

Factores de riesgo en el desarrollo de microalbuminuria

en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un programa de diabetes: Propuesta de score de daño renal



Autores:

Moisés Alexander Apolaya Segura M.D.

Luis Miguel Manrique González M.D.

Víctor Soto Cáceres Ph. M.D.

Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo

EsSalud. Lambayeque - Chiclayo

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de microalbuminuria, factores de riesgo al desarrollo de microalbuminuria en diabéticos tipo 2, y proponer un score de daño renal.

Método: Se realizó un estudio analítico de corte transversal, en 139 pacientes diabéticos tipo 2, de 40 a 85 años pertenecientes al Programa de Diabetes del H. N. Almanzor Aguinaga Asenjo de la ciudad de Lambayeque - Chiclayo. Noviembre 2004 - Febrero 2005; a quienes se les actualizó su bioquímica sanguínea. Se evaluó la excreción de albúmina en 24 horas cuantitativo por inmunoturbidometría-Hitachi 917.

Resultados: El 56,8% de la población fueron mujeres, mayoritariamente entre 60 y 65 años; el 36,7% tuvo excreción de albuminuria anormal. Existió asociación ($p < 0,05$) con: Síndrome metabólico, antecedente familiar de diabetes (1er. grado), cHDL < 45 mg/dl, glicemia > 200 mg/dl ayunas y cambio de tratamiento (sulfonilureas y/o biguanidas). OR: 2,1, 2,3, 3,12, 3,45, y 4,6 respectivamente. Se confeccionó un score de daño renal en base puntaje OR. La curva de ROC se encontró un valor significativo de 84,6%; teniendo como puntajes de ≥ 5 leve sospecha, ≥ 6 moderada sospecha y ≥ 9 alta sospecha de daño renal, llegando a tener una sensibilidad y especificidad máxima de 96,07% y 93,18% respectivamente y VPP máximo de 78,57%.

Conclusiones: Factores de Riesgo: Antecedente familiar, cHDL < 45 mg/dl, glicemia > 200 mg/dl, cambio de tratamiento y síndrome metabólico. Y se propone un score de daño renal con adecuada sensibilidad y especificidad, que pueda ser aplicado en otras poblaciones, y permita al médico tener una actitud diagnóstica precoz.

Palabras clave: Factores de riesgo, microalbuminuria, diabetes tipo 2, score, daño renal.

Introducción

La diabetes mellitus es uno de los principales problemas de salud pública en el ámbito mundial. La prevalencia estimada de diabetes en adultos durante el año 2002 fue del 8,7% de la población. Además se ha calculado que el número de adultos quienes tienen diabetes en el mundo está proyectado para incrementarse desde 135 millones en 1995 a 370 millones en 2030⁽¹⁾.

Alrededor de 20-40% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desarrollan nefropatía diabética incipiente⁽²⁾, cuya evidencia clínica más temprana es la aparición anormal del nivel de albúmina en la orina⁽³⁾. La excreción de albúmina entre 30 y 300 mg/24horas (20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) se conoce como microalbuminuria^(4,5).

Guan M. y col. ⁽⁶⁾ 2005, desarrollaron un estudio sobre la prevalencia de microalbuminuria en pacientes

diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial en el Hospital de Nanfang, China, y encontraron como resultados una prevalencia de albúmina urinaria normal en 66,7%, microalbuminuria en 22,2% y de macroalbuminuria en 11,1%⁽⁶⁾.

Segura J. y col. 2004, manifiestan que la capacidad de la microalbuminuria en predecir un aumento del riesgo cardiovascular y renal está establecida en pacientes diabéticos, así como en pacientes hipertensos esenciales⁽⁷⁾. Además se reconoce que la nefropatía secundaria a la DM tipo 2, es la que está aportando mayor número de pacientes a los programas de hemodiálisis o trasplante renal en los últimos años⁽⁸⁾.

Se han realizado diferentes estudios acerca de los factores asociados a la presencia de microalbuminuria, como: Hipertensión esencial, obesidad, diabetes no controlada, síndrome metabólico entre otros, con diferentes grados de asociación.

Como es fácil deducir de lo anteriormente expuesto, el enfoque terapéutico tiene que ser global y controlar no sólo la tasa de excreción de albúmina, sino también todos los factores de riesgo asociados a la misma. Siendo la principal justificación del cribado de la microalbuminuria, y la posibilidad de retrasar su evolución a una nefropatía diabética no reversible, mediante control y tratamiento.

Además en un país en vías de desarrollo como el Perú, requiere racionalizar reactivos; por lo que no se puede libremente evaluar la probabilidad de daño renal, sin un criterio científico de riesgo, como lo pudiera ser un *score* de daño renal, que permita ser evaluado *a posteriori* en estudios multicéntricos, y en la atención primaria del médico general.

PROBLEMA: ¿Cuáles son los factores de riesgo en el desarrollo de la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Programa de Adulto Mayor del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Chiclayo. Noviembre 2004 – Febrero 2005?

HIPÓTESIS: Los principales factores de riesgo en el desarrollo de la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: La edad, hipertensión arterial, antecedente familiar de diabetes, tiempo de enfermedad de diabetes y síndrome metabólico.

OBJETIVOS:

General:

- Determinar los factores de riesgo en el desarrollo de la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Programa de Adulto Mayor del HNAAA. Chiclayo. Noviembre 2004 – Febrero 2005.

Específicos:

- Describir las características clínico-epidemiológicas de la población de diabéticos tipo 2.
- Describir la prevalencia de albuminuria en pacientes diabéticos tipo 2.
- Determinar los factores de riesgo al desarrollo de microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2.
- Proponer un *score* de daño renal con adecuada sensibilidad, especificidad y valor predictivo en pacientes diabéticos tipo 2.

MARCO METODOLÓGICO:

Se realizó un estudio de corte transversal analítico. El universo estuvo constituido por pacientes con edades entre 40-85 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que fueron atendidos en el Programa del Adulto Mayor del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo durante el período Noviembre 2004 - Febrero 2005, y que además cumplieron los criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos entre 40-85 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 según criterios de Asociación de Diabetes Americana, con consentimiento informado aceptado.
- Pacientes que pertenezcan al Programa de Diabetes del HNAAA.

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas o menstruando.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1.
- Diabéticos tipo 2 con cuadros infecciosos agudos.
- Diabéticos tipo 2 que presenten enfermedad renal crónica.
- Examen de orina completa con leucocituria mayor de 5 leucocitos/campo.

Se tuvo en cuenta como **caso** a pacientes con diabetes tipo 2 y con presencia de albuminuria anormal. Y como **control** a pacientes con diabetes tipo 2 con excreción normal de albúmina. Los factores de exposición que se investigaron fueron: Variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio.

Materiales y métodos:

Material de laboratorio:

- Procesador automático Hitachi 917 (Roche).
- Tina-Quant a Albumin Modular P W/O Calib (Obtención de microalbuminuria).

Procedimientos:

El paciente fue convocado posteriormente a su atención en el Programa de Diabetes del HNAAA, y se le explicó el motivo de la investigación, invitándosele a participar del estudio a través del documento de consentimiento informado.

1. Consentimiento informado.
2. Llenado de ficha de recolección de datos: Se reportaron datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de los últimos tres meses encontrados en su historia clínica; de no existir dichos datos, estos fueron actualizados.
3. Obtención de muestras de sangre.
4. Dosaje de albuminuria en 24 horas.

Se solicitó al paciente estar en reposo y recolectar orina de 24 horas en un frasco limpio, manteniéndolo en refrigeración por el clima cálido de la zona. Se tuvo en cuenta el volumen total de orina, la cual fue analizada mediante el test de microalbuminuria con el reactivo Tina-Quant a Albumin Modular P W/O en el analizador automático Hitachi 917. Este procesador utilizó el método cuantitativo de inmunoturbidimetría y brindó resultados en mg/24 horas.

Análisis estadístico de los datos

Los datos se procesaron en el programa SPSS 12,0, donde permitió realizar tablas y gráficos de frecuencia, Chi cuadrado y se aplicó el Odds Ratio (OR), de las tablas 2x2, para hallar los factores de riesgo. Posterior a ello se formó con los más altos puntajes de OR, una propuesta de score de daño renal, teniendo como referencia su valor OR el número absoluto.

Dicho score propuesto fue aplicado a los 139 pacientes de los cuales se obtuvo la curva de Receiver Operating Characteristic (ROC), determinando así el grado de sensibilidad y especificidad para su validación respectiva.

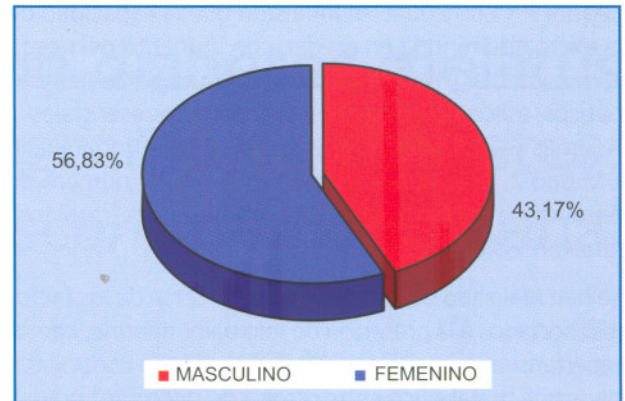
Resultados**Tabla N° 01:**

Distribución de pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor HNAAA. Noviembre 2004 – Febrero 2005, según grupo etáreo.

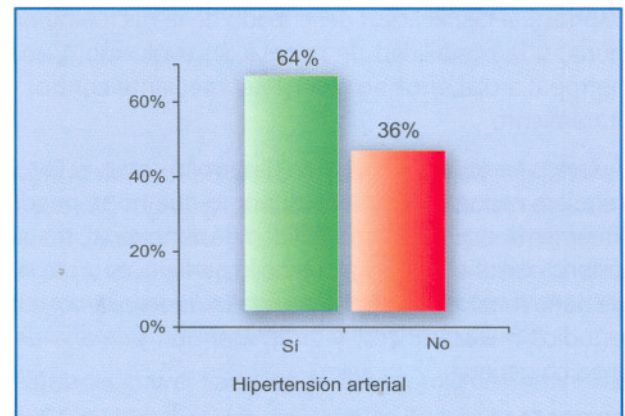
Grupo Etáreo	N°	%
40-49	9	6,5
50-59	29	20,9
60-69	63	45,3
70-79	30	21,6
>80	8	5,8
Total	139	100,0

Gráfico N° 01:

Distribución de pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA. Noviembre 2004 – Febrero 2005, según sexo.

**Gráfico N° 02:**

Prevalencia de hipertensión arterial en pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA. Noviembre 2004 – Febrero 2005.

**Gráfico N° 03:**

Clasificación según Índice de Masa Corporal de los pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA. Noviembre 2004 – Febrero 2005.

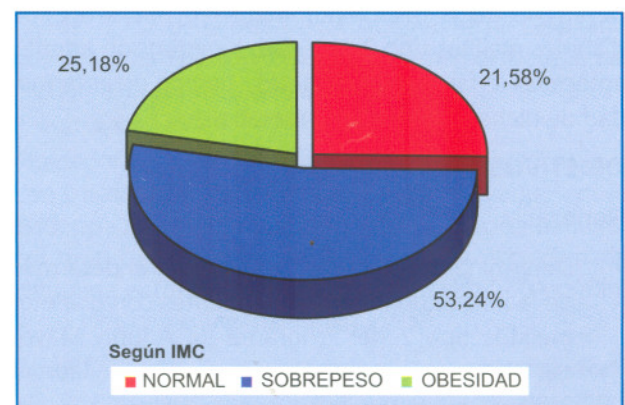


Gráfico N° 04:

Prevalencia de síndrome metabólico según ATP III en pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA Noviembre 2004 – Febrero 2005.

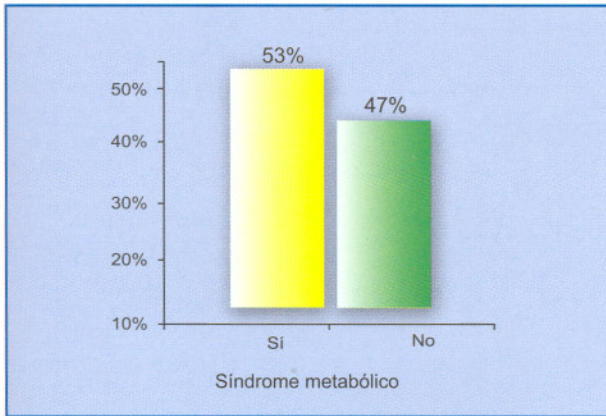


Tabla N° 02:

Glicemia mayor de 110 mg/dl en ayunas en pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA Noviembre 2004 – Febrero 2005.

Glicemia > 110 mg/dl	N°	%
Sí	119	85,6
No	20	14,4
Total	139	100,0

Tabla N° 03:

Tratamiento diabético farmacológico irregular de los pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor HNAAA Noviembre 2004 – Febrero 2005.

Tratamiento regular	N°	%
No	65	46,8
Sí	74	53,2
Total	139	100,0

Gráfico N° 05:

Prevalencia de albuminuria > 30 mg en 24 horas en pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor HNAAA Noviembre 2004 – Febrero 2005.

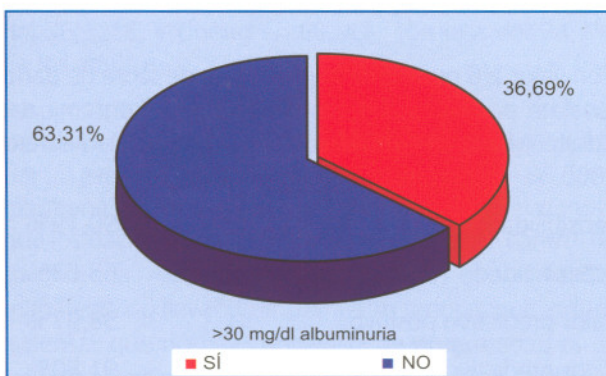
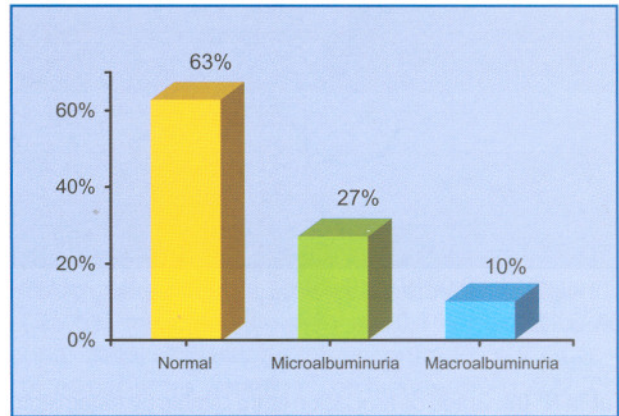


Gráfico N° 06:

Prevalencia del tipo de albuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA Noviembre 2004 – Febrero 2005.



Factores de riesgo de microalbuminuria

Tabla N° 04: Grado de asociación entre el tener familiar con diabetes y el desarrollo de microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2.

Familiar diabético	Microalbuminuria		Total
	Sí	No	
Sí	39	51	90
No	12	37	49
Total	51	88	139

Chi cuadrado: 0,028 (p<0,05)

OR: 2,3

Tabla N° 05: Grado de asociación entre glicemia en ayunas mayor de 200 mg/dl y el desarrollo de microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2.

Glucosa >200 mg/dl	Microalbuminuria		Total
	Sí	No	
Sí	18	12	30
No	33	76	109
Total	51	88	139

Chi cuadrado: 0,0027 (p<0,05)

OR: 3,45

Tabla N° 06: Grado de asociación entre síndrome metabólico y el desarrollo de microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2.

Síndrome metabólico	Microalbuminuria		Total
	Sí	No	
Sí	33	41	74
No	18	47	65
Total	51	88	139

Chi cuadrado: 0,039 (p<0,05)

OR: 2,10

Tabla N° 07: Grado de asociación entre el nivel de colesterol HDL < de 45mg/dl y el desarrollo de microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2.

cHDL <45 mg/dl	Microalbuminuria		Total
	Sí	No	
Sí	26	22	48
No	25	66	91
Total	51	88	139

Chi cuadrado: 0,0019 ($p < 0,05$)

OR: 3,12

Tabla N° 08: Grado de asociación entre cambio de tratamiento farmacológico (incremento de dosis y/o asociación de fármacos hipoglicemiantes) y el desarrollo de microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2.

Cambio de tratamiento	Microalbuminuria		Total
	Sí	No	
Sí	35	28	63
No	16	60	76
Total	51	88	139

Chi cuadrado: 0,000 ($p < 0,05$)

OR: 4,6

Propuesta de score de daño renal

	Puntaje
• Antecedente familiar de diabetes (1er grado)	2
• Síndrome metabólico según ATP III	2
• Glicemia > 200 mg/dl	3
• cHDL < de 45 mg/dl	3
• Cambio de tratamiento farmacológico	4

Puntaje máximo: 14 puntos.

Propuesta de puntaje de daño renal

• Leve sospecha presuntiva de daño renal:	5 puntos.
• Moderada sospecha de daño renal:	De 6 a 8 puntos.
• Alta sospecha de daño renal:	≥9 puntos.

Gráfico N° 07:

Curva de ROC de la propuesta de score de daño renal en pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA, Noviembre 2004- Febrero 2005.

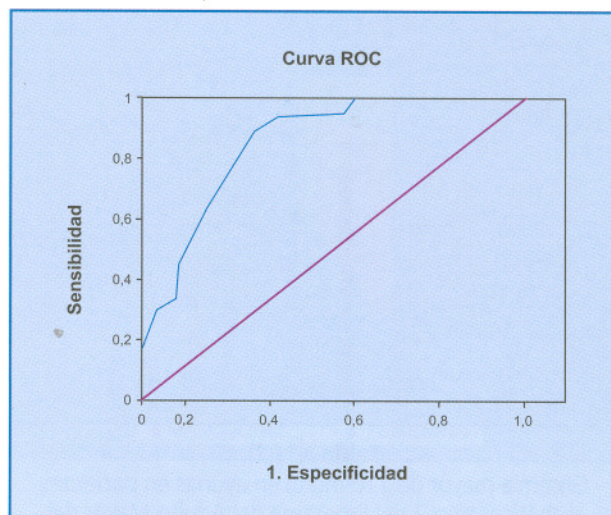


Tabla 09: Área bajo la curva de la propuesta de score de daño renal en pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA, Noviembre 2004- Febrero 2005.

Variable	Sig. asintótico	Área	IC asintótico 95%	
			LI	LS
Score A	0,000	0,846	0,783	0,908

a Bajo el supuesto no paramétrico

b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Con valor ≥ 5 puntos de la propuesta de score de daño renal en pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA Noviembre 2004- Febrero 2005.

Sensibilidad:	96,07%
Especificidad:	52,27%
Valor predictivo positivo:	53,84%
Valor predictivo negativo:	95,83%

Con valor ≥ 6 puntos de la propuesta de score de daño renal en pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA Noviembre 2004- Febrero 2005.

Sensibilidad:	90,19%
Especificidad:	63,63%
Valor predictivo positivo:	58,97%
Valor predictivo negativo:	91,80%

Con valor ≥ 9 puntos de la propuesta de score de daño renal en pacientes diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA Noviembre 2004- Febrero 2005.

Sensibilidad:	43,13%
Especificidad:	93,18%
Valor predictivo positivo:	78,57%
Valor predictivo negativo:	73,87%

Discusión

La población estudiada estuvo constituida por pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mayores de 40 años; siendo en su mayoría el grupo etáreo comprendido entre 60 a 69 años (45,3%) y con leve predominio del sexo femenino (56,8%).

Desde el punto de vista clínico-epidemiológico se encontró que un 64% de pacientes con diabetes tipo 2 presentan concomitantemente hipertensión arterial. Esto tiene correlación con lo descrito por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que refiere que la hipertensión afecta entre el 20 y 60% de los pacientes diabéticos, de acuerdo a la frecuencia de factores como la obesidad, la etnicidad y la edad.

Respecto al Índice de Masa Corporal de los pacientes diabéticos estudiados tenemos que el 25,2% es obeso y un 53,2% presenta sobrepeso, lo cual constituye un factor importante tal como describe Mensah, quien refiere que dichos pacientes serían más preponderantes a las dislipidemias con incremento de triglicéridos y a la reducción de colesterol HDL; dichas alteraciones persistirían a pesar del control de la glicemia.

Se determinó una prevalencia de síndrome metabólico según ATP III del 54% de los pacientes diabéticos tipo 2, la cual es elevada debido a que dicho diagnóstico aumenta considerablemente en poblaciones de alto riesgo como los pacientes diabéticos. Incluso puede llegar a más del 80% en pacientes diabéticos y al 40% en pacientes con intolerancia a la glucosa, a diferencia de la población general observada por Dávila y col. en la Caleta San José - Lambayeque, con una prevalencia del 36,32%, y Cheng en EE.UU., con una del 24,7% de los adultos.

Respecto del control de la glucosa en ayunas a través de un examen rápido de hemoglucotest y confirmado por un examen de glucemia, se observó que un 85,65% mantiene glicemia mayor a 110 mg/dl, lo cual denota que los pacientes diabéticos tienen un pobre control de su glicemia. Además llama la atención que el 46,8% manifiesta no llevar un tratamiento regular, que induce a pensar que no hay conciencia de enfermedad ni de las complicaciones que a largo plazo pueden conllevar.

Tal es así que la Asociación Americana de Diabetes indica que el control de glicemia es fundamental en el manejo de la diabetes, demostrado en Ensayos Clínicos Prospectivos de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) y Estudio Prospectivo Diabetes en el Reino Unido (UKPDS). En consecuencia, se infiere que el aumento del control de la glucemia está asociado con una tasa de disminución sostenida de retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Referente al dosaje cuantitativo de albuminuria de 24 horas tenemos que el 36,7% de la población de diabéticos tipo 2 del Programa del Adulto Mayor del HNAAA tiene niveles ≥ 30 mg/dl de albuminuria, siendo el 26,6% microalbuminuria y el 10,1% macroalbuminuria; datos similares fueron encontrados por Guan y col. en pacientes diabéticos con hipertensión de 22,2% y 11,1% respectivamente.

Este incremento de riesgo renal puede establecerse posteriormente con la persistencia de microalbuminuria en un espacio de 3 a 6 meses, según los criterios de ADA para nefropatía diabética.

La intervención eficaz contra todos los factores implicados en el desarrollo de cambios vasculares de pacientes con diabetes es el blanco principal para la intervención terapéutica.

Respecto a los factores de riesgo asociados se puede apreciar que los pacientes diabéticos que presentan familiares con diabetes tienen más riesgo de presentar microalbuminuria que los pacientes diabéticos que no presentan historia familiar. Esto se ha demostrado y se relaciona con los estudios anteriores que manifiestan que la diabetes tipo 2 es más común en individuos con una historia familiar de la enfermedad en primer o segundo grado relativo, aunque no hay evidencia con la determinación de microalbuminuria; ello llevaría a compartir diversos factores de riesgo que incrementan en forma importante su deterioro renal.

El síndrome metabólico según ATP III demostró ser un factor de riesgo, en concordancia con Palaniappan; 32% de mujeres y 42% de hombres con síndrome metabólico tenían microalbuminuria. Se puede inferir, como Rowley, que la microalbuminuria puede ser expresión del daño endotelial generalizado.

Referente al colesterol HDL < 45 mg/dl en pacientes diabéticos tipo 2, se pudo demostrar que es uno de los más altos puntajes de OR para riesgo de microalbuminuria, tal como señalan Muntner y col., quienes encontraron que altos niveles de triglicéridos y bajos niveles de colesterol HDL predicen un riesgo incrementado de disfunción renal. Además tenemos que el patrón más común de dislipidemia en pacientes con diabetes tipo 2 es la disminución del colesterol HDL, con una prevalencia incrementada de anomalías lipídicas que contribuye a una tasa alta de complicaciones renales y cardiovasculares.

Se encontraron además otros factores asociados como la glicemia ≥ 200 mg/dl en ayunas y antecedentes del cambio de tratamiento o asociación de tratamiento antidiabético. Se observó que la hiperglicemia crónica condiciona deterioro micro y macrovascular, pudiéndose inferir que los pacientes, a pesar del tratamiento incrementado en dosis o asociación de estos, sus niveles de glicemia mantienen niveles de riesgo para desarrollo de microalbuminuria. Sería interesante determinar si la insulina resistencia es fin común de dicho desarrollo.

Respecto a la propuesta de *score* de daño renal, este se diseñó en base a los factores asociados y del puntaje de Odds Ratio, demostró un área bajo la curva de 0,846 (84,6%), lo cual es estadísticamente significativo. Además se encontró estar por encima del 0,80 (80%), de esta manera puede tener aplicación clínica.

En su puntaje se pudo determinar como mínimo el valor 1 y máximo 14, hallándose al puntaje ≥ 5 el de mayor valor de sensibilidad con 96,07% y una especificidad de 52,27%, catalogándolo como leve sospecha de daño renal. Al puntaje ≥ 6 se aprecia mejor especificidad en 63,63%, y se considera una moderada sospecha de daño renal. Por último, con el puntaje ≥ 9 se encontró mejor especificidad con 93,18%, y en las coordenadas de la curva de ROC se puede observar que con el puntaje de 11 su especificidad es del 100%.

Dicha propuesta de un *score* de daño renal permitirá al médico general y de la especialidad tener una base científica que sugiera la investigación del dosaje de microalbuminuria y detectar precozmente el riesgo renal e indirectamente el riesgo cardiovascular.

Conclusiones

1. Las características epidemiológicas del paciente diabético tipo 2 del HNAAA en su mayoría pertenecen al grupo etáreo de 60 – 69 años. No hubo predominio significativo de acuerdo al sexo, predominaron hipertensión arterial y síndrome metabólico y llamó la atención que solo 1 de cada 7 pacientes tiene glicemia en niveles óptimos.
2. La prevalencia de albuminuria mayor de 30 mg en 24 horas es del 36,7%; según el tipo de albuminuria, el 26,6% tiene microalbuminuria y el 10,1% macroalbuminuria.
3. Solo se demostró asociación significativa de microalbuminuria con los siguientes factores de riesgo: síndrome metabólico, antecedente familiar de diabetes, cHDL < 45 mg/dl, glicemia > 200 mg/dl y cambio de tratamiento farmacológico o asociación de hipoglicemiantes, cuyos *odds ratio* fueron 2,1, 2,3, 3,12, 3,45, 4,6, respectivamente; no se encontró asociación con el tiempo de enfermedad de hipertensión arterial, ni de diabetes.
4. Existe asociación significativa entre microalbuminuria y síndrome metabólico según ATP III; no se encontró mayor riesgo según tenga mayor número de criterios.
5. Se presentó una propuesta de *score* de daño renal con adecuada sensibilidad y especificidad, catalogado en leve sospecha de daño renal con ≥ 5 , moderada sospecha de daño renal con 6 a 8 puntos y alta sospecha de daño renal con ≥ 9 puntos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. World Health Organization, The Diabetes Program 2004. (Accessed September 21, 2004, at <http://www.who.int/diabetes/en/>).
2. American Diabetes Association Diabetes Care, The Journal clinical applied research and education Diabetes Care. Clinical Practice Recommendations 2004. Vol 27 N°01. Ed Board USA.
3. Julia Breyer, Diabetic Nephropathy, second edition, 1998; 215-220.
4. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy. Diabetes Care 2002. vol 25, supplement 1, Jan 2002.
5. Ritz E, Albuminuria and vascular damage- the vicious twins. N Engl J Med 2003 Jun 5, 348(23): 2349-2352.
6. Guan MP, Li CZ, Xue YM, Shen J, Gao F, Luo XR., Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetic patients with hypertension. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2005 Feb; 25(2): 234-5. Chinese.
7. Segura J, Ruilope LM, Rodicio JL. Microalbuminuria. Clin Exp Hypertens. 2004 Oct-Nov; 26(7-8): 701-7.
8. Ferreira SRG, Epidemiología e Fisiopatogenia da nefropatia diabética. Rev Bras. Hipertens 2002, 5: 11-5.
9. Shankar A, Klein R, Moss SE, Klein BE, Wong TY, The Relationship between albuminuria and hypercholesterolemia. J Nephrol 2004 sept; 17 (5): 658 – 65 USA University of Wisconsin.
10. Mensah GA, Mokdad AH, Ford E, Narayan KM, Giles WH, Vinicor F, Deedwania PC, Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. Cardiology Clinics 2004 Nov; 22.(4): 485-504.
11. Dávila C, Vilchez M. Prevalencia de Síndrome Metabólico en Pobladores de la Caleta San José. Tesis Médico Cirujano. UNPRG - Lambayeque. 2003.
12. Guerrero-Romero, La historia familiar de diabetes se asocia al incremento de la respuesta temprana de insulina, en Sujetos Hispano-Mexicanos sanos. Gac Méd Méx 2001, Vol. 137 No. 6.