

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE
DISMINUCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN
PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA QUE
LLEGAN A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
TERMINAL Y ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS A UNA RÁPIDA PROGRESIÓN**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DRA. ROXANA VILLCA GONZALES

TUTOR

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

CO-TUTOR

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO



MEXICO 2009



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.

FIRMAS

Dra. Roxana Villca Gonzales.

ALUMNA

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro.

TUTOR DE TESIS

Médico Adscrito del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Alfonso Gulias Herrero.

CO-TUTOR DE TESIS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

DEDICATORIA:

A ti señor, por estar siempre conmigo

A mi familia, mi razón de ser.

A mis padres, Emilio y Claudia, los mejores

A mi hermano Wilson, a Gladys, Adriana y Rodrigo, un ejemplo a seguir

AGRADECIMIENTOS

Dr Luis Eduardo Morales Buenrostro

Sin usted este trabajo no existiría, gracias.

INDICE

I.	INTRODUCCION.....	1
II.	JUSTIFICACION.....	15
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
IV.	OBJETIVOS	17
V.	METODOLOGIA	18
VI.	RESULTADOS.....	28
VII.	DISCUSION.....	55
VIII.	CONCLUSIONES	61
IX.	ANEXOS.....	62
X.	BIBLIOGRAFIA....	63

I. INTRODUCCIÓN

Datos Epidemiológicos

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) se ha convertido en uno de los más importantes problemas de salud pública a nivel mundial alcanzando proporciones epidémicas. Actualmente afecta a más de 170 millones de personas globalmente y se estima que la cifra de pacientes ascenderá a 220 millones para el año 2010 y 300 millones para el año 2025,¹ existiendo una mayor incidencia de casos en los países en vías de desarrollo de África, Asia y Latinoamérica.²

De todos los casos diagnosticados como diabetes, el 90% corresponden a DM 2, la prevalencia es similar en hombres y mujeres en la mayoría de los grupos poblacionales, pero es ligeramente mayor en los hombres mayores de 60 años. Mundialmente se estima que en el 2030 el mayor número de pacientes diabéticos se encontrarán entre los 45 a 64 años de edad. La prevalencia varía entre los diferentes grupos raciales, por ejemplo la CDC estimó que la prevalencia de DM 2 en Estados Unidos, el 2005, fue de 13.3% en afro-americanos, 9.5% en latinoamericanos, 15.1% en nativo americanos y 8.7% en blancos no hispanos.³

En México, la diabetes como causa de mortalidad general, ha escalado posiciones desde el lugar 28 en 1928, al primer lugar como causa de muerte en mujeres y el segundo lugar como causa de muerte en varones en el 2002. La encuesta nacional de salud muestra que la enfermedad aumenta progresivamente, actualmente se estima que la prevalencia nacional de DM 2 es del 10.7% en personas entre los 20 a 69 años, y de 20% en mayores de 50 años; lo que da una cifra aproximada de 6.5 a 10 millones de pacientes con la enfermedad y de estos al menos 2 millones no han sido diagnosticados; todo esto lleva a que México ocupe el noveno lugar de diabetes en el mundo. Cabe recalcar que 13 de cada 100 defunciones son por diabetes, siendo los individuos en edad productiva los más afectados, hecho que agrava el problema en general.⁴

La insuficiencia renal crónica (IRC) es también un problema de salud pública mundial que afecta a más de 50 millones de personas, de esta población más de un millón está recibiendo alguna terapia de reemplazo renal.⁵ En las últimas dos décadas se ha reportado un incremento epidémico de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, por ejemplo en Estados Unidos se observó un incremento del 51% de pacientes en IRCT durante la última década, con una prevalencia actual mayor a 400.000 pacientes y está proyectado para el 2010 que la prevalencia se incrementará a 660.000 pacientes.^{6,7}

En México se estimó que la prevalencia de pacientes en IRCT que recibe terapia sustitutiva fue de 268 pacientes por millón de habitantes en 1999, lo cual muestra la limitada disponibilidad de terapias de sustitución renal existentes. Contrario a la tendencia mundial, los últimos reportes indican que se utiliza diálisis peritoneal en el 81% de los pacientes con requerimientos de terapia sustitutiva, por la poca accesibilidad a hemodiálisis y/o trasplante renal.⁸

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de IRC en países desarrollados y en los países en vías de desarrollo.⁵ En México se estima que la DM 2 causa el 40% de los casos de IRCT, ocupando el primer lugar en frecuencia.⁸ De acuerdo a los datos del US Renal Data System, en 1999 la diabetes fue la causa de falla renal en el 43% de todos los pacientes con IRCT que iniciaron terapia sustitutiva, con una incidencia de 136 pacientes por millón de habitantes. Por las múltiples comorbilidades a las que está expuesto este grupo de pacientes, las tasas de mortalidad y morbilidad son mayores que en los pacientes no diabéticos. De la misma forma el costo anual en la terapia sustitutiva de los pacientes diabéticos excede la de los pacientes no diabéticos hasta en 6 veces. Desafortunadamente la incidencia de la nefropatía diabética como causa de la IRCT se incrementa cada año, esto debido al incremento de

pacientes diabéticos, de pacientes obesos, la mayor expectativa de vida brindada a ellos y la aceptación de este grupo en la terapia sustitutiva.^{5,9,10}

La prevalencia de la nefropatía diabética ha sido mejor estudiada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) porque el tiempo de inicio clínico es usualmente conocido, estimándose que el 25 al 45% de estos pacientes desarrollarán nefropatía diabética en el transcurso de su vida, con un pico entre los 10 a 15 años del inicio de la enfermedad. En pacientes con DM 2, la prevalencia de la nefropatía diabética fue reportada como menor y en relación a otros factores; como por ejemplo la raza; la prevalencia de nefropatía diabética es baja en Caucásicos (5%) pero extremadamente alta en los Indios Pima (60%) característica que no se evidencia en otros grupos poblacionales.¹¹ En Estados Unidos existen alrededor de 15 millones de diabéticos y de estos 100 000 están en diálisis (0.7%), en Europa el problema es similar con 22.5 millones de diabéticos de los cuales 100 000 a 120 000 están en terapia sustitutiva (0.5%).¹²

Definición y clasificación de la insuficiencia renal crónica.

En el 2002, el grupo de trabajo de la **National Kidney Foundation** (NKF - Fundación Nacional del Riñón) estableció las “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (**K/DOQI**)”- **Guías clínicas prácticas para la insuficiencia renal crónica** - donde se propuso una definición y un esquema de clasificación para la insuficiencia renal crónica (Ver Tabla 1), las cuales han sido ampliamente aceptadas en todo el mundo.¹³

Los criterios diagnósticos para insuficiencia renal crónica son: Daño renal o Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) ≤ 60 ml/min/1.73 m² ≥ 3 meses.

- Daño Renal ≥ 3 meses: Definido por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución de la TFG, manifestado por cualquiera de las siguientes características: ¹⁴

- a. *Anormalidades patológicas*, o,
- b. *Marcadores de daño renal*, que incluyen anomalías en la composición de la orina o sangre, o anomalías en los exámenes de imagen. La proteinuria es el primer marcador de daño renal que aparece en diabetes, hipertensión y en glomerulopatías; por lo tanto es el marcador más común de daño renal en adultos.¹⁵

- TFG < 60 ml/min/1.73 m² ≥ 3 meses con o sin daño renal.

La Tabla 1 muestra la clasificación de la insuficiencia renal crónica y las acciones recomendadas en cada estadio.

TABLA 1. ESTADIOS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.¹⁴

ESTADIO	DESCRIPCION	TFG (ml/min/1.73m²)	ACCIÓN
1	Daño Renal con TFG normal o elevada.	≥ 90	Realizar diagnóstico y tratamiento. Tratamiento de las comorbilidades. Detener la progresión.
2	Daño Renal con leve disminución de la TFG.	60 – 89	Estimar la progresión.
3	Moderada disminución de la TFG.	30 – 59	Evaluar y tratar las complicaciones.
4	Severa disminución de la TFG.	15 – 29	Preparar al riñón para la terapia de reemplazo renal.
5	Falla Renal.	<15 o diálisis	Terapia de reemplazo renal (si la uremia está presente).

Fuente: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification.

La Insuficiencia renal crónica puede ser diagnosticada en la mayoría de los pacientes con la determinación de la TFG y con la detección de proteinuria.¹⁵

Evaluación de la función renal.

La determinación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) es considerada como la mejor medida del funcionamiento renal total.¹⁵ Los valores normales son aproximadamente de 130 ml/min/1.73m² en varones jóvenes y de 120 ml/min/1.73m² en mujeres jóvenes.¹⁶ La American Diabetes Association (ADA) determinó que la medición de la tasa de filtración glomerular es el mejor parámetro para valorar y monitorear la función global del riñón en pacientes diabéticos.¹⁷

La TFG se puede medir con la depuración plasmática o urinaria de un marcador de filtración exógeno ideal, como ser la inulina u otros, pero este método es complejo, caro y difícil de realizar en la práctica clínica diaria. La depuración urinaria de un marcador de filtración endógeno como la creatinina puede ser determinada con la recolección urinaria y la medición sérica, sin embargo las recolecciones urinarias son muy susceptibles de error.¹⁶

Por otro lado, el nivel de TFG puede ser estimada por medio de ecuaciones de predicción que toman en cuenta la concentración de creatinina y algunas de las siguientes variables: Edad, género, raza y superficie corporal. Se considera que las ecuaciones del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease - Levey) y la de Cockcroft-Gault proveen estimaciones útiles de la TFG.¹⁴ La ecuación MDRD (Levey) fue desarrollada en pacientes con IRC y re-expresada para su uso estandarizado. Actualmente la ecuación MDRD (Levey) ha sido evaluada y validada en varios grupos poblacionales (Africanos, americanos, europeos y asiáticos), en pacientes diabéticos y no diabéticos, y, en receptores y donadores renales. De la misma forma varios estudios han comparado la ecuación MDRD con la ecuación de Cockcroft-Gault, encontrando que la estimación de la TFG por Levey es mas precisa, especialmente en pacientes ancianos y en obesos.^{15,18}

Nefropatía diabética.

La nefropatía diabética (ND) es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos. El 25% a 45% de los pacientes en terapia sustitutiva tuvieron nefropatía diabética como causa desencadenante, convirtiéndola en la causa más común de IRCT en Europa, Japón y Estados Unidos.¹⁹ Se estima que el 25% al 40% de los pacientes con DM 1 y entre el 5% al 40% de los pacientes con DM 2 desarrollan enfermedad renal. Es importante señalar que hasta el 20% de los pacientes con DM 2 ya tienen enfermedad renal por diabetes al momento del diagnóstico de DM 2 y posteriormente otro 30% a 40% de los pacientes desarrollarán nefropatía diabética, dentro de los 10 años del diagnóstico.¹

La característica principal de la nefropatía diabética es la albuminuria persistente, con un nivel >300 mg/24 horas (200 mg/min). De la misma forma se puede llegar al diagnóstico clínico de nefropatía diabética si se encuentra retinopatía diabética y ausencia de cualquier evidencia clínica o laboratorial de enfermedad renal o del tracto renal. Actualmente muchos estudios han demostrado que el inicio de un incremento en la excreción urinaria de albúmina (microalbuminuria), predice el desarrollo de nefropatía diabética, definiéndose como microalbuminuria a una excreción urinaria de albúmina >30 mg/24 hr (20 mg/min) y ≤ 300 mg/24hr (200 mg/min).¹⁹ En el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) se encontró una incidencia de microalbuminuria, en pacientes con DM 2, del 2.0% al año y una prevalencia del 25% a los 10 años después del diagnóstico; la prevalencia de albuminuria fue altamente variable (5% al 20%).¹⁷

Historia Natural de la Nefropatía Diabética.

En los pacientes con DM 1, el inicio de la nefropatía sigue un curso clínico bien definido, en contraste los pacientes con DM 2 tienen un comienzo insidioso, lo que dificulta determinar el inicio exacto de la nefropatía diabética.¹⁰

Ante esta carencia de datos, tradicionalmente la clasificación de la nefropatía de Mogensen para DM 1 se extrapolaba a la nefropatía en DM 2: ^{11,20}

- Estadio I: Los cambios incluyen una hiperfiltración glomerular, hiperperfusión e hipertrofia renal temprana. Los riñones son de mayor tamaño y se incrementa la tasa de filtración glomerular (TFG).
- Estadio II: Es una fase silente y está asociada a cambios estructurales significativos como un engrosamiento de la membrana basal glomerular, una hipertrofia glomerular, una expansión mesangial y una modesta expansión túbulo intersticial. La excreción urinaria de albúmina es normal en condiciones basales pero puede elevarse transitoriamente en condiciones como ejercicio físico intenso.
- Estadio III: Se encuentra la nefropatía diabética incipiente. Esta fase se define por la presencia de microalbuminuria definida por una tasa de excreción de albúmina de 20 a 200 ug/min (equivale a 30 a 300 mg/24hr). La tasa de excreción urinaria de albúmina aumenta alrededor de 25 ug/min/año y la TFG se mantiene en parámetros normales. La microalbuminuria es predictiva del desarrollo de proteinuria franca especialmente en pacientes con DM 1. En esta fase, un daño glomerular significativo puede ser visto, aunque para pacientes con DM 2 el patrón es más heterogéneo sugiriendo una patogénesis más compleja que en los pacientes con DM 1. Debe recordarse que la aparición de microalbuminuria está fuertemente asociada con la aparición de enfermedad cardiovascular.
- Estadio IV: Nefropatía franca, que se caracteriza por la presencia de una proteinuria detectable mediante métodos convencionales, con una proteinuria que sobrepasa los 200 ug/min (mayor a 300 mg/24 horas). Se considera que el 40% de los pacientes con DM 1 y el 30% de pacientes con DM 2 llegan a esta etapa. Existe una declinación de la tasa de filtración glomerular, a razón de 1 ml/min/mes (en promedio) y la aparición de hipertensión arterial es común. Antes de pasar a la próxima etapa en general permanecen durante 5 a 8 años, aunque este dato es variable.

- Estadio V: Insuficiencia renal crónica en estadio terminal. Se caracteriza por la presencia de síndrome nefrótico y síndrome urémico progresivo que requiere terapia sustitutiva. La supervivencia sin esta es de aproximadamente 7 meses.

La historia natural de la nefropatía diabética en DM 2 es menos entendida que en los pacientes con DM 1. Esto se refleja por el hecho de que la DM 2 es una enfermedad de la población mayor, asociada a obesidad, hipertensión, dislipidemia y altas tasas de enfermedad cardiovascular. Adicionalmente se debe tomar en cuenta que el 7 % de los pacientes con DM 2 ya tienen albuminuria al tiempo del diagnóstico, esto está relacionado directamente a que la mayoría de los pacientes ya tenían la enfermedad 10 años (como promedio) antes del diagnóstico y tratamiento. En general dentro de los 5 años del diagnóstico de DM 2 hasta un 18% de los pacientes presentan microalbuminuria, especialmente aquellos con pobre control metabólico y altos niveles de tensión arterial, de aquí viene el hecho de catalogar a la nefropatía diabética en DM 2 como diferente. ¹

Sin embargo, la historia natural de la nefropatía en DM 2 tiene muchas similitudes con la nefropatía en DM 1. La hiperfiltración también ocurre en DM 2 aunque ha sido reportada con menor frecuencia. La microalbuminuria también ocurre en DM 2, sin embargo el hallazgo de microalbuminuria en DM 2 puede ser no tan específico para enfermedad renal como se describe en muchos estudios para DM 1. En el contexto de una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular, la microalbuminuria puede estar más asociada con eventos no renales como enfermedad vascular cerebral e infarto de miocardio. Muchos pacientes con microalbuminuria progresan hacia proteinuria manifiesta. En conclusión el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica terminal en pacientes con DM 2 es similar en la presencia o ausencia de microalbuminuria, remarcando la importancia de estimar la TFG en el seguimiento de los pacientes. ¹

La patología renal y la relación estructura-función de la nefropatía diabética han sido poco estudiadas en pacientes con DM 2. Al parecer los cambios en la estructura renal son mas heterogéneos y las lesiones de en el glomérulo son menos severas que en los pacientes con diabetes tipo 1 con similares niveles de albuminuria. Aproximadamente el 40% de los pacientes muestran patrones de lesión renal atípicos y estos patrones están asociados con un mayor Índice de mas corporal (IMC) y menor retinopatía diabética. Se requieren mayores estudios longitudinales para comprender estas diferencias puesto que se cree que las manifestaciones atípicas de la lesión renal en pacientes con DM 2 pueden estar relacionadas con la patogénesis de la enfermedad. ¹⁹

Progresión de la TFG hacia IRCT.

La nefropatía diabética raramente se desarrolla antes de los 10 años de duración de la DM 1, al contrario, aproximadamente el 7% de los pacientes con reciente diagnóstico de DM 2 ya tienen una franca nefropatía lo que denota el sub diagnóstico en los pacientes con DM 2, la incidencia pico se desarrolla entre los 10 a 20 años del diagnóstico de DM 2. ^{1,19}

La mayoría de los estudios que evaluaron la historia natural de la nefropatía diabética han demostrado que existe una disminución a menudo linear, pero altamente variable, de la TFG, con valores que van desde 2 a 20 ml/min/año, con una media de 12/ml/min/año, en DM 1, otros indican que la TFG disminuye a una velocidad de 1 a 1.2 ml/min/mes sin intervenciones terapéuticas. ^{17, 19} Por otro lado, esta demostrado que en los pacientes con DM 2 la disminución de la TFG es mas variable por lo que se asume que tienen la misma velocidad de disminución de la TFG.¹⁹ Solo se ha llegado a determinar que los pacientes con una declinación más rápida generalmente tienen una glomerulopatía diabética y un control metabólico malo. ¹⁷

Se han descrito dos etapas en la evolución de acuerdo al grado de albuminuria: Una fase pre-clínica caracterizada por normo – microalbuminuria y una fase clínica caracterizada por albuminuria manifiesta: ¹³

- Normoalbuminuria - microalbuminuria: Aproximadamente un tercio de los pacientes con DM 1 tienen una TFG mayor a la esperada por hiperfiltración. En los diabéticos tipo 2 el grado de hiperfiltración es menor e incluso inexistente en algunas series. El adecuado control glicémico lleva a la normalización de la TFG en días o semanas. Seis estudios prospectivos que siguieron a pacientes con normoalbuminuria durante 4 a 10 años concluyeron que la elevación mínima de la excreción urinaria de albumina, el mal control glicémico, la hiperfiltración, una presión arterial elevada, retinopatía y el tabaco contribuyen al desarrollo de microalbuminuria persistente y luego de nefropatía diabética. Se ha demostrado un incremento anual en microalbuminuria del 20% en pacientes con DM 2.
- Nefropatía diabética manifiesta: Es un síndrome clínico caracterizado por una persistente albuminuria, una lenta disminución de la TFG, un incremento en la tensión arterial (TA) y un aumento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Factores asociados a la progresión de la nefropatía diabética e insuficiencia renal crónica.

La amplia variabilidad en la velocidad de deterioro de la TFG en los pacientes con nefropatía diabética se debe a que existen muchos promotores de progresión hacia enfermedad renal: Se ha demostrado una estrecha relación entre la tensión arterial y la declinación de la TFG, indicando que la hipertensión acelera la progresión de la nefropatía diabética; por otro lado se ha demostrado que en los pacientes diabéticos que desarrollan proteinuria en rangos nefróticos su pronóstico es sombrío, esto dio pie a la realización de varios estudios que mostraron que el mal pronóstico asociado a la proteinuria también se relaciona cuando esta está en rangos subnefróticos; de la misma forma está descrito el importante impacto del

control glicémico en detener la progresión de la nefropatía diabética en DM 1, aunque este mismo efecto no se ha demostrado del todo en pacientes con DM 2; casi todos los estudios de pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 han demostrado una correlación entre la concentración de colesterol sérico y la progresión de la nefropatía diabética; la restricción dietética de proteínas retarda la progresión de la enfermedad renal; finalmente está claro que la exposición al tabaco promueve un mayor deterioro renal.^{19,20}

Los pacientes con diabetes e insuficiencia renal aparte de estar en un alto riesgo de perder la función renal pueden experimentar eventos cardiovasculares mayores. La profilaxis y tratamiento de los factores de riesgo ya descritos reduce la probabilidad de esos resultados. En este mismo ámbito algunos estudios han sugerido que la intervención multifactorial en los pacientes diabéticos enlentece la progresión de la nefropatía diabética.²¹ Entre los factores que deben de ser evaluados en un paciente diabético con insuficiencia renal crónica se consideran:

Hipertensión Arterial: De todos los mecanismos que contribuyen a la nefropatía diabética, la reducción de la presión arterial ha mostrado claramente un importante poder de intervención en la disminución de la progresión de la falla renal, manteniendo una disminución de la tasa de filtración glomerular, según algunos estudios, entre 5 a 6 ml/año (promedio). Este efecto se ha evidenciado en ambos tipos de diabetes.²²

En la última década una terapia antihipertensiva agresiva ha tenido un efecto significativo en enlentecer la progresión de enfermedad renal. Entre los medicamentos disponibles, aquellos que actúan en el sistema renina - angiotensina - aldosterona son importantes por tener efectos renoprotectores. La US National Kidney Foundation recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) así como la de los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) como medicamentos de primera línea para la nefropatía diabética. Los resultados de estudios clínicos grandes donde se utilizaron

Losartan (estudio RENAAL) e Irbesartan (estudio IDNT) han demostrado su utilidad como protectores renales, el estudio DETAIL comparó Telmisartan vs Enalapril y demostró una eficacia comparable en ambos grupos.²³

Excreción urinaria de albúmina: Algunos consideran que la tasa de excreción urinaria de albúmina es la mayor predictora del desarrollo de nefropatía diabética y que la filtración glomerular es solo un significativo predictor del inicio de la misma.²⁴ Así mismo, se ha establecido ampliamente que una vez que se establece una franca proteinuria en el paciente diabético con falla renal, la tasa de filtración glomerular disminuye vertiginosamente, de este hecho emergen las iniciativas actuales de desarrollar esquemas que intenten detener el inicio de la microalbuminuria en los pacientes diabéticos. En el estudio Heart Outcomes and prevention evaluation (HOPE) randomized study, se determinó que en pacientes con DM 2 con normoalbuminuria mantuvieron un nivel de creatinina estable durante los 4.5 años de vigilancia, mientras no evolucionaran a una albuminuria manifiesta.²⁵ En varios estudios se ha determinado que la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, disminuye el inicio de la microalbuminuria por lo que son de primera elección.²⁶

En el estudio prospectivo Casale, se incluyeron a 1253 pacientes con DM 2 con normoalbuminuria y microalbuminuria, en estos se encontró que 3.7% de la población progresan anualmente hacia nefropatía franca y que la microalbuminuria esta asociada con un 42% de riesgo para nefropatía en comparación con normoalbuminuria.²⁷ Cuando se establece la nefropatía diabética franca, el bloqueo del sistema renina - angiotensina -aldosterona también ha demostrado reducción del nivel de proteinuria y de la progresión a falla renal.²⁸

Dislipidemia: Los pacientes con diabetes tienen una amplia variedad de desordenes en los lípidos plasmáticos, estas anormalidades son factores de riesgo cardiovascular. Hasta el momento se han desarrollado nueve estudios que mostraron a las estatinas como medicamentos con efecto renoprotector en pacientes con micro o macroalbuminuria, sin

embargo estos estudios son con un limitado número de pacientes por lo que se requiere estudios grandes, doble ciego.²³

Dieta: En varios estudios se ha sugerido que la dieta baja en proteínas es benéfica en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal crónica, en especial en el estadio 3, aunque otros la consideran como una estrategia útil en todos los estadios de la enfermedad.²⁹

Control glucémico: Se ha demostrado que el control glucémico tiene un rol importante como predictor de la progresión de la excreción urinaria de albúmina.³⁰ El control glucémico estricto en pacientes con DM 1, realizado en un metaanálisis, demostró un efecto benéfico en retardar la progresión de normoalbuminuria a microalbuminuria. En pacientes con DM este mismo efecto se evidenció en un estudio japonés y en el UKPDS.¹³

Factores Genéticos: Actualmente es claro que existen factores genéticos que incrementan el riesgo para nefropatía diabética. En el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), se mostró que hasta el 35% de los pacientes desarrollan nefropatía diabética independientemente del nivel de control glucémico. Es interesante mencionar que entre los Indios Pima, el 14% de la descendencia de padres diabéticos sin nefropatía desarrollaran nefropatía diabética, el 23% si uno de los padres tenía proteinuria y 46% si ambos padres tenían nefropatía. Se ha detectado a los cromosomas 3q, 10q y 18q asociados a nefropatía diabética. Se ha identificado que los pacientes Indo-Asiáticos diabéticos con enfermedad renal establecida, la tasa de declinación de la función renal es acelerada.³¹

Tabaquismo: El tabaquismo es el único factor exógeno que afecta en la progresión de la nefropatía diabética. Ha demostrado incrementar el riesgo de microalbuminuria y su progresión a proteinuria en pacientes diabéticos tipo 2. Adicionalmente la tasa de progresión

parece ser más rápida en fumadores que en no fumadores, así como también se ha reportado un incremento en la tasa de mortalidad.^{32,33}

Género masculino: Se ha demostrado en algunos estudios como ya se mencionó anteriormente que el sexo masculino actúa como un promotor de progresión independiente en pacientes con nefropatía diabética. El mecanismo exacto de esta relación no se conoce pero diferencias en factores hemodinámicos renales y dietéticos han sido propuestos.³⁴

Anemia: La anemia es usualmente observada cuando la TFG cae por debajo de 60 ml/mint/1.73m². Cuando el paciente llega a TFG menores a 30 ml/mint/1.73m² aproximadamente el 44% de los pacientes son anémicos y cuando llegan al estadio terminal aproximadamente el 90%. También se ha evidenciado que los pacientes diabéticos pueden llegar a tener una anemia más severa que los pacientes sin diabetes. De esto último radica la necesidad de llevar un buen control de la misma.³⁵

Relación entre nefropatía diabética y retinopatía: Los pacientes con DM 1 y nefropatía casi siempre tienen otro signo de enfermedad microvascular como ser retinopatía y neuropatía. De la misma forma hasta el 35% de los pacientes con retinopatía tendrán algún dato de nefropatía. En los pacientes con DM2 esta relación es menos predecible puesto que en varios estudios los resultados han sido contradictorios.¹¹

El aumento de la tasa de declinación renal es multifactorial. El estrecho monitoreo del paciente es posible que mejore los indicadores de calidad de vida y que retrase la progresión de la nefropatía diabética hacia insuficiencia renal crónica terminal.

II. JUSTIFICACIÓN

La presencia de insuficiencia renal crónico terminal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es considerada actualmente como una epidemia silenciosa, que ha llevado a una alta necesidad de terapias de reemplazo renal, que en muchas oportunidades no son accesibles a todos los pacientes, lo cual incrementa exponencialmente la mortalidad.

La amplia variabilidad en el deterioro de la función renal que se evidencia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, esta condicionada por las propias características de la enfermedad y de la población afectada, esto ha llevado a que exista poca información con evidencia clínica, sobre la historia natural de la nefropatía diabética, y también ha condicionado que la mayoría de los datos se extrapolen de las investigaciones realizadas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Ya están definidos los factores de riesgo que influyen en la progresión de la nefropatía diabética en diabetes mellitus tipo 2 y también existen guías de tratamiento y prevención para enlentecer el deterioro renal en esta población, la determinación de estos factores de riesgo se han realizado en diferentes grupos poblacionales lo que dificulta su generalización.

Es importante conocer las características de nuestra población de pacientes, el tiempo de evolución hacia insuficiencia renal crónica terminal que presentan y los factores de riesgo predominantes; todo esto para enfocar nuestra atención médica a prolongar el tiempo de deterioro hacia insuficiencia renal terminal y el uso de terapia sustitutiva. También es importante determinar si existe alguna característica propia en nuestra población que condicione una progresión rápida hacia falla renal terminal y así intentar establecer medidas de prevención.

Finalmente, conocer nuestra situación actual ayudará a sentar las bases para establecer estudios prospectivos con mayor relevancia clínica.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Problema general:

Se ha demostrado que existe mucha variabilidad en el tiempo de deterioro de la función renal en pacientes con nefropatía diabética con diabetes mellitus tipo 2, y existen muchos factores de riesgo que influyen directamente en la progresión del daño renal, por lo que conocer las características de nuestra población en cuanto a tiempo de deterioro renal así como los principales factores de riesgo asociados a su desarrollo y su impacto sobre la función renal permitiría desarrollar medidas de prevención y tratamiento para prolongar la función renal y evitar las comorbilidades más frecuentes en este grupo de pacientes.

Por lo anterior nos planteamos las siguientes interrogantes:

¿Cuál es la velocidad de disminución del filtrado glomerular en pacientes con nefropatía diabética que llegan a insuficiencia renal crónica terminal?

De acuerdo a la velocidad de deterioro renal, ¿Es posible formar dos grupos poblacionales, uno “Progresor rápido” y otro “Progresor lento” para identificar a los factores de riesgo más importantes que predisponen al desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal en un espacio breve de tiempo?

¿Cuál es el comportamiento de los principales factores de riesgo en la progresión de la nefropatía diabética, a lo largo del tiempo de seguimiento del estudio, comparando ambos grupos poblacionales?

¿Cuál es el comportamiento de los principales factores de riesgo en la progresión de la nefropatía diabética, en los 24 meses previos a llegar a una tasa de filtrado glomerular de 15 ml/min, comparando ambos grupos poblacionales?

IV. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la velocidad de disminución del filtrado glomerular en pacientes con nefropatía diabética que llegan a insuficiencia renal crónica terminal, en una cohorte de pacientes que tuvieron seguimiento en el Instituto entre enero de 2003 a diciembre de 2007.

Objetivos específicos:

1. Determinar la velocidad de disminución del filtrado glomerular en pacientes con nefropatía diabética en nuestro Instituto.
2. Formar dos grupos poblacionales de acuerdo a la velocidad de deterioro del filtrado glomerular (Progresores rápidos vs Progresores lentos) para identificar los factores de riesgo en el desarrollo de Insuficiencia renal terminal en corto tiempo.
3. Describir y comparar el comportamiento de los factores de riesgo más importantes en el deterioro renal, en los grupos poblacionales formados, a lo largo del tiempo de seguimiento del estudio (desde una Tasa de filtrado glomerular 30 ml/min a una Tasa de filtrado glomerular de 15 ml/min).
4. Describir y comparar el comportamiento de los factores de riesgo más importantes en el deterioro renal en los 24 meses previos a llegar a una tasa de filtración glomerular de 15 ml/min, en los grupos poblacionales formados.

V. METODOLOGÍA.

a. Diseño. Es un estudio descriptivo, transversal con cohorte retrolectiva.

b. Población de este estudio. Se incluyeron todos aquellos pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) que tuvieron seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, entre enero 2003 y diciembre 2007.

c. Grupos de estudio. Se formaron 2 grupos de poblaciones diferentes:

1. Progresores Rápidos: Pacientes que presentaron una disminución desde la tasa de filtración glomerular de 30 ml/min hasta una tasa de filtración glomerular de 15 ml/min en un periodo de ≤ 15 meses.

2. Progresores Lentos: Pacientes que presentaron una disminución desde la tasa de filtración glomerular de 30 ml/min hasta una tasa de filtración glomerular de 15 ml/min en un periodo de >15 meses.

d. Lugar de realización. Departamento de Medicina Interna y el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

e. Período de tiempo. Periodo comprendido de Enero 2003 a diciembre 2007.

f. Periodo de Evaluación de cada paciente. Se evaluará en cada expediente, el periodo comprendido desde el momento en que llegó a un nivel de filtración glomerular de 30 ml/min/1.73m² (si no se encontrara un nivel exacto de tasa de filtración glomerular de 30 ml/min se tomara el primer valor por encima de 30 ml/min) hasta llegar a un nivel de filtración glomerular de ≤ 15 ml/min/1.73m² (si no se encontrara un nivel exacto de tasa de filtración glomerular de 15 ml/min se tomara el primer valor por debajo de 15 ml/min). Se evaluará las variables determinadas de forma semestral.

g. Criterios de inclusión para este estudio:

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.
- Pacientes que desarrollaron insuficiencia renal crónica terminal por nefropatía diabética.
- Con seguimiento desde el momento en que llegaron a un nivel de filtración glomerular de 30 ml/min/1.73m² hasta llegar a un nivel de filtración glomerular de ≤ 15 ml/min/1.73m².
- Mayores de 18 años.

h. Criterios de exclusión.

- Pacientes que dejaron de acudir al instituto durante 2 años o más tiempo.
- Pacientes con expediente extraviado.
- Pacientes que fallecieron o ingresaron a terapia de sustitución renal antes de llegar a una tasa de filtración glomerular de 15 ml/min.

i. Tamaño de la muestra. Analizamos todos los expedientes de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) que llegaron a una Tasa de Filtración Glomerular (TFG estimada por Levey) de 15 ml/min, que llevaran control en el Instituto entre enero de 2003 a diciembre de 2007. De 500 pacientes evaluados, incluimos en el análisis a un total de 227 pacientes que cubrieron los criterios de inclusión y exclusión y que tuviéramos la información completa desde que alcanzaban una TFG de 30 ml/min y hasta llegar a 15 ml/min., realizando un seguimiento semestral.

j. Variables.

Variable dependiente: Si el paciente es Progresor rápido.

Variables independientes: Edad al llegar TFG 30ml/min, Edad al llegar a TFG 15 ml/min, Edad diagnóstico de Diabetes, Edad al Diagnóstico de Hipertensión Arterial, Tiempo de duración entre TFG 30 a 15 ml/min, Tiempo de duración desde ingreso al instituto hasta TFG 30ml, Tiempo de duración desde diagnóstico de de diabetes hasta TFG 30 ml/min, Tiempo de duración desde diagnóstico de hipertensión arterial hasta TFG 30 ml/min, Genero, Antecedentes familiares para diabetes, antecedentes familiares para hipertensión arterial, historia de tabaquismo, tratamiento recibido para diabetes, tratamiento para diabetes con dieta, tratamiento para diabetes con insulina, tratamiento para diabetes con Hipoglicemiantes orales, control adecuado de DM, complicaciones agudas de diabetes, complicaciones crónicas de la DM con retinopatía, neuropatía periférica, neuropatía autonómica, enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, Diagnostico de hipertensión arterial, tratamiento para hipertensión arterial, presencia de síndrome nefrótico, duración del síndrome nefrótico, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media, control adecuado de la tensión arterial, numero de antihipertensivos, uso de IECAs, uso de ARA II, uso de doble bloqueo, índice de masa corporal, hemoglobina, presencia de anemia, nivel de acido urico, hiperuricemia, uso de alopurinol, albumina serica, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, control adecuado de lípidos, numero de hipolipemiantes orales, uso de estatinas, nivel de hemoglobina glucosilada, glucosa serica, control glicemico, Tasa de filtración glomerular por Levey, Creatinina serica, Indice albuminuria/creatinuria, uso de aspirina, uso de eritropoyetina, uso de hierro.

k. Definición de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Progresores rápidos	Pacientes que presentaron una disminución desde la tasa de filtración glomerular de 30 ml/min hasta una tasa de filtración glomerular de 15 ml/min en un periodo de ≤ 15 meses.	Nominal	Si No
Edad/30	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta	Cuantitativa	Años.

	alcanzar una TFG de 30 ml/min.	continua.	
Edad/final	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta alcanzar una TFG de 15 ml/min	Cuantitativa continua.	Años.
Edad/Dx DM	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta alcanzar el diagnostico de Diabetes Mellitus.	Cuantitativa continua.	Años.
Edad/Dx HTA	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta alcanzar el diagnostico de Hipertension arterial.	Cuantitativa continua.	Años.
Edad/30/Ingreso	Tiempo transcurrido desde el ingreso al Instituto hasta llegar a una TFG de 30 ml/min.	Cuantitativa continua.	Años.
Duración 30 – 15	Tiempo transcurrido desde una TFG de 30 ml/ hasta llegar a una TFG de 15 ml/min	Cuantitativa continua.	Meses.
Duración 30 – Ingreso	Tiempo transcurrido el ingreso al Instituto hasta alcanzar una TFG de 30 ml/min.	Cuantitativa continua.	Meses.
Duración DM -30	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de Diabetes mellitus hasta TFG 30 ml/min.	Cuantitativa continua.	Meses.
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Nominal.	Masculino Femenino.
Antecedentes heredofamiliares de Diabetes mellitus.	Presencia de familiares de 1er grado con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.	Nominal.	Si No
Antecedentes heredofamiliares de insuficiencia renal crónica terminal.	Presencia de familiares en 1er grado con diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal.	Nominal.	Si No
Historia personal de Tabaquismo.	Antecedente de exposición al tabaco o tabaquismo activo.	Nominal.	Si No
Tratamiento para Diabetes mellitus.	Si antes de llegar a una TFG 30 ml/min recibió tratamiento para diabetes mellitus 2	Nominal.	Si No
Tratamiento dieta.	Si antes o al llegar a una TFG 30 ml/min tuvo un plan dietético sugerido.	Nominal.	Si No

Tratamiento Hipoglicemiantes orales.	Si antes o al llegar a una TFG 30 ml/min recibió tratamiento para diabetes mellitus con Hipoglicemiantes orales.	Nominal.	Si No
Tratamiento Insulina	Si antes o al llegar a una TFG 30 ml/min recibió tratamiento para diabetes mellitus en base a insulina.	Nominal.	Si No
Control de Diabetes Mellitus.	Si al llegar a una TFG 30 ml/min se presentó con HA1c < 7.0% o un nivel de glucosa sérica \geq 126 mg/dL.	Nominal.	Si No
Complicaciones agudas de Diabetes mellitus.	Si durante todo su seguimiento se le diagnosticó cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar.	Nominal.	Si No
Complicaciones crónicas.	Si durante todo su seguimiento se le diagnosticó: <ul style="list-style-type: none"> - Retinopatía diabética. - Neuropatía periférica. - Enfermedad vascular periférica. - Neuropatía autonómica. - Cardiopatía isquémica. - Enfermedad vascular cerebral. 	Nominal.	Si No (para cada una de las variables).
Hipertensión arterial sistémica diagnosticada	Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (Tensión arterial \geq 130/80 mmHg) antes de llegar a tener TFG 30 ml/min o niveles de tensión arteriale normales pero con uso de medicamentos antihipertensivos.	Cuantitativa continua.	mmHg
Tratamiento para hipertensión arterial sistémica.	Si recibió algún tipo de tratamiento médico antihipertensivo.	Nominal.	Masculino Femenino.
Presencia de síndrome nefrótico.	Presencia de proteinuria > 3 gr/24 hr.	Nominal.	Si No
Duración del síndrome nefrótico.	Tiempo transcurrido desde la detección de síndrome nefrótico hasta llegar a una TFG de 30ml/min.	Cuantitativa continua.	Meses
Presión arterial	Presión que ejerce la sangre sobre las paredes	Cuantitativa	MmHg

sistólica (TAS) : TAS 30 TAS 30-15	arteriales en sístole. Se realizó dos mediciones al llegar a una TFG de 30 ml/min (TAS 30), y luego semestralmente durante el tiempo entre TFG 30 ml/min hasta TFG 15 ml/min para obtener después un promedio de las mediciones (TAS 30-15).	continua.	
Presión arterial diastólica: TAD 30 TAD 30-15	Presión que ejerce la sangre sobre las paredes arteriales en diástole. Se realizó dos mediciones al llegar a una TFG de 30 ml/min (TAD 30), y luego semestralmente durante el tiempo entre TFG 30 ml/min hasta TFG 15 ml/min para obtener después un promedio de las mediciones (TAS 30-15).	Cuantitativa continua.	MmHg
Presión arterial media (TAM): TAM 30, TAM 30-15, TAM 15, TAM 6, TAM 12, TAM 18, TAM 24	$(2(TAD) + TAS) / 3$: Se realizaron mediciones al llegar a una TFG 30 ml/min (TAM 30), TFG 30-15 (promedio de las mediciones semestrales), al llegar a TFG 15 ml/min, 6 meses previos a TFG 15 ml/min, 12 meses previos a la TFG 15 ml/min, 18 meses previos a la TFG 15 ml/min y 24 meses previos a la TFG 15 ml/min.	Cuantitativa continua.	MmHg
Control adecuado de Tensión arterial.	Nivel de TAS <130 y TAD < 80 mmHg. Se realizaron dos mediciones al llegar a TFG 30 ml/min y el promedio de las mediciones semestrales.	Nominal.	Si No
Número de antihipertensivos.	Número de antihipertensivos utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial.	Cuantitativa continua.	# de medicamentos.
Uso IECA	Uso de algún Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina al presentar una TFG 30 ml/min y durante las mediciones semestrales.	Nominal.	Si No
Uso ARA II	Uso de algún Antagonista del receptor de la Angiotensina II al llegar a la TFG de 30 ml/min y las mediciones semestrales.	Nominal.	Si No
Presencia de Doble bloqueo.	Uso simultaneo de un Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y de un antagonista de la enzima convertidora de angiotensina.	Nominal.	Si No
Índice de masa	Cociente entre el peso en kilogramos y la talla al cuadrado. Medición realizada al llegar a TFG 30	Cuantitativa	%

corporal.	ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	continua.	
Hemoglobina	Proteína presente en los glóbulos rojos cuya función es el transporte de oxígeno. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Cuantitativa continua.	mg/dl
Anemia	Hemoglobina sérica < 13mg/dl en mujeres y < 14 mg/dl en varones. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Nominal	Si No
Ácido úrico	Producto del metabolismo proteico que se encuentra en la sangre y la orina. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Cuantitativa continua.	mg/dL
Hiperuricemia	Ácido úrico > 7 mg/dL en varones y > 6.5 mg/dL en mujeres. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min.	Nominal	Sí No.
Uso de alopurinol.	Prescripción de alopurinol. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Nominal	Sí No.
Albumina	Proteína plasmática sintetizada por el hígado. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Cuantitativa continua.	mg/dL
Triglicéridos	Molécula de glicerol en la que los 3 grupos hidroxilo se unen a ácidos grasos. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Cuantitativa continua	Mgr/dl.
Colesterol Total	Alcohol esteroide precursor de los ácidos biliares y hormonas esteroideas. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Cuantitativa continua	Mg/dl.
HDL colesterol	Lipoproteína de alta densidad. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma	Cuantitativa continua	Mgrs/dl.

	semestral.		
LDL colesterol	Lipoproteína de baja densidad. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Cuantitativa continua	Mgrs/dl.
Control adecuado de lípidos.	Nivel de colesterol LDL < 100 mg/dL y Nivel de colesterol HDL > 50 mg/dL y Nivel de triglicéridos < 150 mg/dL. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Nominal	Si No
Numero de hipolipemiantes utilizados.	Cantidad de hipolipemiantes prescritos y registrados en el expediente del paciente. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Cuantitativa continua	# de medicamentos.
Uso de estatinas.	Prescripción de cualquier tipo de estatina. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Nominal	Si No
Hemoglobina glucosilada	Fracción de la hemoglobina que sufre de glucosilación. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Cuantitativa continua	%
Glucemia	Nivel sérico de glucosa. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Cuantitativa continua	Mgrs/dl.
Control adecuado de glicemia.	Hemoglobina glucosilada < 7 mg/dL, glucosa plasmática preprandial 70-130 mg/dL. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Nominal	Si No
Tasa de filtrado glomerular estimada por Levey.	TFG= 186x (SC)log1.154 x (edad)log -0.203 varones. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma semestral. TFG= 186x (SC)log1.154 x (edad)log -0.203 x (0.742) mujeres.	Cuantitativa continua	ml/min.
Creatinina sérica	Nivel de creatinina sérica Medición realizada al llegar a TFG 30 ml7min, TFG 15 ml/min y de forma	Cuantitativa continua	Mg/dL

	semestral.		
Índice albuminuria / creatinuria.	Relación entre albuminuria (24 h) y creatinuria (24/h). Medición realizada al llegar a TFG 30 ml/min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Cuantitativa continua	g/g
Uso de Aspirina.	Prescripción del medicamento y registrado en el expediente. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml/min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Nominal	Si No
Uso de Eritropoyetina.	Prescripción del medicamento y registrado en el expediente. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml/min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Nominal	Si No
Uso de hierro.	Prescripción del medicamento y registrado en el expediente. Medición realizada al llegar a TFG 30 ml/min, TFG 15 ml/min y de forma semestral.	Nominal	Si No

1) Procedimientos.

Revisión del expediente clínico:

- Se extrajo del sistema electrónico de la consulta externa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” todos los registros de pacientes que acudieron a la consulta de terapia sustitutiva desde enero del 2003 a diciembre de 2007.
- Se obtuvo el registro de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
- Se realizó el cruce de información entre ambas listas obteniendo una base de 500 pacientes con los diagnósticos de Insuficiencia renal crónica terminal y Diabetes mellitus tipo 2, en total 500 pacientes.
- Se procedió a la revisión de todos los expedientes obtenidos y se incluyeron en el estudio un total de 227 expedientes (luego de la depuración por criterios de inclusión y exclusión).

- Se realizó una revisión retrospectiva del expediente de cada paciente en el departamento de Archivo Clínico y Estadística, recolectando los datos en una hoja diseñada ex profeso (Ver anexos).
- Los datos fueron vaciados a una hoja de calculo de Excel y luego a una base de datos de SPSS v15.
- ***Invitación al estudio y firma del consentimiento informado:*** Se solicitó autorización al departamento de Medicina Interna para la revisión de los expedientes seleccionados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

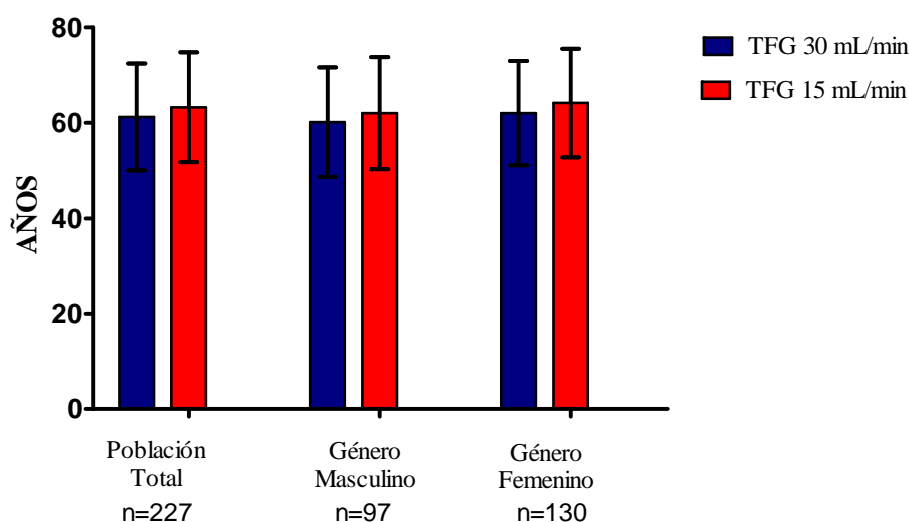
Se utilizó estadística descriptiva según el nivel de medición de las variables. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y proporciones. Los valores numéricos se expresan como promedio con desviación estándar. Para comparar las variables categóricas entre los diferentes grupos utilizamos Prueba de Chi cuadrada. Para comparaciones de las variables numéricas continuas entre dos grupos se utilizó la prueba T student. Finalmente para identificar los factores de riesgo que se asocian de manera independiente utilizamos análisis multivariado con regresión logística. Se consideraron significativos los valores de p menores de 0.05.

VI. RESULTADOS.

Analizamos todos los expedientes de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) que llegaron a una Tasa de Filtración Glomerular (TFG estimada por Levey) de 15 ml/min, que llevaran control en el Instituto entre enero de 2003 a diciembre de 2007. De 500 pacientes evaluados, incluimos en el análisis a un total de 227 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y que tuviéramos la información completa desde que alcanzaban una TFG de 30 ml/min y hasta llegar a 15 ml/min., realizando un seguimiento semestral.

De todos los casos analizados el **42.7% (97 pacientes) fueron del género masculino y el 57.3% (130 pacientes) del género femenino**. Al inicio del seguimiento (TFG de 30 ml/min), el promedio de edad en toda la población fue **61.22 +/- 11.18 años**, el grupo masculino con 60.14 +/- 11.44 años y en el grupo femenino con 62.03 +/- 10.95 años. Al final del seguimiento (TFG de 15 ml/min), el promedio en toda la población fue **63.25 +/- 11.55 años**, con una edad promedio de 62.03 +/- 11.74 en el sexo masculino y de 64.16 +/- 11.37 años en el femenino, como se muestra en la Figura 1.

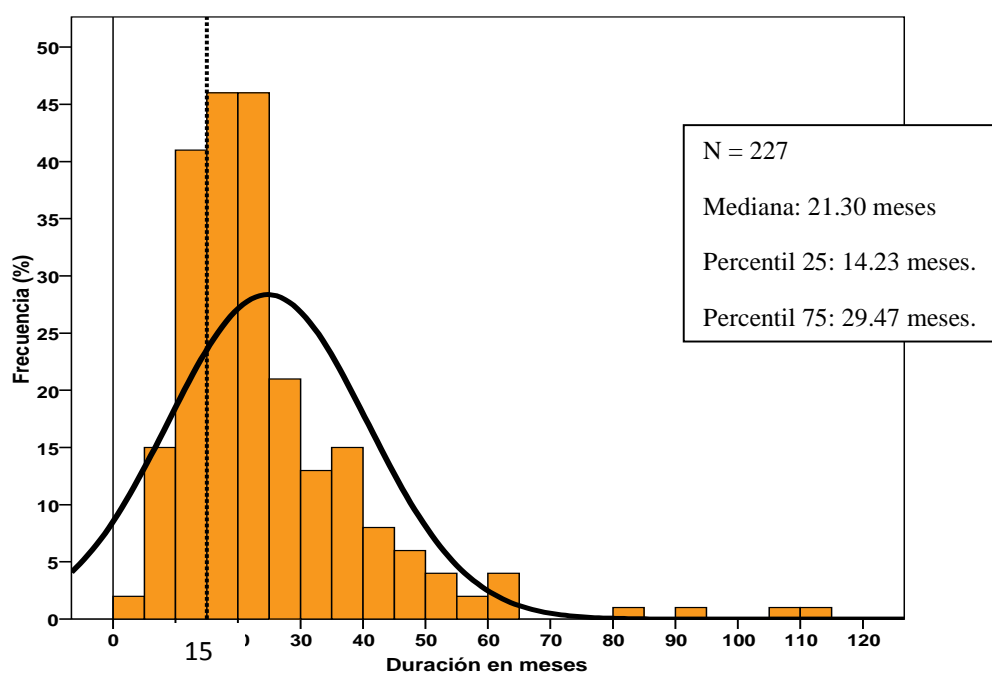
FIGURA 1. EDAD DE LA POBLACIÓN TOTAL, HOMBRES Y MUJERES AL INICIO Y FIN DE LA VIGILANCIA.



TFG: Tasa de Filtrado Glomerular.
Elaboración Propia.

En la población total, **la mediana de tiempo de progresión de la TFG desde 30 ml/min hasta 15 ml/min fue de 21.30 meses**, con una velocidad promedio de deterioro de la función renal de **0.70 ml/min/mes**, como se muestra en la Figura 2. La duración desde el diagnóstico de DM 2 hasta llegar a la TFG de 30 ml/min fué de 210.07 meses (17.51 años); desde el ingreso al instituto hasta la TFG de 30 ml/min fué de 76.27 meses (6.36 años) y desde el desarrollo de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) hasta la misma TFG fué de 38.60 meses (3.22años).

FIGURA 2. TIEMPO DE PROGRESIÓN DESDE TFG 30 ml/min A 15 ml/min EN LA POBLACIÓN TOTAL.



TFG: Tasa de Filtración Glomerular.
Elaboración propia.

Se conformaron dos grupos poblacionales, catalogando como Progresores Rápidos a pacientes con deterioro de la TFG (de 30 a 15 ml/min) ≤ 15 meses y como Progresores Lentos a pacientes con deterioro de la TFG (de 30 a 15 ml/min) > 15 meses. Se encontró como

progresores rápidos a 65 pacientes (28.6%) y como progresores lentos a 162 pacientes (71.4%). En la Tabla 1 se describen las características de género, edad y tiempos de seguimiento los grupos conformados.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE GÉNERO, EDAD Y TIEMPOS DE SEGUIMIENTO EN LA POBLACIÓN TOTAL, PROGRESORES RÁPIDOS Y PROGRESORES LENTOS.

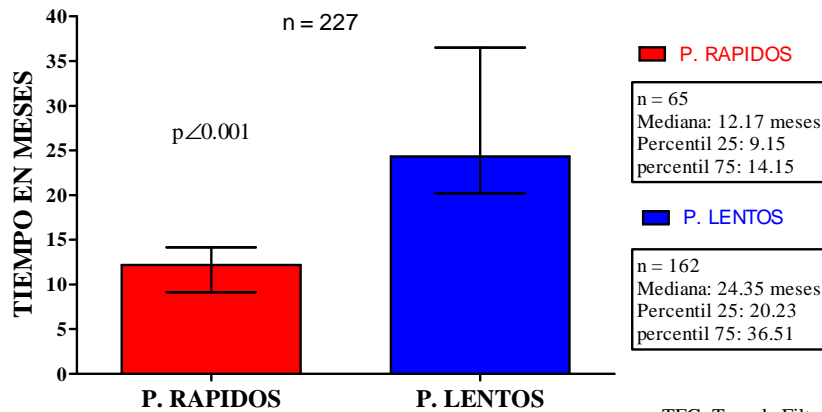
VARIABLES	Población Total n=227 (100%)	Progresores Rápidos n=65 (28.6%)	Progresores Lentos n=162 (71.4%)	p (Rápidos vs lentos)
Género (pacientes (%)).				0.830
Masculino	97 (42.7%)	29 (44.6%)	68 (42%)	
Femenino	130 (57.3%)	36 (55.4%)	94 (58%)	
Edad al diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (años).	43.04 DS 11.81	38.46 DS 9.80	44.88 DS 12.08	0.000
Edad al diagnóstico de Hipertensión Arterial (años).	54.33 DS 11.29	49.77 DS 10.63	56.16 DS 11.05	0.000
Edad al llegar a TFG de 30 ml/min (años).	61.22 DS 11.18	56.77 DS 10.17	63.00 DS 11.1	0.000
Edad al llegar a TFG de 15 ml/min (años).	63.25 DS 11.56	57.70 DS 10.22	65.48 DS 11.33	0.000
Tiempo desde TFG de 30 ml/min hasta TFG de 15 ml/min (meses).	21.30 (14.23-29.47) *	12.17 (9.15-14.15) *	24.35 (20.23-36.51) *	0.000
Tiempo desde diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 hasta TFG de 30 ml/min (meses).	210.07 (158.27-278.00) *	213.13 (163.92-273.97) *	208.52 (150.97-280.79) *	0.831
Tiempo desde diagnóstico de Hipertensión Arterial hasta TFG de 30 ml/min (meses).	38.60 (10.17-126.83) *	28.47 (7.63-126.87) *	43.17 (12.90-128.36) *	0.459
Tiempo desde ingreso al instituto hasta TFG de 30 ml/min (meses).	76.27 (28.97-141.00) *	95.83 (39.95-185.95) *	71.25 (21.89-130.19) *	0.046

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular estimada por Levey. **DS:** Desviación estándar. *: Percentil 25 - percentil 75. Elaboración propia.

De acuerdo a la señalado en metodología sobre el punto de inicio y fin del estudio para cada paciente se encontró que en el punto inicial el grupo de progresores rápidos tuvo un promedio de TFG estimada por Levey de 38.81 ml/min vs el grupo de progresores lentos que tuvo un promedio de TFG de 37.23 ml/min ($p=0.289$), de la misma forma al finalizar el estudio se encontró una TFG promedio de 11.85 ml/min en progresores rápidos y de 12.50 ml/min en progresores lentos ($p=0.104$).

En el grupo de progresores rápidos, la mediana de tiempo de deterioro de la función renal (TFG 30 ml/min a 15 ml/min) fué de 12.17 meses, encontrando una velocidad aproximada de deterioro de 1.23 ml/mes; por otro lado en el grupo de progresores lentos el tiempo de deterioro de la TFG fué de 24.35 meses, con una velocidad estimada de declinación de 0.62 ml/mes ($p<0.001$), como se muestra en la Figura 3.

FIGURA 3. TIEMPO DE PROGRESIÓN DE TFG 30 ML/MIN A 15 ML/MIN COMPARACIÓN ENTRE PROGRESORES RÁPIDOS Y LENTOS



TFG: Tasa de Filtración Glomerular.
Elaboración propia.

La edad promedio de diagnóstico de DM 2 fue de 38.46 años en el grupo de progresores rápidos vs 44.88 años en los progresores lentos ($p<0.001$); la edad promedio de diagnóstico de HAS fue de 49.77 años vs 56.16 años en los progresores lentos ($p<0.001$), y finalmente la edad al llegar a una TFG de 30 ml/min fue de 56.77 años vs 63.00 años en los progresores rápidos y lentos respectivamente ($p<0.001$), como se detalla en la Tabla 1.

Características generales.

TABLA 3. ANTECEDENTES, COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA EN LA POBLACIÓN TOTAL, PROGRESORES RÁPIDOS Y LENTOS.

VARIABLES	Población Total n=227	Progresores Rápidos n=65	Progresores Lentos n=162	<i>p</i> (χ^2) (Rápidos vs lentos)
Antecedentes Heredofamiliares de Diabetes Mellitus tipo 2.	182(80.2%)	57 (87.7%)	125 (77.2%)	0.106
Antecedentes Heredofamiliares de Insuficiencia Renal Crónica Terminal.	15 (6.6%)	1 (1.5%)	14 (8.6%)	0.073
Exposición a Tabaco.	82 (36.1%)	23 (35.4%)	59 (36.4%)	1.000
Recibía tratamiento para Diabetes Mellitus al llegar a una TFG de 30 ml/min.	226(99.6%)	65 (100%)	161 (99.4%)	1.000
Tipo de tratamiento para Diabetes Mellitus recibido:
Dieta.	197 (86.8%)	54 (83.1%)	143 (88.3%)	0.408
Hipoglicemiantes orales.	211 (93.0%)	58 (89.2%)	153 (94.4%)	0.249
Insulina.	73 (32.2%)	21 (32.3%)	52 (32.1%)	1.000
Control adecuado de la Diabetes Mellitus.	23 (10.1%)	5 (7.7%)	18 (11.1%)	0.597
Complicaciones agudas de Diabetes Mellitus durante el seguimiento.	37 (16.3%)	11 (16.9%)	26 (16.0%)	1.000
Complicaciones crónicas de Diabetes Mellitus durante el seguimiento.
Retinopatía diabética.	180 (79.3%)	52 (80%)	128 (79%)	1.000
Neuropatía periférica.	134 (59.0%)	41 (63.1%)	93 (57.4%)	0.525
Neuropatía autonómica.	52 (22.9%)	18 (27.7%)	34 (21%)	0.362
Enfermedad vascular periférica.	48 (21.1%)	19 (29.2%)	29 (17.9%)	0.087
Cardiopatía isquémica.	42 (18.5%)	13 (20%)	29 (17.9%)	0.858
Enfermedad vascular cerebral.	14 (6.2%)	6 (9.2%)	8 (4.9%)	0.233
Hipertensión arterial diagnosticada al llegar a TFG de 30 ml/min.	227 (100%)	65 (100%)	162 (100%)	-
Tratamiento para Hipertensión arterial al llegar a TFG de 30 ml/min	225 (99.1%)	64 (98.5%)	161 (99.4%)	0.492

En la Tabla 3 se muestra la comparación entre progresores rápidos vs progresores lentos para antecedentes heredofamiliares, exposición a tabaco, características de tratamiento y complicaciones de la DM 2, y características de diagnóstico y tratamiento de HAS, ninguna de las cuales mostró ser significativa en el análisis bivariado. De la población con exposición al tabaco (82 pacientes), 61 pacientes (74.4%) fueron varones y 21 pacientes (25.6%) mujeres.

Características de la nefropatía diabética y su comportamiento durante el estudio.

Se recabaron las mediciones de Creatinina sérica y del Índice de albuminuria/creatinuria al inicio del seguimiento (TFG 30 ml/min), al fin del seguimiento (TFG 15 ml/min), y todos los valores intermedios entre estas dos mediciones fueron promediados para obtener una estimación del comportamiento de estas variables a lo largo del seguimiento y poder realizar su comparación entre ambos grupos, lo cual se muestra en la Tabla 4, Figura 4 y Figura 5. El nivel de albuminuria/creatinuria presentó una marcada diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.001$) durante toda la vigilancia.

TABLA 4. Comportamiento del nivel de Creatinina sérica y del Índice albuminuria / creatinuria durante el periodo de vigilancia.

VARIABLES	Inicio de la vigilancia (TFG 30 ml/min).			Promedio durante periodo de vigilancia. (Desde TFG de 30ml/min a 15 ml/min).			Fin de la vigilancia (TFG 15 ml/min).		
	P. rápido n=65	P. lento n=162	<i>p</i> (rápido vs lento)	P. rápido n=65	P. lento n=162	<i>p</i> (rápido vs lento)	P. rápido n=65	P. lento n=162	<i>p</i> (rápido vs lento)
Creatinina (mg/dL).	1.78 DS 0.47	1.76 DS 0.42	0.805	3.11 DS 0.78	2.85 DS 0.69	0.015	4.77 DS 1.48	4.47 DS 1.85	0.247
Índice albuminuria/ creatinuria (g/g)	7.29 DS 5.69	4.16 DS 3.81	0.000	7.81 DS 4.77	4.40 DS 3.39	0.000	9.07 DS 6.16	4.96 DS 4.78	0.000

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. **P:** Progresor. **Elaboración propia.**

FIGURA 4. COMPORTAMIENTO DEL NIVEL DE CREATININA SERICA DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN

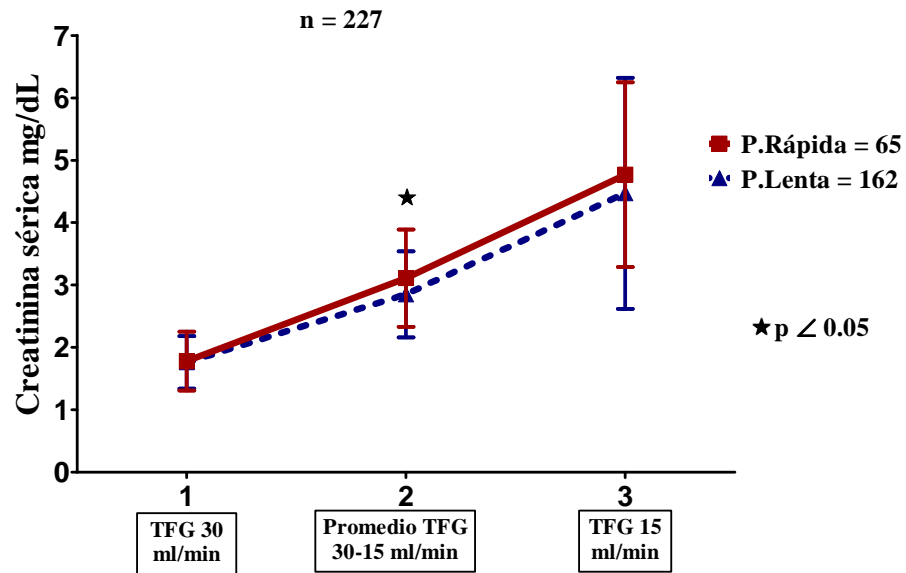
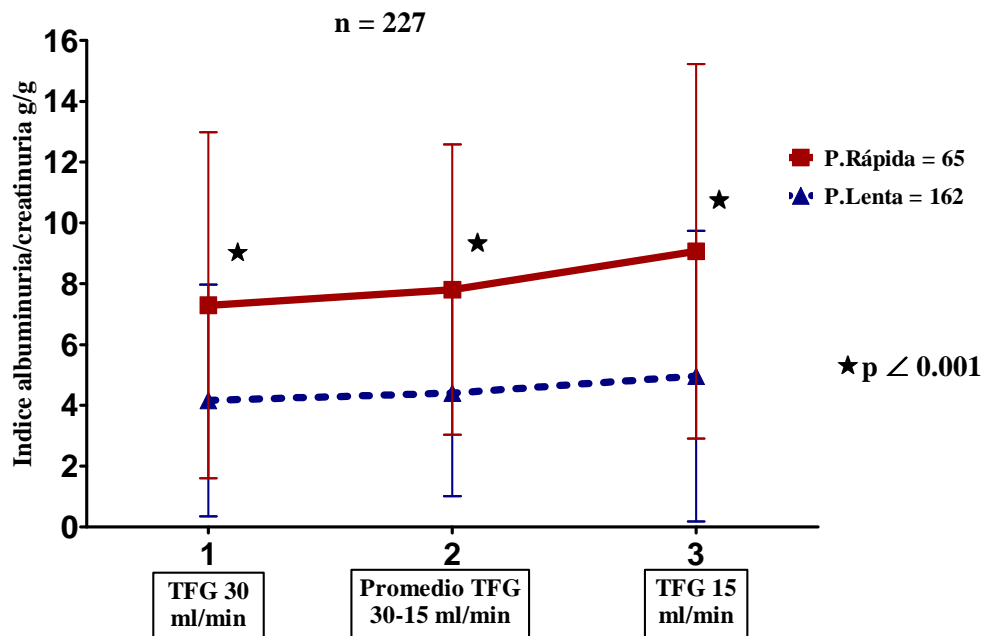


FIGURA 5. COMPORTAMIENTO DEL INDICE ALBUMINURIA/CRETINURIA DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN



En la población total, 183 pacientes (80.6%) presentaron albuminuria en rangos nefróticos, la mediana de tiempo desde su detección hasta llegar a una TFG de 15 ml/min fue de 22.00 meses. No se evidenció diferencia significativa entre ambos grupos poblacionales con respecto a la proporción de pacientes con síndrome nefrótico, pero sí con respecto a la duración del mismo ($p < 0.05$) tal como se muestra en la Tabla 5.

TABLA 5. PRESENCIA Y DURACIÓN DE SÍNDROME NEFRÓTICO EN LA POBLACIÓN TOTAL, PROGRESORES RÁPIDOS Y LENTOS.

VARIABLES	Población Total n=227	Progresores Rápidos n=65	Progresores Lentos n=162	<i>p</i> (Rápidos vs lentos)
Presencia de Síndrome nefrótico durante el seguimiento (pacientes (%)).	183 (80.6%)	55 (84.6%)	128 (79%)	0.436
Duración del Síndrome nefrótico (meses).	22.00 (6.00-33.00)*	16.00 (9.00-26.00) *	24.50 (4.75-36.25) *	0.035

*: Percentil 25 – percentil 75. Elaboración propia.

Características de los factores de riesgo asociados a la progresión de nefropatía diabética y su comportamiento durante el tiempo de estudio.

Se recabaron datos desde el inicio de la vigilancia (TFG de 30 ml/min) y posteriormente de forma semestral hasta llegar a una TFG de 15 ml/min, de las mediciones semestrales se obtuvo un promedio para reflejar el comportamiento de la variable a lo largo del periodo de estudio.

Presión Arterial: Se recabó los valores de Tensión Arterial Sistólica (TAS), Tensión Arterial Diastólica (TAD), Tensión Arterial Media (TAM), control adecuado de la Tensión Arterial (TA), de acuerdo a las guías de la American Diabetes Association (ADA 2009), número de antihipertensivos, uso de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), uso de Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y uso de doble

bloqueo, los resultados de la frecuencia y comparación entre ambos grupos poblacionales se muestran en la tabla 6, no se encontraron diferencias significativas en el análisis bivariado.

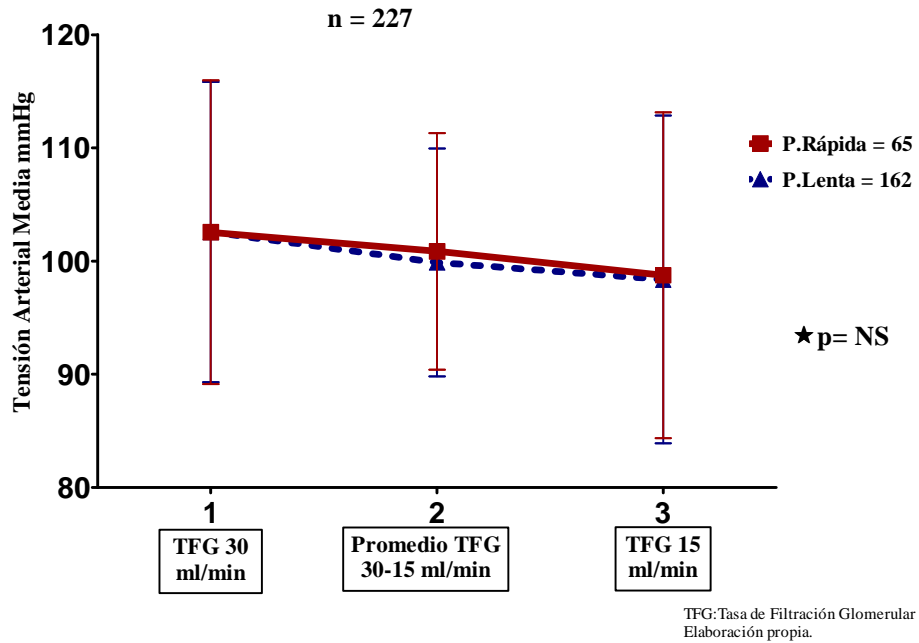
TABLA 6. Características de las variables asociadas al control de la Tensión Arterial y su comportamiento durante el tiempo de estudio.

VARIABLES	Inicio de la vigilancia (TFG 30 ml/min).			Promedio durante periodo de vigilancia. (Desde TFG de 30ml/min a 15 ml/min).		
	Progresor Rápido n=65	Progresor Lento n=162	<i>p</i> (Rápido vs lento)	Progresor Rápido n=65	Progresor Lento n=162	<i>p</i> (Rápido vs lento)
Tensión Arterial Sistólica (mmHg).	142.80 DS 22.35	143.97 DS 23.31	0.730	140.77 DS 17.37	141.09 DS 16.97	0.898
Tensión Arterial Diastólica (mmHg).	82.42 DS 11.70	81.88 DS 10.90	0.742	80.92 DS 8.55	79.35 DS 8.14	0.195
Tensión Arterial Media (mmHg).	102.55 DS 13.43	102.57 DS13.26	0.992	100.86 DS 10.46	99.88 DS 10.06	0.513
Control Adecuado de Tensión Arterial (SI).	24 (36.9%)	57 (35.2%)	0.925	27 (41.5%)	77 (47.5%)	0.502
Número de antihipertensivos.	2.26 DS 1.08	2.04 DS 1.00	0.137	2.47 DS 0.97	2.33 DS 0.89	0.298
Uso de IECA.	55 (84.6%)	118 (72.8%)	0.087	59 (90.8%)	146 (90.1%)	1.000
Uso de ARA II.	15 (23.1%)	26 (16%)	0.292	26 (40%)	54 (33.3%)	0.426
Uso de Doble Bloqueo.	10 (15.4%)	14 (8.6%)	0.210	17 (26.2%)	32 (19.8%)	0.378

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. **IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. **ARA II:** Antagonista del receptor de angiotensina II. Elaboración propia.

La Figura 6 muestra el comportamiento de la TAM en ambos grupos poblacionales.

FIGURA 6. COMPORTAMIENTO DE LA TENSIÓN ARTERIAL MEDIA (TAM) DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN



Control Glicémico: En las Figura 7 y 8 se muestra la evolución del nivel de glicemia y de hemoglobina glucosilada (HbA1c) durante el estudio. No se encontraron diferencias significativas en el análisis bivariado.

FIGURA 7. COMPORTAMIENTO DE LA GLICEMIA DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN

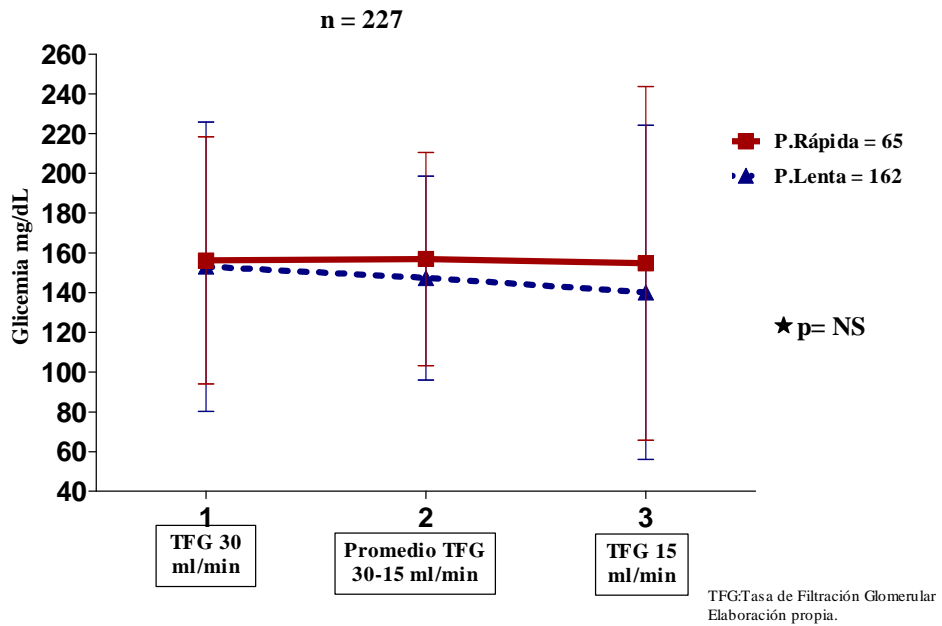
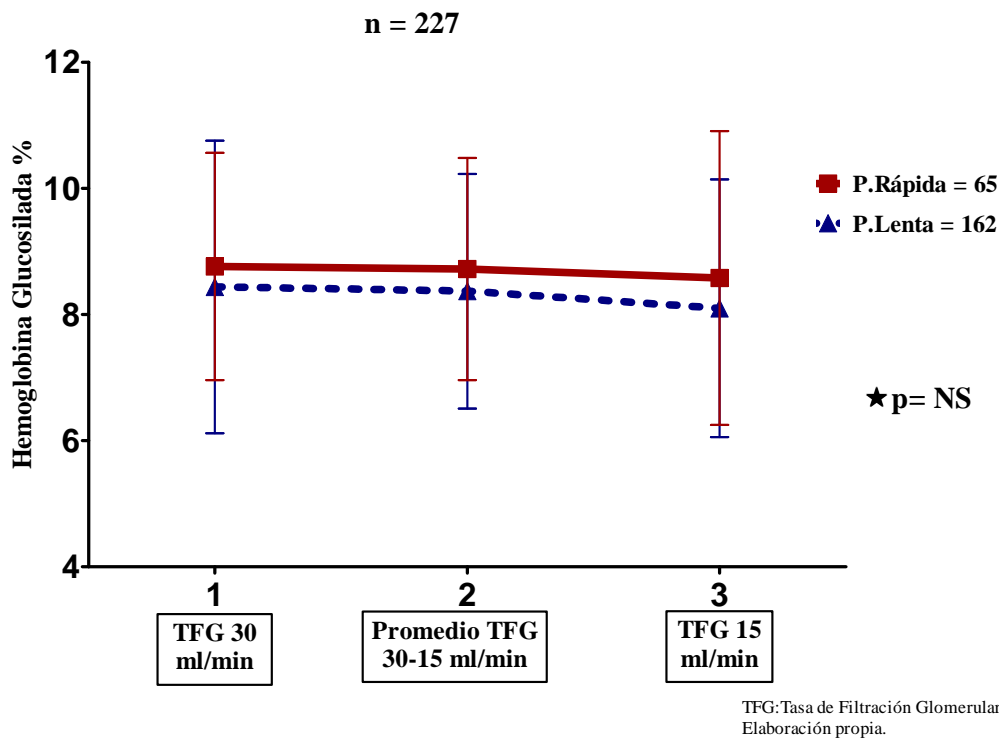


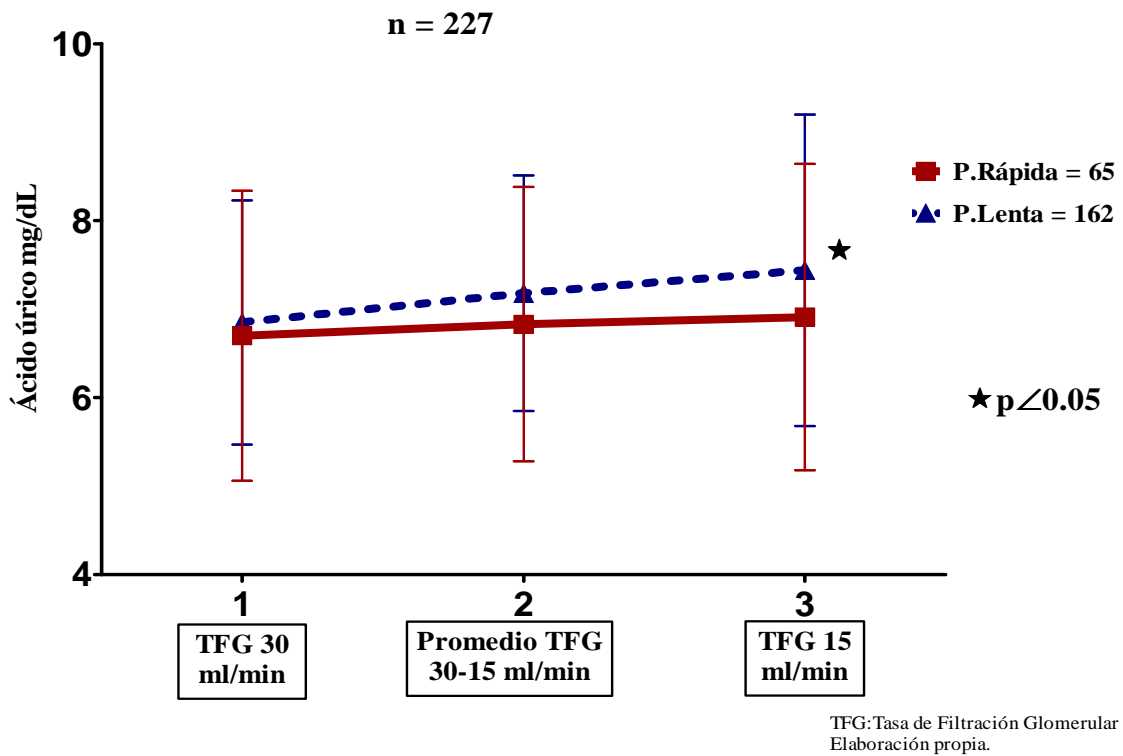
FIGURA 8. COMPORTAMIENTO DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c) DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN



Al inicio de la vigilancia se encontró un control adecuado de la glicemia (de acuerdo a las Guías ADA 2009) en el 21.5% de los progresores rápidos y en el 28.4% en los progresores lentos ($p=0.372$); en promedio durante el seguimiento se encontró con control glicémico adecuado al 13.8% de los progresores rápidos y al 25.3% de los progresores lentos ($p=0.088$). No se encontró diferencia significativa. Datos mostrados en Tabla 7.

Hiperuricemia: Se encontró con hiperuricemia al 18.5% de los progresores rápidos y al 28.4% de los progresores lentos al llegar a una TFG de 30 ml/min ($p=0.167$); pero sólo utilizaban alopurinol el 3.1% y el 9.3% en los progresores rápidos y lentos respectivamente ($p=0.162$). Tabla 7. La figura 9 muestra el comportamiento del nivel de ácido úrico durante el estudio.

FIGURA 9. COMPORTAMIENTO DEL NIVEL DE ÁCIDO ÚRICO DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN



Uso de Aspirina: En el grupo de progresores rápidos utilizaban aspirina el 55.4% al inicio del seguimiento vs el 53.7% en los progresores lentos ($p=0.934$). Durante el seguimiento el 58.5% utilizó aspirina vs el 68.5% en los progresores lentos. Tabla 8.

TABLA 7. Características de variables asociadas al control glicémico, hiperuricemia y uso de aspirina durante el tiempo de estudio.

VARIABLES	Inicio de la vigilancia (TFG 30 ml/min).			Promedio durante periodo de vigilancia. (Desde TFG de 30ml/min a 15 ml/min).		
	Progresor Rápido n=65	Progresor Lento n=162	<i>p</i> (Rápido vs lento)	Progresor Rápido n=65	Progresor Lento n=162	<i>p</i> (Rápido vs lento)
Glicemia (mg/dL).	156.20 DS 62.22	153.07 DS 72.75	0.761	156.92 DS 53.61	147.33 DS 51.32	0.210
Hemoglobina glucosilada (%).	8.76 DS 1.8	8.44 DS 2.32	0.316	8.72 DS 1.76	8.37 DS 1.86	0.199
Adecuado control glicémico.	14 (21.5%)	46 (28.4%)	0.372	9 (13.8%)	41 (25.3%)	0.088
Acido Úrico (mg/dL).	6.70 DS 1.64	6.85 DS 1.38	0.475	6.83 DS 1.55	7.18 DS 1.33	0.096
Hiperuricemia (pacientes %).	12 (18.5%)	46 (28.4%)	0.167	-	-	-
Uso de Alopurinol (pacientes %).	2 (3.1%)	15 (9.3%)	0.162	6 (9.2%)	42 (25.9%)	0.009
Uso de Aspirina (pacientes %).	36 (55.4%)	87 (53.7%)	0.934	38 (58.5%)	111 (68.5%)	0.198

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. **Elaboración propia.**

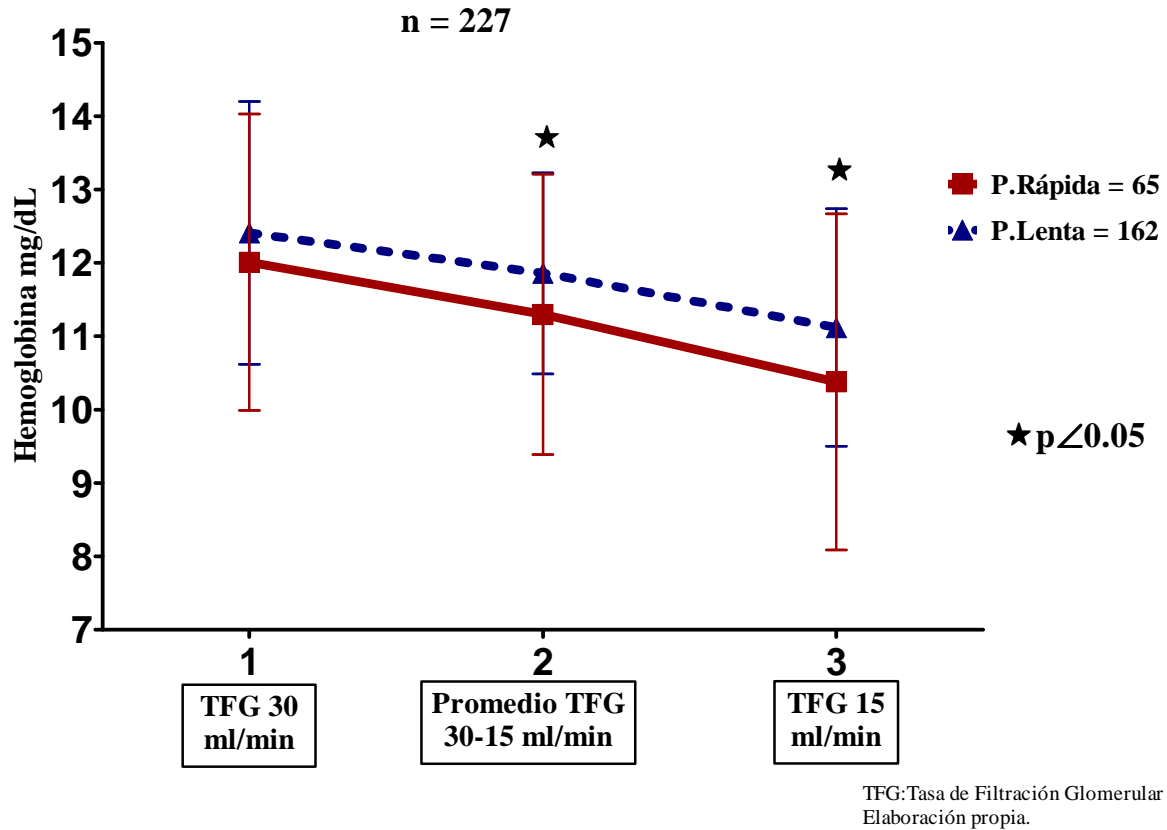
Nivel de hemoglobina: Al inicio del seguimiento se evidenció la presencia de anemia en el 75.4% de los pacientes progresores rápidos y en el 77.8% de los progresores lentos ($p=0.831$). El uso de hierro solo fue detectado en el 9.2% de los progresores rápidos vs el 10.5% de los progresores lentos, al inicio del seguimiento ($p=0.967$). Durante el periodo de vigilancia hasta un 38.5% del grupo Progresor rápido recibió hierro vs 29% de los progresores lentos ($p=0.221$). En la Tabla 7 se muestran otras características como ser uso de eritropoyetina y nivel de hemoglobina, de esta última en la Figura 10 se muestra su comportamiento durante todo el periodo de seguimiento.

TABLA 8. Características de variables asociadas al nivel de hemoglobina, presencia y tratamiento de anemia, y estado nutricional.

VARIABLES	Inicio de la vigilancia (TFG 30 ml/min).			Promedio durante periodo de vigilancia. (Desde TFG de 30ml/min a 15 ml/min).		
	Progresor Rápido n=65	Progresor Lento n=162	<i>p</i> (Rápido vs lento)	Progresor Rápido n=65	Progresor Lento n=162	<i>p</i> (Rápido vs lento)
Hemoglobina mg/dl.	12.01 DS 2.02	12.41 DS 1.79	0.150	11.30 DS 1.91	11.86 DS 1.37	0.034
Presencia de anemia (pacientes %).	49 (75.4%)	126 (77.8%)	0.831	-	-	-
Uso de Eritropoyetina (pacientes %).	0 (0%)	0 (0%)	-	7 (10.8%)	17 (10.5%)	1.000
Uso de Hierro (pacientes %).	6 (9.2%)	17 (10.5%)	0.967	25 (38.5%)	47 (29.0%)	0.221
Índice de masa corporal kg/m ² .	27.20 DS 6.00	26.85 DS 4.43	0.670	27.12 DS 5.94	26.84 DS 4.34	0.692
Albumina mg/dl	2.83 DS 0.67	3.18 DS 0.53	0.000	2.78 DS 0.60	3.17 DS 0.48	0.000

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. Elaboración propia.

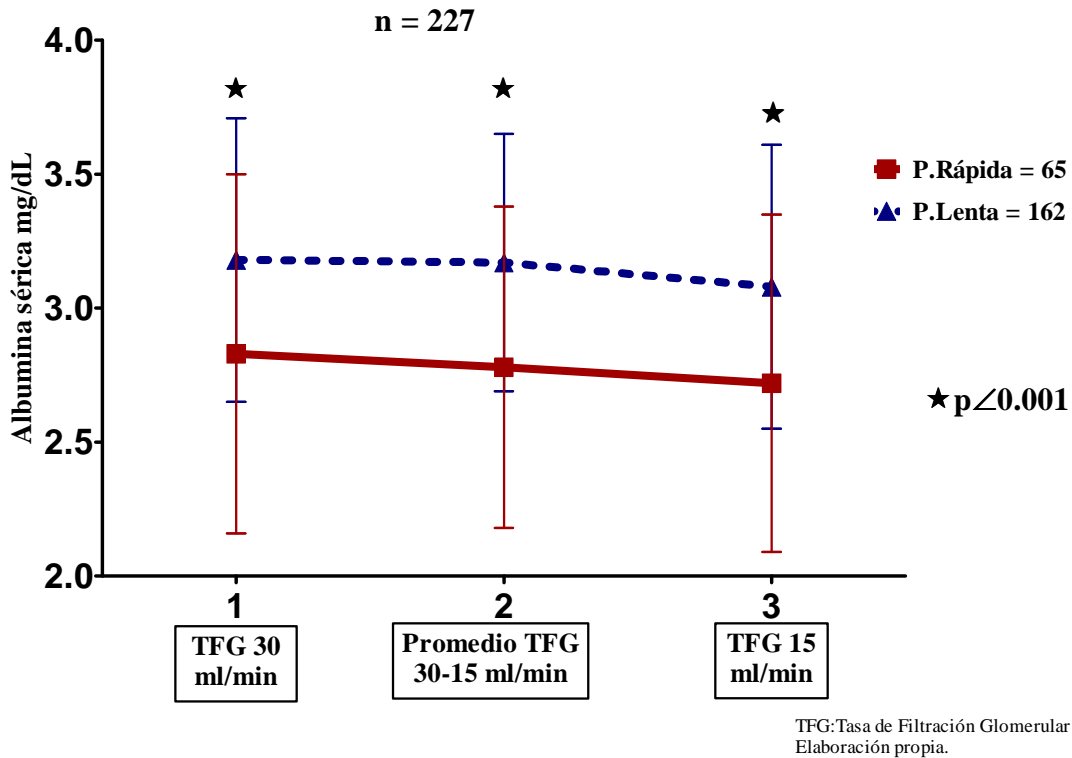
FIGURA 10. COMPORTAMIENTO DEL NIVEL DE HEMOGLOBINA DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN



Estado nutricional: Se realizaron mediciones del Índice de masa corporal en ambos grupos sin encontrar una diferencia significativa, como se muestra en la Tabla 8.

Nivel de albumina: También se midió el nivel de albúmina, la cual mostró al inicio del seguimiento un valor promedio de 2.83 mg/dl en los progresores rápidos vs 3.18 mg/dl en los progresores lentos ($p < 0.001$), de la misma forma durante el seguimiento mostró un valor de 2.78 mg/dL en progresores rápidos vs 3.17 mg/dL en progresores lentos ($p < 0.001$) y finalmente también se demostró una p significativa ($p < 0.001$) al final del seguimiento (TFG 15 ml/min) con un valor de 2.72 mg/dL vs 3.08 mg/dL en progresores rápidos y lentos respectivamente, estos hallazgos se muestran en la Tabla 8 y en la Figura 11.

FIGURA 11. COMPORTAMIENTO DEL NIVEL DE ALBUMINA SÉRICA DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN



Control de lípidos: Al inicio del estudio (TFG 30 ml/min); el nivel de colesterol total en el grupo de progresores rápidos fue de 249.86 mg/dL en comparación con el grupo de progresores lentos con 218.18 mg/dL ($p=0.04$) y el nivel de colesterol LDL en los progresores rápidos fue de 150.05 mg/dL vs 132.64 mg/dL del grupo de progresores lentos ($p=0.037$). Se realizaron las determinaciones de triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, control adecuado de lípidos (en base a los criterios de la ADA), número de hipolipemiantes, y uso de estatinas al inicio de la vigilancia y durante tiempo de estudio, las comparaciones se muestran en la Tabla 9.

TABLA 9. Características de las variables relacionadas al control de lípidos, al inicio del estudio y el promedio durante el periodo de vigilancia, con comparación entre progresores rápidos y lentos.

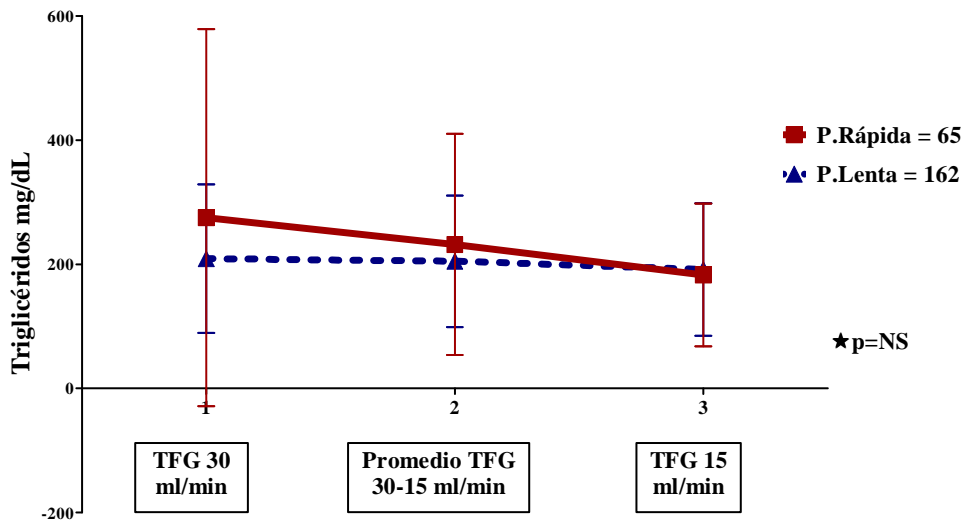
VARIABLES	Inicio de la vigilancia (TFG 30 ml/min).			Promedio durante periodo de vigilancia. (Desde TFG de 30ml/min a 15 ml/min).		
	Progresor Rápido n=65	Progresor Lento n=162	<i>p</i> (Rápido vs lento)	Progresor Rápido n=65	Progresor Lento n=162	<i>p</i> (Rápido vs lento)
Triglicéridos (mg/dL).	275.30 DS 303.80	208.86 DS 119.52	0.091	231.86 DS 178.36	204.85 DS 105.98	0.257
Colesterol total (mg/dL).	249.86 DS 87.58	218.18 DS 67.55	0.04	224.22 DS 58.57	213.03 DS 53.15	0.165
Colesterol HDL (mg/dL).	46.15 DS 15.51	45.60 DS 13.83	0.796	46.28 DS 14.25	45.44 DS 14.19	0.687
Colesterol LDL (mg/dL).	150.05 DS 63.79	132.64 DS 53.54	0.037	134.24 DS 44.07	125.96 DS 39.71	0.171
Adecuado control de lípidos (pacientes %)	8 (12.3%)	17 (10.5%)	0.873	7 (10.8%)	15 (9.3%)	0.921
Número de hipolipemiantes.	0.78 DS 0.76	0.6 DS 0.66	0.078	0.77 DS 0.73	0.68 DS 0.59	0.337
Uso de estatinas (pacientes %).	33 (50.8%)	61 (37.7%)	0.096	37 (56.9%)	96 (59.3%)	0.862

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. Elaboración propia.

En las Figuras 12, 13 y 14 se muestran el comportamiento de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL en ambos grupos poblacionales al inicio del estudio, al final del seguimiento y el promedio durante toda la vigilancia.

FIGURA 12. COMPORTAMIENTO DEL NIVEL DE TRIGLICERIDOS DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN

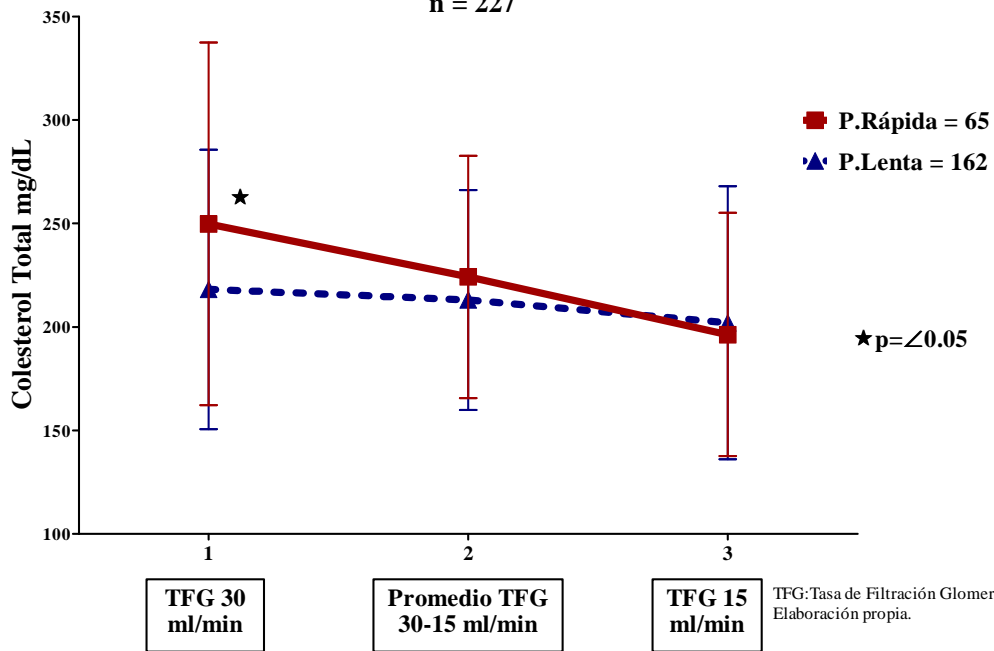
n = 227



TFG: Tasa de Filtración Glomerular
Elaboración propia.

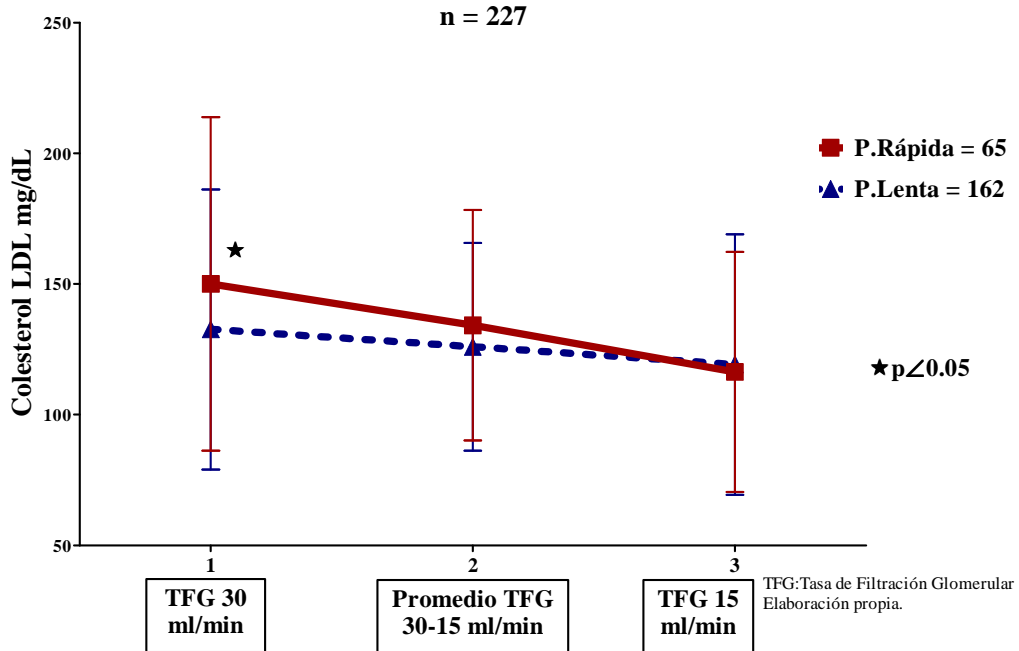
FIGURA 13. COMPORTAMIENTO DEL NIVEL DE COLESTEROL TOTAL DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN

n = 227



TFG: Tasa de Filtración Glomerular
Elaboración propia.

FIGURA 14. COMPORTAMIENTO DEL NIVEL DE COLESTEROL-LDL DESDE TFG 30 ML/MIN A TFG 15 ML/MIN



ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES DE RIESGO EN PROGRESORES RÁPIDOS.

Mediante el análisis multivariado se encontró que las variables que se correlacionan de forma independiente con el desarrollo de Insuficiencia renal crónica terminal como Progresor rápido (paso de TFG 30 ml/min a TFG 15 ml/min en ≤ 15 meses) fueron: La edad al llegar a una TFG de 30 ml/min, la presencia de Enfermedad vascular periférica durante el seguimiento, hemoglobina sérica al llegar a TFG de 30 ml/min, presencia de anemia al llegar a TFG 30 ml/min y el Índice albuminuria/creatinuria al llegar a una TFG 30 ml/min. Datos descritos en Tabla 10.

TABLA 10. ANALISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR UNA PROGRESIÓN RAPIDA A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL.

VARIABLES	HAZARD RATIO (HR)	IC 95%		<i>p</i> (Rápidos Vs lentos)
		INFERIOR	SUPERIOR	
Edad al llegar a TFG de 30 ml/min.	0.953	0.924	0.982	0.002
Presencia de Enfermedad Vasular Periférica durante el seguimiento.	2.573	1.191	5.555	0.016
Hemoglobina sérica al llegar a TFG 30 ml/min.	0.760	0.598	0.965	0.025
Presencia de anemia al llegar a TFG 30 ml/min.	0.261	0.086	0.790	0.017
Índice Albuminuria / creatinuria al llegar a TFG de 30 ml/min.	1.150	1.070	1.237	< 0.001

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. **Elaboración propia.**

SEGUIMIENTO 24 MESES PREVIOS A LLEGAR A LA TFG DE 15 ML/MIN.

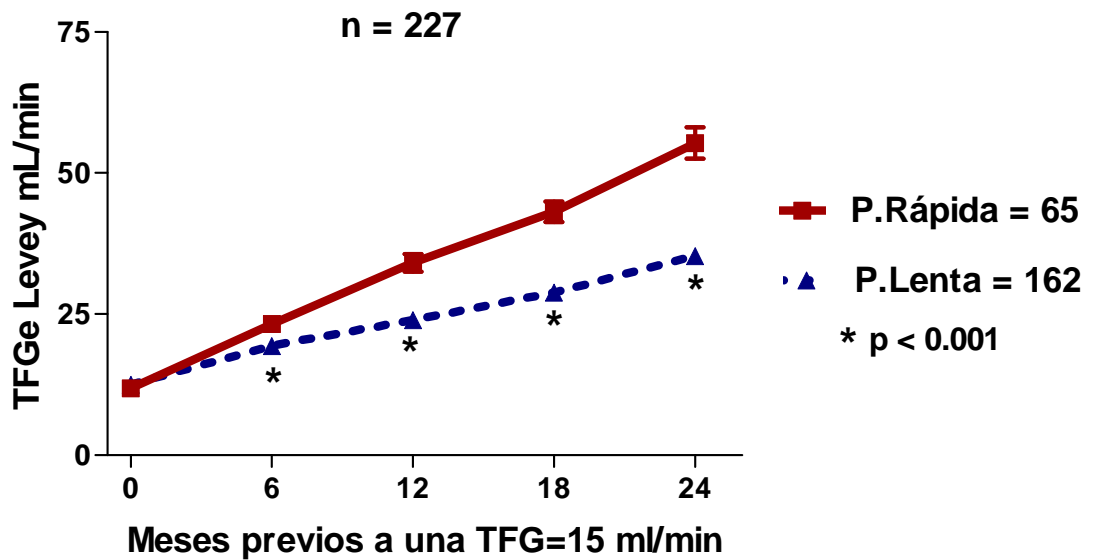
Se registraron mediciones de las siguientes variables al tiempo de llegar a una TFG 15 ml/min, 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses previos a esta fecha:

- Tasa de filtración glomerular estimada por Levey.
- Nivel de creatinina sérica.
- Índice Albuminuria / creatinuria.
- Tensión arterial media.
- Glicemia

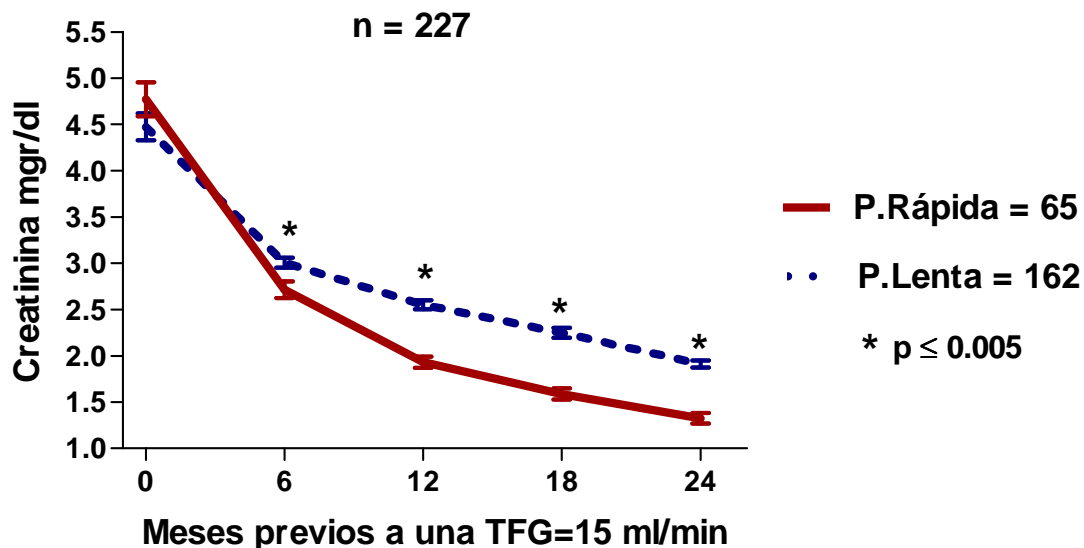
- Hemoglobina Glucosilada
- Acido úrico.
- Albumina sérica.
- Hemoglobina serica.
- Trigliceridos.
- Coleterol Total.
- Colesterol LDL.

Se realizó un análisis bivariado comparando al grupo de Progresores Rápidos Vs el grupo de progresores lentos, los resultados de significado estadístico se muestran en las figuras a continuación.

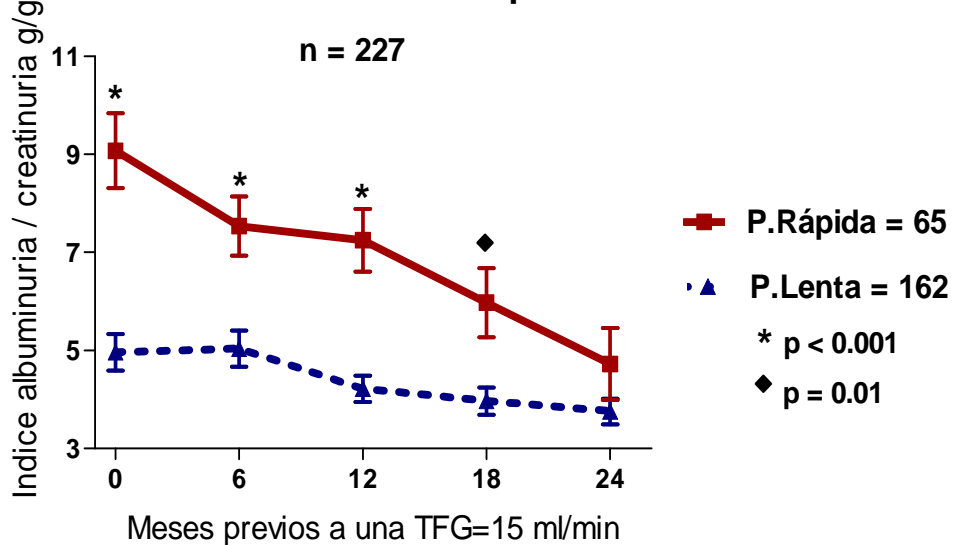
TFGe por Levey 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



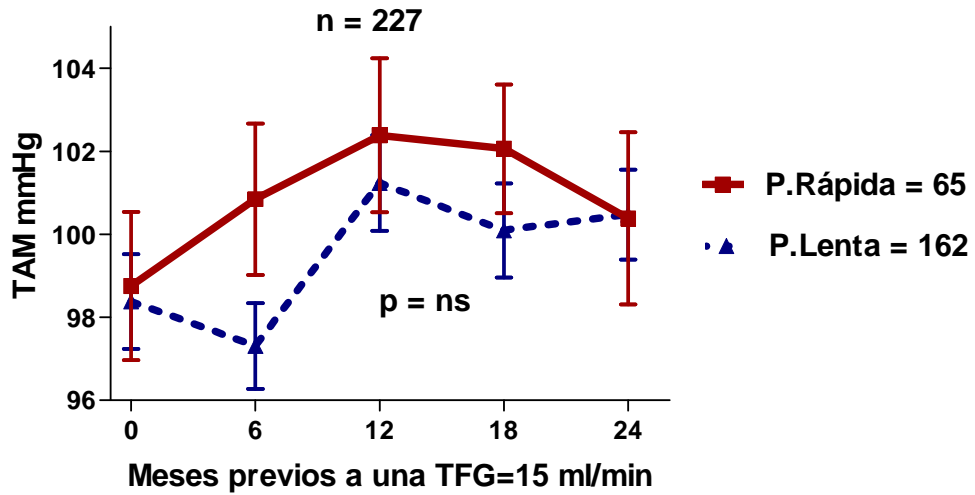
Creatinina en los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



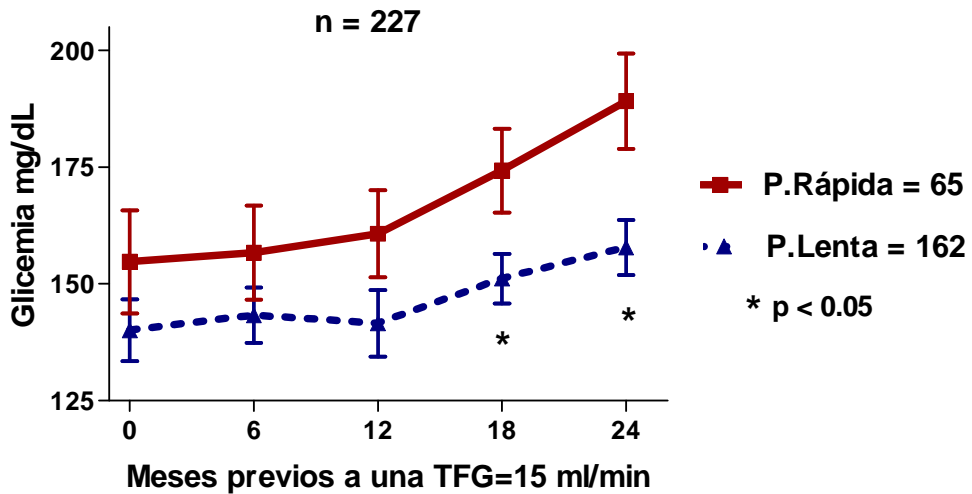
Evolución de la albuminuria en los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



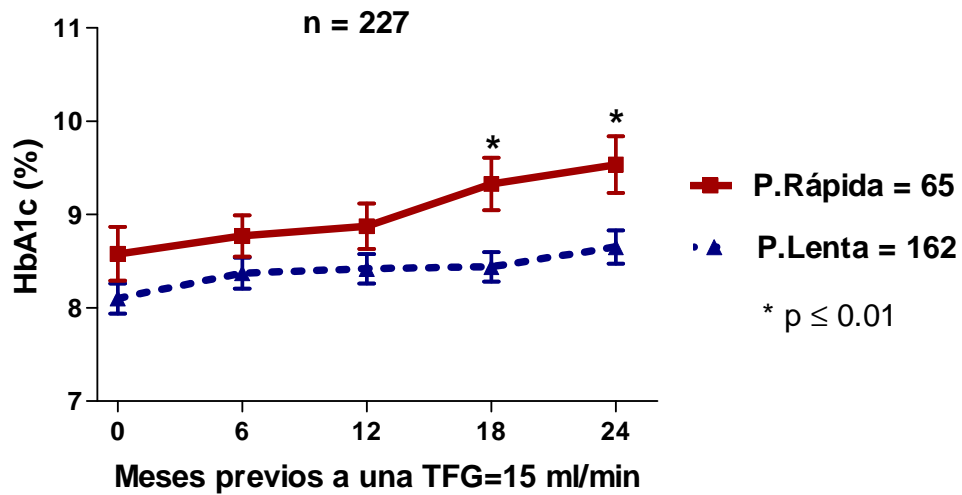
TA media en los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



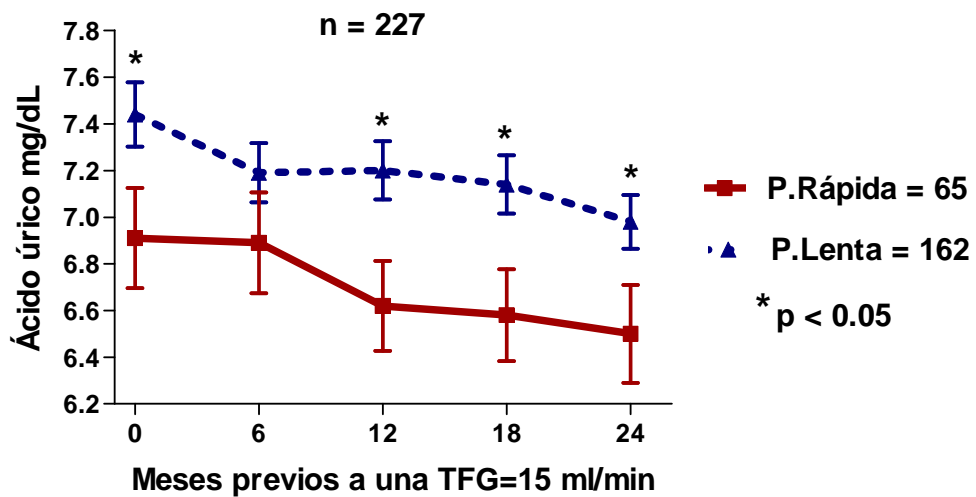
Glicemia en los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



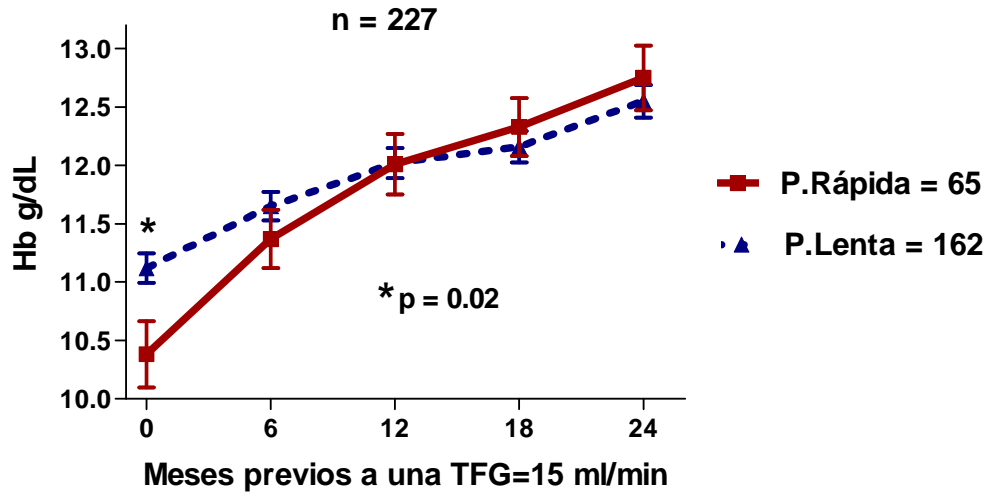
HbA1c en los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



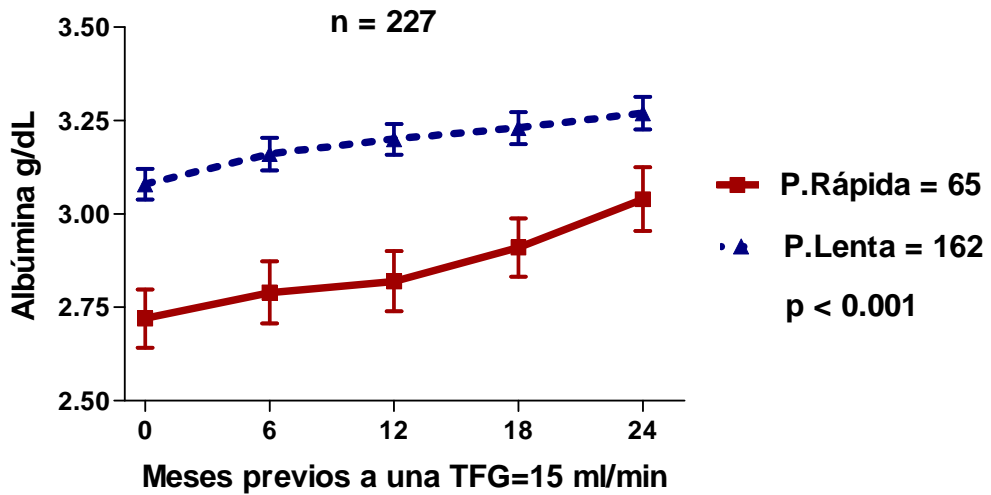
Ácido úrico en los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



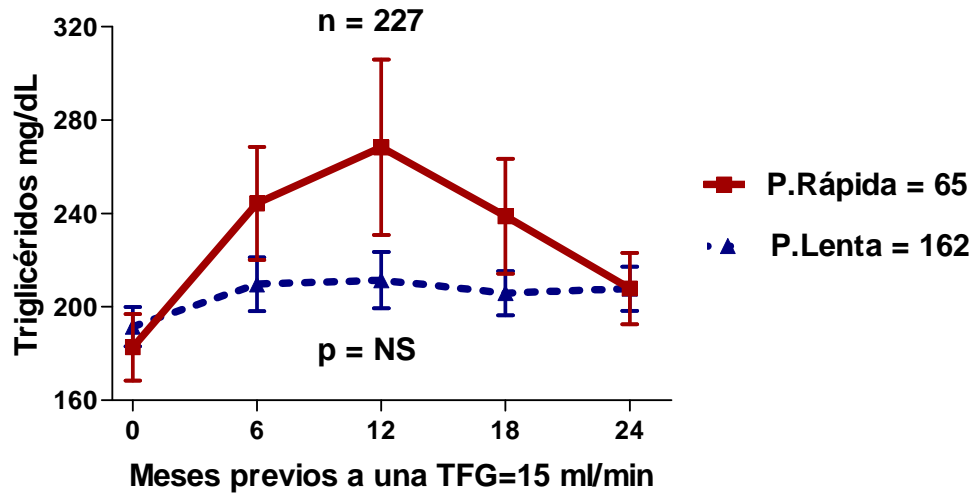
Niveles de Hb en los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



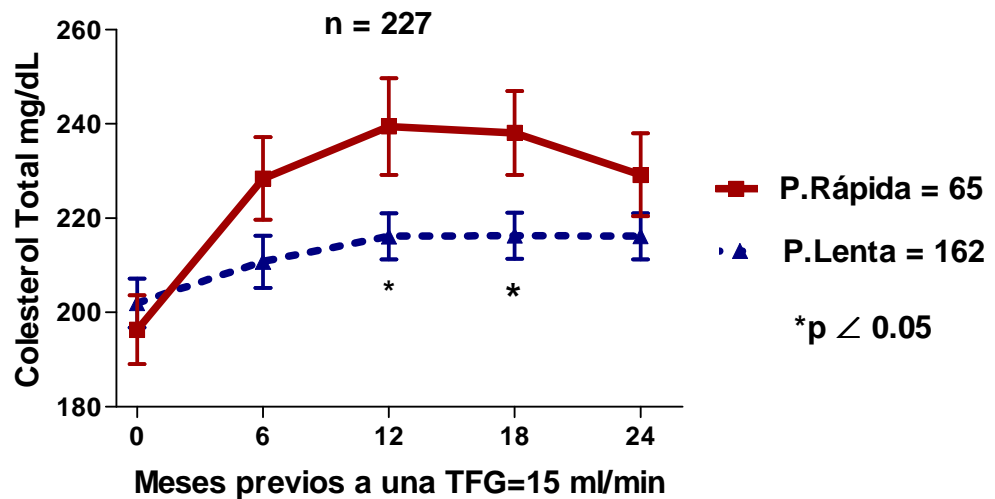
Albumina Sérica los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



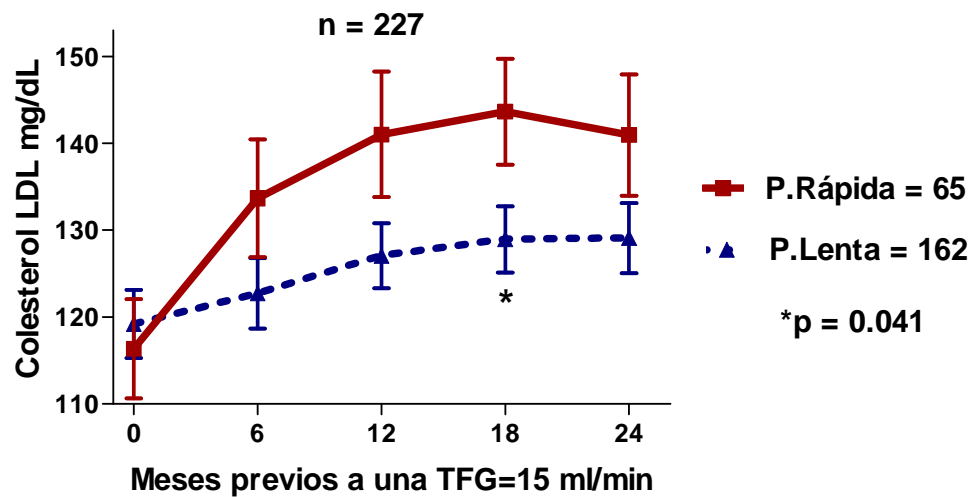
Triglicéridos en los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



Colesterol Total en los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



Colesterol LDL en los 24 meses previos a una TFG=15 ml/min



VII. DISCUSIÓN

La Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) y la Insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) son problemas de salud pública mundial. La DM 2 es la causa más frecuente de Insuficiencia renal crónica terminal en países occidentales, principalmente en países en vías de desarrollo. Así mismo, la nefropatía diabética es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos, junto con la enfermedad cardiovascular.^{1,13}

Se han realizado varios estudios que describen la historia natural de la nefropatía diabética en pacientes con DM 1, los cuales muestran una disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) de 1 – 1.2 ml/min/mes (valor medio de 12ml/min/año) sin tratamiento. En la DM 2 la tasa de progresión hacia IRCT es muy variable, por las características de la población, el tipo de comorbilidades existentes, y un diagnóstico generalmente tardío, lo cual deriva en la traspolación de datos de la población de DM 1,^{1,13,18} todo lo anterior refuerza la necesidad de conocer las características de nuestros pacientes con DM 2 que llegan a IRCT.

Se realizó el seguimiento a la población total (n=227) desde la TFG de 30 ml/min hasta llegar a TFG de 15 ml/min (Estadio 4 a estadio 5 de IRC), encontrando una mediana de tiempo de progresión de 21.30 meses (14.23 – 29.47), con una velocidad promedio de deterioro de 0.7 ml/min/mes, dato que se encuentra dentro de los valores reportados en la literatura mundial. No existieron diferencias significativas en edad y género en el universo de pacientes.

Consideramos importante analizar y comparar las características de los pacientes que presentaron un rápido deterioro de la función renal contra los pacientes que mostraron un deterioro prolongado. No se encontró literatura que determinara un punto de corte en el que se puede considerar a un paciente como de rápida o lenta evolución hacia IRCT. Sin embargo, está descrito que los pacientes con nefropatía diabética tipo 1 sin tratamiento muestran un deterioro de la TFG de 1 ml/min/mes; y en vista que el periodo de seguimiento abarcó desde

una TFG 30 ml/min a 15 ml/min, se consideró como “Progresores rápidos” a los pacientes que duraron ≤ 15 meses durante el tiempo del estudio (n=65) y como “Progresores lentos” a los que duraron >15 meses (n=162), conformando así dos grupos poblacionales. La velocidad de deterioro de la función renal en progresores rápidos fue de 1.23 ml/min/mes y en progresores lentos de 0.62 ml/min/mes.

Aunque en la literatura está descrito que el género masculino tiene una mayor tendencia a realizar nefropatía diabética,² en nuestro estudio no se demostró estadísticamente significativo entre ambos grupos poblacionales (p=0.830), por otro lado llama la atención que las edades al diagnóstico de DM, al diagnóstico de Hipertensión arterial y al alcanzar una TFG de 30 ml/min en el grupo de progresores rápidos son mayores en comparación con las registradas en el grupo de progresores lentos, todas ellas con $p < 0.001$, la Organización Mundial de Salud (OMS) realizó un estudio multinacional de enfermedad vascular en diabetes que mostró que pacientes con DM 2 diagnosticada antes de los 30 años tienen una mayor incidencia de falla renal durante un seguimiento de 9.5 años,⁵ es importante mostrar que en ambos grupos el tiempo de duración desde el diagnóstico de DM 2 hasta llegar a TFG de 30 ml/min fue similar (p=0.831).

Se determinó en la población general la presencia de antecedentes heredofamiliares para DM y para IRCT en el 80.2% y 6.6% respectivamente, sin encontrar una diferencia significativa entre los grupos de progresores rápidos vs lentos. Así mismo y pese a que está demostrado que el tabaquismo promueve mayor deterioro renal, no se mostró diferencia en ambos grupos estudiados.^{5,13}

No se encontró diferencia entre progresores rápidos vs lentos en el análisis bivariado de las características de DM (Tipo de tratamiento recibido, control adecuado, presencia de complicaciones agudas, presencia de complicaciones crónicas) ni en las características de la Tensión arterial (Diagnóstico y tratamiento).

En los estudios RENAAL y NIDDM se realizaron análisis secundarios en pacientes con DM 2 y albuminuria y se determinó que la reducción de la albuminuria predice un mejor pronóstico en la evolución de la nefropatía diabética,^{30, 33} lo cual confirma la importancia del nivel de albuminuria para desarrollar IRCT, en nuestro estudio se encontró que el grupo de progresores lentos presentó un índice albuminuria/creatinuria menor al llegar a una TFG 30ml/min, durante el seguimiento y al llegar a TFG de 15 ml/min en comparación con los progresores rápidos ($p<0.001$). En los casos donde se presentó síndrome nefrótico se encontró menor duración del mismo, en el grupo de progresores rápidos ($p<0.05$).

Ya se encuentran claramente definidos los factores de riesgos asociados a un mayor deterioro de la función renal en pacientes con nefropatía diabética. La **hipertensión** es una de las más comunes comorbilidades en la nefropatía diabética,^{5,11} es un factor de riesgo en la progresión hacia IRCT y un tratamiento antihipertensivo adecuado reduce riesgo de deterioro renal. En el estudio no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, al comparar niveles de tensión arterial, control adecuado (en base a recomendaciones de la American Diabetes Association – ADA 2009), número de antihipertensivos ni tipo de antihipertensivo; al inicio y durante el periodo de estudio.

La **hiperglucemia** es una causa fundamental de complicaciones microvasculares, incluyendo enfermedad renal. Un tratamiento intensivo de hiperglucemia previene el desarrollo de nefropatía diabética y puede detener la progresión de nefropatía diabética ya establecida. En la población general se encontró solo a un 28.4% de los pacientes con control adecuado de diabetes (según criterios de la ADA - 2009), no existieron diferencias entre los

grupos poblacionales para glicemia sérica ni hemoglobina glucosilada. Así mismo la determinación de ácido úrico, hiperuricemia, uso de alopurinol y uso de Aspirina no tuvo diferencia entre los grupos.

El grupo de progresores lentos mostró un **nivel mayor de hemoglobina** durante el seguimiento y al final del seguimiento ($p < 0.05$), esto se corrobora con la literatura que ha demostrado que la anemia es una característica común de enfermedad renal y esta asociada con un incremento en la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica.⁵

La **hipoalbuminemia** en la enfermedad renal crónica esta asociada independientemente con un incremento en la mortalidad global,^{5,13} durante toda la vigilancia realizada se encontró en el grupo de progresores rápidos un nivel de albumina menor al detectado en el grupo de progresores lentos ($p < 0.001$) con una marcada diferencia significativa al comparar ambos grupos.

La **dislipidemia** es común en la población con diabetes e insuficiencia renal crónica, ya se han determinados los límites recomendados para disminuir el riesgo cardiovascular así como el uso de estatinas ha demostrado tener un efecto renoprotector y cardioprotector,^{18,19} Esta descrito que la dislipidemia esta asociada con una disminución de la TFG, aunque no se han realizado estudios específicos en nefropatía diabética. En el presente estudio se encontró una diferencia significativa en los niveles de Colesterol total y de colesterol LDL al llegar a una TFG de 30 ml/min ($p < 0.05$).

Al realizar el **análisis multivariado** se encontró que los factores de riesgo de convertirse en un Progresor rápido y desarrollar insuficiencia renal crónico terminal en menor

tiempo son: Edad al llegar a TFG 30 ml/min (menor de 57 años) ($p=0.002$), presentar enfermedad vascular periférica durante el seguimiento ($p=0.016$), tener un nivel de hemoglobina sérica menor a 12 mg/dl al llegar a TFG 30 ml/min ($p=0.025$), tener anemia al llegar a TFG 30 ml/min ($p=0.017$) y tener un índice de albuminuria/creatinuria mayor a 7.29 g/g al llegar a una TFG de 30 ml/min ($p<0.001$). La literatura reporta como predictores de un mayor deterioro en nefropatía diabética y en insuficiencia renal crónica terminal a la edad, el nivel de hemoglobina, el desarrollar anemia, y el índice albuminuria/creatinuria,^{1, 5, 11, 13} es importante mostrar que la enfermedad vascular periférica fue significativa en nuestra población, no así en otros estudios realizados.^{17,27}

Finalmente, se realizó un análisis bivariado tomando en cuenta el momento al llegar a una TFG de 15 ml/min, a los 6 meses, 12, 18 y 24 meses previos, comparando entre ambos grupos los factores de riesgo mas importantes descritos por la literatura con la finalidad de mostrar su comportamiento a un mismo corte de tiempo. Se encontró y como era de esperarse una diferencia significativa en el nivel de Tasa de filtración glomerular en los 6, 12, 18 y 24 meses previos a llegar a una TFG de 15 ml/min ($p<0.001$). Así mismo se muestra claramente la diferencia en el índice albuminuria / creatinuria entre ambos grupos, evidenciándose siempre un mayor grado de albuminuria en el grupo de progresores rápidos ($p<0.001$) y ($p<0.01$ a los 18 meses), lo cual enfatiza el rol de la albuminuria en el deterioro de la función renal, descrito en la literatura^{5,13}. Por otro lado se comprueba la diferencia en el nivel de creatinina mostrada en ambos grupos ($p<0.005$), y se explica por el tiempo de seguimiento.

Pese a que esta ampliamente demostrada la relación de la hipertensión arterial con el deterioro renal, en ambos grupos poblacionales no se mostró diferencia, no fue el caso del nivel de glicemia que se mostró marcadamente elevado en el grupo de progresores rápidos ($p<0.05$), junto con los niveles de hemoglobina glucosilada ($p<0.01$); lo cual se correlaciona y muestra que la población en general continuó en descontrol glicémico porque debemos recordar que al inicio del seguimiento solo el 10.8% de la población cumplía con las metas de buen control glicémico.

Pese a que en el análisis multivariado el nivel de ácido úrico no fue significativo, al realizar este análisis encontramos que los progresores lentos mostraron siempre niveles mayores de ácido úrico en comparación con los progresores rápidos, esta característica que difiere de lo encontrado en la literatura.⁵

Si bien el nivel de albúmina sérica no mostró una diferencia significativa en el análisis multivariado, si podemos demostrar que el grupo de progresores rápidos 24 meses previos a llegar a una TFG de 15 ml/min siempre permanecieron con niveles menores de albúmina, siendo marcadamente significativo ($p < 0.001$). Finalmente al analizar triglicéridos séricos, colesterol total y colesterol LDL nos encontramos con escasa diferencia entre ambos grupos, debe señalarse sin embargo que el grupo de progresores rápidos siempre mostró niveles mayores de estas variables, alcanzando una $p < 0.05$ a los 18 meses tanto en colesterol total como en colesterol LDL.

Es interesante remarcar que durante los 24 meses previos a llegar a una TFG de 15 ml/min el grupo de progresores rápidos mostró niveles mayores de albuminuria/creatinuria, de tensión arterial media, franco descontrol glicémico, hipoalbuminemia y un peor control de lípidos en comparación con los progresores lentos, lo cual puede explicar el porque de su deterioro en corto tiempo.

VIII. CONCLUSIONES

- La velocidad de disminución de la tasa de filtración glomerular, en la población general, fue de 0.7 ml/min/mes. La mediana de duración desde una TFG 30 ml/min hasta una TFG 15 ml/min fué de 21.30 meses.
- Se conformaron dos grupos poblacionales: Progresores rápidos que presentaron una velocidad de deterioro de la función renal de 1.23 ml/mes y los Progresores lentos que presentaron un deterioro de 0.62 ml/mes.
- Presentar enfermedad vascular periférica, edad menor de 57 años, tener un nivel de hemoglobina menor a 12 mg/dL, tener anemia y un índice albuminuria/proteinuria mayor a 7.29 g/g al llegar a una TFG 30 ml/min son factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal crónica terminal en un tiempo corto (progresores rápidos). De la misma forma fué significativa la hipoalbuminemia en el grupo de progresores rápidos.
- Durante 24 meses previos a llegar a una TFG 15 ml/min, el grupo de progresores rápidos presentó niveles mayores del índice albuminuria/proteinuria, de la tensión arterial media, un franco descontrol glicémico, hipoalbuminemia y un peor control de lípidos en comparación con el grupo de progresores lentos.

D M 2	Insulina																	
	Metformina																	
	Sulfonilurea																	
	Otros																	
D L P	Estatinas																	
	Fibratos																	
	Otros																	
V A R I O	Tx Ac,Urico																	
	ProfilaxisCI																	
	Tx anemia																	
	Suplementos																	
	Otros																	
Compl.DM2/IR																		
Comorbilidades																		
Observaciones																		

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology. 11th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008: (30).
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften T, et al. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–1346.
3. Powers AC. Diabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Ed. McGraw-Hill Companies; 2008: (338).
4. Gómez Pérez F, Aguilar Salinas C. Diabetes Actualidades Terapéuticas. 1 Ed. Medicina y Mercadotecnia S.A. 2004.
5. National Kidney Foundation, K-DOQI. Guidelines to diagnose and manage patients with diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kid Dis* 2007; 49(2): Suppl 2.
6. Zandi-Nejad K, Brenner B. Strategies to Retard the Progression of Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2005; 89: 489–509.
7. McClellan W. Epidemiology and Risk Factors for Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2005; 89: 419-445.
8. Cueto-Manzano A. Peritoneal dialysis in Mexico. *Kid Int* 2003; 63:S90-S92.
9. Henrich LW. Principles and practice of dialysis: Diabetic dialysis patients. 3ra ed. 2004: (36).
10. Rabkin R. Diabetic Nephropathy. *Clinical Cornerstone*. Elsevier. 2003; 5: Num 2.
11. Jawa A, Kcomt J, Fonseca V. Diabetic nephropathy and retinopathy. *Med Clin N Am* 2004; 88: 1001–1036.
12. Locatelli F, Canaud B, Eckardt K, et al. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1716-1725.
13. Brenner B. Brenner and Rector's: The Kidney. 8th ed. Saunders Elsevier; 2008: Chapter 17: Epidemiology of kidney disease.

14. Eknoyan G, Levin NW. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: Number 2.
15. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey A. Testing for Chronic Kidney Disease: A Position Statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(2): 169-180.
16. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey A. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-2483.
17. Gross JL, Azevedo M, Silveiro S, Canani L. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 28:176–188, 2005.
18. Stevens L, Levey A. Measurement of Kidney Function. *Med Clin N Am* 2005; 89: 457–473.
19. Brenner B. Brenner and Rector's: The Kidney. 8th ed. Saunders Elsevier; 2008: Chapter 36: Diabetic Nephropathy.
20. Cooper Mark. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213–19.
21. Gaede P, Vedel P, Parving H, 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.
22. Barnett A. Prevention of loss of renal function over time in patients with diabetic nephropathy. *Am J Med* 2006; 119:40S-47S.
23. May M Philip. Prevention of Progression in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Spectrum*. 2006; 19: Num 1.
24. Dahlquist G, Stattin E, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1382-1386.

25. Forsblom C, Groop P, Ekstrand A, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to macroalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1932-1938.
26. Ruggenti P, Fassi A, Parvanova A, Bruno S, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *NEJM* 2004 ; 351 : 1941 – 1951.
27. Bruno G, Merletti F, Ciggeri A, et al. Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes. The Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*: 2003; 26: 2150-2155.
28. Atkins R, Briganti E, Lewis J, Hunsicker L. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 281-287.
29. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *NEJM* 1994; 330: 877 – 884.
30. Forsblom C, Groop P, Ekstrand A, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to macroalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1932-1938.
31. Earle KA, Porter KK, Ostberg J, et al. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 286-290.
32. Mann JF, Hertzl C, et al. Progression of Renal Insufficiency in Type 2 diabetes With and without microalbuminuria. Results of the Heart outcomes and prevention Evaluation (HOPE) Tandomized Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:936-942.
33. Forsblom C, Groop P, Ekstrand A, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to macroalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1932-1938.
34. Jacobsen P, Rossing K, Tarnow L, Rossing P, et al. Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney International* 1999; 56: S101-S105.
35. Pendse S, Singh Ajay. Complications of chronic kidney disease: Anemia, mineral metabolism and cardiovascular disease. *Med Clin N Am* 2005; 89: 549-561.