enfermedad coronaria asociada a la diabetes tipo 2 en sujetos de edad corta, puede prevenir que la nefropatía progrese hasta la enfermedad renal terminal. A medida que los tratamientos e intervenciones de la enfermedad coronaria mejoran, más diabéticos tipo 2 sobrevivirán y por lo tanto serán capaces de desarrollar el fallo renal terminal.

Se ha demostrado que existe una susceptibilidad genética que contribuye al desarrollo de nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, el factor iniciador y de progresión modificable más importante en individuos susceptibles de nefropatía diabética son la hiperglucemia sostenida, y la hipertensión. Otros factores de riesgo son la hiperfiltración glomerular, tabaquismo, dislipidemia, niveles de proteinuria, factores dietéticos como la cantidad y fuente de proteínas y grasas en la dieta ^(a). La proteinuria fue primero reconocida en el siglo 18 y posteriormente, 40 años después, Bright postuló esta forma de enfermedad renal como específica de la diabetes. En 1830 fue clarificada por Kimmelstiel y Wilson, describiendo las lesiones clásicas de la glomeruloesclerosis nodular con proteinuria e hipertensión ⁽⁴⁾.

La microalbuminuria, estadio inicial de la proteinuria, de acuerdo a la clasificación de Mogensen, es definida como la tasa urinaria de excreción de albuminuria de 20-200 mg/min, predictivo del desarrollo de lesión renal diabética, asociado además a otras complicaciones diabéticas, especialmente enfermedad cardiovascular. Muchas de estas alteraciones se explican por disfunción endotelial, hipertensión, anormalidades del metabolismo de lípidos, resistencia a la insulina, fumado y

glicosilación de proteínas ⁽⁵⁾, la proteinuria ayuda más a predecir el desarrollo de nefropatía diabética en los pacientes con diabetes tipo 1, pero también es de ayuda en los tipo 2, sin embargo en este grupo parece predecir mejor el riesgo cardiovascular ^(6,7). Se ha correlacionado la microalbuminuria con la disfunción endotelial, la retinopatía y la enfermedad cardiovascular, además de la lesión renal.

Se menciona que la hiperfiltración glomerular y la elevación de la presión hidrostática glomerular puede contribuir a la nefropatía diabética, estando involucrados diversos mecanismos neurohormonales como el sistema renina - angiotensina y el sistema nervioso simpático. Se conocen también fenómenos oxidativos en la nefropatía diabética y en general en el daño vascular de la diabetes ⁽⁸⁾.

Existe una interrelación de vías metabólicas y hemodinámicas en la microcirculación renal del diabético, los inhibidores de estas vías han aumentado el entendimiento para el desarrollo de nuevas opciones en el tratamiento de la nefropatía diabética ⁽⁴⁾.

Debido a que la diabetes es un estado de hiperglucemia crónica, es posible que el proceso dependiente de hiperglucemia esté envuelto en la nefropatía diabética, como vía la generación de avanzada glicosilación de proteínas, que al acumularse en el riñón, altere la función del mismo. La aminoguanidina, un inhibidor de la formación de glicosilación proteica, reduce la acumulación de dichas proteínas en el riñón y retarda el desarrollo de albuminuria y proliferación mesangial ^(4,9). El uso del compuesto tiazólico, bromuro de fenaciltiazolio, revierte algunos de los efectos de las proteínas glicosiladas y su daño en el riñón. Otra vía dependiente de glucosa es la vía del poliol, que ha sido implicado en la patogénesis de la nefropatía diabética, los inhibidores de la enzima aldosa reductasa han sido utilizados en roedores y humanos sin resultados claros, aunque el inhibidor activo oral de la β II isoforma de la proteína cinasa C, ha sido desarrollado y este compuesto (LY333531) previene el desarrollo de la hiperfiltración y albuminuria en ratas diabéticas ⁽⁴⁾.

Los pacientes con nefropatía diabética tienen un metabolismo lipoproteico anormal que puede ser influido por la alteración de la función renal y por la alteración del control metabólico de la diabetes,

este daño se da en el transporte lipídico, con cambios en el metabolismo de lipoproteínas que contienen Apo B y Apo A, que contribuyen a los cambios estructurales de la alteración catabólica, lo que puede aumentar el potencial aterogénico característico en estos pacientes. El desarrollo de la falla renal en los diabéticos, altera la cinética de la insulina, la resistencia tisular a la insulina, la ingesta calórica y otros determinantes del control de la glucosa sanguínea. La nefropatía diabética es comúnmente asociada a la hipertensión sistémica y se ha encontrado aumento de la presión intraglomerular aún en ausencia de hipertensión sistémica, relacionándose dichos cambios al efecto de angiotensina II y endotelina, acumulación de matriz mesangial, por lo que el uso de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II y de antagonistas de receptores de angiotensina II han demostrado reducir la presión intraglomerular, mejorando la progresión de la nefropatía diabética, quedando aún por establecer la acción de los antagonistas de receptores de angiotensina II, también se ha postulado que las citocinas proescleróticas, factor de desarrollo transformador (TGF)- β , factor de crecimientos similar a la insulina (IGF) estimula la glucosa, la glicosilación proteica y las hormonas vasoactivas como angiotensina II y endotelina a jugar un papel importante en el desarrollo de la nefropatía diabética, genéticamente expresado e induciendo cambios de hiperinsulinismo, hiperglicemia, y otros que influyen en la génesis de la lesión renal del modelo animal murino ^(4,9). Se ha relacionado la nefropatía diabética con susceptibilidad genética, en vista que solo afecta una tercera parte de los pacientes con diabetes de más de veinte años de evolución y se ha encontrado predisposición familiar.

La red de citoquinas y factores de crecimiento tanto sistémicos como intrarrenales, pueden ser modulados por el estado diabético, con énfasis particular de los péptidos profibrogénicos, demostrándose que la angiotensina II puede participar en la progresión de la nefropatía diabética, encontrándose alteraciones en los receptores de angiotensina tipo 1(AT 44), tanto en túbulos como glomérulos de la enfermedad diabética renal ⁽¹⁰⁾.

La albúmina puede ser medida en la orina aún cuando se encuentre en pequeñas cantidades permitiendo diagnosticar en forma temprana la presencia de daño renal.

II. Epidemiología de diabetes mellitus y microalbuminuria

El pronóstico vital, así como el desarrollo de insuficiencia renal en un paciente con diabetes y proteinuria es extremadamente pobre.

El aumento de mortalidad con diabetes tipo 1 y nefropatía clínica es 70 a 100 veces mayor con respecto a controles normales discriminados por sexo y edad, debido a una mortalidad cardiovascular aumentada 40 veces. Los pacientes con Insuficiencia renal terminal que requieren diálisis tienen un índice aumentado de mortalidad cardiovascular y global (31% y 53% respectivamente).

De acuerdo con el estudio europeo prospectivo de complicaciones de diabetes (EURODIAB), la incidencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus 1 fue de 12.6% después de 7.3 años, la incidencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue del 2% por año y la prevalencia a 10 años después del diagnóstico del 25%. En el Reino Unido, en el estudio prospectivo de diabetes (UKPDS), la proteinuria ocurrió en 15-40% de los pacientes con diabetes tipo 1, con un pico de incidencia entre los 15 a 20 años del diagnóstico, en los pacientes con diabetes mellitus 2, la prevalencia es muy variable, entre 5 a 20%⁽³⁾ La duración de la diabetes, el control glucémico, la hipertensión y el tabaquismo son los factores de riesgo independientes más importantes para el desarrollo de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2.

III. Detección de microalbuminuria

De acuerdo con las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA), la determinación de microalbuminuria (MA) en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 debería realizarse cuando se diagnostica la enfermedad y, en caso de que la detección sea negativa, repetirla anualmente. La tira reactiva de la orina es un marcador relativamente insensible para detectar la proteinuria, ya que no da

positivo hasta que la expulsión de proteínas no sobrepasa el margen de 300 a 500 mg/d. El empleo de una prueba específica para la albúmina es una técnica mucho más sensible. El índice normal de expulsión de albúmina es inferior a 20 mg/d (15 mg/min); los valores persistentes entre 30 y 300 mg/d (de 20 a 200 mg/min) en un paciente diabético se les califica como microalbuminuria y por lo general indican nefropatía diabética, a menos que exista alguna enfermedad renal coexistente.⁽²⁾ Los valores por encima de los 300 mg/d (200 mg/min) se consideran indicadores de una proteinuria manifiesta.

La recolección de orina durante 24 hrs es la regla dorada para detectar la microalbuminuria⁽¹¹⁾. La microalbuminuria es improbable si el índice de expulsión de albúmina está por debajo de 20 mg/min en una recolección cronometrada o si la concentración de albúmina en la orina es inferior a los valores comprendidos entre 20 y 30 mg/L en una muestra aleatoria. Valores superiores pueden representar resultados positivos falsos por lo que deberán confirmarse con una recolección de orina durante 24 hrs o con mediciones repartidas de muestras de orina temprano en la mañana.⁽¹²⁾ La fiebre, la ejercitación, los ataques cardíacos y el deficiente control glucémico están entre los factores que provocan microalbuminuria transitoria.⁽¹¹⁾

Un problema que existe con la medición de la concentración de la albúmina como tal o su cálculo con el uso de una tira reactiva sensible es que pueden aparecer resultados negativos y falsos positivos ya que la concentración de albúmina se determina también con el volumen de orina.⁽¹³⁾ El efecto de confusión del volumen de orina puede evitarse por completo por medio del cálculo de la proporción albúmina-creatinina en una muestra de orina no cronometrada. Un valor superior a 30 mg/g (0,03 mg/mg) sugiere que la expulsión de albúmina está por encima de 30 mg/d y por lo tanto, es probable que exista microalbuminuria.⁽¹⁴⁾ (2.25 a 3.4 mg de albúmina por mol de creatinina).

Se ha recomendado el empleo de esta proporción albúmina-creatinina como estrategia de muestreo preferente en todos los pacientes diabéticos, no obstante, existen 2 importantes salvedades que deben considerarse para mantener la fiabilidad de esta prueba: 1) los ejercicios vigorosos pueden provocar un

incremento temporal de la expulsión de albúmina, por lo que los pacientes deben abstenerse de realizar ejercicios fuertes en las 24 h previas a la prueba; 2) el desnivel de la relación entre la muestra de orina tomada al azar in situ y la recolección de orina durante 24 h varía con el transcurrir del día.⁽⁹⁾ La mejor correlación se da cuando las muestras se toman a media mañana aunque también a media tarde son relativamente precisas.

En situaciones donde la excreción urinaria de albúmina específica no está disponible, pueden hacerse determinaciones semicuantitativas de albúmina por tira reactiva, otra alternativa es la prueba cualitativa para proteinuria, o medición cuantitativa de proteínas en una muestra de orina al azar, la presencia de una tira reactiva, o una concentración mayor de 430 mg/l tiene sensibilidad del 100% para ambas pruebas, y especificidad del 82 y 93% respectivamente para el diagnóstico de microalbuminuria, se puede realizar por la tira reactiva MicralTest II (Roche), existen varios estudios en los que se ha demostrado su sensibilidad y especificidad, comparándola con la recolección de orina de 24 h, para el punto 20 mg/l hay una sensibilidad del 96.7% y una especificidad del 71%. El valor predictivo negativo fue de 0.95 y el positivo de 0.78, con un 52% de prevalencia de positividad en las muestras⁽³⁾.

La detección no debe realizarse en presencia de condiciones que incrementen la excreción urinaria de albúmina, como infección del tracto urinario, hematuria, enfermedad febril aguda, ejercicio vigoroso, hiperglucemia pronunciada en corto tiempo, hipertensión descontrolada, y falla cardiaca. Las muestras deben refrigerarse si usarán en el mismo día o al siguiente, y una congelación es aceptable antes de la determinación⁽³⁾.

IV. Presión del pulso, diabetes mellitus y microalbuminuria

La presión del pulso (PP) se define como la diferencia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), se expresa en mmHg y se considera un indicador de la distensibilidad arterial. A partir de estudios observacionales como el de Framingham, se sabe que la PP aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres, de forma paralela al aumento de la PAS, sobre todo en la

población mayor de 60 años, después de los 60 años de edad, la PP aumenta, ya que disminuye la presión diastólica, y la presión sistólica aumenta de forma continua²¹, este hallazgo se fundamenta en el hecho demostrado de que con la edad se producen cambios en la evolución de la PAS y PAD de tal manera que el componente sistólico de la presión arterial (PA) aumenta lentamente entre los 50 y 59 años y muy rápidamente después, mientras que el componente diastólico aumenta hasta los 50 años y posteriormente tiende a disminuir. Por lo anterior, la PP esta ligada con el envejecimiento, y su incremento con la edad responde, como causa más frecuente, al progresivo endurecimiento de las arterias principales⁽¹⁵⁾, en el sujeto de edad avanzada, se produce una creciente rigidez de las grandes arterias con sustitución de la elastina por colágeno y calcio originando una hipertrofia y fibrosis de la capa muscular, estos cambios estructurales vasculares provocan una disminución de la distensibilidad de la aorta y otros grandes vasos, responsable del incremento de la PP.

Estos cambios basados en alteraciones hemodinámicas propias del incremento de la edad, originan el aumento progresivo y lento de la PAS y de la PP, su importancia se identificó en investigaciones del estudio de Framingham, que evidenciaron un riesgo superior y creciente para la PAS, en comparación con la PAD elevada, en individuos mayores de 55 años ^(15,16). Aunque en la actualidad no es posible definir la PP normal, diferentes estudios poblacionales han puesto de manifiesto que una PP superior a 65 mm Hg se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular constituyendo un marcador independiente de riesgo cardiovascular.

Mediante técnicas no invasivas como el análisis de la velocidad de la onda del pulso se puede obtener información sobre los cambios en las grandes arterias y averiguar el estado de rigidez arterial. La velocidad de la onda del pulso aumenta con la edad, desde valores de 6 m/s a los 20 años hasta los 12 m/s a la edad de 80 años, y se sabe que una velocidad de onda superior a 13 m/s predice mayor riesgo cardiovascular.

Otros mecanismos que pueden estar implicados en el incremento de la PP son la

hipertonia simpática (causa de aumento de PP en los más jóvenes), la insuficiencia aórtica y determinadas situaciones hiperdinámicas como la tirotoxicosis. Considerando que la PP es una medida que refleja la influencia de la elasticidad vascular sobre la PA, debemos ser conscientes de que la hipertensión arterial no tratada puede acelerar estos procesos degenerativos al favorecer el endurecimiento arterial ⁽¹⁶⁾.

Además de ser la manifestación más temprana de la nefropatía, la albuminuria es un marcador de una morbilidad y mortalidad cardíacas aumentadas en los pacientes con diabetes tipos 1 y 2. De esta forma, el hallazgo de microalbuminuria es una indicación para hacer detección de una posible enfermedad cardiovascular y de una intervención agresiva para reducir los factores de riesgo cardiovasculares (la reducción de las LDL, un tratamiento antihipertensivo, cese del hábito de fumar, institución de ejercicio, etc.). Adicionalmente, existe alguna evidencia preliminar que sugiere que la reducción del colesterol puede también reducir la proteinuria.

El aumento de la PP se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular en sujetos de edad media y avanzada, el aumento de la PP, especialmente cuando se debe a un incremento de la PAS y reducción de la PAD se asocia a un mayor riesgo cardiovascular aun cuando los valores de la PAS y de la PAD se encuentren en cifras normales, varios estudios han puesto de manifiesto que la elevación de la PP es un marcador de eventos cardiovasculares tanto en la población normotensa como en la hipertensa, y se sabe que la presión del pulso elevada se asocia con una función renal deteriorada en ancianos con hipertensión arterial sistólica aislada²¹, En el estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), se encontró un alto riesgo de enfermedad renal terminal en pacientes con hipertensión sistólica aislada, quienes tuvieron presión arterial diastólica normal, con PP elevada²³.

Cuando la presión de perfusión aumenta, la autorregulación del flujo sanguíneo renal está mediado por el aumento en el tono de la arteriola aferente, para mantener una presión glomerular hidrostática, y por consecuencia, un filtrado glomerular constante, en estos casos, el tono muscular de la arteriola aferente,

que regula la mayoría de los procesos autorreguladores, se afecta por la presión de pulsatilidad, como consecuencia, cuando aumenta la PP fuera de proporción con la presión arterial media, el flujo renal de perfusión disminuirá, conduciendo en disminución del filtrado glomerular²¹.

No está clara la relación entre rigidez arterial y función renal, ni como es que la modificación de la distensibilidad arterial participe en el deterioro del filtrado glomerular vinculado con la edad²¹.

Hacen falta más datos que confirmen hallazgos previos que relacionan el incremento de la PP con repercusión temprana de órganos diana como puede ser con la aparición de microalbuminuria, con el aumento de la masa ventricular izquierda o con la ateromatosis carotídea.

7. Objetivos.

7.1. General: Hacer correlación de la presión del pulso con microalbuminuria mediante el método de regresión lineal y correlación de Spearman.

7.2. Específicos.

7.2.1. Determinar la relación de la presión del pulso y la presencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus.

7.2.2. Determinar micoralbuminuria en pacientes con diabetes mellitus.

7.2.3. Determinar la presión del pulso en pacientes con diabetes mellitus

Pregunta de investigación:

¿La presión del pulso se correlaciona con microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus con el método de correlación se Spearman y la regresión lineal?

8. Hipótesis.

8.1. Hipótesis nula: la presión del pulso no se correlaciona con la presencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus.

8.2. Hipótesis alterna: la presión del pulso se correlaciona con la presencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus.

9. Justificación.

Ya que la diabetes mellitus es la principal causa de insuficiencia renal terminal, lo cual es responsable de grandes pérdidas económicas, tanto por el tratamiento de la patología, como por la disminución de la productividad de las personas afectadas, y causa un importante deterioro en la calidad de vida de los pacientes con el padecimiento, es preferible prevenir esta complicación de la diabetes mellitus, la detección temprana de la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus permite evitar la progresión del daño renal al iniciar tratamiento médico oportuno, diversos estudios, como el IRMA II, IDNT, RENAAL, MICRO-HOPE y LIFE, entre otros, proporcionan evidencias de que al tratar la microalbuminuria bloqueando el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se puede hacer lenta la evolución de la enfermedad renal establecida, o la insuficiencia renal terminal, en nuestro medio el recurso económico para determinar microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus está limitado, por lo que es necesario la determinación de microalbuminuria por otro método, como es la presión del pulso, que requiere menos recursos económicos, y se ha determinado que se correlaciona su elevación con la presencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión sistólica aislada⁽²³⁾.

10. Diseño metodológico.

Estudio transversal analítico

11. Determinación y limitación de variables.

Presión del pulso

Microalbuminuria

11.1. Definición de variables.

11.1.1. Definición conceptual.

Presión del pulso: diferencia entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica.

Microalbuminuria: presencia de 30mg/día de albúmina en orina de 24 horas.

11.1.2. Definición operacional.

Presión del pulso: resta algebraica de la presión arterial diastólica, de la sistólica

Microalbuminuria: presencia de tira reactiva Micraltest II, albuminuria a partir de 20 mg/1.

12. Material y método.

Se estudiaron pacientes con diabetes mellitus que recibieron atención en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, de Septiembre del 2006 a Mayo del 2007, los criterios de inclusión fueron pacientes que tuvieran diagnóstico de diabetes mellitus, sin hipertensión arterial, y que aceptaran participar en el estudio, los criterios de exclusión fueron presencia de insuficiencia renal crónica estadio 3 de K/DOQI (depuración de creatinina menor de 60 ml/min/1.73 m²), presencia de hiperglucemia aguda (glucemia mayor de 160 mg/dl), infección de vías urinarias, proteinuria por EGO, enfermedad febril aguda, haber tenido actividad física vigorosa previa a la toma de muestra de orina.

Se colocó el esfigmomanómetro de mercurio a la altura de los ojos del observador, el manguito dejando libre la fosa antecubital, se palpó la arteria braquial y se colocó el estetoscopio aproximadamente a 2 cm. por debajo del brazalete, se infló el manguito rápidamente hasta 20-30 mmHg por encima del nivel en que desaparece la onda del pulso, se desinfló a una velocidad uniforme, paroximadamente 2 mmHg por segundo, se tomó el primer sonido, que aparece seguido de otros dos iguales (fase I de Korotkoff) para definir la PAS, y la desaparición del sonido (fase V) para definir la PAD, posteriormente, a la PAS se le restó algebraicamente la PAD.

Se utilizó la fórmula recomendada por la Nacional Kidney Foundation MDRD (Modified Diet in Renal Disease): Filtrado Glomerular (ml*min⁻¹*1.73m⁻²)=186 X [creatinina sérica (mg/dl)]^{-1.154} X edad (años)^{0.203} X (0.742 si es mujer), que es más sensible que la fórmula de Cockcroft-Gault.

Se sumergió la cinta reactiva para la determinación semicuantitativa de microalbuminuria Micraltest II (Rohe), en una muestra de orina, hasta que el nivel del líquido se encontró entre las dos barras negras, se retiró la cinta después de 5 segundos, después de 1 minuto se comparó el color por encima de la

inscripción “Micral” con la escala cromática indicada en la etiqueta del envase, si el color desarrollado era ligeramente desigual, se tomó como válido el color predominante

13. Criterios de inclusión.

Pacientes de sexo masculino o femenino con diabetes mellitus.

Pacientes con diabetes mellitus que acepten participar en el estudio.

15. Criterios de no inclusión.

Pacientes con diabetes mellitus con diagnóstico de hipertensión arterial.

Pacientes con diabetes mellitus con daño renal estadio III K/DOQI en adelante.

16. Criterios de exclusión.

Pacientes con diabetes mellitus con hematuria, descontrol agudo de glucosa, infección de vías urinarias, y que hayan realizado ejercicio vigoroso y que cursen con enfermedad febril.

17. Cálculo del tamaño de muestra.

$$\text{Fórmula: } n^1 = Z/\alpha^2 (p[1-p]) / d^2$$

Mejía-Aranguré J. M., Fajardo-Gutiérrez A., Gómez-Delgado A., et al. Med El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. Hosp. Infant Mex 52(6): 3801-391, 1995.

α : error tipo I, 0.05

Z/α^2 : valores críticos de distribución normal, 1.961

p : prevalencia, 0.12

d : diferencia entre el valor esperado (p) y el error aceptable (0.05)

$$n^1 = (1.961)^2 (0.12 [1-0.12]) / 0.07^2$$

$$n^1 = 82.87$$

17. Resultados.

De acuerdo con el cálculo de la muestra de estudios transversales en base a la prevalencia de diabetes mellitus, se estudiaron 83 pacientes, 56 mujeres (65.11%) y 27 hombres (32.53%), la edad promedio de 50.9 años, que oscilan entre los 25 a 79 años, la media de la creatinina sérica fue de 0.75 mg/dl, de la depuración de creatinina calculada de 107.8, en glucosa 118.73 mg/dl, presión del pulso 43.66 mm Hg, con rango de 20 a 60 mm Hg, se encontró microalbuminuria en 22 pacientes (26.5%), de los cuales 14 fueron mujeres (63.63%) y 8 hombres (36.36%).

Parámetro	Media	Desviación estándar	Rango
Edad años	50.9	12.37	25-75
Glucosa mg/dl	118.73	22.28	65-160
Depuración de creatinina mL/min/1.73 m ²	107.8	42.05	61-190
Creatinina mg/dl	0.75	0.20	0.3-1.3
Presión del pulso mm Hg	43.66	10.06	20-60
Microalbuminuria mg/dl	10	22.03	0-100
Peso Kg	68.31 Kg	12.77	46.3-99.5

Sexo	Microalbuminuria mg/dl	%
Femenino	14	63.63
Masculino	8	36.36
Total	22	100

Se hizo la regresión lineal simple teniendo como variable de desenlace o dependiente a la microalbuminuria, y como variable dependiente la presión del pulso, se utilizó la siguiente fórmula:

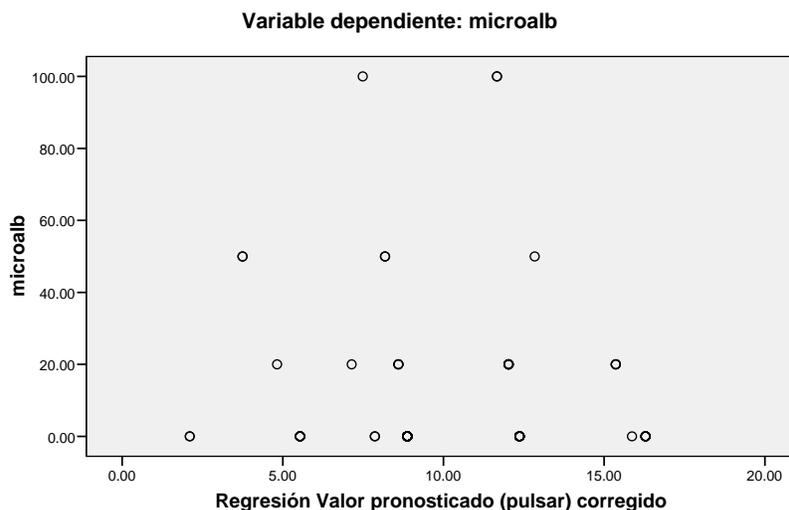
$$\hat{b} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} = \frac{s_{xy}}{s_{xx}} \quad ; \quad \hat{a} = \bar{Y} - \hat{b}\bar{X}$$

Se calculó el índice de correlación no paramétrico de Spearman para determinar la relación lineal entre la presión del pulso y la microalbuminuria utilizando la siguiente fórmula:

$$r_{s(xy)} = 1 - \frac{6 \cdot \sum d_i^2}{n \cdot (n^2 - 1)}$$

Se obtuvo $r_s = 0.1487$, y un $r_s^2 = 0.02211$, con intervalos de confianza al 95% de -0.3530 a 0.5291, con $P > 0.2$.

Gráfico de dispersión

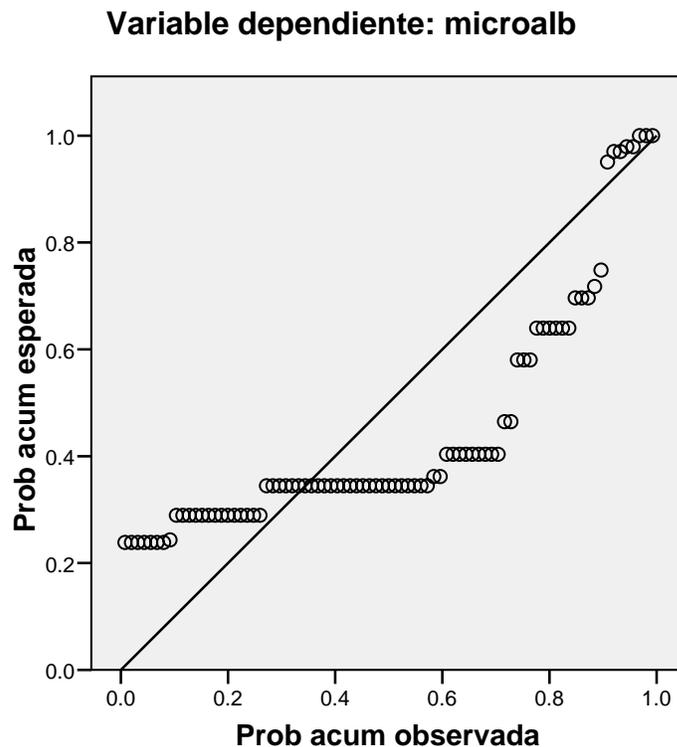


En la regresión lineal simple se tomó como variable de desenlace o independiente a la microalbuminuria, y como variable dependiente la presión del pulso, se utilizó la siguiente fórmula:

$$s = \sum_1^N e_i^2 = \sum_1^N (y_i - (ax_i + b))^2$$

Se obtuvo $R = 0.156$, $R^2 = 0.024$, con variable predictora (independiente) presión del pulso, y como variable dependiente microalbuminuria.

Gráfico P-P normal de regresión Residuo tipificado



18. Discusión.

Es de esperarse que la presión del pulso se encuentre elevada en pacientes mayores de 60 años, esto es a consecuencia del endurecimiento de las arterias, que condiciona aumento de la resistencia vascular que se manifiesta como aumento de la presión arterial sistólica, también es sabido que la función renal disminuye progresivamente a partir de los 50 años, se han asociado los cambios vasculares que clínicamente se expresan al encontrar la presión del pulso elevada, con la disminución del filtrado glomerular en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada, también existen antecedentes de la relación que existe entre la elevación de la presión del pulso y la disminución de la depuración de creatinina en orina de 24 hrs., sin embargo, no son claros estos mecanismos.

En el presente estudio, se utilizaron 2 métodos para determinar la asociación entre la presión del pulso y la microalbuminuria, la correlación de Spearman, teniendo un coeficiente de correlación de 0.1487, con $P > 0.20$, siendo cercano al cero, por lo que no tienen relación directa ni inversa ambas variables, por lo que se consideran variables independientes una de la otra, en la regresión lineal, se obtuvo $R = 0.156$, y un coeficiente de determinación de 0.024, por lo que la microalbuminuria no está explicada por la presión del pulso.

Al aplicar la correlación simple de Spearman con depuración de creatinina y microalbuminuria, se obtuvo una $r_s = 0.961$, y $r_s^2 = 0.9235$, un valor muy cercano al 1, por lo que si hay correlación entre ambas variables, lo que conduce a pensar que la microalbuminuria, al ser un marcador de daño renal inicial, no tiene la misma implicación que la depuración de creatinina, entre otras cosas porque la disminución de la depuración de creatinina traduce el daño renal avanzado ya establecido, que en contraste con en la microalbuminuria, que expresa afección renal inicial que incluso es reversible.

19. Conclusiones.

En el presente estudio se encontró que al utilizar la regresión lineal y la regresión logística con las variables presión del pulso y microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus, que no tienen hipertensión arterial, ni insuficiencia renal estadio 3 en adelante, ni hiperglucemia aguda, infección de vías urinarias, proteinuria ni haber hecho actividad física vigorosa, no se encuentra correlación entre ambas variables, al estar el valor obtenido de r^2 alejada de -1, próxima al 0 y lejano al +1, se encontró que las dos variables son independientes, ya que no existe relación entre las dos variables, y no se puede predecir el valor de una variable (microalbuminuria), dado un valor determinado de la otra variable (presión del pulso).

20. Anexos.

20.1. Hoja de consentimiento informado.

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL, HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN.

Fecha.....

Yo....., he sido informado por el personal médico de la institución acerca de los riesgos, ventajas y beneficios de los procedimientos, así como sobre el manejo requerido de acuerdo con los resultados obtenidos al participar en el estudio **“CORRELACIÓN DE LA PRESION DEL PULSO Y MICROALBUMINURIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS MEDIANTE CORRELACIÓN DE SPEARMAN Y REGRESIÓN LINEAL”**, que se realiza en esta institución, se me ha informado que el objetivo del estudio es determinar la correlación de la presión del pulso con microalbuminuria mediante correlación despearman y regresión lineal, he realizado las preguntas que consideré oportunas, todas las cuales han sido absueltas y con repuestas que considero suficientes y aceptables, es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la investigación en el momento que así lo desee, si resultara dañado directamente por la investigación, recibiré atención médica, y si existen gastos adicionales, serán absorbidos por el presupuesto de la investigación, en caso de decidir retirarme, la tención que recibo en esta institución como paciente no se verá afectada.

Por lo tanto, en forma conciente y voluntaria doy mi consentimiento para participar en el estudio, teniendo pleno conocimiento de los posibles riesgos, complicaciones y beneficios que podrían desprenderse de dicho acto.

.....
Firma de aceptación

.....
Nombre y Firma del investigador

20.2. Hoja recolectora de datos.

Fecha: _____ **Nombre:** _____

Edad: _____

Peso: _____ **Talla:** _____ **Creatinina sérica:** _____

Depuración de creatinina calculada: _____

Glucemia: _____

Examen general de orina:

_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Presión arterial: _____ **Presión del pulso:** _____

Proteinuria: _____

21. Bibliografía.

1. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, Heine RJ, Jakobs C, Bouter LM, Donker AJM, Stehouwer CDA: Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. **Kidney Int 1998; 53: 203 - 209.**
2. Mogensen, CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? **Diabetes 1990;39:761.**
3. Gross LJ, De Azevedo JM, Silverio PS, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care 2005; 28:176-188**
4. Cooper ME: Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. **Lancet 1998; 352: 213 - 219.**
5. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin - dependent diabetes mellitus. **Lancet 1982; 1: 1430 - 1432.**
6. Schmidt A, Vaeth M: Microalbuminuria: a major risk factor in non - insulin - dependent diabetes. A 10 - year follow -up study of 503 patients. **Diabetic Med 1988; 5: 126 - 134.**
7. Stehouwer CDA, Yudking JS, Fioretto P, Nosadini R: How heterogeneous is microalbuminuria in diabetes mellitus ? The case for "benign and "malignant" microalbuminuria. **Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1751 - 1754.**
8. Hoogenberg K, Sluiter WJ, Navis G, Van Haeften TW, Smit AJ, Reitsma WD, Dullaart RPF: Exogenous norepinephrine induces an enhanced microproteinuric response in microalbuminuric insulin - dependent diabetes mellitus. **J Am Soc Nephrol 1998; 9: 643 - 654.**
9. Bach LA, Dean R, Youssef S, Cooper ME: Aminoguanidine ameliorates changes in the IGF system in experimental diabetic nephropathy. **Nephrol Dial Transplant 2000;15: 347 - 354.**

10. Doublie S, Salvidio Genaro, Lupia Erico, et al. Nephryn expresión is reduced in human diabetic nephropaty. **Diabetes 2003;52:1023-1030**
11. Levey S, Coresh J., Balt E., Kausz Annamaria, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. **Ann Intern Med 2003;139:137-147**
12. Mogensen, CE, Vestbo, E, Poulsen, PL,et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. **Diabetes Care 1995;18:572.**
13. Schwab, SJ, Dunn, FL, Feinglos, MN. Screening for microalbuminuria. A comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis. **Diabetes Care 1992;15:1581.**
14. Yu T., Henrey. Progression of chronic renal failure. **Arch Intern Med 2003;163:1417-1429.**
15. Larry D. Atwood, Samollow P. B, Hixson E. J, Stern P. M, MacCluer JW. Genome-wide linkage analysis of pulse pressure in Mexican Americans. **Hypertension 2001; 37 (part 2): 425-28**
16. Experts from United States Rental Data System 1991: Annual Data Report V. Survival probabilities and cause of death. **Am J Kidney Dis 1991; 18: 1-127, (Suppl 2).**
17. Gilbert RE, Tsalamandris C, Allen TJ, Colville D, Jerums G: Early nephropathy predicts vision - threatening retinal disease in patients with type I diabetes mellitus. **J Am Soc Nephrol 1998; 9: 85-89.**
18. Nelson RG, Newman JM, Knowlere WC, Sievers ML, Kunzelman CL, Pettitt DJ, Moffett CD, Teitscj SM, Bennett PH. Incidence of end-stage renal disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. **Diabetologia 1988;31:730.**
19. González Villalpando C, Stern MP, Arredondo Pérez B, Martínez Díaz S, Islas Andrade S, Revilla C, González Villalpando ME, Rivera Martínez D. Nephropathy in low income diabetics: The Mexico city diabetes study. **Arch Med Res (IMSS) 1966;27:367-372.**

- 12.** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med 1993;329-377.**
- 21.** Moreno Oliver MV, Rubio Guerra AF, Rodríguez López L, Lozano Nuevo JJ. Causas de insuficiencia renal crónica. Hospital General de Ticomán SS, **1988-1994. Med Int (México) 1996;12:159-162.**
- 22.** Jacobien C. Verhave, Pierre Fesler, Guilhem du Cailar, Jean Ribstein, Michel E. Safar, and Albert Mimran. Elevated Pulse Pressure Is Associated With Low Renal Function in Elderly Patients With Isolated Systolic Hypertension. **Hypertension, Apr 2005; 45: 586 - 591.**
- 23.** Klag M. J., Whelton P. K., Randall B. L., et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. **N Eng J Med 1996;334:13-18.**