

PREVALENCIA DE BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN DIABETES TIPO 2, CON MAL CONTROL GLUCÉMICO

EDUARDO FLORES JUÁREZ¹

INSTITUTO DE QUÍMICA BIOLÓGICA, MICROBIOLOGÍA Y BIOTECNOLOGÍA / CÁTEDRA DE ANÁLISIS CLÍNICOS. FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. UNMSM.

RESUMEN

En la presente investigación se ha determinado la relación entre los niveles de glicosilación de la hemoglobina y la prevalencia de la bacteriuria asintomática en pacientes diabéticos tipo 2. La hemoglobina glicosilada fue separada por resina de intercambio catiónico y determinada por Espectrofotometría a 540 nm. Para la glucemia se usó el método enzimático de la Glucosa oxidasa. La bacteriuria se estableció realizando cultivos directo en medios: agar Brolacín y Mc Conkey y la susceptibilidad por el método de dilución en agar (Kirby Bauer). La hemoglobina glicosilada en los diabéticos tipo 2 fue de $12.0 \pm 5.4\%$ y el grupo control $6.0 \pm 0.8\%$ ($p > 0.001$). La glucemia en los diabéticos fue de 150 ± 78 mg/dl y los controles 79.7 ± 11 mg/dl ($p > 0.001$). Del total de los 170 urocultivos y antibiogramas, 90 (53%) fueron positivos con bacteriuria asintomática y 80 (47%) negativos. La frecuencia fue de 68.9 % a gérmenes Gram negativos, 16.6 % a Gram positivos y 13.3 % a *Cándida albicans*, lo cual difiere de los resultados obtenidos en los no diabéticos con infección del tracto urinario. Asimismo, el agente patógeno Gram negativo de mayor incidencia fue *Escherichia coli* (38.9 %), que mostró sensibilidad a Ciprofloxacina. De los 90 (53%) diabéticos con bacteriuria asintomática, 39 (43 %) correspondieron a los mejor controlados (buenos + aceptables) y 51 (57%) a los de mal control metabólico (>10% de hemoglobina glicosilada). Se halló una relación inversamente significativa entre las cifras de hemoglobina glicosilada y la prevalencia de bacteriuria asintomática en diabéticos mal controlados, con respecto a los mejor controlados. De lo que se concluye que las bacteriurias asintomáticas en diabetes tipo 2, no dependen sólo de la glicosilación de las proteínas sino de otros factores y mecanismos que coadyuvan a la aparición de las infecciones del tracto urinario y al control metabólico de la glucemia en diabéticos.

Palabras clave: Diabetes tipo 2 (*Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente, DMNID*), Hemoglobina Glicosilada, Glucemia, Bacteriuria Asintomática, Infección Del Tracto Urinario.

SUMMARY

In the present investigation it was determined the relationship between the glycosilated hemoglobin, and the prevalence of asymptomatic bacteriuria. The glycosilated hemoglobin was separated by cationic interchange resin method and determined by spectrophotometry at 540 nm. For glucemia it was used the enzyme method of glucose oxidase. The bacteriuria was established by carrying out the direct culture in Brolacin and Mc Conkey agar media and the susceptibility by the method of dilution in (Kirby Bauer) agar. The glycosilated hemoglobin from the total of type 2 diabetic patients was $12.0 \pm 5.4\%$ and the control group was $6.0 \pm 0.8\%$ ($p > 0.001$). The glycemia in the diabetics was 150 ± 78 mg/dl and the control ones was 79.7 ± 11 mg/dl ($p > 0.001$). From the total of 170 uroculture and antibiogram tests, 90 (53%) was positive with asymptomatic bacteriurea and 80 (47%) was negative. The frequency was 68.9 % of Gram negative germs, 16.6 % of Gram positive germ and 13.3 % of *Candida albicans*, which differs from obtained results in the non - diabetics with urinary Tract infection. As well as, the Gram negative pathogen agent of greater incidence was *Escherichia coli* (38.9 %), that showed sensitiveness to Ciprofloxiene. From the 90 (53%) diabetic patients with asymptomatic bacteriurea, 39 (43 %) corresponding to the best controlled (thegood + the acceptable) and 51 (57%) to the bad metabolic control ones (>10% of glycosilated hemoglobin). It was found and inverse relationship that is significative between the digits of glycosilated hemoglobin and the prevalence of asymptomatic bacteriuria in the bad controlled diabetic , with regard to the best controlled ones. From above, we can conclude that the asymptomatic bacteriureas in Type 2 diabetes, do not only depends on glycosilation of proteins but other factors and mechanisms that help to appearance of urinary tract infections and metabolic control of glycemia in the diabetic.

Key words: Type 2 diabetics (*Non - Insulin Dependent Diabetes Mellitus - NIDDM*), Glycosilated hemoglobin, Glycemia, asymptomatic bacteriurea. Urinary Tract Infection (UTI).

INTRODUCCIÓN

Una característica importante del estado diabético es la alteración de la microvasculatura, caracterizada por el engrosamiento de la membrana basal capilar, siendo uno de los órganos afectados el correspondiente al sistema renal (1,2). La enfermedad renal es la primera causa de muerte en

la diabetes mellitus. La nefropatía es uno de los primeros motivos de atención médica en los hospitales. La infección urinaria es un factor que puede afectar o exacerbar la función renal.

Es un hecho comprobado, que el diabético tiene mayor susceptibilidad que el no diabético a presentar infecciones bacterianas, virales y fúngicas, debido a alteraciones en sus mecanismos de defensa.

¹ e-mail: efloresj@sanfer.unmsm.edu.pe

Además, en estos pacientes la evolución de las infecciones es más severa y de mal pronóstico que en la población general (3,4). Asimismo, las infecciones del tracto urinario ocurren con más frecuencia, son más prolongadas y la secuela es más seria en diabéticos que en no diabéticos. (4,5) La bacteriuria asintomática es generalmente definida como la presencia de una especie bacteriana 3×10^5 UFC/ml (6,7,8).

Diversos factores, como el mal control de los niveles de glucemia, neuropatía diabética con vejiga neurogénica, deterioro de la función leucocitaria como resultado de hiperglicemia, frecuente instrumentación del tracto urinario y microangiopatía diabética, pueden dar lugar a pacientes con diabetes mellitus con riesgo para bacteriuria asintomática. (4,9,10).

La hiperglicemia, incrementa la glicosilación de las diversas proteínas del organismo humano, tal como hemoglobina, albúmina, colágeno, fibrinógeno, los cuales modifican la morfología, actividad y/o función de los diversos componentes proteicos celulares, incluyendo los componentes proteicos de las células renales. El buen o mal control metabólico de la glucemia del diabético, se establece determinando los niveles de hemoglobina glicosilada en DMNID.

Conocer en que medida el factor: glicosilación de proteínas, utilizado como indicador de control metabólico de glucemia en diabéticos, influye en la aparición de bacteriuria asintomática es el propósito de la presente investigación.

Se ha observado que los pacientes diabéticos presentan una alta incidencia de infecciones, se les ha recomendado un buen control metabólico de glucemia como una manera de disminuir el riesgo a infecciones. Sin embargo, no hay suficiente información clínica para fundamentar esta recomendación (11), por todo aquello se determinó la relación entre prevalencia de la bacteriuria asintomática en 170 Diabéticos tipo 2 (DMNID) con el mal control de los niveles de glucosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de Estudio

Se emplearon muestras de sangre y orina de 170 pacientes con Diabetes tipo 2 (DMNID) procedentes del Hospital «Dos de Mayo» (Lima), se trabajó con un grupo etáreo comprendido entre 35 a 65 años, promedio 54, de ambos sexos, quienes tenían 8.8 años de diabetes (rango de 01 a 20 años). El 31% se encontraban recibiendo primariamente insulino-terapia; el 30% hipoglicemiantes orales; 13% se

controlaba con ejercicios y dieta. El total de estos pacientes DMNID, inicialmente no presentaban sintomatología de bacteriuria y por lo tanto en su mayoría no tenían tratamiento. Se obtuvo de cada paciente una historia clínica completa así como evaluación física. Los controles correspondieron a 47 personas, de ambos sexos, con un promedio de edad de 46 años aparentemente sanos.

Obtención de muestras biológicas

Glucemia. Se separó el suero sanguíneo de los pacientes en ayunas.

Hemoglobina Glicosilada. Se obtuvo muestras de sangre venosa (1 ml) en un tubo conteniendo EDTA tetrapotásico como anticoagulante, para su procesamiento inmediato.

Urocultivo. Las muestras de orina, fueron obtenidas en frascos estériles a intervalos de 2 – 4 meses para la evaluación de bacteriuria, las mujeres en las que en dos urocultivos se aislaron dos microorganismos diferentes (sin tener en cuenta el tipo de microorganismo) fueron excluidas en los cultivos consecutivos debido a que sus orinas se consideraron como contaminadas. Empleándose la primera muestra de la mañana, previa asepsia de la zona genital externa y descartando la primera fracción de orina, se obtuvo la porción media y se transportó al Laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM, para su inmediato procesamiento por procedimiento estándar.

Determinación de glucemia: Método Glucosa Oxidasa/Peroxidasa (GOD/POD)

Determinación de hemoglobina glicosilada: Resina de Intercambio Catiónico y Espectrofotometría a 540 nm.

Urocultivo y Antibiograma: Método de estriación directa con asa calibrada. Las pruebas bioquímicas para identificación de especies de enterobacterias y para la determinación de la susceptibilidad, el método de dilución en Agar (Antibiograma – Kirby Bauer), recomendados por el NCCLS (12). Para el Antibiograma se utilizaron los antibióticos estándares en forma de discos (DIFCO). Un cultivo positivo fue interpretado como el crecimiento de microorganismos patógenos $> 10^5$ ufc /ml. Prueba cualitativa: Agar Mac Conkey, agar Brolacín o CLED. Prueba cuantitativa: Agar CLED, Agar nutritivo o Agar Sangre. Identificación Bioquímica: Agar TSI, LIA, Citrato de Simmons, Caldo Urea – Indol, cuando se identificó enterobacterias. Agar Sabouraud u OGA, para Candididas

Los resultados fueron evaluados con Estadística Descriptiva y de Correlación. Los resultados de Estadística Descriptiva fueron expresados en valores Medios \pm Desviación estándar. Para la estadística de Correlación se utilizó la Regresión Múltiple de Pearson, Chi cuadrado, análisis no-paramétrico de Kruskal-Wallis y el de comparaciones múltiples de Tukey HSD a fin de determinar la influencia de la glucemia, edad, sexo, el buen y mal control de glucemia o glicosilación de proteínas (hemoglobina glicosilada) sobre la prevalencia de la bacteriuria asintomática en diabéticos tipo 2 (DMNID). Además, se aplicó la prueba t de students al análisis estadístico de los resultados.

RESULTADOS:

Se encontró, para el total de los 170 diabéticos (M+F), que los valores medios fueron: De 54.64 ± 8.52 para edad, 150.03 ± 78.43 para glucemia y 12.06 ± 5.44 para Hb-glicosilada.

En la Tabla N.º 1, contiene estadígrafos de edad, glucemia y Hb G por sexos, los cuales tienen niveles similares medias y dispersión también similares.

En la Tabla N.º 2, utilizando la Estadística Descriptiva según bacteriuria, en Diabéticos tipo 2, entre los 170 sujetos observados, 78 tenían bacteriuria, 12 candidiasis (total = 90) y 80 no presentaban. Los niveles medios y medianas fueron más altos en los casos de bacteriuria.

En la Tabla N.º 3, en la que se observa los valores de hemoglobina glicosilada y clasificación del grado de control metabólico de glucemia en Diabéticos tipo 2, la mayoría 90 (52.94%) tienen un mal control.

En la Figura N.º 1, de comparación de medias de edad, genero, glucemia y hemoglobina glicosilada de diabéticos fue casi el doble quienes eran.

En la Figura N.º 2, Frecuencia de uropatógenos en diabetes tipo 2, el microorganismo uropatógeno de mayor frecuencia fue E. coli y el de menor frecuencia P. aeruginosa con 40% y 1 % respectivamente.

En la Figura N.º 3, los antibacterianos mas efectivos contra E. coli y otros uropatógenos fue Ciprofloxacina.

En la Figura N.º 4, se presentan las medias de edad, glucemia y hemoglobina glicosilada en diabéticos con o sin bacteriuria.

Tabla N.º1. Estadística descriptiva de diabéticos y controles

	Grupo	Género(Nº)	Media	Desviación Estándar
Edad (años)	Sanos	M(25)	46.08	9.13
		F(22)	46.00	9.81
		Total(47)	46.04	9.35
	Diabéticos	M(56)	55.02	8.78
		F(114)	54.46	8.42
		Total(170)	54.64	8.52
Glucemia (mg/dl)	Sanos	M(25)	80.32	8.98
		F(22)	79.50	12.55
		Total(47)	79.94	10.68
	Diabéticos	M(56)	163.45	89.59
		F(114)	143.44	71.83
		Total(170)	150.03	78.43
Hb-Glicosilada (%)	Sanos	M(25)	6.00	.88
		F(22)	6.00	.93
		Total(47)	6.00	.90
	Diabéticos	M(56)	13.10	5.07
		F(114)	11.55	5.56
		Total(170)	12.06	5.44

Tabla N.º 2. Estadística descriptiva según bacteriuria en diabéticos (n =170)

	Bacteriuria	Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo	Coficiente de Asimetría	Agudeza
Edad	Presente (n=90)	54.66 ± 1.11	58.00	8.92	35	65	-0.679 ± 0.297	-0.562 ± 0.586
	Ausente (n= 80)	54.63 ± 0.81	56.00	8.30	35	65	-0.616± 0.236	-0.349 ± 0.467
Glucemia (mg/dl)	Presente (n=90)	159.63 ± 10.39	133.00	83.79	46	360	0.493 ± 0.297	- 0.914 ± 0.586
	Ausente (n= 80)	144.09 ± 7.29	120	74.71	51	408	1.199 ± 0.236	1.245 ± 0.467
Hb-Glicosilada	Presente (n=90)	13.02 ± 0.7675	10.90	6.19	6.70	38.9	2.101 ± 0.297	5.548 ± 0.586
	Ausente (n= 80)	11.47 ± 0.4738	10.50	4.85	4.70	28.4	1.263 ± 0.236	1.610 ± 0.467

Tabla N.º 3. Pacientes con Diabetes tipo 2 y valores de HB Glicosilada

Nº PACIENTES (%)	Hb GLICOSILADA (% y nivel control)
43 (25.29)	< 8.5) Buen
37 (21.76)	(8,5 – 10,0) Acceptable
90 (52.94)	(> 10.0) Mal

Figura 1. Comparación de medias en pacientes diabéticos tipo 2 y controles sanos

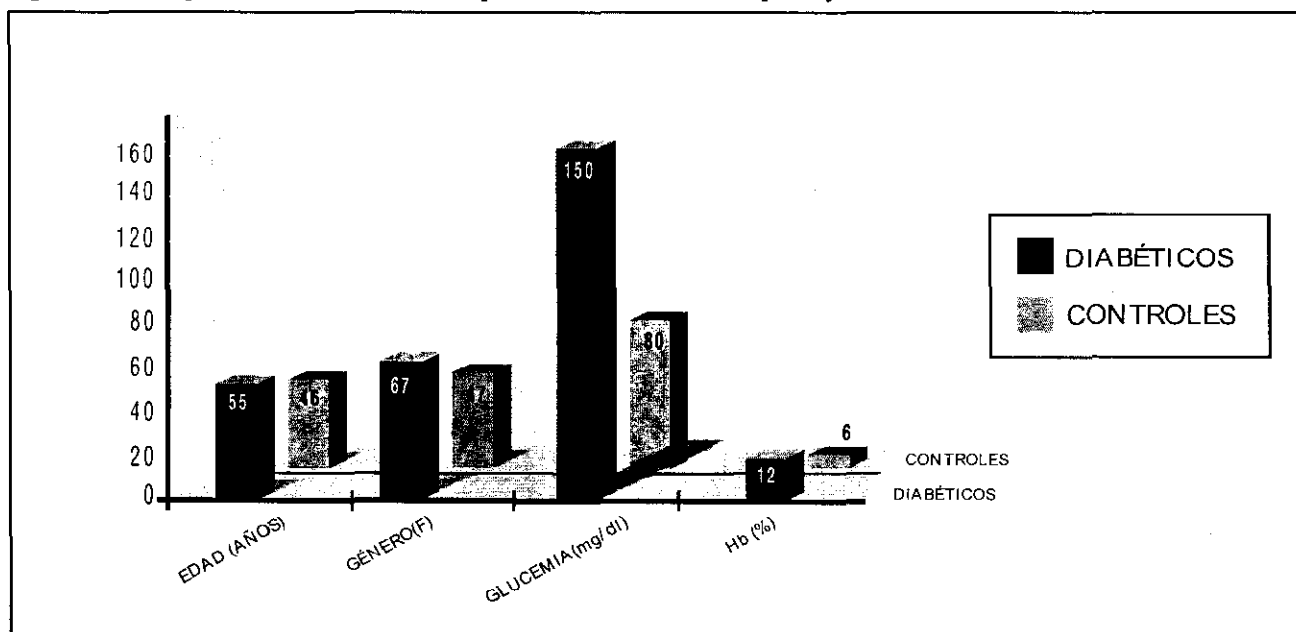


Figura N° 2. Frecuencia de uropatogenos en diabetes tipo 2

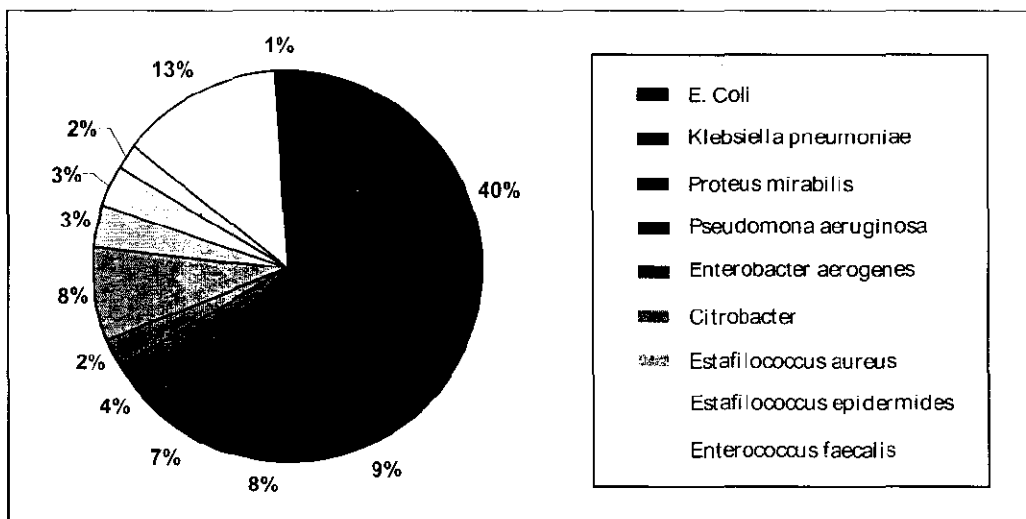


Figura N° 3. Porcentaje de susceptibilidad antibacteriana de 11 bacterias aisladas de orina de diabetico tipo 2

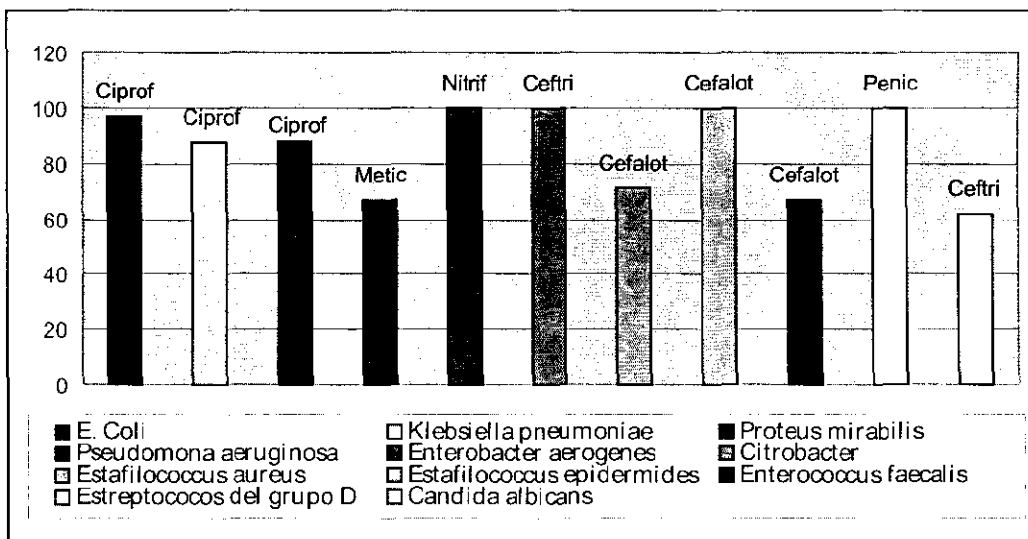


Figura. 4 Comparación de Diabéticos Tipo 2 con y Sin Bacteriuria

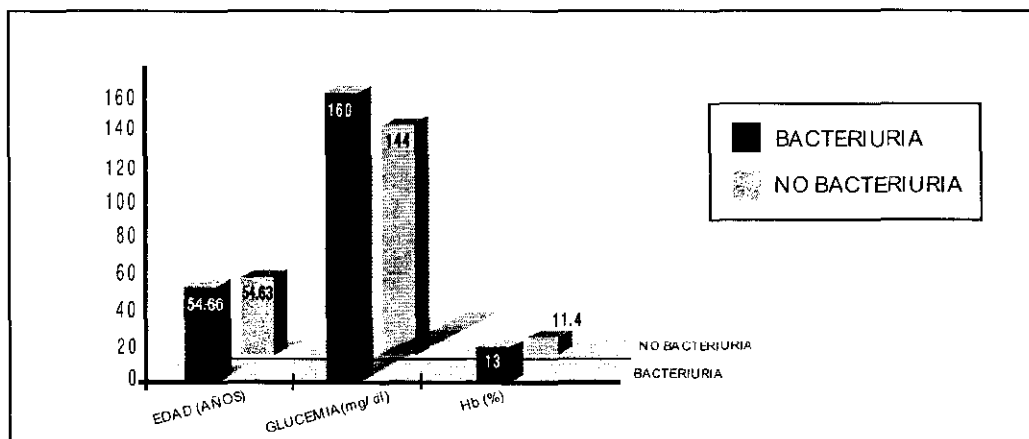
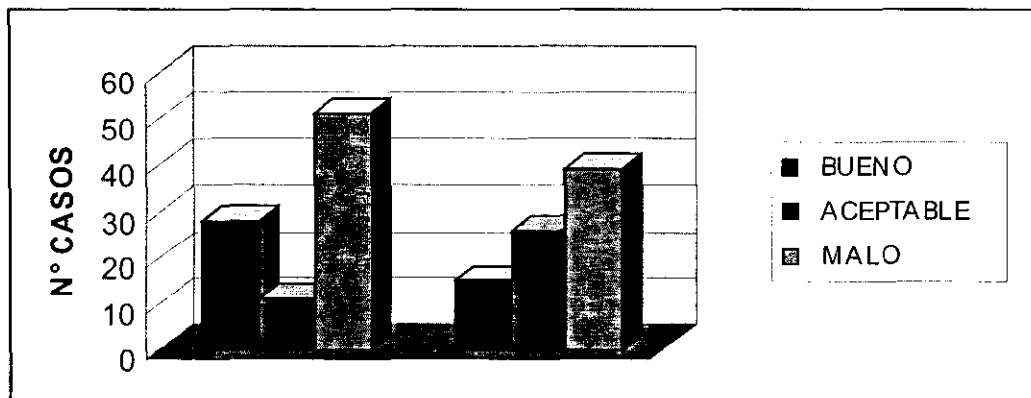


Figura n.º 5. Niveles de control metabólico en pacientes diabeticos tipo 2 con y sin bacteriuria



En la Figura N.º 5, número de casos por niveles de control metabólico y prevalencia de bacteriuria. Las primeras tres barras corresponden a bacteriuria y las otras tres a no bacteriuria, observándose que el mayor número de casos de bacteriuria (51) corresponde a los de mal control metabólico de glucemia.

DISCUSIÓN

Los valores de hemoglobina glicosilada elevados en diabéticos tipo 2, muy cercanos a los resultados del presente trabajo, hallaron (23), un valor promedio de 9.7% de hemoglobina glicosilada (HbA1c), siendo los valores referenciales de 4.3 a 7.7, utilizando un método de Cromatografía de afinidad en columna ($p = 0.000046$). La correlación de HbA1c y glucemia le correspondió una $r = 0.413$ y $r^2 = 17.09\%$. Valores similares al presente trabajo en glucemia y hemoglobina glicosilada de diabéticos tipo 2, obtuvieron también (15, 16, 17 y 18).

No se observó en diabéticos diferencia significativa entre los niveles de glucemia por bacteriuria o por género. En cambio si se halló relación significativa para glucemia entre género y grupos étnicos ($p > 0.001$); así como también entre glucemia y niveles de control de glucemia, y entre hemoglobina glicosilada y niveles de control. Estos resultados se correlacionan con trabajos realizados por investigadores de la Unidad de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios de Chile utilizando también la técnica de Gabbay.

El aislamiento bacteriano tuvo la siguiente frecuencia: 68.9% a gérmenes Gram negativos, 16.6% a Gram positivos y 13.3% a *Cándida albicans*, donde los microorganismos más incidentes fueron: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

Lo cual difiere de los resultados presentados por Matsubara L. y col, quienes reportaron que la frecuencia en mujeres con diabetes versus no diabéticas es de: 42% y 78% respectivamente.

Matsubara, L. y col, encontraron valores menores a los hallados en el presente trabajo en un estudio realizado en individuos normales y pacientes diabéticos, la glicemia fue de 181 ± 68 mg/dl y hemoglobina glicosilada: $9.7 \pm 3.3\%$ en DMNID.

Asimismo, comparados con resultados de estudios en infecciones vaginales asintomáticas y buen control de glucemia, los resultados fueron diferentes al presente trabajo, hallaron que 80% de 126 pacientes que tenían vulvovaginitis, eran diabéticos y aislaron: *Cándida albicans* 22 (52%), *Trichomonas* 1 (2%), bacterias 10 (24%) y mezcla de microorganismos 9 (21%). Las bacterias comunes aisladas fueron *Escherichia coli* 5 (50%), *Staphylococcus pyogenes* 3 (30%) y *Streptococcus hemolyticus* 2 (20%).

Estos resultados coinciden en frecuencia de aislamiento de microorganismos con los trabajos de Sesaki y col. quienes aislaron como uropatógenos más frecuentes de bacteriuria asintomática a: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* con porcentajes más o menos similares, especialmente del *Escherichia coli*. Asimismo, concuerdan con (30), que encontró mayor frecuencia de *Escherichia coli*, pero difiere del porcentaje de Gram positivos: 10% de los casos (con mayor frecuencia de *Staphylococcus*). Coincidimos también con el estudio de Schmitt y col, llevado a cabo para establecer la prevalencia de bacteriuria en función de la hemoglobina glicosilada (Hb A1), se midió Hb A1 y cultivó 752 orinas de pacientes (411 hombres y 341 mujeres) con (DMNID), hallaron una prevalencia de bacteriuria de mayor significación en mujeres diabéticas comparadas con sus controles (9.1 vs. 5.0%, $p > 0.001$) pero no en hombres diabéticos, igualmente, se encontró bacteria significativa en un ensayo

simple en 10% de 400 mujeres diabéticas, (6) no se encontraron diferencias específicas entre esos dos grupos en cuanto a edad, duración, tipo de diabetes y niveles de hemoglobina glicosilada.

Si bien se sabe que la candidiasis está presente en la orina de pacientes diabéticos, la frecuencia es muy variable, así (30) y (31) hallaron 35% de candidiasis en pacientes diabéticos con glucosuria comparado con solo 9% de diabéticos sin glucosuria. En el presente trabajo se halló 13.3 % de prevalencia de *Cándida albicans*. Sin embargo, (7), (29), consideran que la bacteriuria puede ser solo un marcador para neuropatía de la vejiga que indica diabetes más severa.

Los microorganismos aislados en el presente estudio: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, fueron más sensible a fluoroquinolonas (ciprofloxacina, Norfloxacina) y la *Cándida albicans* a Ceftriaxona. Si bien es cierto actualmente las quinolonas de última generación como la Ciprofloxacina, son muy efectivas frente a los microorganismos aislados, otros estudios han observado eficiencia de Trimetoprim-Sulfametoxazol sobre Nitrofurantoina para un tratamiento supresivo, observándose recurrencia principalmente a reinfecciones con diferentes serotipos de *Escherichia coli*, que comprometió al 76% de infecciones recurrentes.

En la presente investigación se partió del hecho que existe mayor prevalencia de bacteriuria asintomática en diabéticos tipo 2 que en no diabéticos, caso sustentado por varios autores; por lo que nuestro mayor interés fue relacionar la prevalencia de la bacteriuria asintomática con los niveles de control metabólico de glucemia en diabéticos tipo 2, determinado por los niveles de hemoglobina glicosilada, y no relacionar con el grupo control. Sin embargo, los controles fueron usados como valores referenciales para las determinaciones de glucemia y hemoglobina glicosilada, puesto que ellos eran aparentemente sanos y no tenía mayor sentido compararlos con la prevalencia de bacteriuria. Desde este punto de vista, encontramos correlación inversamente significativa entre hemoglobina glicosilada y edad ($p < 0,05$) en diabéticos, y entre hemoglobina glicosilada y bacteriuria Y, en comparación múltiple por niveles de control, fueron significativas las tres diferencias entre medias de niveles de control metabólico de glucemia en diabéticos (bueno, aceptable y mal control). No se encontró diferencia significativa entre los niveles de glucemia por bacteriuria o por género (M,F), coincidiendo con los resultados reportados por Greetings y col, quienes no hallaron relación entre la presencia de bacteriuria asintomática y el control

metabólico de glucemia (niveles de Hb A), concluyendo que la infección del tracto urinario debería estar adicionada a la lista de complicaciones observadas en estas mujeres.

Asimismo, los resultados hallados en el presente estudio señalan una prevalencia de bacteriuria en 170 diabéticos (M+F) de 53% (90 casos), de los cuales el 43.3% correspondieron a buen control de glucemia (buenos + aceptables) y el 56,7% a mal controlados, con lo que se observa que los mal controlados tuvieron mayor prevalencia de bacteriuria, pero sin alcanzar gran significación estadística (correlación inversa significativa entre hemoglobina glicosilada y bacteriuria). De igual modo, 39 de un total de 90 (43%) diabéticos tipo 2 mal controlados, tuvieron urocultivos negativos, lo que significa que apenas fue superior en 10% la prevalencia de bacteriuria en los mal controlados respecto a los bien controlados. Se sumó los bien controlados + los de aceptable control, para buscar mayor objetividad en los resultados y así poder diferenciarlos de los de mal control metabólico de glucemia.

En relación a la presencia de bacteriuria asintomática con el control glucémico, el presente trabajo demuestra que la prevalencia de las infecciones del tracto urinario (bacteriuria asintomática) en diabéticos tipo 2, tiene relación inversa significativa con el incremento de la glicosilación de proteínas en hiperglicemia (hemoglobina glicosilada-control metabólico de glucemia). Por lo que la diferencia que se aprecia entre las cifras de hemoglobina glicosilada y la frecuencia de infecciones urinarias entre diabéticos bien y mal controlados no guarda relación directa significativa como la que relaciona a diabéticos y no diabéticos. De lo que se deduce que las bacteriurias asintomáticas en diabetes tipo 2, no dependen únicamente de la glicosilación de proteínas sino también de otros factores o mecanismos que participan coadyuvando al desarrollo de las infecciones del tracto urinario y el control metabólico de la glucemia en los diabéticos similares a valores ya descritos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen-BT; DeLong-ER, Feussener-J.R. 1990 «Impact of glucose selfmonitoring on non insulin treated patients with type II diabetes mellitus. Diabetes care; 13 : 1044- 50.
2. Mandell, D, B. 1993 Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. Editorial Médica Paname-ricana. 3ra. Edición. Págs. 12, 1759-1760. Bs. As.

3. Gupta PR, Bajpai HS, Srivastava PK. 1979. Urinary Tract Infection in Diabetes Mellitus. *Indian Med. Assoc.* 72: 231 – 4.
4. Zhanel G, Harding K.M., Nicolle L.E. 1991. Asymptomatic Bacteriuria in patients with diabetes mellitus; 13: 150-4.
5. Angel, y Col. 1997. «Interpretación clínica de Laboratorios». 5ta Edición. Editorial Médica Panamericana. Bs. As. pág. 5, 589, 298, 526.
6. Sawers J. y Col. 1986. Bacteriuria and Autonomic Nervous Function in Diabetic Women *Diabetes Care.* Vol 9 Num 5. pag 460-464.
7. Sesaki-A; Matsumiya-K; Arao-M, Hasegawa-K; Horiuchi-N. 1991. «Comparación de métodos de Screening para Diabetes mellitus basada en la determinación de Glicemia, HbA 1c y Fructosamina». *Rinsho-Byori.* Jan: 39(1): 91 – 6.
8. Zhanel G, Harding G and Nicolle L. 1991. Asymptomatic Bacteriuria in Patients with Diabetes mellitus. *Reviews of Infectious Diseases.* University of Chicago. 13: 11150-4 1991.
9. Beyer MM. 1984. Diabetic nephropathy. *Pediatr. Clin. North Am.* 31: 635-51.
10. Sánchez-M; Castillo D; y López-O. 1986. «Manual de Medicina» (Bogotá); (14): 23 – 32, Jun.
11. Forland M, Thomas V., Shelokow A. 1977. Urinary Tract Infections in Patients With Diabetes mellitus. *JAMA.* 238:1924 – 6.
12. Mendoza, G. 1998. «Aislamiento de Cepas de Staphylococcus meticilino – resistentes en infecciones intra y extrahospitalarias» Tesis para optar al grado académico de Magister en Microbiología. F.F y B. UNMSM Pag.44-45.
13. Mksap. Autoevaluación del Conocimiento Médico. Programa IX en Idioma Español. Impreso en México, D.F; 167.
14. Flores E., Benavides E., Arizaga.B, Linares C. 1996. Fructosamina y Hemoglobina HbA 1c en Diabetes mellitus Tipo II (DMNID) del Informe del Investigador Responsable de la OGI – UNMSM. Código 4040303, Lima ; pp 1 – 2.
15. Obispo Monge J. 1992. «Relación entre los niveles de glucemia y hemoglobina glicosilada en la Diabetes mellitus tipo II». Trabajo de Aptitud Académica para optar al Título de Químico Farmacéutico. F.F. y B. UNMSM. Lima.
16. Romero P, 1997 «Determinación de Fibrinógeno en pacientes con DMNID» Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico. F.F.B. UNMSM. Lima.
17. Valdivia E, 2001 «Determinación de tres parámetros de coagulación sanguínea en DMNID». Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico. F.F.B. UNMSM. Lima.
18. Fabián V, 2001 «Actividad de la SDH a la estimación del daño hepatocelular en Diabetes tipo 2» Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico. F.F.B. UNMSM. Lima.
19. Durruty-P. Ruiz F; García de los Ríos M. 1984. «Determinación de Hemoglobina Glicosilada (HbA 1) como indicador del control metabólico a largo plazo en los pacientes diabéticos» *Bol. Hosp. S.J. de Dios,* 31: 161 – 5.
20. Castranova V., Huffman L.J, Judy D.J, Byland J.E, Lapp L.N, Weber S.L., Blackford J.A and Dey R.D. «Enhancement of Nitric Oxide Production by Pulmonary Cells following silica Exposure». *Environmental Health Perspectives.* Vol. 106 Suppl 5 1998. 1165-1169.
21. Dot J. F, López M.C., Vidal J., Gomis R., García Sáez M, Blázquez I. Martín y De la Calle H. 1995. «Valoración de un método rápido de obtención de resultados de Hemoglobina glicada A1c». *Endocrinología* Vol 42 (2) pág. 37-40.
22. Matsubara-L, De Carvalno-M.A.; Paiva-S; Rupp-A; Lima-L; Machado-P.E.; Curi-P.R. *Revista Asociación Médica Brasileña;* 31 (11/12); 227 – 31, Nov. – Dic. 1985.
23. Durruty-P. 1992. «El Laboratorio en la Diabetes mellitus». *Diabetes mellitus* pág. 79 – 84. Santiago de Chile.
24. Flores E., Lucano I. 1992. «Hemoglobina Glicosilada en Diabetes mellitus tipo II. Proyecto de Investigación OGI – UNMSM Cod. 2040303, Lima. Dic.
25. Islam-N; Akhter-J; Kayani-N; Khan-M.A. 1993. «Fructosamine: and alternative assessment of past glycaemic control in developing countries». *Journal Pakistanic Medicine Association.* Nov. 43(11): 238 – 40.
26. Islam-S; Lifshitz-A. 1993. «Diabetes mellitus». «El Laboratorio en la Diabetes: Hemoglobina glicosilada, fructosamina y proteinuria» Cap. 27, pág. 292 –296. Editorial Interamericana – MC Graw-Hill, 1ra. Ed., México, D.F.

27. Lifshitz-G.A.; García-J. L. 1993. Diabetes mellitus. Edit. Interamericana MC. Graw-Hill. Primera Edición, Impreso en México D.F. Cap. 26: 295 - 196.
28. Sridama-V; Hansasuta-P; Pasatrat-S; y Bunnag-S. 1990. «Elevation of diabetic control by using hemoglobin A 1 and fructosamine». Journal Medica Assoc. Thai. Mar. 73(3). P 130 - 5.
29. Schmitt J.K, Fawcett C.J, and Gullickson G: Asymtomatic Bacteriuria and Hemoglobin A1 Diabetes Care, Vol 9 N° 5, September - October 1986, pag 518-520.
30. Nicolle LE Asymtomatic bacteriuria in diabetic women. Diabetes Care 2000; Volumen 23 N° 6. Pag 722 - 723.
31. Geerlings SE y col Asymtomatic bacteriuria may be considered a complicación in women with diabetes. Diabetes Care 2000.Volumen 23 N° 6. Pg 744 -749.
32. <http://www.merck.com/pubs/manual/section17/chapter227/227b.htm>(2001)
33. Diabetes Research And Clinical Practice. Volumen 50 Suplemento N° 1, Nov 2000., México DF.
34. <http://www.diabetes.org/diabetescare/1998-03/pg451.htm>(2001)