

## DetECCIÓN DE MICROANGIOPATÍA RENAL Y SU ASOCIACIÓN CON NIVELES DE LIPOPROTEÍNAS SÉRICAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Johanna Ramírez Robinson

Universidad Central del Este; San Pedro de Macorís, República Dominicana. [janarobinson@hotmail.com](mailto:janarobinson@hotmail.com)

Recibido: 12 dic. 2018

Aceptado: 3 feb. 2019

### RESUMEN

Se trata de un estudio analítico observacional de corte transversal para determinar la microangiopatía renal en pacientes diabéticos tipo 2 y conocer su relación con los niveles de lipoproteínas séricas. Se demostró que la microangiopatía renal (albuminuria, TFG > 60 ml/min/1.73mt<sup>2</sup> y creatinina) está significativamente asociada a niveles alterados de lipoproteínas séricas. Se observó una tendencia hacia la hipertrigliceridemia (61,8%) en la población diabética tipo 2, sin evidenciar asociación estadísticamente significativa. Los pacientes Diabéticos tipo 2, con cinco años o más de diagnóstico de diabetes presentaron más riesgo de fallo renal con una asociación estadísticamente significativa y un incremento de la probabilidad de riesgo para tasa de filtración glomerular baja y creatinina sérica alterada. Se pudo observar un incremento de la probabilidad de riesgo de creatinina sérica elevada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hipertensión arterial igual o mayor a 4 años, sin demostrarse asociación estadísticamente significativa. Se demostró que la TFG < 60 ml/min/1.73mt<sup>2</sup> tiene un predominio en el género femenino con asociación estadísticamente significativa.

**PALABRAS CLAVE:** Detección de microangiopatía; Lipoproteínas séricas; Diabetes mellitus tipo 2

### ABSTRACT

**Detection of renal microangiopathy and its association with serum lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes mellitus.** This is an observational cross-sectional analytical study to determine renal microangiopathy in type 2 diabetic patients and to know their relationship with serum lipoprotein levels. It was shown that renal microangiopathy (albuminuria, GFR > 60 ml / min / 1.73mt<sup>2</sup> and creatinine) is significantly associated with altered levels of serum lipoproteins. A tendency towards hypertriglyceridemia (61.8%) was observed in the type 2 diabetic population, without evidencing a statistically significant association. Diabetic patients type 2, with five years or more of diagnosis of diabetes had higher risk of renal failure with a statistically significant association and an increased risk probability for low glomerular filtration rate and altered serum creatinine. An increase in the probability of elevated serum creatinine risk was observed in patients with type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension equal to or greater than 4 years, without showing a statistically significant association. It was demonstrated that the GFR < 60 ml / min / 1.73mt<sup>2</sup> has a predominance in the female gender with statistically significant association

**KEYWORDS:** Detection of microangiopathy; Serum lipoproteins; Diabetes mellitus type 2

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se define como un grupo de enfermedades metabólicas cuyo denominador común es la hiperglucemia producida por un déficit en la secreción o en la acción de la insulina o por ambos. La etiopatogenia de esa enfermedad es multifactorial y poligénica, y es el resultado de complejas interacciones entre múltiples factores genéticos y ambientales. El déficit absoluto o relativo de insulina en los órganos diana es la base de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las proteínas que tienen lugar en la diabetes. [18]

La diabetes es ahora una epidemia mundial que representa una considerable carga de salud y socioeconómica. Para comprender su impacto regional, es necesario conocer las características de la población que pueden explicar las diferencias en la epidemiología y la atención de la diabetes en la región y entre las regiones. La Región América del Sur y Central (SACA) representa una población diversa de etnias y países en diversas etapas de desarrollo. Los cambios en esos países en la próxima generación darán lugar a aumentos en la prevalencia de la diabetes y representarán una carga para los sistemas de salud. [2]

La incidencia de diabetes para la población adulta (entre 20 - 79 años) es del 8,0 por ciento, lo que se traduce en más de 24 millones de personas con diabetes. Se espera que alcance el 9.8 por ciento para el año 2035, lo que significa que la cantidad de personas aumentará en un 60 por ciento. La prevalencia muestra una variación cuádruple entre los países de la Región. Puerto Rico tiene la prevalencia más alta (15.4%) y Perú tiene el valor más bajo (4.3%). Curiosamente, los cinco primeros países con la mayor prevalencia se encuentran en América Central (Nicaragua, Guatemala, El Salvador) y en las islas del Caribe (Puerto Rico, República Dominicana). Cuando se considera la población total, los cinco primeros países con el mayor número de adultos con diabetes son Brasil, Colombia, Chile, Argentina y Venezuela, que corresponden a los países más poblados; solo Perú no se encuentra entre los principales países con diabetes a pesar de tener una gran población. [2]

La enfermedad renal producida por la diabetes es llamada nefropatía diabética (ND). Alrededor del 30 por ciento de los pacientes con diabetes desarrollan nefropatía diabética. Se conoce que hay tres cambios histológicos que determinan la afectación renal: expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular y esclerosis glomerular que suele tener un aspecto nodular llamado lesión de Kimmelstiel Wilson, que se produce por acumulo hialino en arteriolas del glomérulo. [9]

Las así llamadas "complicaciones microvasculares" (retinopatía y nefropatía) son responsables directas de la morbilidad más frecuentemente asociada a la diabetes mellitus. [5]

La historia natural de la nefropatía diabética se entiende como un camino progresivo, desde las alteraciones funcionales renales, hasta la insuficiencia renal terminal. Atraviesa estadios intermedios, marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria. Puede progresar rápidamente, tras períodos relativamente largos de estabilidad, o finalizar con la muerte precoz del paciente, por causa cardiovascular generalmente. El curso clínico de la nefropatía, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, puede presentar diferencias significativas comparadas con el de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, en las fases previas al desarrollo de la proteinuria establecida. [5]

Debido a una edad más avanzada, así como a la presencia de arterioesclerosis, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pueden presentar otras enfermedades renales, sobreañadidas, con más frecuencia que los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, incluso, a la nefropatía diabética. La suma de los daños multisistémicos de la diabetes mellitus y la insuficiencia renal crónica hacen muy difícil el tratamiento a estos enfermos.5

La nefropatía diabética se clasifica en cuatro clases de lesiones glomerulares: I) Engrosamiento aislado de la membrana basal glomerular, mayores de 430 nm en los hombres y 395 nm en las mujeres, sin expansión mesangial. II) Leve (clase IIa) o grave (clase IIb) expansión mesangial en mayor de 25 por ciento del mesangio total. III) Al menos una lesión Kimmelstiel-Wilson (glomeruloesclerosis nodular intercapilar). IV) Esclerosis diabética avanzada, mayor de 50 por ciento de glomérulo-esclerosis global atribuible a la nefropatía diabética. Además, se establece una puntuación de:

- 0.- Si el intersticio no tiene áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA);
- 1. Si las áreas de IFTA son menor a 25 por ciento;
- 2.- Si las áreas de IFTA son de 25 a 50 por ciento;
- 3.- Si las áreas de IFTA son mayor a 50 por ciento.

## **JUSTIFICACION**

En la presente investigación se propone detectar de forma temprana la presencia de microangiopatía renal a través de la albuminuria moderada, la cual es uno de los mejores predictores para el daño renal, sin embargo; dicho estudio no está disponible en los hospitales de la red de salud que pertenecen al servicio general de salud y es un análisis de laboratorio con dificultad para su acceso en el medio donde se realizará el estudio, además, los valores elevados de lipoproteínas son asociados a la detección temprana de microangiopatía renal, por lo cual es un método alternativo para la detección de nefropatía diabética y así poder intervenir de forma anticipada con la finalidad de evitar el deterioro irreversible del daño renal.

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más temidas de la diabetes. Además del costo económico por su tratamiento, el impacto en el bienestar del paciente diabético y el hecho de que generalmente representa la progresión concurrente de complicaciones microvasculares tales como la retinopatía diabética, hace que la nefropatía diabética represente en su estado terminal la complicación final del paciente con diabetes. La mejor terapia para la nefropatía diabética resulta ser la prevención, sin embargo, para lograrlo se requiere un mejor entendimiento de los factores que la causan.

Se reconoce una asociación de la hiperglucemia con las complicaciones microvasculares de la diabetes, y esto parece ser el caso en modelos animales de diabetes, sin embargo, en la enfermedad humana la evidencia es menos clara y en solo 30 por ciento de los casos de diabetes se desarrolla nefropatía diabética. La mayoría de los diabéticos presentan algún cambio histopatológico que puede revelar daño renal, sin embargo, conservan una función renal normal hasta el momento de su muerte.

Se ha reconocido que el riesgo del desarrollo de la nefropatía diabética no está relacionado linealmente con la duración de la diabetes, es más frecuente en gemelos con diabetes tipo 1 que presentan nefropatía diabética comparados con aquellos que no. Más aún, se ha encontrado aumento en la presentación de nefropatía diabética en los diabéticos que presentan predisposición familiar a hipertensión arterial.

### **Historia natural, evolución enfermedad renal crónica, nefropatía diabética**

La nefropatía diabética es una complicación que evoluciona de forma crónica y progresiva a lo largo de años, desde las etapas más tempranas, que se caracterizan por la presencia de alteraciones funcionales, hasta la

por estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria. El estudio de la diabetes mellitus tipo 1, dado que en este tipo es posible determinar el inicio de la enfermedad, ha permitido caracterizar la historia natural de la nefropatía diabética. Sin embargo, en la diabetes mellitus tipo 2 el curso de la afectación renal puede presentar diferencias significativas en las fases previas a la nefropatía diabética establecida, dada la heterogeneidad de esta forma de diabetes mellitus, así como la dificultad en muchos casos de determinar el inicio de la enfermedad. [19]

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con dislipidemia relacionada con hipertrigliceridemia, colesterol LDL elevado, acumulación de lipoproteínas que contienen ApoB, con aumento de las concentraciones de partículas de lipoproteína y bajos niveles de HDL. Los triglicéridos, quilomicrones y VLDL, distribuyen lípidos a las células periféricas, para luego, estas lipoproteínas se transforman en IDL y LDL o ser eliminadas por el hígado; los quilomicrones y las VLDL nuevos necesitan apolipoproteína C y E (ApoC, E) para su maduración que son suministradas por HDL-2.

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo y diseño de estudio**

Se realizó un estudio analítico observacional de corte transversal para determinar la microangiopatía renal en pacientes diabéticos tipo 2 y conocer su relación con los niveles de lipoproteínas séricas

Se tomó en cuenta los pacientes que fueron diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y microangiopatía renal. Se realizó un estudio en el departamento de medicina interna y nefrología.

## **RESULTADOS**

Detección de microangiopatía renal y su asociación con niveles de lipoproteínas séricas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Población y muestra	Frecuencia	%
Todos los pacientes del periodo	1500	100
Total de pacientes que se le realizó las pruebas	500	33.3
Total pacientes diagnosticados	170	11.3

Tabla 1: Población, muestra y frecuencia

Edad (años)	Frecuencia	Por ciento
25 – 30	30	17.6
31 – 36	25	14.7
37 – 42	47	27.6
43 – 48	56	32.9
> 49	12	7.1
Total	170	100

Tabla 2: Según la edad y casos.

Sexo	Frecuencia	Por ciento
Masculino	35	20.6
Femenino	135	79.4
Total	170	100

Tabla 3: Según el sexo y casos

Triglicéridos	Frecuencia	Por ciento
Hipertrigliceridemia: >150	105	61.8
Normal: <150	65	38.2
Total	170	100

Tabla 4: Según triglicéridos y casos

Creatinina	Frecuencia	Por ciento
Creatinina normales <1,2mg/dl	135	79.4
Creatinina alterada (>1,2mg/dl)	35	20.6
Total	170	100

Tabla 5: Según creatinina y casos

Albuminuria	Frecuencia	Por ciento
Positiva: > 30	125	73.5
Negativa: 0 a 30	45	26.5
Total	170	100

Tabla 6: Según albuminuria y casos

Filtración glomerular	Frecuencia	Por ciento
Normal	34	20.0
Grado 1	113	66.5
Grado 2	6	3.5
Grado 3	17	10.0
Total	170	100

Tabla 7 según filtración glomerular y casos

HDL	Frecuencia	Por ciento
HDL normal (>40mg/dl)	135	79.4
HDL bajo (<40mg/dl)	35	20.6
Total	170	100

Tabla 8: Según HDL y casos

LDL (mg/dl)	Frecuencia	Por ciento
Alterado: >100	110	64.7
Normal: <100	60	35.3
Total	170	100

Tabla 9: Según LDL y casos

### Análisis y discusión de los resultados

La edad más frecuente fue de 43 – 48 años con 56 casos para un 32.9 por ciento, seguida de 37 – 42 años con 47 casos para un 27.6 por ciento, 25 – 30 años con 30 casos para un 17.6 por ciento. Besse Díaz 2018, Chile. El grupo etario de mayor connotación epidemiológica, relacionado con la microalbuminuria de rango elevado, resultó ser el de 60-64 años (86,7 %). El tiempo de evolución de la diabetes estuvo estrechamente vinculado con la detección de microalbuminuria elevada; asimismo, los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica guardaron relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, es decir, el estadio 1 se correspondió con el inicio de la diabetes y los estadios 4 y 5 con los enfermos con más de 10 años de evolución. Se evidenció la importancia del estudio de la microalbuminuria en enfermos con pocos años de evolución de la enfermedad. [7]

De acuerdo al sexo se observa que existió un predominio del sexo femenino 135 casos para un 79.4 por ciento sobre el género masculino con 35 casos para un 20.6 por ciento. Se determinó que el 26 por ciento de adultos de las parroquias urbanas que fueron parte del estudio presentaron dislipidemia, el 11,3 por ciento hipertensión arterial y, manifestaron ser fumadores 13,3 por ciento, 37,1 por ciento dislipidemia mixta. Existió una relación estadísticamente significativa entre dislipidemia mixta, con: personas casadas o en unión libre (OR 1,82 IC 95%1.17-2.82 p= 0.007), sexo masculino (OR 1.61 IC 95% 1.01 – 2.55, p=0043).

En cuanto los triglicéridos, se visualiza que existió un predominio 105 casos para un 61,8 por ciento de hipertrigliceridemia (>150mg/dl), en los diabéticos evaluados. Y 65 casos dentro de los valores normales <150 para un 38.2 por ciento. Conesa González. 2017. Cuba. Se estudió el estado nutricional y factores de riesgo vascular en pacientes ingresados en el Centro de Atención al Diabético de La Habana. El 88,2 por ciento de los pacientes tenían diabetes tipo 2; de ellos, 74,5 por ciento eran sobrepeso u obesos, 62,5 por ciento tenían circunferencia de cintura incrementada, hipertensión el 67,2 por ciento, descontrol glucémico el 55,2 por ciento, hipercolesterolemia el 50,6 por ciento, con sobrepeso u obesidad 33,7 por ciento, con excreción urinaria de albúmina el 31,4 por ciento, con hipercolesterolemia el 29,9 por ciento, con tabaquismo el 28,7 por ciento, con hipertensión el 23,9 por ciento y el 21,2 por ciento tenía incrementada la circunferencia de la cintura. [10]

### CONCLUSIÓN

Se demostró que la microangiopatía renal (albuminuria, TFG > 60 ml/min/1.73mt<sup>2</sup> y creatinina) esté significativamente asociada a niveles alterados de lipoproteínas séricas. Se observó una tendencia hacia la hipertrigliceridemia (61,8%) en la población diabética tipo 2, sin evidenciar asociación estadísticamente significativa. Los pacientes Diabéticos tipo 2, con cinco años o más de diagnóstico de diabetes presentaron más riesgo de fallo renal (filtración glomerular < 60 ml/min/1.73mt<sup>2</sup>) con una asociación estadísticamente significativa y un incremento de la probabilidad de riesgo para tasa de filtración glomerular baja (1,3 veces) y creatinina sérica alterada (1,1 veces). Se pudo observar un incremento de las probabilidades de riesgo (1,1 veces) de creatinina sérica elevada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hipertensión arterial igual o mayor a 4 años, sin demostrarse asociación estadísticamente significativa. Se demostró que la TFG < 60 ml/min/1.73mt<sup>2</sup> tiene un predominio en el género femenino con asociación estadísticamente significativa.

## RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar más estudios en materia de detección de microangiopatía renal en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 de la población de la República Dominicana que tengan un inadecuado control metabólico de su glicemia, para poder intervenir de forma apropiada y anticiparnos a la aparición y progresión de daño renal.

Se aconseja la elaboración de investigaciones a futuro sobre este tema, en poblaciones que tengan una distribución homogénea de presión arterial y sexo, considerando que estas variables no fueron controladas en la muestra evaluada, lo que incrementa la probabilidad de potencial sesgo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almagro de la Cueva, José L. (2018). Detección de microangiopatía renal y su asociación con niveles de lipoproteínas séricas, en pacientes con diabetes mellitus 2 del Hospital General Santo Domingo en Santo Domingo de los Tsáchilas. Tesis. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/13285/TESIS%20DR.%20ALMAGRO%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Aschner, Pablo et al. La diabetes en América del Sur y Central: una actualización. Diabetes Research and Clinical Practice. Citada el 7 de junio 2018. Volumen 103, Número 2, 238 – 243. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(13\)00393-8/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(13)00393-8/fulltext)
3. Awad Fernanda, Contreras-Duarte Susana, Molina Patricia, Quiñones Verónica, Serrano Valentina, Abbott Eduardo et al. Disfuncionalidad antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en pacientes diabéticos descompensados. Nutr. Hosp. [Internet]. 2015; 32( 3 ): 1131-1138. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112015000900023&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000900023&lng=es).
4. Bakris G. Upto Date. Overview of diabetic nephropathy; [Online].; 2015 [cited 2018 Junio 18]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-diabetic-nephropathy>
5. Benítez Méndez Milene. Comportamiento diferencial del paciente diabético en relación con el no diabético en hemodiálisis, en el hospital provincial de Camagüey, Cuba. Rev. Colomb. Nefrol 2017; Citado el 8 de junio 2018. 4(2): 168 – 187. <http://www.revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/287>.
6. Bernal Padrón Bibiana Carolina. Frecuencia y Características de la Nefropatía Diabética en Consulta Externa del Hospital Regional „Vicente Corral Moscoso“, Cuenca-Ecuador, 2014–2016. Tesis. Citada el 9 de junio 2018. Cuenca – Ecuador Abril 2018. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/30302/1/Trabajo%20de%20titulaci%C3%B3n.pdf>
7. Besse Díaz Reinier, Martínez Cantillo Liliana, Ríos Vega Lina. Aspectos clínicos y epidemiológicos relacionados con la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. MEDISAN [Internet]. 2018 Ene [citado 2018 Jun 13] ; 22( 1 ): 11-18. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192018000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000100002&lng=es).
8. Cano Román Rodolfo. Las complicaciones crónicas de la diabetes. Clinic studio. 2017 Citada el 9 de junio 2018. Disponible en <http://clinicstudio.es/las-complicaciones-cronicas-la-diabetes/>
9. Carranza Katherine, et al. Aspectos celulares y moleculares de la nefropatía diabética, rol del VEGF-A. Nefrología (Madr.). 2015. Citada el 7 de junio 2018. 35:131-8. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-aspectos-celulares-moleculares-nefropatia-diabetica-rol-del-vegf-a-S0211699515000259>
10. Conesa González Ana Ibis, Yanes Quesada Marelys, Zayas Torriente Georgina María, González Padilla Katrine, Domínguez Alonso Emma. Estado nutricional y factores de riesgo vascular en pacientes ingresados en el Centro de Atención al Diabético de La Habana. Rev cubana Endocrinol. [Internet]. 2017 Ago [citado 2018 Jun 08] ; 28( 2 ):. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532017000200005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532017000200005&lng=es)
11. Cuevas Ada, Alonso Rodrigo. Dislipidemia diabética. Revista Médica Clínica Las Condes. Citada el 10 de junio 2018. Volume 27, Issue 2, March 2016, Pages 152-159. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300049>
12. Chimbo Luque Diego Ernesto. Factores de riesgo que influyen en la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes atendidos en el servicio de medicina interna del hospital del Tena. Enero - Mayo/2017. Tesis. Citada el 9 de junio 2018. Ambato – Ecuador 2017. Disponible en: <http://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/7007/1/PIUAMED118-2017.pdf>

13. Elikir, Gerardo, López González, Eva. Dislipemias en el paciente con enfermedad renal por diabetes. Nefrología Argentina. 2016. Citada el 9 de junio 2018. 8. 64. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/306345902\\_Dislipemias\\_en\\_el\\_paciente\\_con\\_enfermedad\\_renal\\_por\\_diabetes](https://www.researchgate.net/publication/306345902_Dislipemias_en_el_paciente_con_enfermedad_renal_por_diabetes)
14. Fabiana Benozzi Silvia, Pennacchiotti Graciela Laura. Albuminuria: consideraciones preanalíticas y analíticas. Acta bioquím. clín. latinoam. [Internet]. 2017 Mar [citado 2018 Jun 13]; 51( 1 ): 45-51. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572017000100008&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000100008&lng=es)
15. Florens, N., Calzada, C., Lyasko, E., Juillard, L., & Soulage, C. O. Modified Lipids and Lipoproteins in Chronic Kidney Disease: A New Class of Uremic Toxins. Toxins. (2016). Citada el 12 de junio 2018. 8 (12), 376. <http://doi.org/10.3390/toxins8120376>
16. Galcerán Gui Josep Maria. Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular. Sociedad Española de nefrología. 2016. Citada el 10 de junio 2018. Grupo editorial. Disponible en: <http://revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-importancia-albuminuria-proteinuria-insuficiencia-renal-nefropatia-diabetica-como-marcador-progresion-renal-106>
17. Hermans MP, cols. 2017. Chile. El tamaño, la densidad y la carga de colesterol del HDL predicen la microangiopatía, la enfermedad arterial coronaria y la función de las células  $\beta$  en hombres con DM2. Diabetes Metab Syndr. 2017. Citada el 8 de junio 2018. Abr - jun; 11 (2): 125-131. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27665027>
18. Miladinova Todorova Viktoriya. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus Tipo 2. Tesis. 2017. Citada el 7 de junio 2018. Facultad de Farmacia, UCM. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/VIKTORIYA%20MILADINOVA%20TODOROVA.pdf>
19. Navarro-González Juan F, et al. Etiopatogenia, fisiopatología e historia natural de la nefropatía diabética. Sociedad Española de nefrología. Citada el 9 de junio 2018. España. Disponible en: <http://revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-etiotopogenia-fisiopatologia-e-historia-natural-nefropatia-diabetica-104>