

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y
BIOQUÍMICAS
MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE
SERVICIOS EN LABORATORIO (1ra Versión)



NIVELES SANGUÍNEOS DE GLUCOSA, HbA1c COMO
PREDICTORES DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MASTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA
DE SERVICIOS EN LABORATORIO

POSTULANTE: Lic. Jenny Rosario Ponce Sánchez

LA PAZ – BOLIVIA
2023

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y
BIOQUÍMICAS
MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE
SERVICIOS EN LABORATORIO (1ra Versión)



NIVELES SANGUÍNEOS DE GLUCOSA, HbA1c COMO
PREDICTORES DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MASTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA
DE SERVICIOS EN LABORATORIO

POSTULANTE: Lic. Jenny Rosario Ponce Sánchez
TUTOR: MSc ELIA SOLEDAD MENDOZA OCAMPO

LA PAZ – BOLIVIA
2023



MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO
ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS
EQUIVALENTE AL 80%

Fecha: La Paz, 31 de Julio de 2023
Programa: Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio
Título del Tema: "NIVELES SANGUÍNEOS DE GLUCOSA, HbA1c COMO PREDICTORES CLÍNICOS DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"
Postulante: Lic. Jenny Rosario Ponce Sanchez
Tutor: M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo
Tribunal: M.Sc. Noelia Angela Urteaga Mamani

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none">• Valoración de la discusión de los resultados.• Rigor científico• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados.	30%	25%
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	20%
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	17%
4	Bibliografía	20%	18%
5	Claridad del documento presentado	10%	10%
TOTAL		100%	90%
Comentarios:			

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%


FIRMA REVISOR



MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO
ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS
EQUIVALENTE AL 80%

Fecha: La Paz, 20 de Julio de 2023
Programa: Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio
Título del Tema: "NIVELES SANGUÍNEOS DE GLUCOSA, HbA1c COMO PREDICTORES CLÍNICOS DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"
Postulante: Lic. Jenny Rosario Ponce Sanchez
Tutor: M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo
Tribunal: M.Sc. Zorka Mayrena Castillo Vacano

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none">• Valoración de la discusión de los resultados.• Rigor científico• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados	30%	10%
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	20%
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	18%
4	Bibliografía	20%	20%
5	Claridad del documento presentado	10%	5%
TOTAL		100%	73%

Comentarios: El Tema es muy importante por lo que deben estudiarse diferentes aspectos, sin embargo no se planteó bien el análisis de datos y resultados, tengo observaciones que deben ser subyacentes para la defensa. Se adjunta en informe adjunto las observaciones

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%

Dra. Zorka Pastillo W.
FIRMA REVISOR
M.P. C-500
"INSTITUTO SELADIS"



MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO
ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS
EQUIVALENTE AL 80%

Fecha: La Paz, 29 de Agosto de 2023
Programa: Maestría en Bioquímica Clínica y Gerencia de Servicios en Laboratorio
Título del Tema: "NIVELES SANGUÍNEOS DE GLUCOSA, HbA1c COMO PREDICTORES CLÍNICOS DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2"
Postulante: Lic. Jenny Rosario Ponce Sanchez
Tutor: M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo
Tribunal: M.Sc. Marcia Gabriela Quiroga Selaez

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none">• Valoración de la discusión de los resultados.• Rigor científico• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados	30%	25
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	20
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	19
4	Bibliografía	20%	20
5	Claridad del documento presentado	10%	10
TOTAL		100%	94
Comentarios:			

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%


FIRMA REVISOR



DEDICATORIA.

*A mis
padres Ángel Ponce y Maruja Sánchez, mis hermanas Marisol y
Angelica, que fueron la base de mi formación personal y día a día me
demostraron que con trabajo, esfuerzo y perseverancia se pueden
alcanzar los sueños y que nada es imposible.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la vida y la maravillosa familia que me dio.

A mí amado esposos Luis García y a mis hijos Benjamín, Jorge Luis y Samantha por el apoyo que me dieron pese al tiempo que muchas veces les prive de mi presencia.

A la Gerente General del prestigioso laboratorio clínico LABCLINICS S.R.L., Dra. Elma Rossel y a la Dra. Denise Ulloa, por su colaboración, ya que sin su valioso apoyo no sería posible dicha investigación

A mi asesora M.Sc. Elia Soledad Mendoza Ocampo por la enseñanza, el conocimiento y sobre todo por el impulso y la motivación para la conclusión de esta tesis.

Al personal de Laboratorio del Hospital del Niño Dr. Ovidio Aliaga son ejemplo cada uno de perseverancia, esfuerzo y profesionalismo.

Al personal de la unidad de RIA del Instituto Nacional de Medicina Nuclear por el impulso que me dieron.

A los docentes de la Universidad Mayor de San Andrés por los conocimientos impartidos.

ÍNDICE

PRELIMINARES

DEDICATORIA.....	7
AGRADECIMIENTOS	8
ÍNDICE.....	9
PRELIMINARES	9
INDICE DE GRAFICOS	11
INDICE DE TABLAS	11
GLOSARIO	12
RESUMEN	14
SUMMARY	15

TABLA DE CONTENIDO

	pag
1. INTRODUCCION	1
2. MARCO TEORICO.....	3
2.1. DEFINICIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	3
2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	4
2.2.1. Mecanismos que conducen a la disfunción de las células β	5
2.3. NEFROPATIA DIABETICA.....	12
2.3.1. Etapas de la nefropatía diabética	15
2.3.2. Papel de la hiperglucemia en la lesión diabética	17
2.4. EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	18
2.4.1. Prevalencia de Nefropatía Diabética en Bolivia	22
2.5. HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c) EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE PACIENTES DIABÉTICOS.....	25
2.6.IMPACTO DE DIFERENTES ECUACIONES DE ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR	30
3. ANTECEDENTES	32
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
5. JUSTIFICACION.....	36
6. PREGUNTA DE INVESTIGACION	38
7. OBJETIVOS	39
7.2. OBJETIVO GENERAL.....	39
7.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
8. DISEÑO METODOLOGICO	40

8.1. TIPO DE ESTUDIO	40
8.2. SITIO DE ESTUDIO.....	40
8.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.	40
8.3.1. Población.....	40
8.3.2. Tamaño de muestra	40
8.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSION.	41
8.4.1. Criterios de Inclusión.	41
8.4.2. Criterios de exclusión.....	41
8.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	41
9. ASPECTOS BIOETICOS.....	42
10. RESULTADOS	43
10.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	43
10.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	51
11. DISCUSION.....	56
12. CONCLUSIONES.	60
13. RECOMENDACIONES:.....	61
14. BIBLIOGRAFIA.	62
15. ANEXOS	79
ANEXO 1. AUTORIZACION DE REALIZACION DE LA INVESTIGACION EN EL LABORATORIO CLINICO LABCLINICS.S.R.L	79
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	80
ANEXO 3. PROCEDIMIENTOS DE LAS TÉCNICAS.....	81

INDICE DE GRAFICOS

	pag
Grafico 1. Carga de ENT. Nivel por países expresados cada 100 000 habitantes	24
Gráfico 2. Muerte por enfermedades renales. Nivel por país expresado cada 100 000 habitantes	25
Grafico 3. Distribución de las personas de acuerdo con su edad y el género.....	44
Gráfico 4. Grado de dispersión de las personas de acuerdo con su edad y el sexo.....	45
Gráfico 5. Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 en base al resultado de HbA1c, según la edad.	47
Gráfico 6. Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 e Insuficiencia renal en base al resultado de MDR / CKD-EPI.....	48
Gráfico 7. Grado de dispersión en la variable MDR / CKD-EPI según el sexo.....	50
Gráfico 8. Grado de dispersión en la variable MDR / CKD-EPI según el grupo etario... 	50
Gráfico 9. Grado de dispersión en la variable Hb A1c como predictor de Insuficiencia renal	51
Gráfico 10. Grado de dispersión en la variable Glucosa como predictor de Insuficiencia renal	52

INDICE DE TABLAS

	pag
Tabla 1. Prevalencia de la diabetes mellitus (DM) según la OMS 2015 y la IDF 2013 (Sudamérica).	20
Tabla 2. Muertes relacionadas por diabetes mellitus (DM) y costo promedio 2013 y 2014, y prevalencia nacional de DM 2014, según IDF (Sudamérica)	21
Tabla 3. HbA1c como indicador del control de la diabetes.	29
Tabla N° 4. Distribución de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 en base al resultado de HbA1c	46
Tabla N° 5. Distribución de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 en base al resultado de HbA1c, según el sexo	46
Tabla N° 6. Distribución de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 e Insuficiencia Renal en base al resultado de MDR / CKD-EPI, según el sexo	48
Tabla N° 7. Distribución de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 e Insuficiencia Renal en base al resultado de MDR / CKD-EPI, según la edad	49

GLOSARIO

ADN	Acido Desoxiribunucleico
AGE	Productos finales de glicación
AGE	Productos finales de la glicación avanzada
APO	Apolipoproteina
BIS	Berlin Initiative Study
CKD-EPI	Colaboración en Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica
CR	Remanentes de Quilomicrones
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DPP-IV	Dipeptidyl Peptidase-IV
ECV	Enfermedad Cardio Vascular
ENT	Enfermedades no transmisibles
ER	Reticulo endoplasmico
ESRD	Enfermedad renal terminal
ESRD	Enfermedad renal en etapa terminal
FFA	Liberación de ácidos grasos libres
FGe	tasa de filtración glomerular estimada
FID	Federación Internacional de Diabetes
G-3-P	Glicerol-3-Fosfato
GDM	Diabetes Mellitus Gestacional
GIP	polipéptido inhibidor gástrico
glp-1	Péptido secretado por células enteroendocrinas tipo L
Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina glucosilada A1c
HDL	Lipoproteina de alta densidad
IAAP	polipéptidos amiloides de los islotes
IC	Interleucina
IDL	Lipoproteinas de densidad intermedia
IR	Insuficiencia Renal
IR-Adipose	Resistencia a la Insulina en Tejido Adiposo
IRC	Insuficiencia Renal Cronica
KDOQI	Organización Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDL	Lipoproteina de baja densidad
LPL	Lipoproteina Lipasa

MDRD	Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal
MEC	Matriz extracelular
NADH	Forma reducida de la Nicotinamida Adenina Dinucleótida
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfat
ND	Nefropatia Diabetica
NF-KB	Factor nuclear kappa B
NGSP	Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina
NOX	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa
PKC	Proteína quinasa C
RI	Resistencia a la insulina
ROS	especies reactivas de oxígeno
SACA	Sud America y Centro America
sdLDL	Lipoproteína de baja densidad pequeña y densa
SERCA	Ca ²⁺ -ATPasa del Retículo Endoplásmico/Sarco
SI	Sistema Internacional
S-MDRD	Modificación Simplificada de la Dieta en la Enfermedad Renal
TFG	Tasa de Filtracion Glomerular
TG	Triglicéridos
TGA	Triacilglicerol
TNF	Factor de necrosis tumoral
TRL	Lipoproteinas Ricas en Triglicéridos
TTOG	test de tolerancia oral a la glucosa
UPR	Respuesta apoptótica de la proteína desplegada
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

NIVELES SANGUÍNEOS DE GLUCOSA, HbA1c COMO PREDICTORES CLÍNICOS DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2(DM2) es una enfermedad crónica que afecta la capacidad del cuerpo para regular los niveles de azúcar en sangre, y los problemas renales son una complicación grave y común asociada con esta enfermedad. El objetivo de la investigación fue: Evaluar los niveles sanguíneos de HbA1c y la glucemia como predictores clínicos de riesgo de insuficiencia renal (IR) en pacientes con DM2. Esta predicción se realizó mediante el cálculo de la tasa de filtración glomerular, en los ambientes del laboratorio clínico LABCLINICS, bajo el aval y autorización de la gerente general. Se realizaron las pruebas de glucemia y la creatinina sérica en el equipo automatizado Abbott ARCHITECT c 4000 y la determinación de HbA1c en el analizador DCA Vantage, se realizó su control de calidad externo e interno pertinente. Se realizó un análisis de las variables de glucemia versus MDR/CKD-EPI y HbA1c versus MDR/CKD-EPI, para poder identificar que pruebas se incrementan al momento de una nefropatía diabética. En la variable de MDR/CKD-EPI que es utilizada para el diagnóstico de IR y que de acuerdo con el valor obtenido se realiza la clasificación del nivel de gravedad de la IR, considerando: >90 normal; 60- 89 leve; 30- 59 moderada; 15-20 grave; <15 fallo ml/min/1,73 m². Los resultados mostraron que el 19% de las 236 personas presentan un nivel normal, en el nivel leve se encuentra el 48.3%, el nivel de moderada incluye al 31% y entre el grave y fallo se encuentra el 1.2% del total. En conclusión, si bien los niveles sanguíneos de HbA1c y la glucemia no son predictores clínicos de riesgo de IR (Utilizando el cálculo de tasa de filtración glomerular), sí existe una asociación que podría llevar a disminución de la tasa de filtración glomerular que desencadenará una IR.

Palabras claves: Diabetes Mellitus Tipo 2, HbA1c, tasa de filtración glomerular, glucemia.

BLOOD GLUCOSE LEVELS, HbA1c AS CLINICAL PREDICTORS OF RISK OF KIDNEY FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

SUMMARY

Diabetes Mellitus type 2 (DM2) is a chronic disease that affects the body's ability to regulate blood sugar levels, and kidney problems are a serious and common complication associated with this condition. The research aimed to evaluate the blood levels of HbA1c and blood glucose as clinical predictors of the risk of renal insufficiency (RI) in patients with DM2. This prediction was made by calculating the glomerular filtration rate, in the clinical laboratory settings of LABCLINICS, under the endorsement and authorization of the general manager. Blood glucose and serum creatinine tests were performed on the Abbott ARCHITECT c 4000 automated analyzer, and HbA1c determination was carried out on the DCA Vantage analyzer, with relevant external and internal quality control. An analysis of the variables of blood glucose versus MDR/CKD-EPI and HbA1c versus MDR/CKD-EPI was conducted to identify which tests increase in the presence of diabetic nephropathy. The MDR/CKD-EPI variable, used for RI diagnosis, classifies the severity level of RI based on the obtained value as follows: >90 normal; 60- 89 mild; 30- 59 moderate; 15-20 severe; <15 failure ml/min/1.73 m². The results showed that 19% of the 236 individuals had a normal level, 48.3% were in the mild category, 31% were in the moderate category, and 1.2% were in the severe and failure categories. In conclusion, while blood levels of HbA1c and blood glucose are not clinical predictors of RI (using glomerular filtration rate calculation), there is an association that could lead to a decrease in the glomerular filtration rate, resulting in RI.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, HbA1c, glomerular filtration rate, blood glucose.

1. INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica de gran relevancia en la atención médica actual debido a su creciente incidencia y sus consecuencias sistémicas, entre las cuales se destaca la insuficiencia renal como una complicación de alto riesgo. Su prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas, y se ha convertido en una carga sustancial para los sistemas de atención médica y la calidad de vida de las personas afectadas.

Se señala que hay globalmente de 340 a 536 millones de personas con DM, según las estadísticas de la Federación Internacional de Diabetes (FID) y que alrededor del 2040, se espera que estas cifras se incrementen de 521 a 821 millones respectivamente. Por tanto, según estimados, la prevalencia mundial de la DM, que fue de 2,8 % en el año 2000, aumentará a 10,4 % en el 2040. (Sanchez, Sanchez. 2022)

La DM2 es un grupo heterogéneo complejo de condiciones metabólicas caracterizadas por niveles elevados de glucosa en sangre debido a la alteración de la acción de la insulina y/o la secreción de insulina (Das & Elbein 2006). Fisiológicamente, las células β pancreáticas sintetizan constantemente insulina, independientemente de los niveles de glucosa en sangre. La insulina se almacena dentro de las vacuolas y se libera una vez provocada por una elevación del nivel de glucosa en sangre.

La insuficiencia renal crónica (IRC) es una afección progresiva que puede afectar gravemente la calidad de vida de los pacientes, y su detección temprana y manejo adecuado son esenciales para prevenir la progresión hacia etapas más avanzadas de la enfermedad renal. La DM2 es la principal causa de enfermedad renal terminal (ESRD) con alta prevalencia. (Wild S et al., 2000). Casi la mitad de los pacientes diabéticos desarrollan enfermedad renal crónica (ERC) con el tiempo. (Koro CE et al. 2009) Los pacientes con ERC relacionada con DM2 que reciben terapia de reemplazo renal temprana tienen peores resultados que en la ESRD relacionada con otras causas.

La relación entre la DM2 y la ERC es compleja y multifacética. La DM2, caracterizada por la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta pancreáticas, contribuye al desarrollo de la ERC a través de diversos mecanismos patofisiológicos. Entre estos mecanismos, se destaca la hiperglucemia crónica como uno de los principales factores de riesgo en la progresión de la enfermedad renal. La hiperglucemia sostenida daña los vasos sanguíneos y los pequeños filtros de los riñones (los glomérulos), lo que con el tiempo puede llevar a una disminución de la función renal.

Esta investigación se centra en la evaluación de dos parámetros clínicos cruciales: los niveles sanguíneos de glucosa y la hemoglobina glucosilada (HbA1c), como posibles predictores del riesgo de insuficiencia renal en individuos diagnosticados con DM2. Estos marcadores, que tradicionalmente se han utilizado para monitorizar el control glucémico en pacientes con diabetes, han surgido como posibles indicadores de la salud renal y su capacidad para predecir el desarrollo de insuficiencia renal.

Cuando no se alcanza el objetivo estándar de HbA1c (%) ($A1c < 7$), la función renal siempre disminuirá, incluso con una variabilidad glucémica mínima. Estudios previos (Chia L et al ., 2020), respaldan que un mejor control de HbA1c está asociado con disminuciones más pequeñas de Estimación de la tasa de filtración glomerular. La comprensión de la importancia de los niveles sanguíneos de glucosa y HbA1c como predictores clínicos de insuficiencia renal puede tener un impacto significativo en la práctica clínica y en la mejora de la atención a pacientes con DM2. Además, podría contribuir a la implementación de estrategias preventivas y de manejo más efectivas, con el objetivo de reducir la carga de enfermedad renal en esta población.

2. MARCO TEORICO

2.1. DEFINICIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es probablemente una de las enfermedades más antiguas conocidas por el hombre. Se informó por primera vez en un manuscrito egipcio hace unos 3000 años. (Ahmed AM, 2002) En 1936, se hizo claramente la distinción entre DM tipo 1 y tipo 2. La DM tipo 2 se describió por primera vez como un componente del síndrome metabólico en 1988. (Patlak M, 2002) La DM2 (anteriormente conocida como DM no insulino dependiente) es la forma más común de DM caracterizada por hiperglucemia, resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina. (Maitra A, et al .2002) La DM tipo 2 resulta de la interacción entre factores de riesgo genéticos, ambientales y conductuales. (Chen L, et al., 2011)

Las personas que viven con DM2 son más vulnerables a diversas formas de complicaciones a corto y largo plazo, que a menudo conducen a su muerte prematura. Esta tendencia de mayor morbilidad y mortalidad se observa en pacientes con DM2 debido a la frecuencia de este tipo de DM, su inicio insidioso y reconocimiento tardío, especialmente en países en desarrollo de escasos recursos. (Azevedo M, et al. 2008)

Más del 90 % de los casos de diabetes mellitus son DM2, una afección caracterizada por una secreción deficiente de insulina por parte de las células β de los islotes pancreáticos, resistencia a la insulina (RI) y una respuesta secretora de insulina compensatoria inadecuada (Stumvoll, M, et al. 2005). La progresión de la enfermedad hace que la secreción de insulina sea incapaz de mantener la homeostasis de la glucosa, lo que produce hiperglucemia. Los pacientes con DM2 se caracterizan mayoritariamente por ser obesos o tener un mayor porcentaje de grasa corporal, distribuida predominantemente en la región abdominal. En esta condición, el tejido adiposo promueve la RI a través de varios mecanismos inflamatorios, incluido el aumento de la liberación de ácidos grasos libres (FFA) y la desregulación de las adipocinas. Los principales impulsores de la epidemia de DM2 son el aumento

mundial de la obesidad, los estilos de vida sedentarios, las dietas hipercalóricas y el envejecimiento de la población, que han cuadruplicado la incidencia y la prevalencia de la DM2 (Chatterjee, S., et al. 2017).

Los órganos involucrados en el desarrollo de la DM2 incluyen el páncreas (células β y células α), el hígado, el músculo esquelético, los riñones, el cerebro, el intestino delgado y el tejido adiposo (DeFronzo, RA, 2009). Los datos en evolución sugieren un papel para la desregulación de las adipocinas, la inflamación y las anomalías en la microbiota intestinal, la desregulación inmunitaria y la inflamación han surgido como factores fisiopatológicos importantes (Schwartz, SS, et al. 2016).

2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM tipo 2 se caracteriza por la insensibilidad a la insulina como resultado de la resistencia a la insulina, la disminución de la producción de insulina y la eventual falla de las células beta del páncreas. (Khan CR, 1994) Esto conduce a una disminución en el transporte de glucosa al hígado, las células musculares y las células grasas. Hay un aumento en la descomposición de la grasa con hiperglucemia. Recientemente se ha reconocido la implicación del deterioro de la función de las células alfa en la fisiopatología de la DM tipo 2. (Fujioka K, 2007)

Como resultado de esta disfunción, los niveles de glucagón y glucosa hepática que aumentan durante el ayuno no se suprimen con una comida. Dados los niveles inadecuados de insulina y el aumento de la resistencia a la insulina, se produce hiperglucemia. Las incretinas son importantes mediadores intestinales de la liberación de insulina y, en el caso del GLP-1 (Péptido secretado por células enteroendocrinas tipo L), de la supresión del glucagón. Aunque la actividad del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) está alterada en personas con DM2, los efectos insulínotropicos del péptido secretado por células enteroendocrinas tipo L (GLP-1) se conservan y, por lo tanto, GLP-1 representa una opción terapéutica potencialmente beneficiosa. (Fujioka K, 2007) Se han desarrollado dos enfoques terapéuticos para este problema: análogos de GLP-1 con vidas medias aumentadas e inhibidores de DPP-IV, que previenen la

descomposición del GLP-1 endógeno así como del GIP. (Fujioka K, 2007) Ambas clases de agentes se han mostrado prometedores, con potencial no solo para normalizar los niveles de glucosa en ayunas y posprandiales, sino también para mejorar el funcionamiento y la masa de las células beta. Se están realizando estudios sobre el papel de la disfunción mitocondrial en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la etiología de la DM2. (García-Roves PM, 2011).

También es muy importante el tejido adiposo, como hipótesis del órgano endocrino, (secreción de diversas adipocitocinas, es decir, leptina, factor de necrosis tumoral (TNFalfa), resistina y adiponectina implicadas en la resistencia a la insulina y posiblemente en la disfunción de las células beta). (Fujioka K, 2007)

La mayoría de las personas que padecen DM2 son obesas, con adiposidad visceral central. Por lo tanto, el tejido adiposo juega un papel crucial en la patogenia de la DM2. Aunque la teoría predominante utilizada para explicar este vínculo es la hipótesis portal/visceral que otorga un papel clave en las concentraciones elevadas de ácidos grasos no esterificados, dos nuevas teorías emergentes son el síndrome de almacenamiento de grasa ectópica (depósito de triglicéridos en células musculares, hepáticas y pancreáticas). Estas dos hipótesis constituyen el marco para el estudio de la interacción entre la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta en la DM tipo 2, así como entre nuestro entorno obesogénico y el riesgo de DM en la próxima década. (Fujioka K, 2007).

2.2.1. Mecanismos que conducen a la disfunción de las células β

La disfunción de las células β se ha asociado tradicionalmente con la muerte de las células β (Christensen, AA, et al. 2019). Sin embargo, evidencia reciente sugiere que la disfunción de las células β en la DM2 podría deberse a una red más compleja de interacciones entre el medio ambiente y diferentes vías moleculares implicadas en la biología celular (Halban, Pensilvania, et al. 2014). En un estado nutricional excesivo, similar al que se presenta en la obesidad, suele presentarse hiperglucemia e hiperlipidemia, favoreciendo la RI y la inflamación crónica. En estas circunstancias,

las células β , debido a las diferencias en su susceptibilidad genética, están sujetas a presiones tóxicas que incluyen inflamación, estrés inflamatorio, (ER), estrés metabólico/oxidativo, estrés amiloide, con el potencial de conducir en última instancia a una pérdida de la integridad de los islotes. (Christensen, AA, et al. 2019).

Un exceso de FFA y la hiperglucemia conducen a la disfunción de las células β al inducir el estrés del ER a través de la activación de las vías de respuesta apoptótica de la proteína desplegada (UPR) (Yamamoto, WR, et al. 2019).

De hecho, la lipotoxicidad, la glucotoxicidad y la glucolipotoxicidad que se producen en la obesidad inducen estrés metabólico y oxidativo que conduce al daño de las células β (Halban, Pensilvania, et al. 2014). El estrés derivado de altos niveles de FFA saturados puede activar la vía UPR por varios mecanismos, incluida la inhibición de la Ca^{2+} ATPasa del retículo endoplásmico/sarco (SERCA) responsable del ER Ca^{2+} movilización; activación de los receptores IP_3 o deterioro directo de la homeostasis del ER. Además, los niveles altos sostenidos de glucosa aumentan la biosíntesis de proinsulina y los polipéptidos amiloides de los islotes (IAAP) en las células β , lo que conduce a la acumulación de insulina mal plegada e IAAP y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) mediadas por el plegamiento de proteínas oxidativas (Yamamoto, WR, et al. 2019). Estos efectos alteran la movilización fisiológica de ER Ca^{2+} y favorecen las señales proapoptóticas, la degradación del ARNm de proinsulina e inducen la liberación de interleucina (IL)-1 β que recluta macrófagos y aumenta la inflamación local de los islotes (Halban, Pensilvania, et al. 2014). Como se mencionó anteriormente, la secreción de insulina debe regularse con precisión para satisfacer con precisión la demanda metabólica. Por esa razón, se debe conservar la integridad adecuada de los islotes para permitir que las células β respondan a las necesidades metabólicas. En condiciones patógenas, el mecanismo descrito anteriormente puede conducir en última instancia a la interrupción de la integridad/organización de los islotes, lo que altera la comunicación celular óptima dentro de los islotes pancreáticos, lo que contribuye a una mala regulación de la liberación de insulina y glucagón y, en última instancia, exacerba la hiperglucemia. Los defectos en la síntesis de cualquiera de los

precursores de la insulina, o la propia insulina, así como la interrupción del mecanismo de secreción, pueden conducir a una disfunción secretora de insulina, el principal impulsor de la falla de las células β y la base de la DM2. Por ejemplo, (Hoang Do, O, et al., 2015), mientras que la falla en el plegamiento de la proinsulina es otro hallazgo comúnmente relacionado con la producción deficiente de insulina y la diabetes (Liu, M, et al., 2018).

La hiperglucemia induce un exceso de generación de ROS por parte de las mitocondrias, lo que da lugar a complicaciones diabéticas (Nishikawa, T. et al., 2000) que pueden persistir incluso cuando se controla la hiperglucemia. El daño que sigue al estrés oxidativo inducido por hiperglucemia se puede prevenir cuando se inicia un buen control glucémico muy temprano, pero no se revierte fácilmente si se mantiene un control deficiente durante más tiempo (Kowluru, RA, et al. 2007). En las primeras etapas de la DM2, existe una relación entre la hiperglucemia, el aumento del estrés oxidativo y la formación excesiva de productos finales de glicación avanzada (AGE). A medida que avanza la enfermedad, persiste la glucosilación de proteínas de los componentes de la cadena respiratoria que, junto con el daño del ADN mitocondrial, puede generar una concatenación de eventos independiente de la hiperglucemia que conduce a una sinergia entre el estrés oxidativo y los AGE (Engerman, RL, 1989). Los efectos de este desequilibrio metabólico activan procesos inflamatorios a través de la unión a receptores de AGE o ROS que pueden modificar la composición y estructura de la matriz extracelular (Reddy, MA, 2015). Estos cambios estructurales pueden causar disfunción endotelial y luego aterosclerosis (Reddy, MA, 2015).

Finalmente, se ha demostrado que la inflamación de bajo grado, que está involucrada en el desarrollo de la DM2 y sus complicaciones vasculares, media en la memoria metabólica. Muchos factores ambientales (edad, obesidad, sedentarismo y dieta) que promueven el desarrollo de DM2 desencadenan una respuesta inflamatoria que conduce a RI y disfunción endotelial (Reddy, MA; 2011). La obesidad conduce a la activación de factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF K β), que media la expresión de genes inflamatorios, lo que mejora la

unión de los monocitos a las células del músculo liso endotelial y vascular, lo que posteriormente promueve la diferenciación de monocitos a macrófagos (Reddy, MA; 2011). Además, la activación de NF- κ B induce la expresión de citoquinas inflamatorias que están implicadas en la inflamación vascular, con la generación posterior de moléculas de adhesión endotelial, proteasas y otros mediadores (Guarner, V, et al., 2015). Otro factor importante que vincula la inflamación y el estrés oxidativo en la obesidad es el receptor tipo Toll, que contribuye a la hipertensión, la resistencia a la insulina y la obesidad (Reddy, MA; 2011).

Hay muchos caminos diferentes, impulsados por diversos factores genéticos y ambientales, que interactúan y se refuerzan mutuamente, lo que lleva a un mayor riesgo de otras enfermedades, como enfermedades cardíacas, arteriales periféricas y cerebrovasculares, obesidad y enfermedad del hígado graso no alcohólico, entre otras. La compleja red de condiciones patológicas que conducen al desarrollo de DM2 se resume en la Figura 1.

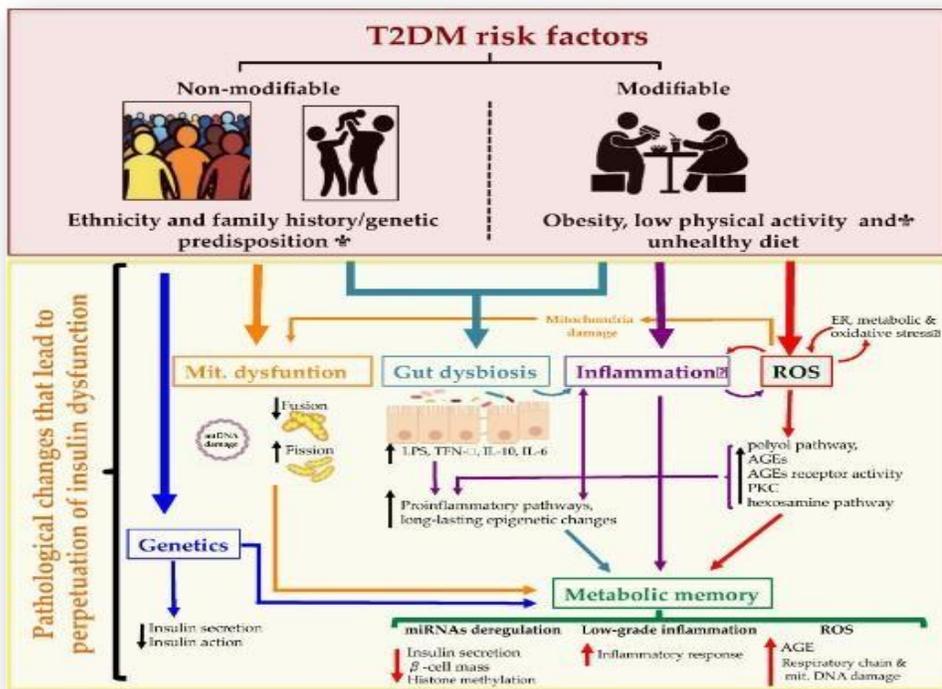


Figura 1. Factores de riesgo de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y los cambios patológicos que conducen a la perpetuación de la disfunción de la insulina.

Combinaciones complejas de factores genéticos, metabólicos y ambientales que interactúan entre sí constituyen factores de riesgo tanto no modificables (etnicidad y antecedentes familiares/predisposición genética) como modificables (obesidad, baja actividad física y dieta poco saludable). Estos estados afectan la función celular dando como resultado una red compleja de cambios patológicos que se influyen mutuamente y conducen a la perpetuación de la disfunción de la insulina. ROS: especies reactivas de oxígeno; RE: retículo endoplásmico; AGEs: productos finales de glicación avanzada; PKC: proteína quinasa C; LPS: lipopolisacárido; miARN: microARN (Extraído de García U, 2020).

2.2.2. Mecanismo del tejido adiposo en la Diabetes Mellitus Tipo 2

El tejido adiposo es un tejido metabólicamente dinámico capaz de sintetizar una amplia gama de compuestos biológicamente activos que regulan la homeostasis metabólica a nivel sistémico (Coelho, M, 2013). De hecho, el tejido adiposo participa en una amplia gama de procesos biológicos que involucran, entre otros, la inmunidad, la coagulación, la angiogénesis, la fibrinólisis, la reproducción, el control del tono vascular, la regulación del apetito, la homeostasis del peso corporal y el metabolismo de la glucosa y los lípidos (Rosen, ED, 2006).

La insulina actúa sobre el tejido adiposo de dos maneras diferentes:

- a. Estimulando la captación de glucosa y la síntesis de triglicéridos
- b. Suprimir la hidrólisis de triglicéridos e inducir la absorción de FFA y glicerol de la circulación (Gastaldelli, A, et al. 2017).

En estado de alimentación, proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina (GLUT4) permite la absorción de glucosa del torrente sanguíneo en los adipocitos, activando la glucólisis en la que se produce glicerol-3-fosfato (G-3-P) y se incorpora a las vías lipogénicas. El G-3-P, junto con los ácidos grasos provenientes de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), se esterifican, formando triacilglicerol (TGA) que se almacena en gotitas de lípidos. Durante el estrés metabólico, las gotas de TGA del adipocito se agotan para proporcionar FFA que se utilizará como fuente de energía en otros tejidos.

Una respuesta alterada a la estimulación de la insulina por parte del tejido adiposo se conoce como IR adiposo (Adipose-IR). Adipose-IR puede provocar una supresión deficiente de la lipólisis, una absorción deficiente de glucosa y una mayor liberación

de FFA en el plasma incluso en presencia de niveles altos de insulina (Checa, MP, 2020)

La Adipose-IR, como se mencionó anteriormente, está asociada con la intolerancia a la glucosa y la liberación elevada de FFA en un plasma que se acumula en otros tejidos como el músculo o el hígado. En el caso del hígado, la acumulación de FFA da como resultado una alteración de la señalización de la insulina que promueve la gluconeogénesis hepática y altera la respuesta de la insulina estimulada por la glucosa, lo que induce el desarrollo de DM2.

Se ha demostrado que el aumento anormal de la masa de tejido adiposo y el tamaño de los adipocitos se correlacionan con la vascularización patológica, la hipoxia, la fibrosis y la inflamación mediada por macrófagos (Scherer, PE, 2019). Una dieta rica en grasas y la obesidad pueden activar la adenina nucleótido translocasa 2 (ANT2) estimulada por FFA saturados, una proteína mitocondrial interna que produce hipoxia en los adipocitos y desencadena el factor de transcripción factor inducible por hipoxia-1 α (HIF-1 α); esto culmina en la disfunción e inflamación del tejido adiposo (Roden, M. 2019). Los adipocitos hipertrofiados, así como las células inmunitarias residentes en el tejido adiposo, contribuyen a aumentar los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias. Este aumento en las moléculas proinflamatorias circulantes, junto con un aumento en la liberación local de citocinas como TNF e IL-1 β e IL-6, facilita la aparición de un estado crónico de inflamación sistémica de bajo grado, también conocido como inflamación metabólica (Roden, M. 2019). Este estado inflamatorio crónico se considera una parte clave en la patogenia de la RI y la DM2 (Maki, KC, et al ., 2011).

En la Figura 4 se muestran los efectos de la estimulación de la insulina sobre el tejido adiposo sano e hipertrófico.

La dislipidemia es una característica común de la DM2 y aumenta la incidencia de aterosclerosis y la mortalidad de los pacientes diabéticos (Battisti, WP, et al ., 2003) El sello distintivo de la dislipidemia diabética es un perfil dislipidémico característico que consiste en niveles elevados de TG, lipoproteínas ricas en TG (TRL), LDL pequeñas y densas (sdLDL) y niveles reducidos de HDL (Lewis, GF, 1993).

Aunque la fisiopatología de la dislipidemia en la DM2 no está completamente caracterizada, se han implicado varios factores como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, las anomalías en las adipocinas y las adipocitocinas (Taskinen, MR, 2003). Los estudios epidemiológicos indican que las lipoproteínas ricas en TG y sus restos contribuyen a la aterogénesis y al riesgo de ECV (Chapman, MJ, 2011; Nordestgaard, BG, et al ., 2011) y estudios experimentales indicaron una conexión entre el depósito de colesterol y la inflamación como resultado de la entrada de TRL en la pared arterial (Bernelet Moens, SJ, 2017; Steinberg, D, 1989).

Los TRL consisten en una gran variedad de partículas de lipoproteínas nacientes y modificadas metabólicamente, que incluyen apoB48 derivadas del intestino (quilomicrones y remanentes de quilomicrones) y apoB100 derivadas del hígado (VLDL y sus remanentes). Las TRL son muy heterogéneas en tamaño, densidad y composición de apolipoproteínas (Cohn, JS, 1999).

En condiciones fisiológicas, los quilomicrones entregan lípidos de la dieta y fuentes de lípidos-biliares al hígado, que al entrar en la circulación central adquieren apoE, apo-CI, apo-CII y apo-CIII de las HDL circulantes (Figura 2). Apo-CII, un activador de la lipoproteína lipasa (LPL), hidroliza TG dentro del núcleo de quilomicrones, liberando así ácidos grasos libres (FFA). La eliminación progresiva de los TG da lugar a la formación de remanentes de quilomicrones (CR), que tras la incorporación de la apoE son eliminados por los hepatocitos (Figura 2).). Esto, junto con la captación de FFA generados por la lipólisis en el tejido adiposo, proporciona la principal fuente de ensamblaje y secreción de VLDL hepáticas. Una vez en la circulación, las partículas de VLDL incorporan apo-CII y apoE de HDL, lo que permite que las VLDL se lipolice progresivamente, lo que lleva a la generación de partículas de VLDL más pequeñas (VLDL1, VLDL2 y VLDL3), IDL y, finalmente, LDL (Figura 2). La producción, el metabolismo y la eliminación de lipoproteínas son procesos eficientes. Sin embargo, la DM2 y la IR se encuentran entre los trastornos metabólicos más importantes en estos procesos y dan lugar a alteraciones del metabolismo y eliminación de quilomicrones y VLDL (Grundy, SM, et al ., 2006).

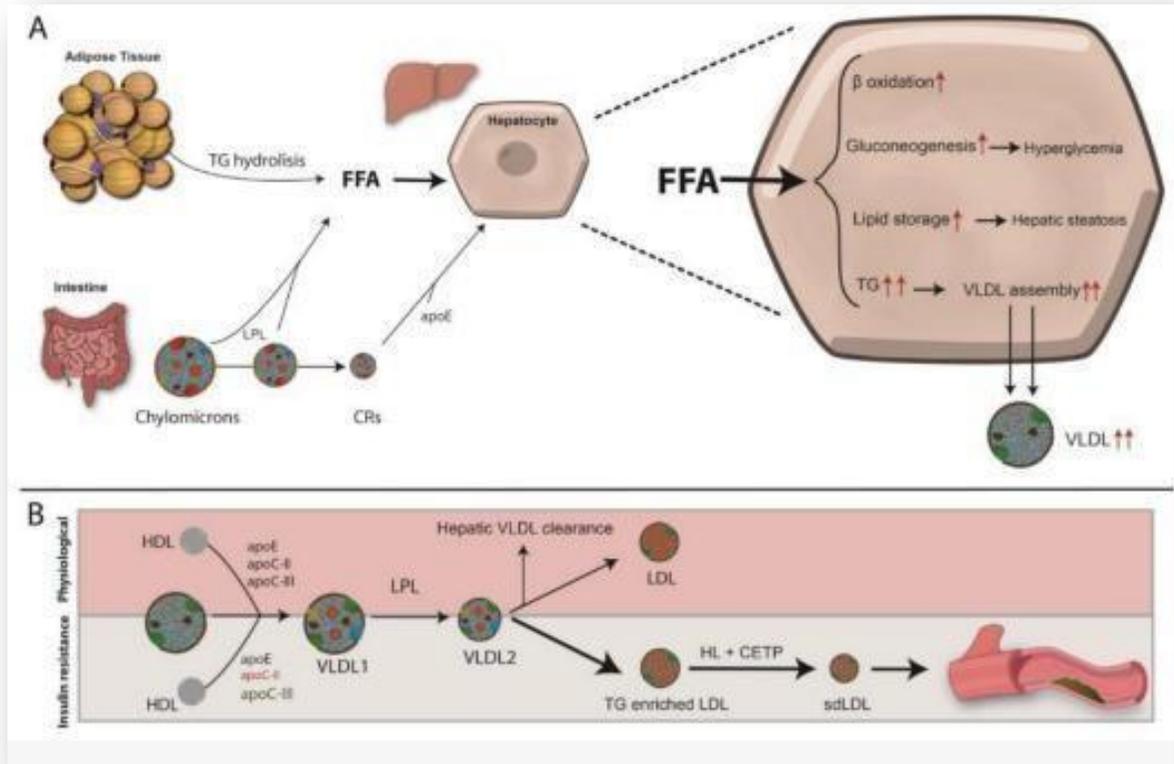


Figura 2. Dislipidemia diabética: mecanismos que conducen a la dislipidemia en DM2 y al aclaramiento de lipoproteínas en condiciones fisiológicas e IR. (A)

IR conduce a un deterioro del almacenamiento de grasa en el tejido adiposo, lo que resulta en la liberación constitutiva de FFA de las reservas intracelulares de TG de los adipocitos. Los FFA liberados son absorbidos por los hepatocitos, donde pueden ser dirigidos a las mitocondrias y sufrir oxidación β ; ser reasimilado en TG para ensamblar nuevas partículas VLDL; cambió a gluconeogénesis, lo que resultó en un empeoramiento de la hiperglucemia; o almacenada como TG que conduce a la esteatosis hepática. (B) En condiciones fisiológicas, las partículas de VLDL incorporan apo-CII y apoE de HDL, lo que permite que las VLDL se lipolicen progresivamente y generen partículas de VLDL más pequeñas (panel superior). La T2DM y la IR alteran el metabolismo y la eliminación de quilomicrones y VLDL. La activación de CETP promueve un intercambio de TG de RLP e incorpora CE de partículas HDL y LDL, lo que conduce a niveles reducidos de HDL-C circulante y un aumento en las partículas sdLDL más aterogénicas (panel inferior). TG: triglicéridos; FFA: ácido graso libre, LPL: lipoproteína lipasa; CR: restos de quilomicrones; HL: lipasa hepática; CETP: proteína de transferencia de éster de colesterol; ApoE: apolipoproteína E; ApoC-II: apolipoproteína CII; apoC-III: apolipoproteína CIII; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; sdLDL: lipoproteína pequeña densa. (Extraído de García U, 2020).

2.3. NEFROPATIA DIABETICA

La diabetes mellitus se encuentra entre las principales causas de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal en el mundo occidental. Fue el diagnóstico más

común para el inicio de la terapia de reemplazo renal en los Estados Unidos en 2018, representando el 47% de los casos (Bethesda, MD, 2019). La diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 comparten muchas características clínicas y complicaciones a largo plazo, pero en realidad son dos enfermedades diferentes con fisiopatología divergente (Asociación Americana de Diabetes. 2, 2019).

Mientras que la diabetes tipo 1 es el resultado de la destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina dentro de los islotes pancreáticos de Langerhans, la diabetes tipo 2 se caracteriza con mayor frecuencia por la resistencia a la insulina junto con una respuesta insuficiente a la insulina, al menos en las personas de etnia blanca. Tanto la diabetes mellitus tipo 1 como el tipo 2 pueden causar complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo, lo que contribuye al aumento de la morbilidad y la mortalidad entre estos pacientes. La enfermedad renal en pacientes con diabetes puede ser el resultado de complicaciones microvasculares de la diabetes, una enfermedad renal concomitante de otro origen o una combinación de ambas.

En pacientes con diabetes tipo 1, la enfermedad microvascular secundaria a la diabetes es la etiología más común de la enfermedad renal crónica, mientras que un espectro de etiologías puede causar enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 (Nordheim E et al, 2021). La nefropatía diabética (ND) es un trastorno importante de la diabetes mellitus (DM) que termina en insuficiencia renal crónica (Schrijvers et al .,2004 ; Sulaiman, 2019). Las personas con DM son diez veces más propensas a sufrir insuficiencia renal terminal.

La nefropatía diabética (ND) es un trastorno importante de la diabetes mellitus (DM) que termina en insuficiencia renal crónica (Schrijvers et al ., 2004 ; Sulaiman, 2019). Las personas con DM son diez veces más propensas a sufrir insuficiencia renal terminal. La Federación Internacional de Diabetes (FID) informa que el 40% de las personas diabéticas pueden desarrollar insuficiencia renal en etapa final. Además, la diabetes y la hipertensión, ya sea en combinación o por separado, provocan aproximadamente el 80 % de la insuficiencia renal terminal (Hill et al ., 2016). La microalbuminuria es la evidencia temprana para detectar ND (Nefropatía diabética). Alrededor del 20% de los pacientes desarrollan nefropatía por microalbuminuria

dentro de una década y casi el 20% de los pacientes alcanzan la enfermedad renal en etapa terminal. Por un lado, alrededor del 20% de los pacientes con DM1 sufren insuficiencia renal terminal en tan solo una década, y el 75% de los pacientes en menos de dos décadas, ya que no hay tratamiento disponible hasta la fecha. Por otro lado, los pacientes con DM2 muestran evidencia de microalbuminuria y nefropatía dentro de un período corto del diagnóstico de DM (Shahbazian y Rezaii, 2013 ; Pugliese et al ., 2020).

Un síntoma temprano de ND incluye una alta excreción de albúmina en la orina, hipertrofia glomerular y renal, hiperfiltración y expansión mesangial con agregación de proteínas de la MEC (Matriz extracelular) como fibronectina, laminina y colágeno (Schrijvers et al ., 2004). Los desarrollos recientes en el diagnóstico y la terapéutica, como el estudio de moléculas innovadoras, la terapia con células madre y las terapias génicas, son necesarios para el tratamiento de la ND (Rota et al ., 2019). Sin embargo, la medicación concomitante, como los antihipertensivos, dislipidémicos, etc., complica la comprensión de la ND y aumenta aún más la complejidad de las medidas preventivas y terapéuticas. (Nordheim E et al, 2021).

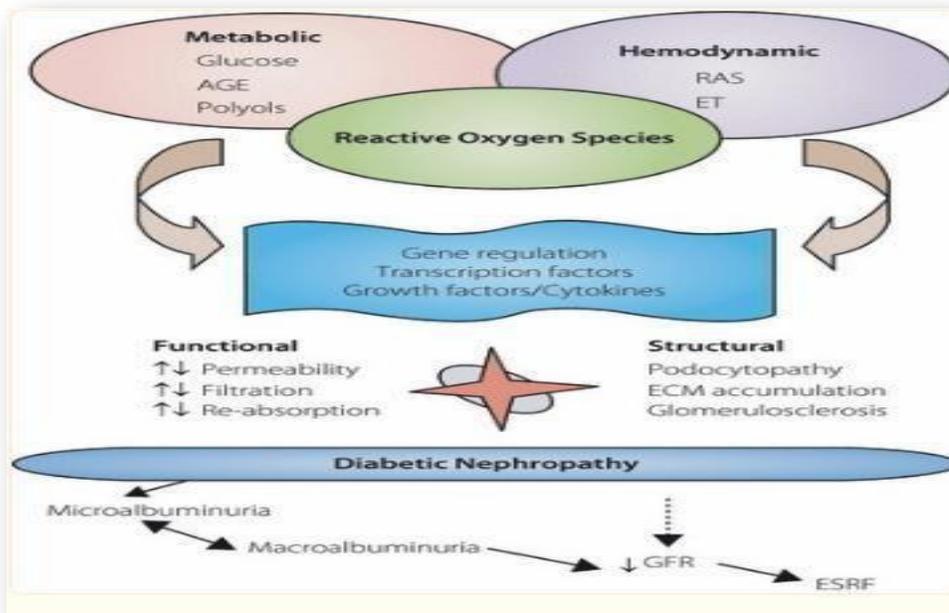


Figura 3. Esquema de patogénesis de la nefropatía diabética.

Es probable que la patogenia de la nefropatía diabética sea el resultado de anomalías metabólicas y hemodinámicas, como se observa en la diabetes, que interactúan entre sí y con diversas vías dependientes de especies reactivas de oxígeno. Tanto la regulación génica como la activación de los factores de transcripción están influenciadas por las interacciones entre los estímulos metabólicos, los factores hemodinámicos y la generación de especies reactivas de oxígeno en la diabetes. Las consecuencias de esta activación o inhibición molecular son cambios funcionales y estructurales que conducen a las características clásicas de la nefropatía diabética. AGE, productos finales de glicación avanzada; ECM, producción de proteínas extracelulares; ESRF, insuficiencia renal terminal; ET, endotelina; FG, tasa de filtración glomerular. (Extraído de Cao Z, 2011).

2.3.1. Etapas de la nefropatía diabética

Etapa I: hipertrofia e hiperfiltración glomerular. Corresponde al inicio de la diabetes, cuando los niveles de glucosa en sangre no están controlados. La hiperglucemia produce cambios en la reabsorción del sodio a nivel tubular, que modifica la hemodinámica de la nefrona vasodilatando la arteria glomerular aferente. Esta situación es reversible mediante tratamiento con insulina y/o control metabólico a largo plazo, es decir, en varias semanas.

Etapa II: lesiones estructurales con Excreción Urinaria de Albumina (EUA) normal. La excreción de albúmina no está alterada, pero existe un engrosamiento de la membrana basal y una expansión del mesangio. Se puede evitar el desarrollo de la ND mediante un control metabólico estricto.

Etapa III: nefropatía diabética incipiente. Microalbuminuria presente en muestras de orinas consecutivas, comienzan a apreciarse daños estructurales. El filtrado glomerular (FG) se mantiene, pero comienza a descender al final de la etapa. La tensión arterial (TA) aumenta un 3-4% cada año y el 80% de los pacientes desarrollará una ND si no se interviene mediante un control metabólico intenso, un tratamiento con fármacos Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA's) y una dieta muy baja en proteínas.

Etapa IV: nefropatía diabética manifiesta. La albuminuria ha incrementado hasta considerarse proteinuria. Cuando la excreción de proteínas supera los 3g/día aparece el síndrome nefrótico, caracterizado por acumulación de albúmina en sangre, edemas e hiperlipidemia. Además de la proteinuria persistente, es propio de esta etapa una retinopatía asociada y la ausencia de enfermedades renales no diabéticas en pacientes con DM de más de 10 años de evolución. Conforme avanza la enfermedad, aumenta

el grado de oclusión de los glomérulos y el engrosamiento de la membrana basal. Este deterioro estructural conlleva la caída del FG, que desciende cada mes en 1ml/min y, en consecuencia, se eleva la presión arterial.

Las enfermedades relacionadas con este estadio de la ND son la retinopatía severa, neuropatía periférica y la vasculopatía periférica y coronaria.

Etapa V: insuficiencia renal terminal. Se desarrolla a los 20-25 años de evolución de la DM y aproximadamente tras 7 años desde que se detecta la proteinuria. El FG sufre un descenso importante, junto a una disminución de la excreción de proteínas y un aumento de la TA. La función renal se deteriora de forma progresiva hasta establecerse una insuficiencia renal crónica. Pueden darse distintos tipos de glomeruloesclerosis:

Glomeruloesclerosis nodular: nódulos aislados o múltiples en el glomérulo.

Glomeruloesclerosis difusa: a nivel del glomérulo y del riñón se engrosan las paredes capilares y del mesangio.

En ambos casos, el glomérulo va degenerándose hasta convertirse en su mayor parte en tejido hialino, lo que significa un cierre glomerular total. A medida que disminuye la capacidad funcional del riñón, se va acumulando urea en sangre. La uremia produce letargo, náuseas, vómitos, prurito, acidosis, edemas y, en ocasiones, convulsiones y coma. Otras complicaciones de la insuficiencia renal terminal (IRT) son la pericarditis fibrinosa, disfunción miocárdica y retención de líquidos (10,11). La aparición de complicaciones microvasculares crónicas y en especial de la nefropatía asociada a la DM, denominada enfermedad renal diabética (ERD) es baja durante los primeros 10-15 años de evolución, para producirse entonces un pico en su aparición alrededor de los 18 años desde el inicio (Deshpande AD et al ., 2008). Se considera que la DM tipo 2 es de aproximadamente 2-2,5 ml/min/año (Angiolillo DJ et al.,2010).

Como la DM puede no ser diagnosticada hasta que pasan varios años desde el comienzo de la enfermedad, también puede haber una prevalencia aumentada de ERD al tiempo del diagnóstico. La DM se asocia con un aumento de la mortalidad, la morbilidad y reduce significativamente la calidad de vida. El riesgo cardiovascular

(RCV) absoluto de los pacientes diabéticos depende principalmente de la presencia de daño en órgano diana. Lo cierto es que la DM conduce a una amplia red de riesgos NCV (Figura 3) (Afghahi H et al., 2011) en la que las bases fisiopatológicas de esta asociación entre el deterioro de la función renal y la enfermedad CV aún no han sido aclaradas, pero sí se ha descrito como síndrome cardiorrenal, en el que una disfunción aguda o crónica de cualquiera de los órganos (corazón o riñón) es capaz de inducir también disfunción en el otro órgano (Ronco C et al. 2008)

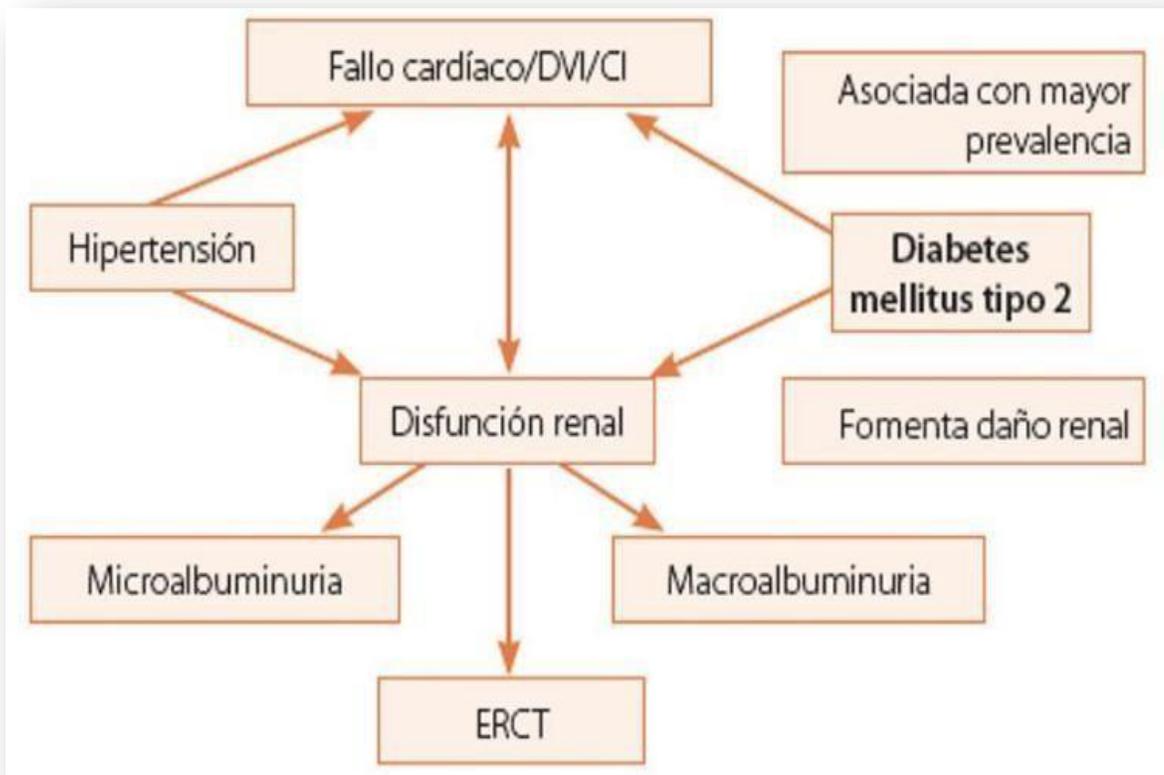


Figura 4. Riesgos renales y cardiovasculares asociados a la Diabetes Mellitus tipo2.

CI: cardiopatía isquémica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; DVI: disfunción ventricular izquierda. (Extraído de Afghahi H et al. 2011)

2.3.2. Papel de la hiperglucemia en la lesión diabética

La hiperglucemia induce lesiones vasculares a través de vías superpuestas complejas, incluidas la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE), la

activación de la proteína quinasa C (PKC) y la generación de ROS. Cada vez hay más pruebas que sugieren que las ROS podrían desempeñar un papel importante en el inicio y la progresión de la nefropatía diabética (Forbes JM et al., 2008). Los efectos de la terapia antioxidante se han demostrado en estudios con animales, aunque todavía faltan pruebas convincentes de la eficacia clínica.

La producción excesiva de ROS a través de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa (Nox) se ha implicado en la patogenia de la nefropatía diabética. La translocación de PKC inducida por la diabetes, específicamente PKC- α a las membranas renales, se asoció con una mayor producción de superóxido dependiente de NADPH y concentraciones elevadas de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) renal, sérico y urinario (Thallas Bonke V et al. 2008). El bloqueo de Nox con apocinina atenuó los aumentos de albuminuria y glomeruloesclerosis asociados con la diabetes. Tanto en roedores diabéticos como en células mesangiales tratadas con AGE, el bloqueo de Nox o PKC- α atenuó la generación de superóxido citosólico y la activación de PKC, así como también aumentó el VEGF. Además, la acumulación de fibronectina y colágeno IV en la matriz extracelular renal disminuyó con el inhibidor de Nox, la apocinina. Por lo tanto, es posible que la inhibición de Nox pueda proporcionar una nueva diana terapéutica para la nefropatía diabética, aunque podrían requerirse inhibidores de Nox más selectivos (Forbes JM et al., 2008; Thallas, Bonke V et al., 2008).

2.4. EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La frecuencia de la diabetes mellitus (DM) se ha incrementado de manera global, originando una enorme carga en el aspecto social, económico y en salud.

Es considerada una de las enfermedades que mayores cambios causa en los sistemas de salud de todas las naciones, independientemente del nivel de ingresos y del estado socioeconómico.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) establece, en la sexta edición de su atlas, que el 8,3% de la población mundial padece DM (382 millones de personas), y se proyecta que esta cifra se incremente a más de 592 millones de casos en menos de 25 años, ~ con un aumento del 55% (teniendo en cuenta, además, que hay al menos 175 millones de personas con la enfermedad y que no han sido diagnosticadas).

El mayor número de casos lo aporta la región del Pacífico Occidental, con 138 millones, seguido por el Sudeste de Asia (72 millones), Europa (56 millones), Norteamérica y el Caribe (37 millones), el Medio-este y el Norte de África (35 millones); Sudamérica y Centroamérica (SACA) (24 millones) y África (20 millones).

Se calcula que el aumento en el número de casos diagnosticados para SACA en el periodo de tiempo desde el año 2013 al año 2035 sea del 59,8% (pasando de 24 a 38,5 millones). (International Diabetes Federation, 2013)

Los países con mayor número de personas con DM son (en rango de edad de 20-79 años, ~ estimados en el año 2013): China (98,4 millones), India (65,1 millones) y Estados Unidos (24,4 millones); en Latinoamérica aparecen Brasil (11,9 millones) y México (8,7 millones) como los dos países que mayor aporte hacen al global de personas con el diagnóstico. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Sudamérica, en el año 2014, la prevalencia de DM en adultos ≥ 18 años, ~ según el país evaluado y de acuerdo al género (hombre-mujer, respectivamente) fue: Argentina (H: 9,9%, M: 8,2%); Bolivia (H: 6,7, M: 8,5%); Brasil (H: 8,5, M: 7,2); Chile (H: 10,6, M: 9,5); Colombia (H: 8,5, M: 8,5); Ecuador (H: 7,9, M: 8,5); Paraguay (H: 7,6, M: 7,2); Perú (H: 7,8, M: 8,5); Uruguay (H: 9,5, M: 8,5); Venezuela (H: 9,7, M: 8,4) (International Diabetes Federation, 2013-2014).

Tabla 1. Prevalencia de la diabetes mellitus (DM) según la OMS 2015 y la IDF 2013 (Sudamérica).

Zona geográfica	Prevalencia de DM según la OMS (2015)		Número de hombres y mujeres con DM y prevalencia nacional IDF (2013)		
	Prevalencia en hombres ^a	Prevalencia en mujeres ^a	Número de hombres con DM Edad: 20-79 años	Número de mujeres con DM Edad: 20-79 años	Prevalencia nacional Edad: 20-79 años
Países de Sudamérica	(%)	(%)			
Argentina	9,9	8,2	759.160	848.640	5,98
Bolivia	6,7	8,5	166.540	194.540	6,29
Brasil	8,5	7,2	5.778.010	6.155.560	9,04
Chile	10,6	9,5	560.150	693.800	10,36
Colombia	8,5	8,5	1.097.350	1.038.030	7,12
Ecuador	7,9	8,5	260.670	269.460	5,68
Paraguay	7,6	7,2	111.010	125.800	6,17 ^b
Perú	7,8	8,5	387.350	398.910	4,28
Uruguay	9,5	8,5	66.460	77.360	6,34 ^b
Venezuela	9,7	8,4	604.400	627.640	6,61
Guyana	10,6	13,1	18.170	41.980	14,08 ^b
Surinam	11,5	12,5	16.980	19.770	10,87 ^b

^a Se definió como un valor de glucemia basal ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), o el uso de medicamentos para el manejo de la hiperglucemia.
^b Prevalencia estimada de DM, basada en la extrapolación de países similares.

Fuente. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.

Con relación a la mortalidad, en 2013 murieron 226.000 adultos por DM (lo cual constituye el 11,6% de todas las muertes ocurridas en la región), y más del 56% de dichas muertes ocurrieron en personas mayores de 60 años: la mayoría en hombres (121.000 muertes), con 105.000 en mujeres. Por su parte, Brasil aportó en total 122.000 muertes (más de la mitad de muertes por DM para la región). Para el año~ 2014 la IDF actualizó nuevamente sus datos, estableciendo que para una población total de 481 millones (y una población adulta de 305,6 millones) se estimó un número de personas con DM (rango de edad de 20-79 años) ~ de 24,8 millones, para una prevalencia regional del 8,1% (por lo que se establece que una de cada 12 personas en SACA tiene DM), con 6,8 millones de casos no diagnosticados y 219.100 muertes relacionadas con DM (con un 45,6% de dichas muertes ocurridas en personas menores de 60 años). Finalmente, el gasto sanitario total relacionado con DM fue de 28.700 millones de US\$. Los países con el mayor número de personas con DM en

orden descendente fueron: Brasil, Colombia, Argentina, Chile y Venezuela (tabla 2) (International Diabetes Federation, 2014).

Tabla 2. Muertes relacionadas por diabetes mellitus (DM) y costo promedio 2013 y 2014, y prevalencia nacional de DM 2014, según IDF (Sudamérica)

Muertes relacionadas con DM y costo promedio por persona según la IDF (2013)			Prevalencia nacional de DM, muertes relacionadas, y costo promedio por persona, según la IDF (2014)		
Zona geográfica	Edad (20-79 años)	Costo promedio por persona US\$	Prevalencia nacional (20-79 años) %	Edad (20-79 años)	Costo promedio por persona US\$
Países de Sudamérica	Muertes relacionadas con DM (número)			Muertes relacionadas con DM (número)	
Argentina	15.328	1.174	6,0	15.221	1.422,7
Bolivia	5.260	185	6,3	4.694	252,1
Brasil	124.687	1.477	8,7	116.383	1.527,6
Chile	8.473	1.320	12,3	8.956	1.427
Colombia	15.373	606	7,2	14.168	805
Ecuador	4.539	476	5,7	4.541	562,5
Paraguay	2.243	545	6,2	2.242	658,2
Perú	5.407	426	6,1	7.650	523,5
Uruguay	1.004	1.358	6,6	1.040	1.742,1
Venezuela	9.966	808	6,6	9.778	935,5
Guyana	1.098	13,1	14,3	1.025	372
Surinam	471	617	10,7	463	762,5

Fuente. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.

En el Estado Plurinacional de Bolivia (y asumiendo que dicho país presenta uno de los indicadores de salud con mayor deficiencia en América Latina) se dispone de datos de la prevalencia de DM a partir de un estudio de corte transversal basado en la población, donde se determinó la prevalencia de DM, hipertensión arterial, obesidad y factores de riesgo relacionados en 4 de las ciudades más grandes de Bolivia; el tamaño muestral consistió en 2.948 personas, y el diagnóstico de DM fue realizado por medio del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) (carga de 75 g de glucosa, con medición de glucemia a las 2 h) utilizando criterios de la OMS.

La prevalencia total de DM fue del 7,2%, y la de ITG, del 7,8%; la DM fue más común entre personas de la tercera edad y en aquellas con bajo nivel de educación. Adicionalmente, el 73,1% de los diagnosticados previamente con DM, y el 73,7% de aquellos con diagnóstico reciente, tenían sobrepeso (de acuerdo a su índice de masa corporal); el diagnóstico de hipertensión arterial se documentó en el 36,5% de las

personas con DM y en el 36,6% de aquellas con DM de diagnóstico reciente (comparado con el 15,9% de la población evaluada sin DM) (Barceló A et al ., 2003) . Por otra parte, los datos que maneja el Programa de Enfermedades Crónicas No Transmisibles del Ministerio de Salud y Deportes revelan que entre 800.000 a un millón de personas padecen DM en Bolivia, lo que indica una prevalencia del 8-10%, con una tasa de mortalidad de 6,3 por 100.000 habitantes (Noa-Ávila LR et al ., 2013).

2.4.1. Prevalencia de Nefropatía Diabética en Bolivia

En 2017, 1,2 millones de personas murieron por ERC a nivel mundial. En el período 1990- 2017 aumentó un 41,5% la tasa global de mortalidad por dicha enfermedad, pasando de ser la decimoséptima principal causa de muerte en todo el mundo en 1990, a ocupar el decimosegundo lugar en 2017, registrándose un crecimiento del 29,3% en la prevalencia global de la ERC en todas las edades y 35,8 millones de años de vida perdidos, medidos por los indicadores de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). (GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020). Cuando se relacionan estas cifras con las variables socioeconómicas, la mayoría de los pacientes están concentrados en los tres quintiles más bajos del índice sociodemográfico. La pobreza (Organización Mundial de la Salud. Consejo Ejecutivo, 2003) y las condiciones de aislamiento social de muchas poblaciones en desventaja, como son los pueblos originarios que están alejados de la visibilidad sanitaria (Aroca-Martínez et al., 2020), condicionan a las personas a enfermarse, dado que no disponen de capacidad económica y poseen barreras de acceso a los servicios de salud, ya sea por cuestiones económicas, geográficas, educativas y culturales.

Pese a los adelantos tecnológicos, el mayor acceso a los canales de información y consulta, asociados con el genuino interés de los gobiernos a establecer medidas de prevención de la ERC, no se ha facilitado el acceso oportuno a la atención de todos. Algunos enfermos acceden al tratamiento en etapas avanzadas de enfermedad

expuestos a mortalidad prematura y requiriendo hemodiálisis con un catéter transitorio.

La evidencia demuestra que cada año se incrementa la demanda global de tratamientos de diálisis y/o trasplantes, aumentando el porcentaje del gasto destinado a salud, los costos familiares y de los sistemas de la seguridad social. La región latinoamericana es un exponente de estas inequidades. Además, se observa un incremento de la mortalidad por ENT incluyendo a la ERC, siendo el porcentaje atribuido a ellas para cada uno de los países de la subregión al año 2019, los siguientes: Chile: 85,1%, Colombia: 75,6%, Ecuador: 76,2%, Estado Plurinacional de Bolivia: 72,7%, Perú: 72,6 % y República Bolivariana de Venezuela: 65,1%. (Depine, SA et al., 2022)

Asimismo, la tasa de muertes por cada 100 000 habitantes atribuidas a las enfermedades renales de acuerdo al país con mayor proporción es: Bolivia con 55,8 muertes, Ecuador con 37,4 muertes, Venezuela 21,8 muertes, Chile 13,5 muertes, Colombia con 12,3 muertes. (Depine, SA et al., 2022)

En los últimos años, en todos los países de la subregión andina se observa un incremento de la mortalidad por ENT, incluyendo a la ERC, siendo el porcentaje atribuido a ellas para cada uno de los países de la subregión al año 2019, los siguientes:

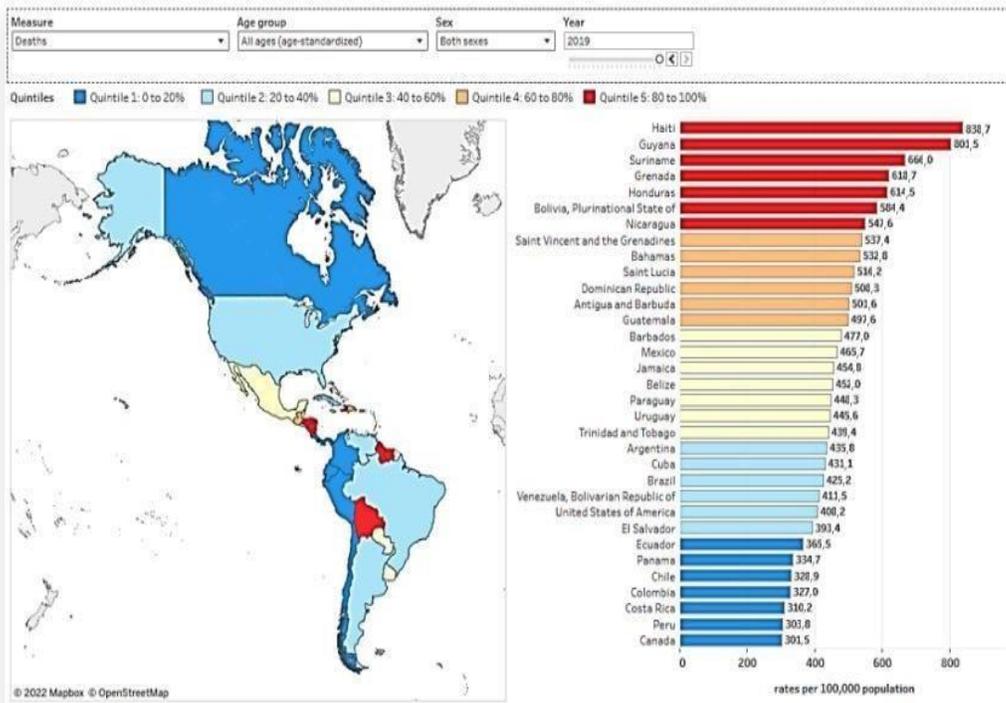
- Chile: 85,1%
- Colombia: 75,6%
- Ecuador: 76,2%
- Estado Plurinacional de Bolivia: 72,7%
- Perú: 72,6%
- República Bolivariana de Venezuela: 65,1%

Partiendo de la premisa que los datos generados por los países son certeros, en la subregión andina, desde 2000 hasta 2019, la mortalidad por ENT en Chile, Perú, Ecuador y Colombia, ocupó el quintil 1, cuya inequidad se ubica entre un 0 y 20% , lo cual se correlaciona con los más bajos números absolutos de muerte cada 100 000 personas, siendo en Perú 303,8; Colombia 327; Chile 328,9; Ecuador 365,5.

Venezuela se ubica en el quintil 2, que incluye al grupo de países cuya inequidad se ubica entre un 20 y un 40% del total, lo cual en números absolutos significó 411,5 muertes cada 100 000 habitantes. (Depine, SA et al., 2022)

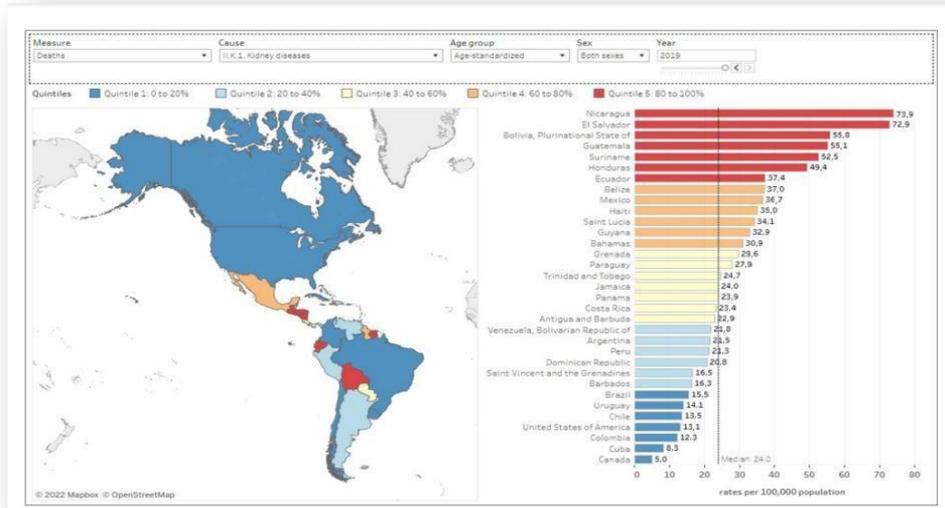
Bolivia es el país que se encuentra en mayor desventaja ocupando el quintil 5, que expresa al grupo de países en los cuales la inequidad se manifiesta entre el 80 y 100% de su población y se correlaciona con un número absoluto de muertes por ENT de 584,4 cada 100 000 habitantes. Gráfico N° 1.

Analizando de manera específica la situación actual de los países de la subregión andina en relación con las enfermedades renales, vinculando la mortalidad ajustada por edad con la inequidad al acceso al cuidado de la salud expresada en quintiles, se las ubica como la octava causa de muerte, la décima causa de años de vida perdidos y la décima causa de años de vida ajustados por discapacidad en ambos sexos combinados, y una de las causas con mayor tasa de aumento en la subregión.



Fuente: (Organización Panamericana de la Salud, 2019)

Gráfico 1. Carga de ENT. Nivel por países expresados cada 100 000 habitantes



Fuente: (Organización Panamericana de la Salud, 2019)

Gráfico 2. Muerte por enfermedades renales. Nivel por país expresado cada 100 000 habitantes

En el caso de las enfermedades crónicas no transmisibles y específicamente en la Enfermedad Renal Crónica (ERC), esta imperiosa necesidad y urgencia en generar este cambio de paradigma, resulta muy claro y evidente. (Depine, SA et al., 2022).

2.5. HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c) EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE PACIENTES DIABÉTICOS

El análisis de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en la sangre proporciona evidencia sobre los niveles promedio de glucosa en sangre de un individuo durante los dos o tres meses anteriores, que es la vida media prevista de los glóbulos rojos (RBC). (Khan MI et al., 2011) La HbA1c ahora se recomienda como estándar de atención (SOC) para evaluar y monitorear la diabetes, específicamente la diabetes tipo 2. (Organización Mundial de la Salud, 2011) Históricamente, la HbA1c fue aislada por primera vez por Huisman et al. en 1958 y caracterizada por Bookchin y Gallop en 1968, como una glicoproteína. Los niveles elevados de HbA1c en pacientes diabéticos fueron informados por Rahbar et al. en 1969. Bunn et al. identificó la vía que conduce a la formación de HbA1c en 1975. El uso de HbA1c como biomarcador para monitorear los niveles de glucosa entre pacientes diabéticos fue propuesto por

primera vez por Koenig et al. en 1976. Las proteínas se glican con frecuencia durante varias reacciones enzimáticas cuando las condiciones son fisiológicamente favorables. Sin embargo, en el caso de la hemoglobina, la glucosilación ocurre por la reacción no enzimática entre la glucosa y el extremo N-terminal de la cadena β , que forma una base de Schiff. (Ohtsubo K et al ., 2011) Durante el reordenamiento, la base de Schiff se convierte en productos de Amadori, de los cuales el más conocido es HbA1c (Figura 5). En el paso principal de la formación de hemoglobina glicosilada, la hemoglobina y la glucosa en sangre interactúan para formar aldimina en una reacción reversible. En el paso secundario, que es irreversible, la aldimina se convierte gradualmente en la forma estable de cetoamina. (Acharya AS et al ., 1991) Los principales sitios de glicosilación de la hemoglobina, en orden de prevalencia, son β -Val-1, β -Lys-66 y α -Lys61. La hemoglobina adulta normal consta predominantemente de HbA ($\alpha_2\beta_2$), HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) y HbF ($\alpha_2\gamma_2$) en una composición del 97 %, 2,5 % y 0,5 %, respectivamente. Alrededor del 6 % de la HbA total se denomina HbA1, que a su vez se compone de las fracciones HbA1a1, HbA1a2, HbA1b y HbA1c, definidas por sus propiedades electroforéticas y cromatográficas. (Sherwani SI et al ., 2016).

La HbA1c es la más abundante de estas fracciones y en la salud comprende aproximadamente el 5% de la fracción total de HbA. Como se mencionó anteriormente, la glucosa en el formato de cadena abierta se une al N-terminal para formar una aldimina antes de sufrir un reordenamiento de Amadori para formar una cetoamina más estable. Este es un proceso no enzimático que ocurre continuamente in vivo. La formación de la hemoglobina glicosilada es una parte normal del ciclo funcional fisiológico. Sin embargo, a medida que aumenta la glucosa plasmática promedio, también lo hace la cantidad de hemoglobina glicosilada en el plasma. Esta característica específica del biomarcador de hemoglobina se utiliza para estimar los niveles promedio de glucosa en sangre durante los dos o tres meses anteriores. (Khan HA et al ., 2014).

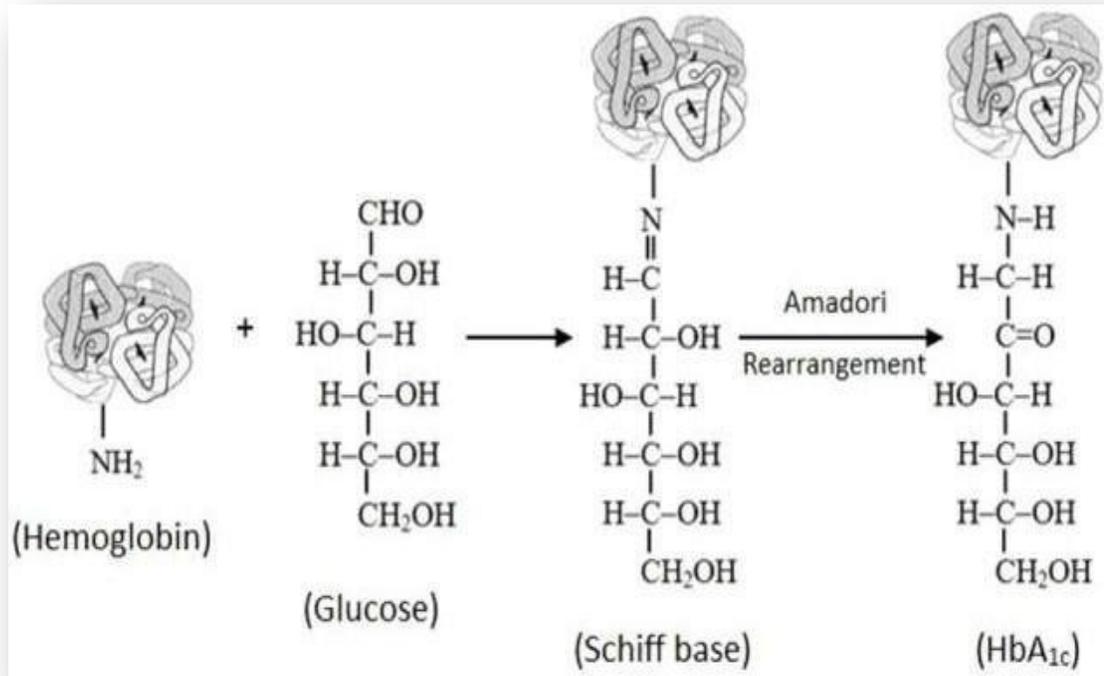


Figura 5. Formación de hemoglobina glicosilada (HbA1c) a partir de la unión de la glucosa a la hemoglobina.

El Comité de Consenso Internacional de HbA1c ha recomendado que los niveles de HbA1c se informen en términos de unidades del Sistema Internacional (SI) (milimoles por mol, sin decimales), que se relacionan mejor científicamente con una medida válida de HbA1c. El NGSP todavía recomienda usar las unidades en términos de porcentaje con un decimal, por ejemplo, un nivel de HbA1c por debajo del 5,7 % se considera normal. Las unidades SI permiten evitar cualquier confusión entre los niveles de HbA1c informados y los niveles tradicionales de glucosa en ayunas expresados en milimoles por litro. Todas estas unidades se pueden convertir fácilmente utilizando una de las calculadoras en línea y los valores son intercambiables, incluidos los expresados como mg/dL, y también permiten calcular los resultados de glucosa promedio estimados. (Loh TP et al ., 2015)

Es importante señalar que los niveles de HbA1c, expresados en milimoles por mol, no deben confundirse con los niveles de glucosa en sangre, que se expresan en

milimoles por litro y proporcionan una tendencia promedio a largo plazo. La siguiente ecuación ayudará a obtener las unidades SI a partir de la HbA1c expresada en términos de porcentaje:

Unidad HbA1c SI (mmol/mol) (unidad HbA1c NGSP en % $\times 10,93$) – 23,50.

Por ejemplo, si la HbA1c es del 5,7 % (ensayo de control y complicaciones de la diabetes), entonces la unidad HbA1c SI (mmol/mol) (IFCC) se puede calcular como la unidad HbA1c SI (mmol/mol) $(5,7 \times 10,93) - 23,50 = 38,8$ mmol/mol (IFCC). (Hanas R, 2015).

Los valores, basados en diferentes unidades, se ilustran en tabla 3.

Los no diabéticos generalmente se encuentran dentro del rango de 4.0% a 5.6% de HbA1c. La prediabetes generalmente tiene niveles de HbA1c de 5,7% a 6,4%, mientras que aquellos con niveles de HbA1c de 6,4% o más tienen diabetes. (Asociación Estadounidense de Diabetes, 2014) Dado que la diabetes se asocia con varias comorbilidades, las recomendaciones para las personas con diabetes incluyen un estilo de vida saludable (dieta y ejercicio) y mantener los niveles de HbA1c por debajo del 7,0%. Las complicaciones relacionadas con la diabetes son directamente proporcionales a los niveles de HbA1c: el aumento de los niveles de HbA1c también aumenta el riesgo de tales complicaciones. El uso de HbA1c como prueba SOC también presenta algunas complicaciones tanto para los proveedores de atención médica como para los pacientes.

Por ejemplo, en pacientes anémicos (hemoglobina baja) o aquellos con una vida útil más corta de los glóbulos rojos (deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, enfermedad de células falciformes, etc.), los niveles de HbA1c pueden verse comprometidos, lo que indica un resultado "bueno" falso. (Forbes JM et al ., 2005) El uso excesivo de suplementos de vitamina C, B y E y el aumento de los niveles de colesterol, enfermedades hepáticas y renales también pueden presentar niveles anormalmente altos de HbA1c. (Luk AO et al ., 2013) La dislipidemia, que es un desequilibrio de los lípidos y las grasas que circulan en el torrente sanguíneo, es otra enfermedad debilitante asociada con la diabetes. (AD Mooradian, 2009) Sin embargo, mantener niveles saludables de glucosa para los diabéticos tipo 2 es de suma

importancia y puede ayudar a prevenir complicaciones micro y macrovasculares. (Fowler MJ, 2008).

La HbA1c también se usa de forma rutinaria para evaluar la diabetes gestacional entre las mujeres embarazadas (Capula C et al ., 2013). Otros investigadores han utilizado la fructosamina sérica y la glucosa en sangre para la detección de GDM. (Khan HA et al ., 2007) Ambas pruebas permiten a los proveedores de atención médica establecer si las mujeres embarazadas, con los factores de riesgo asociados, habían desarrollado diabetes antes del embarazo, que puede no haber sido diagnosticada. Si los niveles de HbA1c no se monitorean de cerca para establecer un control glucémico aceptable, los niveles más altos de HbA1c pueden causar la disfunción cardíaca del eje largo en el feto en desarrollo. (Hornberger LK, 2006) Existe una correlación directa entre niveles reducidos de HbA1c y porcentaje reducido de mortalidad. Mantener niveles saludables de HbA1c mejora significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares entre las personas con diabetes. (Pradhan AD, 2007).

Tabla 3. HbA1c como indicador del control de la diabetes.

GLUCOSA EN SANGRE		ESTADO	HbA1c	
milimoles por litro	mg/dL		%	milimoles/mol
5.4	97	Normal	5	31
7.0	126		6	42
8.6	155	prediabetes	7	53
10.2	184	Diabetes	8	64
11.8	212	Diabetes	9	75
13.4	241		10	86
14.9	268	Diabetes	11	97
16.5	297		12	108

Fuente: Asociación Estadounidense de Diabetes, 2007

Un aumento de HbA1c observado en condiciones de control diabético deficiente se ha asociado con un aumento de la viscosidad de la sangre. (Leiper JM et al ., 1984) La glicosilación de la hemoglobina y el aumento de los niveles de glucosa tiende a afectar las propiedades de los glóbulos rojos, disminuyendo la flexibilidad de los

glóbulos rojos y aumentando su tendencia a la agregación, lo que lleva a una mayor viscosidad de la sangre. (Bühler I et al ., 2001) La glicosilación de la hemoglobina también puede afectar las interacciones de la proteína lipídica de la membrana en los glóbulos rojos membranas de los eritrocitos y afectando la deformabilidad de los glóbulos rojos. (Watala C et al ., 1992) También hay pruebas de que la glicosilación de la hemoglobina altera la relajación de los vasos mesentéricos humanos relacionada con el óxido nítrico (NO). (Vallejo S et al ., 2000) También se informa que la glicosilación de la hemoglobina altera la unión del NO con los tioles, lo que da como resultado una menor biodisponibilidad del NO y una vasodilatación alterada en los anillos aórticos de los conejos. (James PE et al ., 2004) Otro mecanismo por el cual se propone que la glicosilación de la hemoglobina sea vasoactiva es a través de la formación de especies reactivas de oxígeno. (Angulo J et al ., 1996) La glicosilación de la hemoglobina también reduce la capacidad de transporte de oxígeno, lo que promueve la hipoxia y sus adaptaciones y respuestas vasodilatadoras vasculares sistémicas relacionadas. (Paffett ML et al., 2007).

2.6. IMPACTO DE DIFERENTES ECUACIONES DE ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La enfermedad renal crónica (ERC) aumenta los riesgos de enfermedad cardiovascular y ESRD progresivamente de acuerdo con la gravedad de la ERC (Levey AS, 2010). En 2002, la organización Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) publicó una guía para el diagnóstico y la clasificación de la ERC en cinco etapas según la gravedad utilizando la tasa de filtración glomerular (TFG) como criterio principal (Guías de práctica clínica K/DOQI, 2002). La presencia de proteinuria fue obligatoria para los estadios 1 y 2 ($TFG > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Los pacientes con estadio 3 ($TFG 30 \text{ a } < 60$) o superior se consideraron clasificados como ERC sin requerimiento de presencia de proteinuria. Estudios recientes han demostrado que las personas con una TFG de $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o menos tienen mayores riesgos en comparación con aquellas con una TFG más alta. (Astor BC et al, 2011). La presencia de proteinuria también aumentó significativamente los eventos

cardiorrenales (Levey AS, 2010). Por lo tanto, en 2009, el grupo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) recomendó que los individuos se clasificaran según los estadios de proteinuria, así como los estadios de TFG (Levey AS, 2010).

Los criterios diagnósticos para la ERC permanecieron sin cambios, pero el estadio 3 debe dividirse en 2 subestadios:

- 3a (TFG de 45 a < 60)
- 3b (TFG de 30 a < 45).

La correcta identificación y estadificación de la ERC es fundamental para orientar la atención a los pacientes de mayor riesgo y para la planificación de futuras políticas sanitarias. Los análisis agrupados utilizados para desarrollar las nuevas directrices KDIGO emplearon la ecuación estándar MDRD (S-MDRD) para estimar la TFG (Levey AS, 2010). La ecuación S-MDRD se diseñó a partir de pacientes blancos y negros de EE. UU. con ERC (Levey AS, et al. 1999). Es bien sabido que las ecuaciones desarrolladas en una población con enfermedad renal crónica (ERC) pueden no ser precisas cuando se aplican a otras poblaciones étnicas o a aquellas que no tienen ERC diagnosticada. La ecuación de Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), se desarrolló a partir de sujetos con y sin enfermedades renales y, por lo tanto, puede preferirse para estudiar la TFG en una muestra de población mayoritariamente normal (Levey AS et al , 2009).

Sin embargo, la CKD-EPI basada en creatinina (CKD-EPI creatinina) sigue siendo la ecuación recomendada también para las personas mayores (AS Levey et al ., 2015), ya que el papel y el lugar práctico de las ecuaciones BIS no se han definido de manera concluyente. Además, la utilidad potencial de las ecuaciones basadas en cistatina C aún debe aclararse. Finalmente, dada la creciente evidencia sobre el potencial incapacitante de la ERC, las ecuaciones individuales deben probarse no solo en cuanto a su precisión en la predicción de la TFG medida como estándar de referencia o criterios de valoración tradicionales (p. ej., mortalidad y enfermedad renal en etapa terminal [ESRD]), sino también por su capacidad para predecir resultados funcionales. (Levey AS et al , 2009).

3. ANTECEDENTES

Nasri H, col, (2015) Indican que, en las primeras etapas de la insuficiencia renal, se reduce la secreción de insulina y la resistencia en los tejidos periféricos, principalmente en el músculo esquelético, y en las etapas avanzadas de la insuficiencia renal, disminuye la depuración renal. Estos hechos son clínicamente importantes en el tratamiento de la diabetes. Aunque la resistencia a la insulina aumenta el requerimiento de insulina, la disminución de la degradación de insulina reduce la necesidad de administración de insulina en pacientes diabéticos con IRC avanzada, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia.

Susana Hong, col (2020) Evidenciaron que los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) y Enfermedad Renal Crónica ERC tienen frecuentes períodos de hipoglucemia que pueden ser severos y prolongados. La hemoglobina A1c no representa el alcance completo del riesgo de hipoglucemia. El estudio realizado ilustra la necesidad de un control cuidadoso de los niveles de glucosa en pacientes con DM2 y Enfermedad Renal Crónica (ERC). Mientras que Kasia J, col el 2013, evidenciaron que entre los pacientes con hipoglucemia severa, casi una de cada cuatro personas informó episodios frecuentes (más de tres durante el último año). Se ha demostrado previamente que las estrategias intensivas de control de la glucosa aumentan el riesgo de hipoglucemia en ensayos clínicos, pero no sencontraron una relación inversa entre el nivel de HbA 1c y la hipoglucemia. En cambio, la hipoglucemia fue común en todos los niveles de control glucémico. Los pacientes que lograron una glucemia casi normal (<6 %) y los que no estaban bien controlados (≥ 9 %) parecían tener el mayor riesgo de hipoglucemia grave. La sabiduría convencional de que los pacientes con la HbA 1c más baja, los niveles tienen el mayor riesgo de hipoglucemia no fue respaldado por nuestros hallazgos.

Los resultados de. Agarwal et al. Informaron que, entre 128 pacientes con DM y ERC en estadio 1–5, una disminución de la HbA1c se correlacionó con los estadios de ERC, pero esta relación desapareció después del ajuste por hemoglobina (Agarwal, R, 2011).

Además, Freedman et al Confirmaron, en pacientes diabéticos con ERC en estadio 3-4, una correlación inversa entre el FGe y el cociente glucosa/HbA1c, lo que indicaba que la HbA1c podría estar falsamente baja en FGe más bajos (Freedman, BI et al, 2010). En consecuencia, los niveles de HbA1c parecen ser falsamente bajos en sujetos con DM y ERC avanzada (Vos, FE et al ,2011).

Kuo, IC., et al indican que una HbA1c >9 % predice un mayor riesgo de ESRD y un resultado compuesto de evento CV y mortalidad en pacientes con ERC en estadio 3-4. Por el contrario, en la etapa 5 de la ERC, el valor predictivo del nivel de HbA1c es más débil. En consecuencia, el control glucémico deficiente todavía se asocia con resultados clínicos deficientes en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica en estadio 3-4. Si el control glucémico en sí está asociado con resultados clínicos en pacientes diabéticos con ERC en estadio 5 o no, se necesita más estudio.

Andrzej S et al, encontraron que el riesgo de microalbuminuria en pacientes con DM 1 está fuertemente relacionado tanto con la duración de la diabetes como con el grado de hiperglucemia, medido como el nivel predominante de hemoglobina A 1 durante los dos a cuatro años anteriores. En pacientes que habían tenido diabetes durante menos de 25 años y cuyos valores de hemoglobina A1c estaban por debajo del 10,1%, el riesgo de microalbuminuria persistente varió poco, aunque fue mayor que en sujetos normales. Por el contrario, en pacientes con valores de hemoglobina A1c superiores al 10,1% por ciento, el riesgo de microalbuminuria aumentó considerablemente.

Este patrón no lineal en la relación entre los valores de hemoglobina A1c y el riesgo de microalbuminuria se mantuvo constante, independientemente de la duración de la diabetes. Además, la duración de la diabetes se identificó como un factor de riesgo independiente sin mostrar un efecto umbral.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa un problema de salud global que ha experimentado un aumento constante en su prevalencia en las últimas décadas, con cifras alarmantes de afectados en todo el mundo según la Federación Internacional de Diabetes (FID) en 2015. Se estima que, para el año 2035, el número de personas diagnosticadas con diabetes ascenderá a cerca de 592 millones. Esta enfermedad crónica se asocia con una serie de complicaciones graves, y entre ellas, la insuficiencia renal (IR) se erige como una de las más preocupantes.

En este contexto, se ha planteado la necesidad de contar con herramientas efectivas para evaluar y predecir el riesgo de insuficiencia renal en pacientes con DM2. La medición de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se ha convertido en un estándar para evaluar el control glucémico en estos pacientes, con recomendaciones actuales que sugieren un objetivo de HbA1c en torno al 7 % para prevenir o retrasar complicaciones microvasculares, incluyendo la nefropatía diabética (Estándares de atención médica en diabetes, 2015).

A pesar de estas recomendaciones, la relación exacta entre los niveles de HbA1c, glucosa y el riesgo de insuficiencia renal en pacientes con DM2 aún no se comprende plenamente. Existen estudios que han demostrado que un control glucémico más estricto puede reducir la albuminuria, pero sus efectos sobre criterios de valoración renal específicos, como la enfermedad renal en etapa final (ESRD), han sido inconclusos (Grupo AC et al., 2008). Además, persisten discrepancias en cuanto a los beneficios sobre la mortalidad por todas las causas (Ray K. K. et al., 2009).

La evaluación clínica de la función renal es una parte fundamental de la atención médica y se basa en la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG), que se obtiene mediante ecuaciones que utilizan la creatinina sérica, la edad, el sexo, la raza y el tamaño corporal (Guías de práctica clínica K/DOQI, 2002). La ecuación Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) es ampliamente aceptada (Levey AS,

1999), y la mayoría de los laboratorios informan la TFG estimada a través de esta ecuación al medir la creatinina sérica (Grupo de trabajo Miller, 2008).

Sin embargo, existe una necesidad crítica de identificar pruebas diagnósticas más efectivas que permitan predecir y alertar sobre el daño renal en etapas tempranas en pacientes con DM2. La recolección de muestras para pruebas convencionales, como la microalbuminuria, puede resultar tediosa y presenta limitaciones en la capacidad de control. Por lo tanto, es esencial explorar si marcadores como la HbA1c pueden ser indicativos de daño renal incipiente, brindando una oportunidad para la intervención temprana y la prevención de complicaciones irreversibles en un contexto de pandemia de enfermedades no transmisibles.

5. JUSTIFICACION

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica de creciente prevalencia a nivel mundial, y su impacto en la salud pública es innegable. Uno de los principales problemas que enfrentan las personas con DM es el desarrollo de Enfermedad Renal Crónica (ERC), una complicación que aumenta significativamente la morbilidad y la mortalidad, especialmente relacionada con enfermedades cardiovasculares (Asociación Americana de Diabetes, 2012).

La nefropatía diabética, una afección renal específica que se desarrolla en un porcentaje importante de pacientes con Diabetes tipo 2 (DM2), representa una proporción significativa de los casos de Enfermedad Renal Terminal (ESRD). Su incidencia es alarmante, con una prevalencia que oscila entre el 20% y el 40% en personas con DM2, y su consecuencia más grave es la necesidad de diálisis o trasplante renal en el 30% al 50% de los casos de ESRD.

El control efectivo de la DM y el tratamiento temprano de los factores de riesgo asociados son cruciales para prevenir o retrasar la nefropatía diabética. En este sentido, se ha demostrado que el control de la hipertensión arterial, particularmente a través de medicamentos que modulan el sistema renina-angiotensina (RAS), reduce la incidencia y la progresión de la enfermedad renal diabética (Atkins RC, 2010). Además, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II han demostrado reducir la incidencia de ESRD en pacientes con DM tipo II, sugiriendo un efecto renal directo independiente de sus propiedades antihipertensivas (Atkins RC, 2010).

Aunque la medición de la glucosa plasmática es fundamental en el manejo de la DM, la hemoglobina A1c (HbA1c) se ha consolidado como una herramienta crucial para evaluar el control glucémico en estos pacientes desde su introducción en la práctica clínica en 1976 (Koen RJ, 1976). No obstante, a pesar de la correlación positiva entre la HbA1c y las concentraciones de glucosa en pacientes diabéticos, la relación variable entre la HbA1c y la glucosa promedio estimada (eAG) sigue siendo motivo de inquietud. Esto se debe, en parte, a la variabilidad genética en el grado de

glucosilación de la Hb, lo que genera una 'brecha de glicación' que afecta aproximadamente al 70% de la población.

Dada la creciente prevalencia de la Insuficiencia Renal Crónica y su diagnóstico en pacientes con DM2, es imperativo buscar un predictor clínico que indique tempranamente el riesgo de desarrollar esta patología. Es fundamental contar con herramientas de bajo costo y fácil implementación, especialmente en entornos con recursos limitados. En este contexto, se plantea este estudio con el objetivo de evaluar si los niveles sanguíneos de glucosa, HbA1c y la glucemia, mediante las ecuaciones de filtración glomerular MDRD y MDR/CKD-EPI, pueden desempeñar un papel en la identificación temprana del riesgo de insuficiencia renal en pacientes con DM2, brindando una oportunidad para la intervención temprana y la prevención de complicaciones irreversibles. Este enfoque se considera fundamental en medio de la actual pandemia de enfermedades no transmisibles.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Son los niveles sanguíneos de HbA1c y la glicemia predictores clínicos efectivos de riesgo de insuficiencia renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, evaluados a través del cálculo de la tasa de filtración glomerular?"

7. OBJETIVOS

7.2. OBJETIVO GENERAL

Evaluar los niveles sanguíneos de HbA1c y la glicemia como predictores clínicos de riesgo de insuficiencia renal mediante el cálculo de la tasa de filtración glomerular en pacientes con DM2.

7.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los niveles de HbA1c, para predecir oportunamente la alteración de la tasa de filtración glomerular desencadenando, así una insuficiencia renal crónica en pacientes con DM2
- Establecer si la variabilidad glucémica tiene relación con la alteración de la tasa de filtración glomerular en pacientes con DM2
- Determinar la alteración de la tasa de filtración glomerular mediante la ecuación MDR / CKD-EPI y los resultados de la prueba de creatinina sérica/ edad.
- Analizar y comparar la distribución de la diabetes tipo 2 por grupos de edad y sexo, con el fin de identificar posibles diferencias en la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada.

8. DISEÑO METODOLOGICO

8.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio observacional cuantitativo de medición retrospectiva y de corte transversal.

8.2. SITIO DE ESTUDIO

Este estudio se realizó en el área de Química Sanguínea del laboratorio de diagnóstico LABCLINICS S.R.L. de La Paz, Bolivia

8.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.

8.3.1. Población.

La Población estuvo comprendida por 236 pacientes que asistieron al Laboratorio de LabClinics SRL, entre pacientes que conformaran parte del grupo control y aquellos que tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2.

- Grupo de pacientes sin Diabetes Mellitus Tipo2 (Grupo control)

El grupo de estudio estuvo comprendido 137 pacientes, de ambos sexos.

- Grupo de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo2

El grupo de estudio estuvo comprendido por 99 pacientes, de ambos sexos.

8.3.2. Tamaño de muestra

Se utilizó un tipo de muestreo especial por conveniencia, donde se seleccionó a los individuos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para el presente trabajo, teniendo un total de 236 pacientes que acudieron al laboratorio LABCLINICS, en la gestión 2022.

LABCLINICS, es un laboratorio privado de análisis clínicos especializados que cuenta con una excelente infraestructura cuidando todos los elementos de seguridad, higiene y bioseguridad, tecnología de punta en la automatización de sus procesos analíticos y del Sistema de Información de Laboratorio.

Desde su fundación, en 1999, LABCLINICS ha sido protagonista de una historia de constante esfuerzo y superación, que se refleja tanto en la competencia de su plantel profesional que apoyados en equipos analíticos de última generación y en el amplio número de pruebas analíticas de rutina y especiales que ofrece como en la calidad del servicio, les ha permitido situarse en un lugar de privilegio entre los laboratorios de nuestro país.

8.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

8.4.1. Criterios de Inclusión.

Se tomaron en cuenta pacientes entre los 20 a 90 años, Para formar parte del grupo control los pacientes no debían tener diagnóstico de diabetes mellitus Tipo 2, a diferencia del otro grupo donde se tomó en cuenta pacientes con diagnóstico ya establecido de diabetes mellitus tipo 2.

8.4.2. Criterios de exclusión

En ambos grupos fueron excluidos menores de edad y mujeres embarazadas.

8.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los diversos subgrupos, utilizamos una escala de valores * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ y **** $p < 0,0001$, con un nivel de confianza del 95 %. Utilizamos la prueba de ANOVA para comparar múltiples grupos independientes y la prueba t de Student cuando los grupos eran independientes y tenían diferentes desviaciones estándar. También calculamos el coeficiente de correlación de Pearson para analizar la relación entre la tasa de filtración glomerular y los niveles sanguíneos de glucosa y HbA1c. Los programas estadísticos que empleamos fueron GraphPad Prism 6 y SPSS Statistics v22.

9. ASPECTOS BIOETICOS

Autorización y Consentimiento Informado: La información utilizada en este estudio cuenta con la debida autorización y aval del laboratorio clínico y de diagnóstico LABCLINICS S.R.L (véase Anexo 1). Además, todos los participantes del estudio han firmado un formulario de Consentimiento Informado (véase Anexo 2) antes de su inclusión. Estos consentimientos son custodiados por la Gerencia General. Esta práctica garantiza el cumplimiento de los aspectos éticos y legales del estudio.

Confidencialidad de Datos: Todos los datos generados por el estudio se han codificado y almacenado en una base de datos que se ha manejado con absoluta confidencialidad. Se ha tomado especial precaución para proteger la privacidad de los participantes y garantizar que la información se utilice de manera ética y segura.

No Causar Daño y Beneficio Social: Los procedimientos y pruebas realizados en los participantes se llevaron a cabo siguiendo pautas éticas que aseguran que no se causara daño innecesario. Además, el estudio se considera beneficioso para la sociedad en general y, en particular, para los pacientes con DM2. Los hallazgos de esta investigación tienen el potencial de mejorar las prácticas clínicas y contribuir al desarrollo de políticas de atención médica más efectivas.

Estos aspectos éticos fundamentales garantizan la integridad del estudio y el bienestar de los participantes, y reflejan nuestro compromiso con la ética y la responsabilidad en la investigación médica.

10. RESULTADOS

Se inicia el análisis viendo la relación que existe entre la prueba de HbA1c, la glucosa y el marcador de insuficiencia renal en este caso Índice de filtración glomerular, se incluyeron a un total de 236 personas considerando estas características.

10.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

El trabajo de investigación se realiza dividiendo a las personas en estudio en dos grupos. El primer grupo es el Grupo control que está formado por personas que no tienen enfermedad de Diabetes Mellitus y el segundo grupo es el de personas a las cuales se ha diagnosticado con Diabetes Mellitus Tipo 2, mediante una prueba de glucosa en sangre con un valor igual o superior a 120, este parámetro determina al grupo poblacional bajo estudio, por lo tanto, se asume que todas las personas y sus datos correspondientes son personas con Diabetes Mellitus Tipo 2.

El total de personas estudiadas fueron 236 de las cuales 107 (45%) fueron hombres y 129 (55%) mujeres.

En cuanto a edad, como se mencionó anteriormente se incluyeron pacientes de 20 a 90 años con las que se conformó tres grupos, en el primer grupo están los menores de 40 años que corresponde a 10 personas (representaban el 4,2 %), el segundo grupo está conformado por las personas de 40 a 60 años que estaba comprendida por 77 personas (representa el 32.6%) y finalmente aquellas personas mayores de 60 años en el que se encontraron 149 personas (vendrían a ser el 63.1%).

En el siguiente gráfico se observa la distribución de las personas de acuerdo con su edad y el sexo, como se observa en el primer grupo existe igual cantidad de personas entre hombres y mujeres (5 varones y 5 mujeres) que representan el mismo porcentaje, en el segundo grupo etario bajo observación la mayor cantidad de personas (43) son del sexo masculino que vendrían a representar el mayor %, mientras que en el tercer grupo, el de las personas mayores de 60 años la mayor

cantidad (90) corresponde al sexo femenino que vendría a representar el mayor porcentaje (60%). (Grafico N° 3)

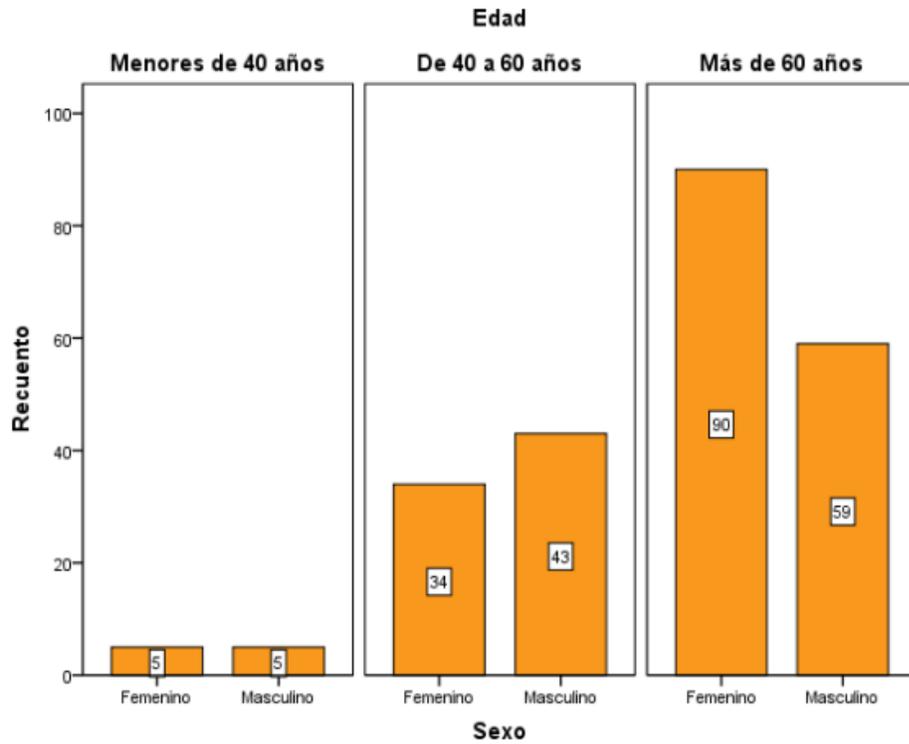


Grafico 3. Distribución de las personas de acuerdo con su edad y el género.

Los datos muestran que en el primer grupo de menores de 40 años son 10 casos que según sexo representan alrededor del 2% para mujeres y el mismo porcentaje para hombres. En los grupos de 40 a 60 años el número crece siendo un total de 77 personas de las cuales el 44% son mujeres, en el tercer grupo de mayores de 60 años los porcentajes cambian siendo el 61% aproximadamente las mujeres que tienen diabetes tipo 2, mientras que es el 39% de hombres con la misma característica.

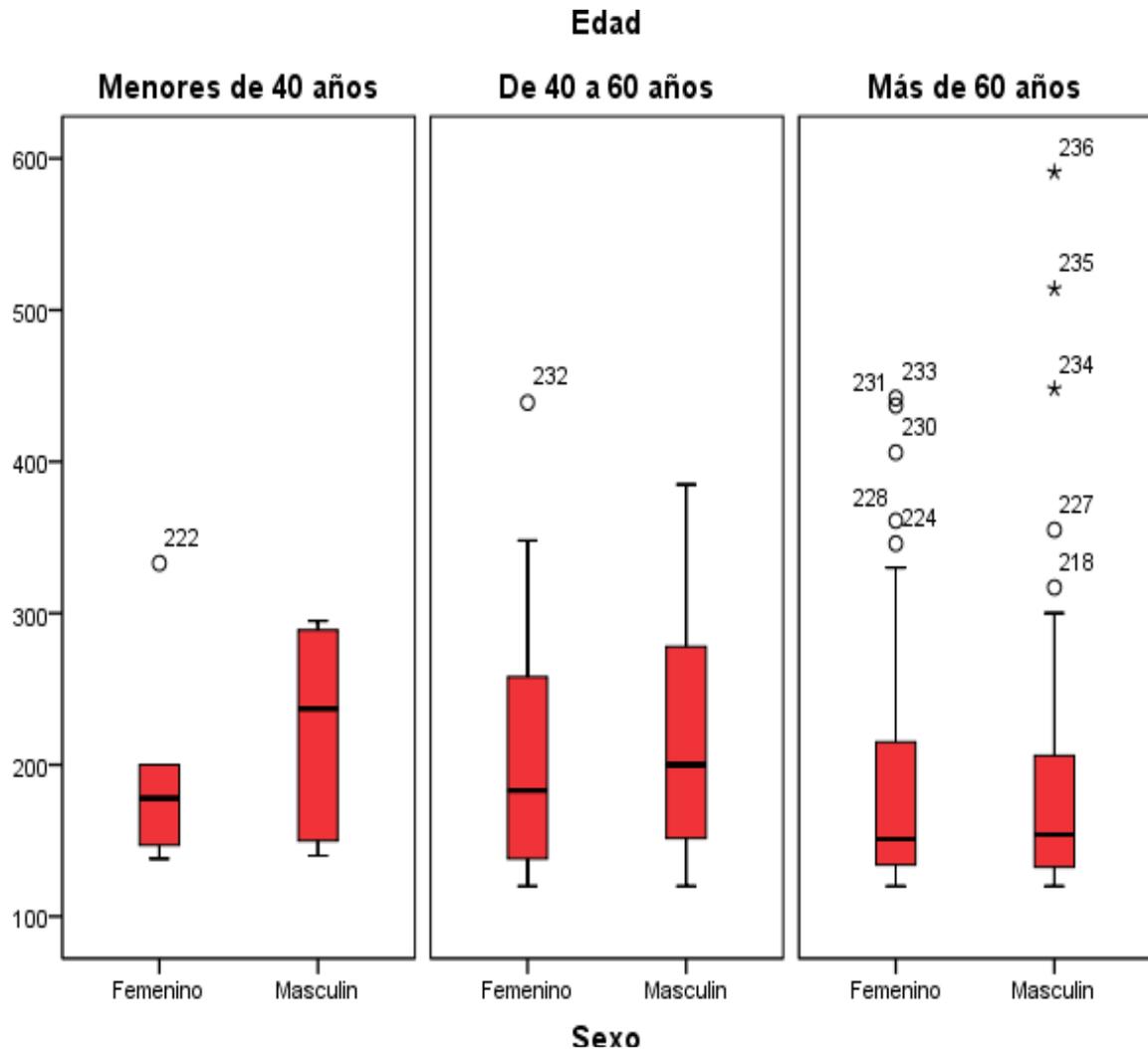


Gráfico 4. Grado de dispersión de las personas de acuerdo con su edad y el sexo.

Como se puede observar en el gráfico anterior, se en el primer grupo de edad hay una mayor dispersión en el grupo de varones, sin embargo, como el número de observaciones es bastante reducido esto no es concluyente de un comportamiento generalizable; en el segundo grupo etario de 40 a 60 años la dispersión es similar entre hombres y mujeres lo mismo que en el tercer grupo etario, aunque en este último existen varios valores atípicos.

Tabla N° 4. Distribución de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 en base al resultado de HbA1c

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Con Diabetes	99	41.9
Sin diabetes	137	58.1
TOTAL	236	100.0

Fuente: Elaboracion propia

La característica principal en la población observada es la presencia de diabetes tipo 2 determinada por el nivel de glucosa (120), sin embargo, del total de los 236 casos que se observan mediante las pruebas de hemoglobina solamente se consideran a 99 con un parámetro de corte de 8.

Tabla N° 5. Distribución de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 en base al resultado de HbA1c, según el sexo

	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Con Diabetes	53	41.1	46	43.0	99	41.9
Sin diabetes	76	58.9	61	57.0	137	58.1
TOTAL	129	100.0	107	100.0	236	100.0

Fuente: Elaboracion propia

En este caso se tiene que utilizando la prueba de HbA1 solamente el 41% de las mujeres y el 43% de los hombres tienen diabetes tipo 2.

De acuerdo con la edad, de los 99 casos que se han determinado a través de la prueba de hemoglobina 5 son menores de 40 años, 36 entre 40 y 60 años y 58 tienen más de 60 años. En el primer grupo de edad que es muy reducido prácticamente no hay diferencia por sexo, sin embargo, en el segundo y tercer grupo si se evidencia una

diferencia por sexo en cada grupo etario, donde en el segundo grupo de edad de 40 a 60 años, son más los hombres y en el tercer grupo las mujeres son la amplia mayoría.

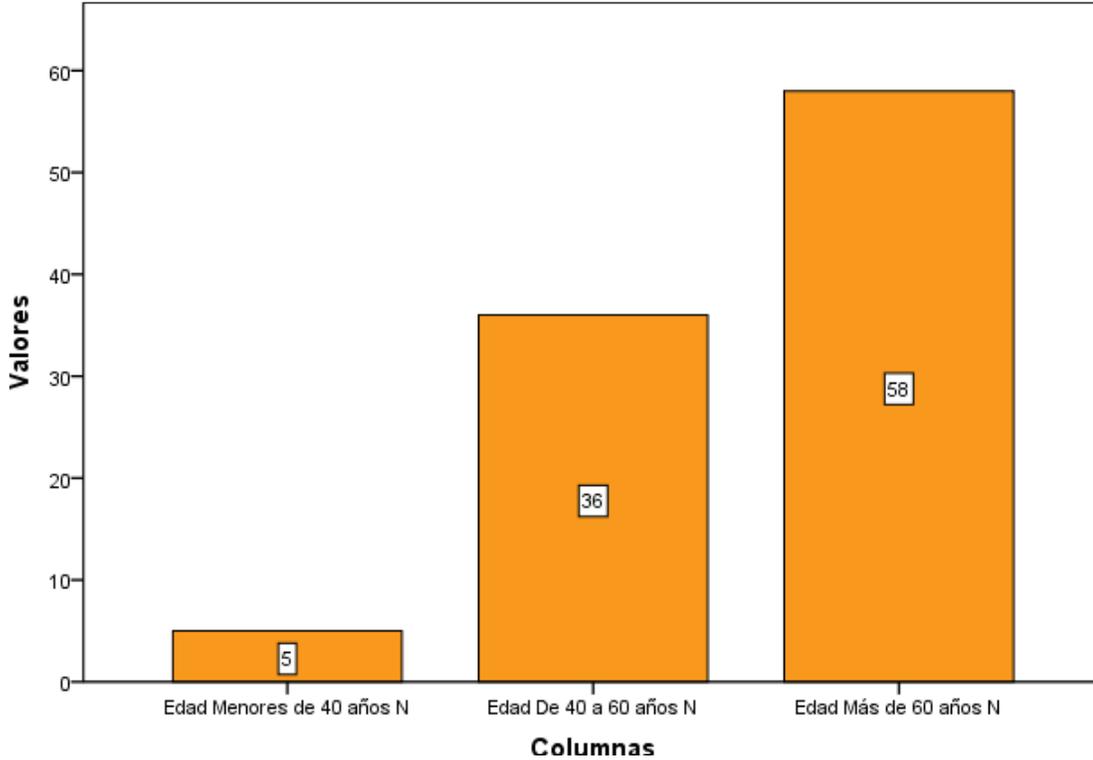


Gráfico 5. Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 en base al resultado de HbA1c, según la edad.

En cuanto a la variable de MDR / CKD-EPI que determina la insuficiencia renal y que de acuerdo con el valor tendrá características de clasificación del nivel de gravedad de la insuficiencia, considerando >90 normal; 60- 89 leve; 30- 59 moderada; 15-20 grave; <15 fallo ml/min/1,73 m2 como los valores de clasificación. De acuerdo con lo anterior se exponen los casos según el nivel de riesgo.

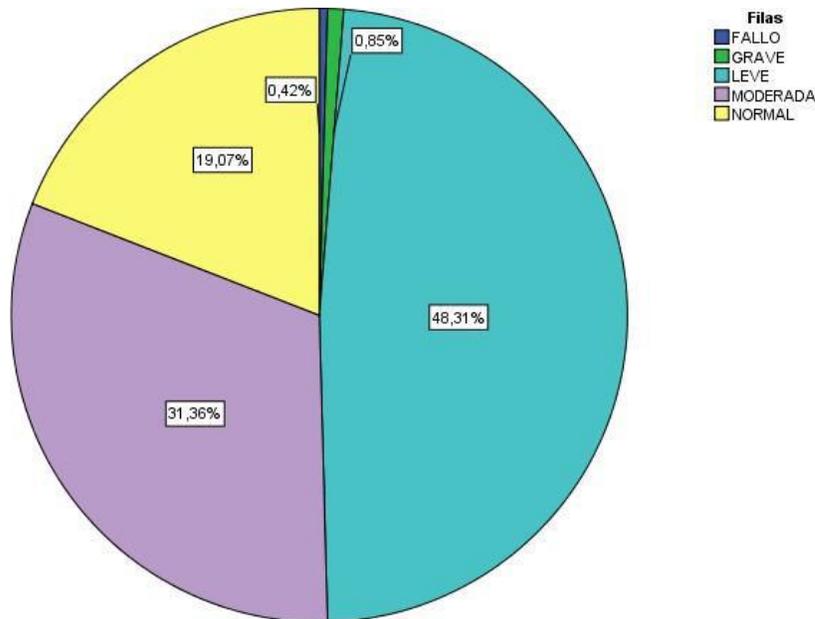


Gráfico 6. Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 e Insuficiencia renal en base al resultado de MDR / CKD-EPI

Como se puede observar el 19% de las 236 personas presentan un nivel normal lo que no implica ningún riesgo al momento de la toma de la muestra, en el nivel leve se encuentra la mayoría de las personas alcanzando el 48.3%, el nivel de moderada incluye al 31% de las personas y entre el grave y fallo se encuentra el 1.2% del total.

Tabla N° 6. Distribución de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 e Insuficiencia Renal en base al resultado de MDR / CKD-EPI, según el sexo

	Femenino		Masculino		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Fallo			1	,9	1	,4
Grave	1	,8	1	,9	2	,8
Moderada	54	41,9	20	18,7	74	31,4
Leve	54	41,9	60	56,1	114	48,3
Normal	20	15,5	25	23,4	45	19,1
Total	129	100,0	107	100,0	236	100,0

De acuerdo con los registros es el 57% de las mujeres que presentan algún nivel de insuficiencia renal y sólo se registra un caso con un nivel de fallo general del sistema por insuficiencia renal. Se debe tener en cuenta que el total de las 236 personas son catalogadas con diabetes tipo 2 según pruebas de glucosa en sangre. De acuerdo con la edad, aquellas que tienen algún grado de insuficiencia son cuatro (2%) menores de 40 años, 53 (28%) entre 40 y 60 años y 134 (70%) mayores de 60 años.

Tabla N° 7. Distribución de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 e Insuficiencia Renal en base al resultado de MDR / CKD-EPI, según la edad

	Menores de 40 años		Edad De 40 a 60 años		Más de 60 años		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Fallo					1	,7	1	,4
Grave			1	1.3	1	,7	2	,8
Moderada			13	16.9	61	40,9	74	31.4
Leve	4	40.0	39	50.6	71	47.7	114	48.3
Normal	6	60	24	31.2	15	10.1	45	19.1
Total	10	100	77	100	149	100	236	100

Cuando se hace el análisis de la dispersión de las variables podemos observar que existe una pequeña diferencia del comportamiento de la variable según el sexo, siendo los valores medios más elevados entre los hombres con un rango más amplio. Según la edad hay una tendencia a la disminución de los valores conforme la persona es más adulta, presentando el segundo grupo etario una mayor dispersión y en el tercer grupo se presentaron ciertos casos atípicos que representan casos de fallo del sistema renal.

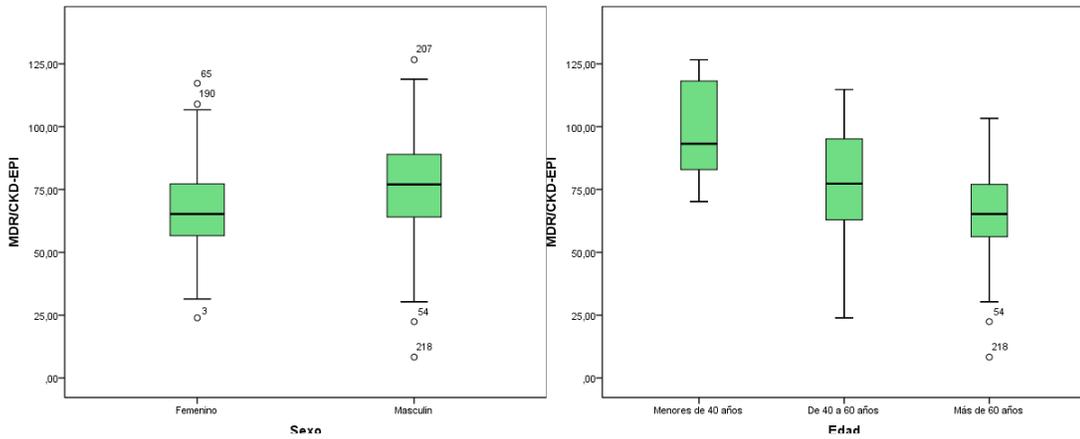


Gráfico 7. Grado de dispersión en la variable MDR / CKD-EPI según el sexo

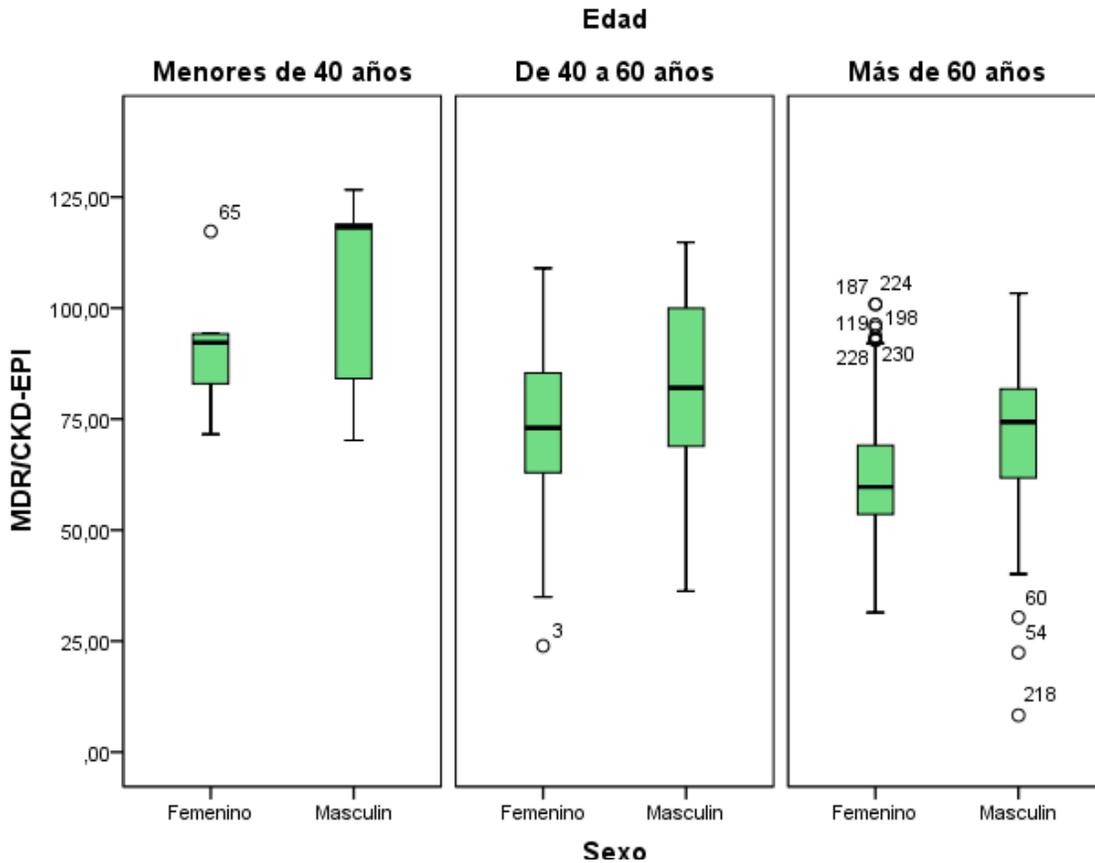


Gráfico 8. Grado de dispersión en la variable MDR / CKD-EPI según el grupo etario

10.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Para responder a la pregunta de investigación de cual es mejor predictor entre los parámetros sanguíneos como la glucosa o HbA1c para la insuficiencia renal en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo2. Se inicia el análisis a partir de un diseño gráfico a través de una nube de puntos entre las variables respectivas, utilizando además una recta de regresión en la cual se mide el ajuste para cada una de las variables, como se observa los R cuadrados en ambos casos son muy bajos menores al 1% lo que significa que no existe ninguna tendencia para ninguno de los parámetros sanguíneos como predictor de un riesgo de insuficiencia renal.

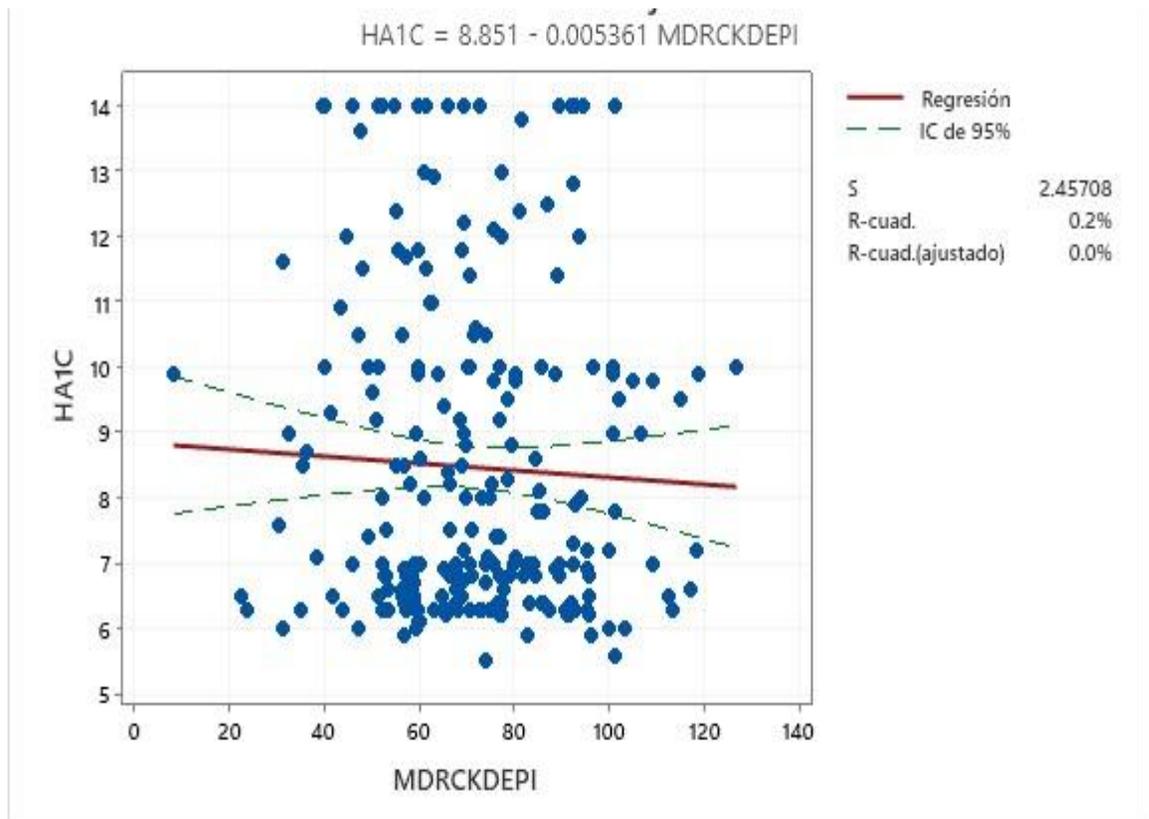


Gráfico 9. Grado de dispersión en la variable Hb A1c como predictor de Insuficiencia renal

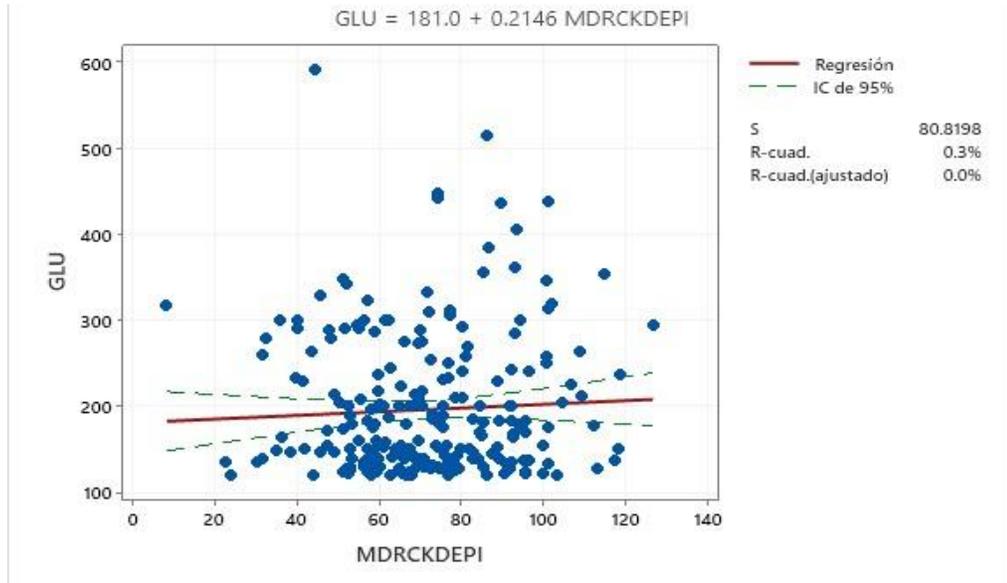


Gráfico 10. Grado de dispersión en la variable Glucosa como predictor de Insuficiencia renal

Al no haber una asociación entre los parámetros sanguíneos y la variable de interés al nivel de valores individuales es de interés probar a través del riesgo relativo y de la razón de Odds que nos muestra la relación al dicotomizar ambos valores como ser el parámetro de hemoglobina y el parámetro de insuficiencia, el primero entre aquellas personas que de acuerdo su valor de hemoglobina determina si tienen o no diabetes (0 no tiene diabetes; 1 tiene diabetes) y en la segunda variable si tiene o no insuficiencia sin importar el grado de la misma (0 no tiene insuficiencia; 1 si tiene insuficiencia).

Tabla N° 8 Análisis de pruebas respectivas en una tabla de 2 X 2

ANÁLISIS DE TABLA SIMPLE				
		Insuficiencia		TOTAL
		"+"	"-"	
DIABETES	+	81	110	191
	-	18	27	45
		99	137	236

Se realiza las pruebas respectivas en una tabla de 2 por 2 para medir si existe asociación entre las variables, en este caso a través de la Chi cuadrada vemos la independencia de las variables, al ser un valor cercano a cero vemos que la asociación es bastante buena y el valor de p a una cola es superior a 0.05 rechazamos la hipótesis nula y concluimos que hay dependencia entre variables y que una influye en la otra.

Tabla N° 9 Análisis de Regresión Logística según el diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo2 (Chi-cuadrado)

Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Chi cuadrado sin corrección	0.08675	0.3842	0.7684
Chi cuadrado corregida de Yates	0.01604	0.4496	0.8992
Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	0.08638	0.3844	0.7688
Exacto de Fisher		0.4519	0.9038
Mid-p exacto	0.08638	0.3878	0.7755

Si bien al nivel de variables dicotomizadas se ha visto que existe dependencia entre las variables es de interés cuanto afecta una variable en la otra, para ello se realiza el ejercicio de cálculo de riesgo relativo.

La razón de Odds muestra la probabilidad de presentar eventos adversos comparados con aquellos que no están expuestos a determinado evento, por lo tanto, lo que se muestra es la asociación entre un evento y la vulnerabilidad al mismo.

Para esta investigación se está observando el riesgo que siendo diabético detectado mediante el parámetro sanguíneo de hemoglobina tenga insuficiencia renal, siendo esta última la variable dependiente que se puede considerar como un estudio prospectivo que implica un seguimiento para el futuro; bajo esta condición se puede utilizar el RR que tiene un valor de 1.06 que por lo cercano a 1 implica que no hay diferencia en el riesgo de tener insuficiencia renal al detectarse la diabetes por hemoglobina.

Tabla N° 10 Análisis de Regresión Logística Multivariada (Odds Ratio)

Cálculos de puntos		LIMITES DE CONFIANZA	
Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Riesgo en Expuestos	42.41%	35.62, 49.5	Series de Taylor
Riesgo en No Expuestos	40%	27, 54.57	Series de Taylor
Riesgo Total	41.95%	35.83, 48.33	Series de Taylor
Riesgo relativo	1.06	0.7149, 1.572 ¹	Series de Taylor
Diferencia de Riesgo	2.41%	-13.53, 18.34°	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEP)	4.65%	-26.1, 35.4	
Fracción etiológica en expuestos (FEE)	5.68%	-39.89,36.4	

El Odd ratio o razón de Odd utilizada de manera más amplia en investigaciones biomédicas, teniendo en cuenta que el valor nulo para el OR es 1, implicando que las dos categorías comparadas son iguales, es decir que no existe una interacción entre el valor de la prueba sanguínea y el hecho de que la persona tenga o no insuficiencia renal.

Tabla N° 11 Análisis de Regresión Logística Multivariada (Odds Ratio)

CALCULO DE PUNTOS	LIMITES DE CONFIANZA		
TIPO	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Odds Ratio CMLE*	1.104	<u>0.5696, 2.172¹</u>	Mid-P exacto
		<u>0.5438, 2.284¹</u>	Exacto de Fisher
Odds Ratio	1.105	0.5699, 2.141 ¹	
Fracción etiológica en pob (FEp OR)	<u>7.74%</u>	-41.84, 57.32	
Fracción etiológica en expuestos (FEe OR)	9.47%	-75.48, 53.29	

Sin embargo, resultado del análisis se observa que existe una mayor probabilidad de riesgo de insuficiencia renal, en relación al valor de la glucosa en sangre, aunque la asociación es débilmente positiva (OR =1,104; p=0,159).

11. DISCUSION

Se estima que la diabetes afecta a unos 150 millones de personas en todo el mundo y se espera que esta cifra se duplique en los próximos 20 años. (Zimmet et al. 2001). Alrededor del 5 al 10% del presupuesto total de atención de la salud se ha utilizado para la DM2 en muchos países. La DM2 puede provocar complicaciones graves, como insuficiencia renal, ceguera, heridas de cicatrización lenta y enfermedades arteriales.

La diabetes mellitus a menudo es considerado, un síndrome de desorden metabólico con niveles de glucosa en sangre anormalmente altos (hiperglucemia) (Tierney 2002). La DM2 es un grupo heterogéneo complejo de condiciones metabólicas caracterizadas por niveles elevados de glucosa en sangre debido a la alteración de la acción de la insulina y/o la secreción de insulina (Das & Elbein 2006).

En el Estado Plurinacional de Bolivia, el Sistema Nacional de Información en Salud (SNIS) estima que la prevalencia de diabetes es de 6.6 % lo que quiere decir que 362.000 personas vivirían con la enfermedad, lo que significaría que cada año mueren cerca de 5.260 personas entre 20 y 79 años por causa de la diabetes. (Ministerio de Salud, 2017), como se ha descrito anteriormente lo que alarma de las complicaciones de la DM2 es la nefropatía, que se desencadena por el mal control de la glucemia o por el tratamiento deficiente de la misma.

A nivel mundial, la nefropatía diabética es una de las principales causas de enfermedad renal crónica y de enfermedad renal terminal (Jiang G et al ., 2019). Está documentado que alrededor del 20-40 % de los pacientes diabéticos desarrollarán una enfermedad renal crónica como complicación microvascular (American Diabetes Association, 2020), aumentando la morbimortalidad en estos pacientes.

Se ha estimado que la nefropatía diabética aparece, en promedio, de 15 a 20 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1 y que aquellos pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 desarrollarán nefropatía entre 10 a 15 años después del comienzo de la diabetes (OrtegaEA, 2013); sin embargo, a pesar de que está clara la relación entre la diabetes y el desarrollo de enfermedad renal crónica, no hay evidencia en la

literatura sobre un lapso de tiempo específico entre el inicio de la enfermedad diabética; la progresión de la enfermedad renal es multifactorial y variable para cada paciente diabético (Sulaiman MK, 2019). Para el diagnóstico, seguimiento e inicio del tratamiento de nefropatía diabética, se utilizan las pruebas consideradas como perfil renal, como ser: la microalbuminuria en orina de 24 horas, creatinina sérica/orina, urea sérica, nitrógeno ureico y proteinuria al mismo tiempo se solicitan pruebas que permitan realizar un seguimiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, como ser: la glucemia y HbA1c. Estas pruebas de laboratorio son las más comunes y de costo accesible, sin embargo también existe pruebas más específicas pero de costo menos accesible como se la cistina c, viendo este panorama nos encontramos con la necesidad de establecer otras pruebas que nos permitan pronosticar anticipadamente el diagnóstico de una nefropatía diabética, en la actualidad se evidencia una pandemia de Diabetes Mellitus Tipo 2, sin contar con las personas que aún no son diagnósticas, que al mismo tiempo incrementa las posibilidades de desencadenar una nefropatía. Por consiguiente se ha considerado a la hemoglobina glucosilada (HbA1c) un indicador importante para el control de la glucosa a largo plazo y recientemente la American Diabetes Association (ADA) ha recomendado su uso en el diagnóstico de diabetes mellitus (DM) (Asociación Americana de Diabetes, 2015). Sin embargo, el uso de HbA1c para identificar la prediabetes es un tema controvertido (Grundy SM, 2012). En 2015, la ADA sugirió que una HbA1c de 5,7 a 6,4 % (39 a 46 mmol/mol) es razonable para el diagnóstico de prediabetes y que los pacientes con HbA1c > 6,0 % (>42 mmol/mol) deben ser considerados tener un riesgo muy alto de DM (Asociación Americana de Diabetes, 2015). Aunque la importancia clínica de la HbA1c como marcador sustituto del síndrome metabólico (MetS) aún no se ha examinado completamente, muchos estudios han informado una asociación entre la HbA1c y el MetS en pacientes sin DM (Osei J, 2003). De hecho, cada componente del síndrome metabólico está relacionado con la incidencia y la progresión de la ERC (Chen J et al. 2004).

El trabajo de investigación se realizó en un grupo de personas a las cuales se ha diagnosticado con Diabetes Mellitus Tipo 2, mediante una prueba de glucosa en

sangre con un valor igual o superior a 120, este parámetro determina al grupo poblacional bajo estudio, por lo tanto, se asume que todas las personas y sus datos correspondientes son personas con Diabetes Mellitus Tipo 2. El total de personas estudiadas son 236 de las cuales el 45% son hombres y el 55% son mujeres. Se determinó la HbA1c mediante el analizador DCA Vantage, sin embargo si tomamos como diagnóstico de DM2 dicha prueba, en este caso se tiene solamente el 41% de las mujeres y el 43% de los hombres padecen de DM2. Por tanto se realizó un análisis con las variables de glucosa versus MDR / CKD-EPI y HbA1c versus MDR / CKD-EPI, para poder identificar que pruebas se incrementan al momento de una nefropatía diabética. En cuanto a la variable de MDR / CKD-EPI que diagnostica la insuficiencia renal y que de acuerdo con el valor tendrá características de clasificación del nivel de gravedad de la insuficiencia, considerando >90 normal; 60-89 leve; 30- 59 moderada; 15-20 grave; <15 fallo ml/min/1,73 m² como los valores de clasificación. De acuerdo con lo anterior se exponen los casos según el nivel de riesgo. Como se puede observar el 19% de las 236 personas presentan un nivel normal lo que no implica ningún, en el nivel leve se encuentra la mayoría de las personas alcanzando el 48.3%, el nivel de moderada incluye al 31% de las personas y entre el grave y fallo se encuentra el 1.2% del total.

Se evidencio que la edad juega un papel crucial en el desarrollo de una nefropatía, donde aquellas personas que tienen algún grado de insuficiencia son cuatro (2%) menores de 40 años, 53 (28%) entre 40 y 60 años y 134 (70%) mayores de 60 años. En cuanto al sexo, se realizó el análisis de la dispersión de las variables donde podemos observar que existe una pequeña diferencia del comportamiento de la variable según el sexo, siendo los valores medios más elevados entre los hombres con un rango más amplio. Sojib Z col, en 2017; observaron que los pacientes con un nivel más alto de HbA1c no estaban asociados con la Enfermedad Renal Crónica (ERC) diabética. Por lo tanto, el uso de los valores de corte convencionales de HbA1c en pacientes diabéticos con ERC puede ser problemático en el entorno clínico.

Lee CL, y col, 2020; propusieron un nuevo modelo dinámico que vincula la HbA1c y la tasa de filtración glomerular estimada eGFR, en el que la HbA1c tiene efectos

duales y dinámicos sobre la eGFR tanto transversal como longitudinalmente. Este nuevo modelo puede explicar la discrepancia entre el control de la glucosa y la función renal entre muchos estudios a gran escala [como ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), (Ismail-Beigi F et al, 2010)

VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), (Duckworth W, 2009) DCCT (Diabetes Control and Complications) , (El Grupo de Investigación de Control y Complicaciones de la Diabetes, 1995) estudio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) (Boer IH, 2011) y UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)]. (Bilous R, 2008) Pero el efecto exacto del control glucémico sobre la función renal sigue siendo difícil de determinar.

En otro estudio, la variabilidad glucémica se asocia con una serie de factores que causan lesiones endoteliales: actividad de polirol, actividad de hexosamina, activación de la proteína quinasa C y generación de productos finales de glucosilación avanzada. (Saisho Y, 2014) Los cambios de glucosa, en comparación con la hiperglucemia sostenida crónica, son un desencadenante más específico del estrés oxidativo. (Monnier L, 2006). Un metanálisis informó que la variabilidad de HbA1c se asocia de forma independiente con la progresión del estado renal en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, (Cheng D et al ., 2014) un hallazgo que es consistente con el nuestro.

En el estudio realizado se evidenció, que a pesar de que la HbA1c y la glicemia no son pruebas de diagnóstico precoz de nefropatía diabética, su descubrimiento alterado y su control puede detener la disminución de la tasa de filtración glomerular, lo que respalda la importancia de la determinación en estados tempranos al daño glomerular y la variabilidad glucémica en el proceso de deterioro de la TFGe, así como también los niveles de HbA1c.

12. CONCLUSIONES.

En base a nuestros resultados se puede concluir:

- Se determinó los niveles de HbA1c, tanto para el diagnóstico y el seguimiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, pero se evidencio que las pruebas como tal, no puede ser utilizada como predictores clínicos significativos de la alteración de la tasa de filtración glomerular, sin embargo, si se evidencia la variabilidad de la HbA1c en pacientes con alteración en la tasa de filtración glomerular.
- La variabilidad glucémica se asocia con una serie de factores que causan lesiones endoteliales, que van alterando la tasa de filtración glomerular, pero no es una prueba independiente diagnostica de la insuficiencia renal.
- Se determinó la insuficiencia renal utilizando la ecuación MDRD/CKD-EPI basada en los datos de creatinina y edad. A partir de estos datos, se ha observado que existe una relación entre la variabilidad de los niveles de HbA1c y el control glucémico con una posible aceleración en la disminución de la tasa de filtración glomerular, lo que podría desencadenar una insuficiencia renal más rápida.
- Los datos analizados revelan que la prevalencia de la diabetes tipo 2 en nuestra población de estudio varía significativamente según el grupo de edad y el sexo de los pacientes. En particular, se observa que la enfermedad es menos común en individuos menores de 40 años, siendo más prevalente en aquellos mayores de 60 años, especialmente entre las mujeres. Estos hallazgos sugieren la importancia de considerar factores demográficos al abordar la diabetes tipo 2 y diseñar estrategias de prevención y atención médica específicas para diferentes grupos de edad y género.

13. RECOMENDACIONES:

- Dado que estás investigando la relación entre los niveles de glucosa y HbA1c como predictores de insuficiencia renal en pacientes con DM2, podría ser beneficioso incluir una prueba gold Standar para detección de insuficiencia renal en lugar de solo estimación a través del cálculo. La microalbuminuria es un marcador temprano de daño renal y puede proporcionar información adicional sobre la salud renal de los pacientes.
- Realizar un estudio de exactitud diagnóstica permitirá evaluar cuán precisos son los niveles de glucosa y HbA1c en la predicción de la insuficiencia renal en comparación con la microalbuminuria u otros marcadores. Puedes calcular sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, así como el área bajo la curva ROC para determinar la precisión de las pruebas.
- Además de la edad y el género, considera la inclusión de otras variables de confusión que puedan influir en la relación entre los niveles de glucosa, HbA1c y la insuficiencia renal. Estos podrían incluir factores como la duración de la diabetes, el control de la presión arterial y el IMC.
- Dado que la nefropatía diabética a menudo se desarrolla durante un período prolongado, un seguimiento a largo plazo de los pacientes podría proporcionar información valiosa sobre la progresión de la enfermedad y la eficacia de las medidas de control glucémico.
- Aumentar el tamaño de la muestra puede aumentar la robustez de los resultados y permitir análisis más detallados en subgrupos de pacientes, como aquellos con diferentes niveles de control glucémico.
- La colaboración de expertos podría ser valiosa para diseñar y llevar a cabo un estudio sólido y para interpretar adecuadamente los resultados.

14. BIBLIOGRAFIA.

Ahmed AM. Antecedentes de diabetes mellitus. Saudi Med J 2002. Abril; 23 (4):373378.

Patlak M. Nuevas armas para combatir una enfermedad milenaria: el tratamiento de la diabetes. FASEB J 2002. Dic; 16 (14):1853 10.1096/fj.02-0974bkt.

Maitra A, Abbas AK. Sistema endocrino. En: Kumar V, Fausto N, Abbas AK (eds). Robbins y Cotran Base patológica de la enfermedad (7^a ed) 2005. Filadelfia, Saunders; 1156-1226.

Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. La epidemiología mundial de la diabetes mellitus tipo 2: perspectivas presentes y futuras. La naturaleza revisa la endocrinología. Disponible en: www.nature.com/uidfinder (Consultado el 22 de diciembre de 2011).

Azevedo M, Alla S. Diabetes in sub-saharan Africa: kenya, mali, mozambique, Nigeria, South Africa and zambia. Int J Diabetes Dev Ctries 2008. Octubre; 28 (4):101-108 10.4103/0973-3930.45268.

Stumvoll, M.; Goldstein, BJ; van Haeften, TW Diabetes tipo 2: Principios de patogénesis y terapia. Lancet 2005 , 365 , 1333–1346.

Chatterjee, S.; Khunti, K.; Davies, MJ Diabetes tipo 2. Lancet 2017 , 389 , 2239–2251. Defronzo, RA Del triunvirato al ominoso octeto: Un nuevo paradigma para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Diabetes 2009 , 58 , 773–795

Schwartz, SS; Epstein, S.; Corkey, BE; Subvención, SF; Gavin, JR, tercero; Aguilar, RB Ha llegado el momento de un nuevo sistema de clasificación de la diabetes:

justificación e implicaciones del esquema de clasificación centrado en las células beta. *Diabetes Care* 2016 , 39 , 179–186.

Khan CR. Conferencia Banting. Acción de la insulina, diabetogenes y la causa de la diabetes tipo II. *Diabetes* 1994. Agosto; 43 (8):1066-1084

Fujioka K. Fisiopatología de la diabetes tipo 2 y el papel de las hormonas incretinas y la disfunción de las células beta. *JAAPA* 2007; suplemento 3-8

García-Roves PM. Fisiopatología mitocondrial y diabetes mellitus tipo 2. *Arco Physiol Biochem* 2011. Julio; 117 (3):177-187 10.3109/13813455.2011.584538

Christensen, AA; Gannon, M. La célula beta en la diabetes tipo 2. *actual Diabetes Rep.* 2019, 19, 81.

Halban, Pensilvania; Polonsky, KS; Bowden, DW; Hawkins, MA; Ling, C.; Mather, KJ; Potencias, CA; Rodas, CJ; Sussel, L.; Weir, falla de las células beta de GC en la diabetes tipo 2: mecanismos postulados y perspectivas para la prevención y el tratamiento. *Diabetes Care* 2014, 37, 1751–1758.

Yamamoto, WR; Hueso, RN; Sohn, P.; Syed, F.; Reissaus, CA; Mosley, AL; Wijeratne, AB; Cierito, JD; Tong, X.; Kono, T.; et al. El estrés del retículo endoplásmico altera la función del receptor de rianodina en la célula beta pancreática murina. *J. Biol. química* 2019, 294, 168–181.

Hoang Do, O.; Thorn, P. Secreción de insulina de células beta dentro de islotes intactos: la ubicación importa. *clin. Exp. Farmacol. Fisiol.* 2015 , 42 , 406–414.

Liu, M.; Weiss, MA; Arunagiri, A.; Yong, J.; Rege, N.; Sol, J.; Haataja, L.; Kaufman, RJ; Arvan, P. Biosíntesis, estructura y plegamiento de la proteína precursora de insulina. *Diabetes Obesos. metab.* 2018, 20 (Suplemento 2), 28–50.

Nishikawa, T.; Edelstein, D.; Du, XL; Yamagishi, S.; Matsumura, T.; Kaneda, Y.; Yorek, MA; Beebe, D.; Oates, PJ; Hammes, HP; et al. La normalización de la producción de superóxido mitocondrial bloquea tres vías de daño hiperglucémico. *Naturaleza* 2000, 404, 787–790.

Kowluru, RA; Kanwar, M.; Kennedy, A. Fenómeno de memoria metabólica y acumulación de peroxinitrito en los capilares de la retina. *Exp. Diabetes Res.* 2007, 2007, 21976

Engerman, RL Patogenia de la retinopatía diabética. *Diabetes* 1989, 38, 1203-1206.

Reddy, MA; Zhang, E.; Natarajan, R. Mecanismos epigenéticos en complicaciones diabéticas y memoria metabólica. *Diabetología* 2015, 58, 443–455

Reddy, MA; Natarajan, R. Mecanismos epigenéticos en las complicaciones vasculares diabéticas. *Cardiovasc. Res.* 2011, 90, 421–429.

Guarner, V.; Rubio-Ruiz, ME La inflamación sistémica de bajo grado conecta el envejecimiento, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. *Interdiscip. Superior Gerontol.* 2015, 40, 99–106.

Coelho, M.; Oliveira, T.; Fernandes, R. Bioquímica del tejido adiposo: un órgano endocrino. *Arco. Medicina. ciencia* 2013, 9, 191–200

Rosen, ED; Spiegelman, BM Adipocitos como reguladores del equilibrio energético y la homeostasis de la glucosa. *Naturaleza* 2006, 444, 847–853.

Gastaldelli, A.; Gaggini, M.; DeFronzo, RA Papel de la resistencia a la insulina del tejido adiposo en la historia natural de la diabetes tipo 2: resultados del estudio de metabolismo de San Antonio. *Diabetes* 2017 , 66 , 815–822.

Checa, MP Mecanismos de resistencia a la insulina relacionados con adipocitos blancos, beige y marrones. *mol. metab.* 2020 , 34 , 27–42.

Checa, MP Acción y resistencia a la insulina en la obesidad y la diabetes tipo 2. *Nat. Medicina.* 2017, 23, 804–814.

Scherer, PE Las muchas vidas secretas de los adipocitos: Implicaciones para la diabetes. *Diabetología* 2019 , 62 , 223–232.

Roden, M.; Shulman, GI La biología integradora de la diabetes tipo 2. *Naturaleza* 2019 , 576 , 51–60.

Maki, KC; Kelley, KM; sin ley, AL; Hubacher, RL; Schild, AL; Dicklin, MR; Rains, TM Validación de la sensibilidad a la insulina y los índices de secreción derivados de la prueba de tolerancia a la comida líquida. *Tecnología de la diabetes. El r.* 2011 , 13 , 661–666.

Battisti, WP; Palmisano, J.; Keane, WE Dislipidemia en pacientes con diabetes tipo 2. relaciones entre los lípidos, la enfermedad renal y la enfermedad cardiovascular. *clin. química Laboratorio. Medicina.* 2003 , 41 , 1174– 1181.

Lewis, GF; Steiner, G. Efectos agudos de la insulina en el control de la producción de VLDL en humanos. Implicaciones para el estado de resistencia a la insulina. *Diabetes Care* 1996, 19, 390–393.

Taskinen, MR Dislipidemia diabética: de la investigación básica a la práctica clínica. *Diabetología* 2003 , 46 , 733–749.

Chapman, MJ; Ginsberg, HN; Amarenco, P.; Andreotti, F.; Boren, J.; Catapano, AL; Descamps, OS; Pescador, E.; Kovanen, PT; Kuivenhoven, JA; et al. Lipoproteínas ricas en triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de alta densidad en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular: Evidencia y orientación para el manejo. *EUR. Corazón J.* 2011 , 32 , 1345–1361. [Google Scholar] [CrossRef][Versión verde].

Nordestgaard, BG; Varbo, A. Triglicéridos y enfermedad cardiovascular. *Lancet* 2014, 384, 626–635. [Google Académico] [CrossRef]

Bernelot Moens, SJ; Verweij, SL; Schnitzler, JG; Stiekema, LCA; Bos, M.; Langsted, A.; Kuijk, C.; Bekkering, S.; Voermans, C.; Verberne, HJ; et al. El colesterol remanente provoca inflamación de la pared arterial y una respuesta inmune celular multinivel en humanos. *Arteriosclera. trombo. vasco Biol.* 2017, 37, 969–975. [Google Scholar] [CrossRef][Versión verde]

Steinberg, D.; Carew, TE; Fielding, C.; Fogelman, AM; Mahley, RW; Sniderman, AD; Zilversmit, DB Lipoproteínas y la patogenia de la aterosclerosis. *Circulación* 1989, 80, 719–723.

Cohn, JS; Marcoux, C.; Davignon, J. Detección, cuantificación y caracterización de lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos potencialmente aterogénicas. *Arteriosclera. trombo. vasco Biol.* 1999 , 19 , 2474–2486.

Grundy, SM; Cleman, JI; Daniels, SR; Donato, KA; Eckel, RH; Franklin, BA; Gordon, DJ; Krauss, RM; Salvaje, PJ; Smith, SC, Jr.; et al. Diagnóstico y manejo del síndrome metabólico: una declaración científica de la Asociación Estadounidense del

Corazón/Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre. actual Opinión Cardiol. 2006 , 21 , 1–6. [Google Scholar] [CrossRef] [Versión verde]

Sistema de datos renales de los Estados Unidos. Informe anual de datos USRDS 2019 Epidemiología de la enfermedad renal en los Estados Unidos . Bethesda, MD: Institutos Nacionales de Salud, Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales, 2019.

Asociación Americana de Diabetes. 2. Clasificación y diagnóstico de la diabetes: estándares de atención médica en Diabetes-2019 . Diabetes Care 2019. 42 (Suplemento 1) S13–S28. (10.2337/dc19-S002).

Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. Endocr Connect. 2021 Apr 29;10(5):R151-R159. doi: 10.1530/EC-21-0097. PMID: 33830068; PMCID: PMC8111312.

Schrijvers BF, De Vriese AS, Flyvbjerg A. De la hiperglucemia a la enfermedad renal diabética: el papel de los factores metabólicos, hemodinámicos, intracelulares y de crecimiento/citocinas. Endoc. Rev. 2004; 25 :971–1010. doi: 10.1210/er.2003-0018.

Sulaiman MK Nefropatía diabética: avances recientes en fisiopatología y desafíos en el manejo dietético. Diabetol. metab. Sindr. 2019; 11 :7. doi: 10.1186/s13098-019-0403-[Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Lista de referencias]

Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FDR Prevalencia mundial de enfermedad renal crónica: revisión sistemática y metanálisis. Más uno. 2016; 11 :e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Lista de referencias]

Shahbazian H., Rezaii I. Enfermedad renal diabética; revisión de los conocimientos actuales. *J. Inyección renal*. Anterior 2013; 2 :73–80. doi: 10.12861/jrip.2013.24. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Lista de referencias]

Pugliese G., Penno G., Natali A., Barutta F., Di Paolo S., Reboldi G., Gesualdo L., De Nicola L. Sociedad Italiana de Diabetes y Sociedad Italiana de Nefrología, autor. Enfermedad renal diabética: nuevas cuestiones clínicas y terapéuticas. Declaración de posición conjunta de la Sociedad Italiana de Diabetes y la Sociedad Italiana de Nefrología sobre "La historia natural de la enfermedad renal diabética y el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y función renal alterada". *J. Nephrol*. 2020; 33 :9–35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Lista de referencias]

Schrijvers BF, De Vriese AS, Flyvbjerg A. De la hiperglucemia a la enfermedad renal diabética: el papel de los factores metabólicos, hemodinámicos, intracelulares y de crecimiento/citocinas. *Endoc. Rev*. 2004; 25 :971–1010. doi: 10.1210/er.2003-0018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Lista de referencias]

Rota C., Morigi M., Imberti B. Terapias con células madre en enfermedades renales: avances y desafíos. En t. *J. Mol. ciencia* 2019; 20 :2790. doi: 10.3390/ijms20112790. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Lista de referencias]

Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K., Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F., Fogo AB, Haas M., de Heer E., Joh K., Noël LH, Radhakrishnan J., Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA Sociedad de Patología Renal, autor. Clasificación patológica de la nefropatía diabética. *Mermelada. Soc. nefrol*. 2010; 21 :556–563. doi: 10.1681/ASN.2010010010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Lista de referencias].

Gheith O., Farouk N., Nampoory N., Halim MA, Al-Otaibi T. Enfermedad renal diabética: diferencia mundial de prevalencia y factores de riesgo. *J. Nephropharmacol.* 2016; 5 :49– 56. doi: 10.4103/1110-9165.197379. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Lista de referencias]

Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, et al. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes--the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:1236-43.

Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes- Related Complications. *Physical Therapy.* 2008; 88:1254-64.

Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Platelet Function Profiles in Diabetes Mellitus Patients With Coronary Artery Disease Taking Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1139-46.

Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1527-39.

Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2011 Aug 2;2(4):243-7. doi: 10.1111/j.2040-1124.2011.00131.x. PMID: 24843491; PMCID: PMC4014960.

Cooper ME. Patogénesis, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética . *Lancet* 1998; 352: 213–219.

Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. El estrés oxidativo como principal culpable de la enfermedad renal en la diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1446–1454

Thallas Bonke V, Thorpe SR, Coughlan MT, et al. La inhibición de la NADPH oxidasa previene el daño mediado por el producto final de la glicación avanzada en la nefropatía diabética a través de una vía dependiente de la proteína quinasa C alfa . Diabetes 2008; 57: 460–469.

International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.

International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2014. Update.

Barceló A, Daroca MC, Ribera R, Duarte E, Zapata A, Vohra M. Diabetes in Bolivia from Pan American Health Organization, Program on Non-Communicable Diseases, 525 Twenty-third Street, N.W., Washington, D.C. 2003 7-2895, USA, 2001.

Noa-Ávila LR, Chang-Solano M. Factores de riesgo y complicaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sucre. 2012;17:1---19. Multimed. 2013.

GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. (29 de feb de 2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet, 395(10225), 709-733.

Organización Mundial de la Salud. Consejo Ejecutivo. (2003). Influencia de la pobreza en la salud: informe de la Secretaría. Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 14 de noviembre de 2021, de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/21081/seb11312.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Aroca-Martínez, G., Cadena-Bonfanti, A., Ardila-Cárdenas, M., Gonzáles-Torres, H., Luna-González, M., Espítaleta-Vergara, Z., Nieto-González, I. (2020). Día Mundial

del Riñón 2019: determinación de factores de riesgo para enfermedad renal en indígenas adultos colombianos. *Revista Colombiana de Nefrología*, 7 (Supl.), 8-17.

Depine, SA., Hinojosa, M., Calle, MC. & Mallqui, M (2022). *Enfermedad Renal Crónica en los países andinos 2022*. Lima: ORAS CONHU.

Declaración de consenso del Comité de Consenso sobre la estandarización mundial de la medición de hemoglobina A1C: la Asociación Estadounidense de Diabetes, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio y la Federación Internacional de Diabetes. *Cuidado de la diabetes*. 2007; 30 :2399–400.

Khan MI, Weinstock RS. Capítulo 16: Carbohidratos. En: McPherson RA, Pincus MR, editores. *Henry's Diagnóstico Clínico y Manejo por Métodos de Laboratorio*. 22^a edición. Filadelfia, Pensilvania: Saunders Elsevier; 2011. págs. 210–25.

Organización Mundial de la Salud (OMS) *Uso de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el diagnóstico de diabetes mellitus Informe abreviado de una consulta de la OMS*. Ginebra OMS; 2011

Huisman TH, Martis EA, Dozy A. Cromatografía de tipos de hemoglobina en carboximetilcelulosa. *J Lab Clin Med*. 1958; 52 :312–27

Bookchin RM, Galope PM. Estructura de la hemoglobina A1c: naturaleza del grupo bloqueador de la cadena beta N-terminal. *Biochem Biophys Res Commun*. 1968; 32 :86– 93

Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Estudios de una hemoglobina inusual en pacientes con diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun*. 1969; 36 :838–43
Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Identificación adicional de la

naturaleza y enlace del carbohidrato en la hemoglobina A1c. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975; 67 :103–9

Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlación de la regulación de la glucosa y la hemoglobina A1c en la diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1976; 295 :417–20.

Ohtsubo K, Chen MZ, Olefsky JM, Marth JD. Vía a la diabetes a través de la atenuación de la glicosilación de las células beta pancreáticas y el transporte de glucosa. *Nat Med.* 2011; 17 :1067–75.

Acharya AS, Roy RP, Dorai B. Potencial de isomerización de aldimina a cetoamina (reordenamiento de Amadori) en los sitios de glicación no enzimáticos individuales de la hemoglobina A: inhibición preferencial de la glicación por nucleófilos en sitios de bajo potencial de isomerización. *Química de la proteína J.* 1991; 10 :345–58.

Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights.* 2016 Jul 3;11:95- 104. doi: 10.4137/BMI.S38440. PMID: 27398023; PMCID: PMC4933534

Gillett MJ. Informe del Comité Internacional de Expertos sobre el papel de la prueba A1C en el diagnóstico de la diabetes. *Cuidado de la diabetes.* 2009; 32 :1327–34.

Loh TP, Sethi SK, Wong MS, Tai ES, Kao SL. Relación entre la glucosa promedio medida por un monitor continuo de glucosa y la HbA1c medida por tres métodos de laboratorio de rutina diferentes. *Clínica Bioquímica.* 2015; 48 :514–8.

Hanas R, John G, declaración de consenso de 2010 en nombre del Comité Internacional de Consenso de HbA1c sobre la estandarización mundial de la medición de hemoglobina A1c. Clin Chem. 2010; 56 :1362–4.

Estándares de atención médica en diabetes de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA). Cuidado de la diabetes. 2014; 37 :S14–80.

Forbes JM, Soldatos G, Thomas MC. Debajo del radar: productos finales de glucosilación avanzada que se desvían "alrededor": ¿no es la HbA1c un predictor lo suficientemente preciso de la progresión a largo plazo y el control glucémico en la diabetes? Clin Biochem Rev. 2005; 26 :123–34

Luk AO, Ma RC, Lau ES, et al. Asociación de riesgo de la variabilidad de HbA1c con enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular en diabetes tipo 2: análisis prospectivo del Registro de Diabetes de Hong Kong. Diabetes MetabRes Rev. 2013; 29 :384–90

AD Mooradian. Dislipidemia en la diabetes mellitus tipo 2. Nat Rev Endocrinol. 2009; 5 :150–9

Fowler MJ. Complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes. Clínica Diabetes. 2008; 26 :77–82

Capula C, Mazza T, Vero R, Costante G. Niveles de HbA1c en pacientes con diabetes mellitus gestacional: relación con el IMC previo al embarazo y el resultado del embarazo. J Endocrinol Invest. 2013; 36 :1038–45

Khan HA, Sobki SH, Alhomida AS, Khan SA. Valores emparejados de fructosamina sérica y glucosa en sangre para la detección de diabetes mellitus gestacional: un estudio retrospectivo de 165 mujeres saudíes. Ind J Clin Biochem. 2007; 22 :65–70.

Hornberger LK. La diabetes materna y el corazón fetal. *Corazón*. 2006; 92 :1019–21

Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. HbA1c predice diabetes pero no enfermedad cardiovascular en mujeres no diabéticas. *Soy J Med*. 2007; 120 :720–7

Leiper JM, Lowe GD, Anderson J, et al. Efectos del control diabético y la insulina humana biosintética en la reología sanguínea en diabéticos establecidos. *Diabetes Res*. 1984; 1 :27–30

Bühler I, Walter R, Reinhart WH. Influencia de la D- y L-glucosa en los eritrocitos y la viscosidad de la sangre. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31 :79–85.

Watala C, Witas H, Olszowska L, Piasecki W. La asociación entre la viscosidad interna de los eritrocitos, la glicosilación no enzimática de proteínas y las propiedades dinámicas de la membrana de los eritrocitos en la diabetes mellitus juvenil. *Int J Exp Pathol*. 1992; 73 :655–63.

Vallejo S, Angulo J, Peiro C, et al. La oxihemoglobina altamente glicosilada altera las relajaciones de óxido nítrico en los microvasos mesentéricos humanos. *Diabetología*. 2000; 43 :83–90.

James PE, Lang D, Tufnell-Barret T, Milsom AB, Frenneaux MP. Vasorrelajación por glóbulos rojos y deterioro en diabetes: óxido nítrico reducido y suministro de oxígeno por hemoglobina glicosilada. *Circo Res*. 2004; 94 :976–83.

Angulo J, Sánchez-Ferrer CF, Peiro C, et al. Deterioro de la relajación dependiente del endotelio por porcentajes crecientes de hemoglobina humana glicosilada. Posibles mecanismos implicados. *Hipertensión*. 1996; 28 :583–92

Paffett ML, Walker BR. Adaptaciones vasculares a la hipoxia: mecanismos moleculares y celulares que regulan el tono vascular. *Ensayos Bioquímica*. 2007; 43 :105–20

Agarwal, R. & Light, RP Relación entre la hemoglobina glicosilada y la glucosa en sangre durante la progresión de la enfermedad renal crónica. *Am J Nephrol* 34, 32–41, 10.1159/000328737 (2011)

Freedman, BI et al. Relación entre los ensayos de glucemia en sujetos diabéticos con enfermedad renal crónica avanzada. *Am J Nephrol* 31, 375–379, 10.1159/000287561 (2010)

Vos, FE, Schollum, JB & Walker, RJ La albúmina glicosilada es el marcador preferido para evaluar el control glucémico en la enfermedad renal crónica avanzada. *NDT plus* 4, 368– 375, 10.1093/ndtplus/sfr140 (2011)

Kuo, IC., Lin, HH., Niu, SW. et al. Hemoglobina glicosilada y resultados en pacientes con enfermedad renal crónica diabética avanzada. *Informe científico* 6, 20028 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep2002>

Hemoglobina glicosilada y riesgo de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente Andrzej S. Krolewski, MD, Ph.D.,Lori MB Laffel, MD, MPH, Martín Krolewski, BA,Dra. Maryanne Quinn, y James H. Warram, MD, Sc.D. *N Engl J Med* 1995; 332:1251-1255

Federación Internacional de Diabetes (FID) 2015.

Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU: La definición, clasificación y pronóstico de la enfermedad renal crónica: un informe de la conferencia de controversias de KDIGO. *Riñón Int*. 2010

Guías de práctica clínica K/DOQI para la enfermedad renal crónica: evaluación, clasificación y estratificación. Am J enfermedad renal. 2002, 39 (2 Suplemento 1): S1266

Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, Jong PE, Coresh J, de Jong PE, El-Nahas M, et al: Una tasa de filtración glomerular estimada más baja y una albuminuria más alta se asocian con mortalidad y enfermedad renal en etapa terminal. Un metanálisis colaborativo de cohortes de población con enfermedad renal. Riñón Int. 2011

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB: Un método más preciso para estimar la tasa de filtración glomerular a partir de la creatinina sérica: una nueva ecuación de predicción. Modificación de la Dieta en el Grupo de Estudio de Enfermedades Renales. Ann Intern Med. 1999, 130: 461-470

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, et al: Una nueva ecuación para estimar la tasa de filtración glomerular. Ann Intern Med. 2009, 150 (9): 604-612

AS Levey , C. Becker , LA Inker Tasa de filtración glomerular y albuminuria para la detección y estadificación de la enfermedad renal aguda y crónica en adultos: una revisión sistemática JAMA , 313 (2015) , págs. 837 – 846

Jiang G, Luk AOY, Tam CHT, Xie F, Carstensen B, Lau ESH, et al. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with Type 2 diabetes. Kidney Int. 2019 en.;95(1):178-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.026>

American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020 43 (supl. 1) : S13551. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S011>.

Ortega EA. Prevalencia y características clínicas de la nefropatía diabética Prevalence and clinical characteristics of diabetic nephropathy. *Rev Nac*. 2013;5:10.

Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr*. diciembre de 2019;11(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0403-4>

Asociación Americana de Diabetes. Estándares de atención médica en diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38 Suplemento 1: S1–S10.

Grundy SM. Prediabetes, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 635–643. pmid:22322078

Osei J, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D. ¿Es la hemoglobina glicosilada A1c un sustituto del síndrome metabólico en familiares de primer grado no diabéticos de pacientes afroamericanos con diabetes tipo 2? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 4596– 4601. medio:1455742

Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. El síndrome metabólico y la enfermedad renal crónica en adultos estadounidenses. *Ann Intern Med* 2004;140: 167–174. medio:14757614

Lee CL, Chen CH, Wu MJ, Tsai SF. La variabilidad de la hemoglobina glicosilada se asocia con la disminución de la función renal en pacientes con diabetes tipo 2. *Avances Terapéuticos en Enfermedad Crónica*. 2020;11. doi: [10.1177/2040622319898370](https://doi.org/10.1177/2040622319898370)

Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Efecto del tratamiento intensivo de la hiperglucemia sobre los resultados microvasculares en la diabetes tipo 2: un análisis del ensayo aleatorizado ACCORD. *Lanceta* 2010; 376: 419–430.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Control de glucosa y complicaciones vasculares en veteranos con diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.

El Grupo de Investigación de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT). Efecto de la terapia intensiva sobre el desarrollo y la progresión de la nefropatía diabética en el ensayo de control y complicaciones de la diabetes. *Riñón Int* 1995; 47: 1703-1720 Grupo de Investigación DCCT/EDIC, de Boer IH, Sun W, et al. Terapia intensiva de diabetes y tasa de filtración glomerular en diabetes tipo 1. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366– 2376

Bilous R. Enfermedad microvascular: ¿qué nos dice el UKPDS sobre la nefropatía diabética? *Diabetes Med* 2008; 25 (Suplemento 2): 25–29.

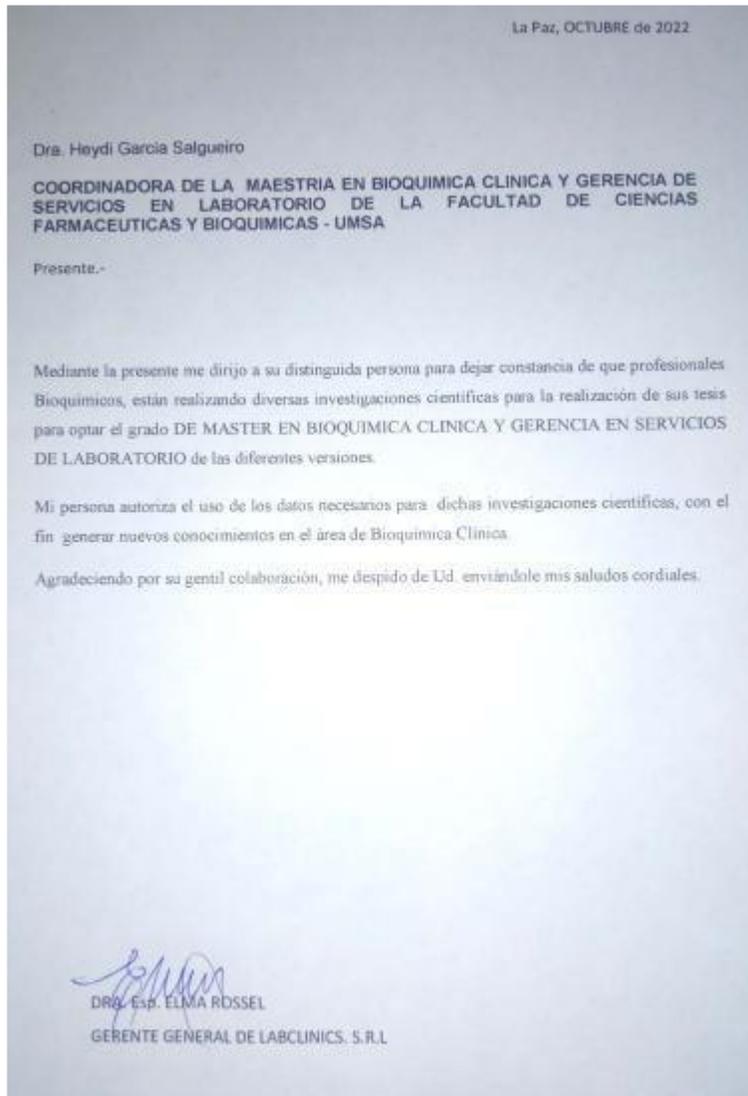
Saisho Y. Variabilidad glucémica y estrés oxidativo: ¿un vínculo entre la diabetes y la enfermedad cardiovascular? *Int J Mol Sci* 2014; 15: 18381–18406.

Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activación del estrés oxidativo por fluctuaciones agudas de glucosa en comparación con hiperglucemia crónica sostenida en pacientes con diabetes tipo 2. *JAMA* 2006; 295: 1681–1687

Cheng D, Fei Y, Liu Y, et al. Variabilidad de HbA1C y el riesgo de progresión del estado renal en la diabetes mellitus: un metanálisis. *PLoS Uno* 2014; 9: e115509.

15. ANEXOS

ANEXO 1. AUTORIZACION DE REALIZACION DE LA INVESTIGACION EN EL LABORATORIO CLINICO LABCLINICS.S.R.L



ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PRUEBAS DE LABORATORIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PRUEBAS DE LABORATORIO

DATOS DEL PACIENTE

- Nombre y Apellidos:.....
- Fecha de nacimiento:...../...../.....
- C.I.....
- Teléfono o Celular:.....
- Domicilio:.....
- Nombre del representante legal (en caso de menores de edad):.....
- C.I. (Representante legal).....

ANTES DE FIRMAR ES IMPORTANTE QUE LEA ATENTAMENTE LA SIGUIENTE INFORMACION

Este documento es útil para que usted o quien lo represente, de su consentimiento para las pruebas a realizarse en el Laboratorio Clínico LABCLINICS S.R.L. Por tanto significa que nos autoriza a realizar dichas pruebas y que los resultados obtenidos se utilizaran con fines de investigación respetando su confidencialidad.

COMO SE REALIZA: Se procede a la extracción de muestra de sangre periférica por venopunción o flebotomía, que se practicara en un punto de extracción accesible, según el Manual de toma de muestra de nuestro Laboratorio Clínico en la cual indica los procesos y procedimientos para: sangre, orina y heces, etc. De forma adicional, otras muestra biológicas se obtendrá por procedimientos específicos y por especialistas en el área.

QUE EFECTOS LE PRODUCIRA:

1. Venopunción: ligero dolor en el área de la punción tras la inserción de la aguja. En algunos casos puede aparecer sensación de mareo o desmayo, por lo se recomienda estar sentado, si es necesario durante la extracción. Aparición de un ligero hematoma, que se evitara aplicando una presión adecuada tras la punción venosa.
2. Extracción de otras muestras biológicas: se indicara en el procedimiento por el especialista en el área.

EN QUE LE BENEFICIARA: Los estudios de Laboratorio aportara información que colabore con el diagnóstico clínico y seguimiento de enfermedades.

Nombre y Firma del PACIENTE Nombre y firma del representante legal

Nombre y Firma del profesional responsable

La Paz..... de20...

ANEXO 3. PROCEDIMIENTOS DE LAS TÉCNICAS

A. MATERIALES, METODOS Y PROCEDIMIENTOS A SER EMPLEADOS

a. TOMA DE MUESTRA SANGUINEA (Método al Vacío)

Materiales

- Tubos de colección con activador de la coagulación /gel separador
- Ligadura
- Algodones
- Alcohol antiséptico (75 %)
- Aguja (21G)
- Adaptador para tubos al vacío □ Gradilla

1. PROCEDIMIENTO

- Desinfectar el lugar de punción con alcohol de 75 %. Una vez desinfectada la zona de punción no se debe palpar nuevamente la vena.
- Aplicar el compresor venoso mientras canalizamos la vena. Retirarlo en el momento que la sangre comienza a fluir en el primer tubo en caso de extracción al vacío, pues se debe evitar la estasis venosa.
- Durante la punción, el porta tubos (Vacío) debe estar colocado en un ángulo aproximado de 15° con respecto al brazo.
- Asegurarse de que el sistema de vacío ha recogido el volumen de sangre adecuado. Una exacta proporción de sangre y anticoagulante es fundamental en el proceso analítico
- Homogeneizar los tubos varias veces por inversión. Esencial para asegurar una perfecta mezcla de la sangre con activador de la coagulación
- Mientras se retira la aguja se aplicará una gasa, haciendo presión, sobre la zona de punción



Figura 1. Toma de muestra sanguínea por el método al vacío que permite disminuir los errores en la fase pre analítica.

Las muestras sanguíneas serán codificadas y centrifugadas a 2500 RPM durante 15 minutos para obtener suero.



Figura 2. Centrifuga con rotor de ángulo fijo.

B. Materiales para la cuantificación sérica

- Gradilla
- Tubos eppendorf
- Tubos de lectura
- Micro pipetas (p 1000, p 1000 y p 10)
- Tips para el volumen requerido
- Reactivo para la cuantificación
- Vortex
- Centrifuga (rotor fijo)

C. Determinación de Glucosa y creatinina



Fig. 3 Equipo Abott ARCHITECT c 4000. Para Bioquímica Clínica

- El analizador de bioquímica clínica ARCHITECT c 4000 ofrece resultados de pruebas de una alta calidad y con un tiempo de respuesta inmediato. ARCHITECT c 4000 mejora la productividad del laboratorio y proporciona resultados clínicos de total confianza a sus usuarios.

- El rendimiento máximo de ARCHITECT c 4000 es de hasta 800 pruebas por hora. ARCHITECT c 4000 tiene una capacidad de carga de 100 muestras con 35 posiciones de prioridad.

a. Glucosa sérica

- Materiales proporcionados

Kit de reactivos de glucosa 3L82-20 o 3L82-40

Materiales necesarios pero no proporcionados

- Calibrador multiconstituyente 1E65, 3 x 5 ml
- Material de control

- Solución salina (0,85 % a 0,90 % NaCl) para muestras que requieren dilución
- Procedimientos de dilución de muestras
- Los Sistemas ARCHITECT c y el Sistema AEROSET tienen características de dilución; consulte la Sección 2 de las operaciones específicas del instrumento manual para obtener información adicional.
 - Suero y plasma: muestras con valores de glucosa superiores a 800 mg/dL (44 mmol/L) están marcados y pueden diluirse usando el Protocolo de Dilución Automatizado o

Procedimiento de Dilución Manual

b. Creatinina sérica • Materiales proporcionados

- Kit de reactivos de creatinina 7D64
- Materiales necesarios pero no proporcionados
- Calibrador multiconstituyente 1E65, 3 x 5 ml
- Material de control
- Solución salina (0,85 % a 0,90 % NaCl) para muestras que requieren dilución
- Suero y plasma: muestras con valores de creatinina superiores a 38,7 mg/dL (3421 $\mu\text{mol/L}$) están marcados.
 - Protocolo de Dilución Automatizado o Procedimiento de Dilución Manual.
 - Las muestras que exceden esta concentración se marcan y puede diluirse con el Protocolo de Dilución Automatizado o el Manual
 - Protocolo de dilución automatizado
- Si utiliza el Protocolo de dilución automatizado, el sistema realiza una dilución de la muestra y corrige automáticamente la concentración multiplicando el resultado por el factor de dilución apropiado.

D. Determinación de HbA1c



Fig. 4. El analizador DCA Vantage. Para determinar la HbA1c