

Mercedes María Lucas Choez ^a; Dolores Mirella Cedeño Holguin ^b; Patricio Iván Panta Muñoz ^c; Jonathan Rafael Zambrano Barre ^d; Yadira Patricia Ávila Piguave ^e;
Boris Alberto Delgado Pionce ^f

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Main manifestations related to Diabetic Nephropathy

*Revista Científica de Investigación actualización del mundo de las Ciencias. Vol. 2 núm., 4,
diciembre, ISSN: 2588-0748, 2018, pp. 69-82*

DOI: [10.26820/reciamuc/2.\(4\).diciembre.2018.69-82](https://doi.org/10.26820/reciamuc/2.(4).diciembre.2018.69-82)

URL: <http://www.reciamuc.com/index.php/es/article/view/215>

Editorial Saberes del Conocimiento

Recibido: 29/10/2018

Aceptado: 27/11/2018

Publicado: 30/12/2018

Correspondencia: mercedeslucas_ch86@hotmail.com

- a. Docente de la Universidad Estatal del Sur de Manabí; Carrera Enfermería; mercedeslucas_ch86@hotmail.com
- b. Docente de la Universidad Estatal del Sur de Manabí; Carrera Enfermería.
- c. Médico; Hospital Jipijapa; pato22-patuleco@outlook.com
- d. Médico Cirujano; jonathan_03rafael@hotmail.com
- e. Licenciada en Enfermería; Docente de la Universidad Estatal del Sur de Manabí; Carrera Enfermería; yadipaty-2010@hotmail.com
- f. Licenciada en Enfermería; Centro de Salud la Unión; boris09_11@hotmail.com

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

RESUMEN

La nefropatía diabética es la razón número uno de enfermedad renal en pacientes que emprenden una terapia de reemplazo renal y afecta aproximadamente al 30% de los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2. Este trabajo se enfoca en el desarrollo y aspectos fisiopatológicos de la enfermedad. Aunque un control glucémico deficiente es un factor de riesgo importante, la glucemia en sí no explica completamente por qué solo un subgrupo de pacientes diabéticos progresa a enfermedad renal en etapa terminal. Varias décadas de extensa investigación han dilucidado varias vías para ser implicadas en el desarrollo de la enfermedad renal diabética, como la hipertensión sistémica y glomerular, los productos finales de glicación avanzada y el sistema aldose reductasa. Por lo tanto, hay muchos puntos en los que las perspectivas terapéuticas podrían aplicarse para brindar protección renal en la diabetes. Es probable que, debido a su complejidad, apuntar a múltiples puntos en áreas de metabolismo alterado en el riñón diabético será más exitoso en atenuar el desarrollo de la nefropatía diabética, en lugar de tomar el enfoque en una sola área.

Palabras Claves: Nefropatía Diabética; Enfermedad Renal; Hiperglicemia; Hipertensión.

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is the number one reason for kidney disease in patients undergoing renal replacement therapy and affects approximately 30% of type 1 and type 2 diabetic patients. This work focuses on the development and pathophysiological aspects of the disease. Although poor glycemic control is an important risk factor, glycemia itself does not fully explain why only a subset of diabetic patients progress to end-stage renal disease. Several decades of extensive research have elucidated several pathways to be involved in the development of diabetic kidney disease, such as systemic and glomerular hypertension, advanced glycation end products and the aldose reductase system. Therefore, there are many points in which therapeutic perspectives could be applied to provide renal protection in diabetes. It is likely that, due to its complexity, targeting multiple points in areas of altered metabolism in the diabetic kidney will be more successful in attenuating the development of diabetic nephropathy, rather than taking the focus in only one area.

Key Words: Diabetic Nephropathy; Kidney Disease; Hyperglycemia; Hypertension.

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

Introducción.

La diabetes mellitus es un importante contribuyente a morbilidad y mortalidad en la sociedad. Es la principal causa de ceguera en adultos, la más frecuente e importante razón para la amputación después de un trauma, el factor de riesgo más importante para enfermedad vascular aterosclerótica y la causa más frecuente de enfermedad renal terminal.

La diabetes mellitus ha asumido recientemente proporciones epidémicas y afecta a más de 285 millones de personas a nivel mundial. Estimaciones globales para el año 2030 auguran un mayor crecimiento de casi el 50%, con los mayores incrementos en países en vías de desarrollo mayormente en África, América del Sur y Asia (Wild, Roglic, Green, Sicree, & King, 2004). Actualmente India lidera el mundo con el mayor número de sujetos diabéticos y este se espera que aumente aún más en los próximos años. Dada la alta prevalencia de diabetes en los indios, con más de 50 millones de diabéticos y se espera que las cifras aumenten a 87 millones para el año 2030, esto podría colocar considerable carga sobre los presupuestos de salud de este país. La carga médica y socioeconómica de la enfermedad es causada por las complicaciones asociadas, que imponen enormes tensiones en el sistema de salud. Las devastadoras complicaciones de la diabetes son en su mayoría enfermedades macrovasculares y microvasculares. Las complicaciones microvasculares, incluyendo la nefropatía, se desarrolla algunos años después del inicio de la diabetes. Es probable que los antecedentes genéticos sean importantes para determinar la susceptibilidad a la nefropatía diabética, pero la exposición de los tejidos a la hiperglucemia crónica es el principal factor iniciador.

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

La nefropatía diabética es la principal complicación microvascular de la diabetes, la causa principal de enfermedad renal en etapa terminal y es asociado con el aumento de la mortalidad cardiovascular (Gariani, 2012). La nefropatía diabética es un síndrome clínico caracterizado por la aparición de albuminuria persistente en concomitancia con Diabetes tipo 1 y tipo 2.

La descripción de albúmina en la orina como signo de enfermedad renal grave fue expuesta en 1836 por (Bright, 1836), médico del Hospital de Guy, marcó el advenimiento de la nefrología clínica. Esta observación, junto con los anteriores investigadores como Cotunnus en 1770 y Rollo en 1798 que la orina de algunos diabéticos contenía proteínas, llevó a Rayer en 1840 para postular que la diabetes podría causar una forma de "enfermedad de Bright". De hecho, varios estudios epidemiológicos han demostrado que alrededor del 20-40% de los sujetos diabéticos desarrollar proteinuria y fallo progresivo renal en un promedio de 15-20 años después del inicio de la diabetes. El pronóstico de estos pacientes es pobre y sin terapia de soporte renal, la supervivencia media después del inicio de la proteinuria clínica es de solo 5 años (Alaveras, 2011).

Aparte de la tragedia personal y doméstica, el costo de cuidado del paciente diabético en etapa terminal de la enfermedad renal (ESRD por sus siglas en inglés) es enorme. Análisis de la OMS en cuanto a datos renales demostró un dramático incremento en la incidencia de ESRD causada por la diabetes.

Entre 1999 y 2005 la diabetes fue responsable de > 44% de todos los nuevos casos de ESRD. Así, mientras que la población con la diabetes creció un 40% entre 1984 y 1996, el número de personas que iniciaron tratamiento para la ESRD como resultado de la diabetes

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

aumentó en un 400% entre 1996 y 2005, la incidencia anual creció otro 37%. Sobre la base de estos datos, se espera que la carga de los diabéticos aumentará aún más en los próximos años, aunque quizás a un ritmo menos acelerado de crecimiento. El cuidado de estos pacientes es una tarea formidable ya que suelen estar acosados por numerosas otras complicaciones diabéticas. La gestión exitosa requiere una comprensión del mecanismo molecular e historia natural de la condición.

Metodología.

La revisión se ha centrado en textos, documentos y artículos científicos publicados disponibles en la web, considerando que aquella herencia de la globalización nos permite acceder a mayor y mejor información a través de las herramientas tecnológicas. Los criterios de inclusión se basaron en publicaciones del habla hispana e inglesa y visible en bases de datos que nos aportaron en la historia y evolución de investigación. El motor de búsqueda ha sido herramientas académicas de la web que direccionan específicamente a archivos con validez y reconocimiento científico, descartando toda información no confirmada o sin las respectivas referencias bibliográficas.

Resultados.

La progresión de la nefropatía en la diabetes tipo 1 se ha descrito clásicamente como una serie de etapas de un deterioro implacable en el curso de la función renal normal a la etapa final de la enfermedad renal caracterizada por cantidades crecientes de albuminuria (Barceló & Aedo, 2003). En el momento del diagnóstico inicial no hay anomalías significativas en la histología renal, flujo plasmático renal (FPR) y La tasa de filtración glomerular (GFR) es elevada. Luego

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguín; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

de 3 años, cambios histológicos (aumento de matriz de material sarangial y glomerular, engrosamiento de la membrana basal) de nefropatía diabética son evidentes, pero GFR y RPF permanecen elevado durante los siguientes 10-15 años donde hay daño histológico progresivo pero persiste la hiperfiltración renal, aproximadamente 15 años después del diagnóstico de diabetes, albuminuria (> 300 mg / día; sobre albuminuria, macro albuminuria), es detectada y las elevadas tasas de RPF y GFR vuelven a la normalidad.

Este es un signo ominoso y anuncia el inicio de la insuficiencia renal progresiva. En esta etapa no se ha demostrado que la intervención disminuye la tasa de declinación de la GFR. Dentro de los 5 años desde el inicio de la albuminuria aproximadamente la mitad de las personas habrán experimentado un 50% de reducción de la TFG y la duplicación de su suero de creatinina. Dentro de una media de 3 a 4 años, la mitad de estos pacientes habrán progresado a ESRD. Justo antes de la hora de inicio de la manifestación de la albuminuria, la mayoría de los pacientes desarrollarán hipertensión y el aumento de la presión arterial acelera notablemente la progresión de la enfermedad en los riñones (Herrera-Añazco & Mezones-Holguín, 2013).

Se ha documentado que un tratamiento efectivo de la hipertensión disminuye, aunque no previene, la progresión a la ESRD. Una vez la albuminuria clínicamente significativa (> 300 mg / día) ha desarrollado un estricto control glucémico, no se puede prevenir el desarrollo de la enfermedad renal.

A principios de los 80 investigadores independientes informaron que hay una etapa "preclínica" de la nefropatía diabética, caracterizada por una tasa de excreción de albúmina urinaria que no es detectable por métodos de laboratorio estándar y denominaron esto como

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

microalbuminuria. Individuos normales no excretan más de 10-15 mg / día de albúmina. Sin embargo, las pruebas de laboratorio de rutina no detectan estas pequeñas cantidades de albuminuria a menos que sea superior a 300 mg / día, es decir claramente anormal, pero no puede ser detectado por medios de rutina. Este rango (30-300 mg / día o 20-200 μ gram / min) ha sido referido como microalbuminuria y es la primera evidencia de laboratorio de una enfermedad renal diabética. Por suerte, la microalbuminuria se puede detectar usando técnicas más sofisticadas (radio inmunoensayo, ensayo inmunoenzimático) y una prueba de detección de orina de alta precisión para microalbuminuria ahora existe (Micral, Boehringer, Mannheim).

Aproximadamente el 80% de los pacientes con diabetes tipo 1 progresarían de la microalbuminuria a la albuminuria manifiesta entre aproximadamente 6 a 14 años.

La historia natural de la nefropatía diabética en la diabetes tipo 2 es muy parecida en la diabetes tipo 1 con la excepción de que la etapa de microalbuminuria puede estar presente en el momento del diagnóstico, reflejando el hecho de que la mayoría de las personas con diabetes mellitus tipo 2 ha tenido hiperglucemia por un número de años antes del diagnóstico. Tomado en conjunto, una serie de etapas en el desarrollo de los cambios renales en la diabetes son reconocibles:

- ✓ **Etapa 1:** Hipertrofia temprana e hiperfunción.
- ✓ **Etapa 2:** Lesión glomerular sin enfermedad clínica.
- ✓ **Etapa 3:** Nefropatía diabética incipiente / Etapa de microalbuminuria: albúmina en orina. excreción 30-300mg / día

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

✓ **Etapas 4:** Nefropatía diabética manifiesta / Etapa de macro albuminuria:

albúmina en orina. excreción > 300 mg / día

✓ **Etapas 5:** Enfermedad renal en etapa terminal

Se ha apreciado desde hace más de una década que la microalbuminuria predice el riesgo de progresión a albuminuria manifiesta en ambos tipos de diabetes 1 y diabetes 2 (Herrera Añazco & Bonilla Vargas, 2014). Es un sistema de alerta temprana para prevenir a los clínicos a intervenir a la vez que el daño renal futuro es aún prevenible. En diabetes tipo 2, algunos podrían argumentar que el valor predictivo de la microalbuminuria es menor pero la mayoría está de acuerdo en que todavía indica una necesidad de evaluación y tratamiento adecuado. Promover, una serie de estudios han demostrado que una vez se produce la proteinuria, la disminución de la función renal continúa al mismo ritmo independientemente del tipo de la diabetes y por lo tanto la microalbuminuria es considerada como marcador de progresión de nefropatía diabética.

Asociaciones comórbidas y factores de riesgo

Además de la presión arterial más alta y enfermedad cardiovascular prematura, los pacientes diabéticos con nefropatía tienen más neuropatía, más retinopatía, más resistencia marcada a la insulina, hipertrofia y disfunción ventricular izquierda que individuos diabéticos con excreción normal de albúmina.

Estas anomalías tienden a empeorar a medida que aumenta la proteinuria. Los dos factores más importantes en la iniciación y progresión de las nefropatías son glucosa en sangre y

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

presión de sangre. La dislipidemia y el tabaquismo pueden ser deletéreo, aunque faltan pruebas sólidas.

El deterioro gradual en los hallazgos de laboratorio es causado por alteraciones estructurales a nivel renal, que al principio consiste en una gradual y progresiva acumulación de matriz extracelular en el mesanglum y glomerular de la membrana basal. Más tarde la formación de los nódulos mesangiales representan la lesión característica de la nefropatía de Kimmelstell – Wilson con lesiones adicionales tubulointersticial.

Lesiones morfológicas de grado variable están presentes en más del 90% de la diabetes tipo 1 mientras que la nefropatía clínica se desarrolla en sólo 20-40% (Chadban & Howell, 2010). En la actualidad no hay apariencia morfológica temprana que hará distinguir aquellos pacientes que están en riesgo de los que no, de hecho, esta distinción puede que nunca se encuentre y la diferencia puede ser simplemente cuantitativos, pacientes en los que las nefronas que estén dañadas son las que estarán afectados por la nefropatía clínica.

La identificación de pacientes propensos a desarrollar la enfermedad clínica se basará principalmente en parámetros funcionales, por eso es importante describir las primeras anomalías funcionales, reconocer sus orígenes y determinantes, examinar su relación con la diabetes y su control y analizar su pronóstico.

Patofisiología (origen y determinantes de microalbuminuria)

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

En general se cree que el aumento de albumina en la excreción de orina en la nefropatía diabética es principalmente de origen glomerular. Para la presencia de albúmina en la orina es necesario que esta atraviese la barrera de filtración glomerular, que consiste en células endoteliales glomerulares fenestradas, las membranas basal glomerulares y las células epiteliales glomerular o podocitos. Ha sido durante mucho tiempo

El aumento en la presión intraglomerular, pérdida de carga negativa glucosaminoglicanos en la membrana basal y, más tarde en el proceso de la enfermedad, aumentó de tamaño del poro de la membrana basal, todos contribuyen a la albuminuria. La pérdida de carga aniónica en términos bioquímicos significa pérdida del sulfato heparán proteoglicano, el principal componente glucosaminoglicano de la membrana base de glomérulos. Hay mucho de evidencia para apoyar esto:

1. La pérdida de sulfato de heparán en el GBM conduce a la pérdida de sitios aniónicos y albuminuria.

2. La pérdida de sulfato de heparán en el GBM está demostrado en pacientes con nefropatía diabética.

3. La multiplicidad de los efectos del sulfato heparán proteoglicano bien podría explicar la fuerte asociación entre la disfunción vascular y complicaciones renales y extrarenales. El sulfato de heparán proteoglicano no solo inhibe la filtración glomerular de albúmina sino también contribuye a la integridad del tamaño de poro del GBM. Así, la pérdida de sulfato de heparán proteoglicano conduce a la interrupción de la microestructura de la GBM (Ritz, 2002). El sulfato heparán proteoglicano también inhibe fuertemente el crecimiento de células

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

mesangiales y se ha demostrado que la pérdida de sulfato heparán es un inductor de la expansión mesangial.

4. Finalmente, la diabetes afecta el metabolismo del sulfato de heparán y conduce a la pérdida de la normalidad en la matriz extracelular y la membrana plasmática. Generalmente el sulfato de heparán está sulfatado dentro del aparato de golgi de muchas células. La enzima clave de sulfatación es la N-deacetilasa. Después que ha producido sulfatación, el sulfato heparán se incorpora en plasma y membranas basales donde aporta carga aniónica a la matriz extracelular e integridad de la red de colágeno. Pérdida de carga aniónica en GBM y mayor permeabilidad glomerular debido a disminución de la sulfatación del sulfato heparán glomerular ha sido descrito en experimentos de nefropatía membranosa. En animales diabéticos la sulfatación inadecuada de sulfato de heparán se ha demostrado probablemente por el deterioro de la actividad de la enzima deacetilasa.

Etnicidad y riesgo genético para microalbuminuria

Varios factores, como la hiperglucemia, Hiperlipidemia, hipertensión y disfunción autonómica cardiovascular contribuyen a la progresión del daño renal. Sin embargo, ellos son apoyados por un fondo genético específico porque solo un subconjunto de personas con diabetes desarrolla microalbuminuria, independientemente del control glicémico. Evidencia que apoya esto incluye el mayor riesgo de microalbuminuria en hermanos diabéticos de tipo 1 y agrupamiento familiar de nefropatía tanto en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (Ntemka, Iliadis, Papanikolaou, & Grekas, 2011).

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguin; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

El origen étnico juega un papel importante porque algunas razas son más susceptibles a la nefropatía diabética que otras. De hecho, la tasa de desarrollo de ESRD es cinco veces mayor en familiares de pacientes negros con tipo 2.

La nefropatía diabética es una enfermedad genética compleja en la que pueden participar más genes desarrollando la nefropatía. La estrategia para búsqueda de genes está representada por dos diferentes enfoques, a saber, estudios de asociación de casos y controles y estudios familiares de genes. Los estudios que se basan en la asociación rara vez han tenido éxito y el enfoque de estudio familiar no es fácil porque no hay herencia mendeliana simple, como los padres más afectados de los pacientes están muertos porque hay poca expectativa de vida. Por este motivo, muchos estudios familiares se basan en el análisis de parejas de hermanos.

Conclusiones.

En los últimos años, se ha presenciado un enorme progreso en la comprensión de los factores de riesgo y mecanismos de la nefropatía diabética, las etapas de afectación renal en la diabetes, y las estrategias de tratamiento para prevenirla o interrumpir la progresión de la nefropatía diabética.

Metabólico apretado y los controles antihipertensivos siguen siendo la piedra angular de intervenciones en el tratamiento. Sin embargo, La nefropatía diabética, aun así, sigue siendo un gran problema clínico a pesar de la aplicación de tratamientos glucémicos intensificados y el control antihipertensivo en estos pacientes. Una extensa investigación durante los últimos años ha identificado varias nuevas vías con impacto en el desarrollo de la enfermedad renal diabética. Es probable que debido a su complejidad, la focalización de múltiples puntos en el metabolismo

Principales manifestaciones relacionadas con la Nefropatía Diabética

Vol. 2, núm. 4., (2018)

Mercedes María Lucas Choez; Dolores Mirella Cedeño Holguín; Patricio Iván Panta Muñoz; Jonathan Rafael Zambrano Barre; Yadira Patricia Ávila Piguave; Boris Alberto Delgado Pionce.

alterado en el riñón diabético tendrá más éxito en atenuar el desarrollo de la nefropatía diabética, en lugar de aplicar un solo enfoque.

En consecuencia, existe una continua necesidad de desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para prevenir el desarrollo o retrasar la progresión de la nefropatía diabética, independiente del control metabólico e hipertensión. El reto para futuras investigaciones será desentrañar estas complejas interacciones entre la hiperglucemia, factores metabólicos, factores hemodinámicos, factores intracelulares y factores de crecimiento / citoquinas, que pueden conducir a una mejor comprensión de la patogenia de la enfermedad renal diabética.

Bibliografía

Alaveras, A. (2011). *Causantes de desarrollo de nefropatia diabetica.*

Barceló, A., & Aedo, C. (2003). *El costo de la diabetes en America latina y el caribe.*

Bright, R. (1836). *Casos y observaciones ilustradas de la funcion renal acompañado de albumina en la orina.*

Chadban, S., & Howell, M. (2010). *Prevention and management of chronic kidney disease in type 2 dia-betes. Nephrology.*

Gariani, K. (2012). *Nefropatia Diabetica.*

Herrera Añazco, P., & Bonilla Vargas, L. (2014). *Características clínicas de los pacientes diabéticos que acuden por primera vez a una consulta nefrológica.*

Herrera-Añazco, P., & Mezones-Holguín, E. (2013). *Global kidney disease.*

Ntemka, A., Iliadis, F., Papanikolaou, N., & Grekas, D. (2011). *Network-centric Analysis of Genetic Predisposition in Diabetic Nephropathy.*

Ritz, E. (2002). *Consequences of late referral in diabetic renal disease.*

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.*