

11262
29/4



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Postgrado
Unidad de Investigación Biomédica y
H.G. C.M.N. I.M.S.S.

**"EFECTO DEL CONTROL METABOLICO SOBRE LAS
COMPLICACIONES VASCULARES EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO I FASE I:
ESTUDIO DE FACTIBILIDAD"**

T E S I S

Que para obtener el Grado de
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS

presenta

DRA. ROSA EMMA DIAZ MUÑOZ

Asesor de tesis:

Dr. Salvador Villalpando Hernández

Co-Asesores:

Dr. Clicerio González Villalpando

QFB Elisa Junco Lorenzana



México, D. F.

1987

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

I.	INTRODUCCION.....	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA....	5
III.	OBJETIVOS.....	7
IV.	HIPOTESIS.....	8
V.	PACIENTES Y METODOS.....	9
VI.	RESULTADOS.....	13
VII.	DISCUSION.....	18
VIII.	BIBLIOGRAFIA.....	33

Díaz Muñoz Rosa Emma, Villalpando Hernández Salvador, -
González Villalpando Clicerio, Junco Lorenzana Elisa.
EFECTO DEL CONTROL METABOLICO SOBRE LAS COMPLICACIONES-
VASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I .
FASE I: ESTUDIO DE FACILIDAD.

Unidad de Investigación Biomédica y Hospital General, -
Centro Médico Nacional, IMSS. 1987.

Resumen

Los estudios prospectivos del efecto de la glucemia sobre el curso de la microangiopatía sugieren que el -- control metabólico estricto reduce y/o retarda el desarrollo de cambios glomerulares y retinianos en humanos y en animales diabéticos. Existe controversia en los resultados debido a que ha sido difícil el control de las variables en los estudios clínicos. Este estudio se propone evaluar la vigilancia ambulatoria de la glucemia -- como método para obtener un mejor control en pacientes con diabetes mellitus tipo I. Así como la eficacia, seguridad y aceptabilidad de este método de tratamiento . Se estudiaron dos grupos de 7 pacientes cada uno. El -- grupo control fue integrado por 3 hombres y 4 mujeres -- con edades de 16 a 21 años y duración del padecimiento de 2 a 9 años. En el grupo experimental hubo un hombre y 6 mujeres, con edades entre 16 y 22 años y duración -- de la enfermedad de 2 a 11 años. En el grupo control -- los pacientes realizaron mediciones preprandiales diarias de glucosuria de manera semicuantitativa. En el -- grupo experimental hicieron mediciones diarias preprandiales de glucosa sanguínea con tiras reactivas (Dextro---stix, Ames). La dieta, ejercicio y administración de insulina fue similar en ambos grupos. Se midió la concentración de hemoglobina glucosilada cada 2 meses durante 6 meses. En el grupo control la hemoglobina glucosilada inicial fue de $13.9 \pm 1.6\%$ y fue similar a la final ($14.1 \pm 2.7\%$). En el grupo experimental la hemoglobina glucosilada inicial fue de $13.9 \pm 2\%$ y la final de $10.8 \pm 0.67\%$; la diferencia fue significativa ($p < 0.05$) -- del grupo control. Evaluación de la eficacia: En el grupo control los pacientes presentaron síntomas de hiperglucemia en 9 de 63 ocasiones, mientras que en el grupo experimental solo ocurrieron dos episodios ($p < 0.05$). Evaluación de la seguridad: en el grupo control un paciente presentó 3 episodios de hipoglucemia moderada y uno de hipoglucemia grave. En el grupo experimental se informaron 56 episodios de hipoglucemia moderada y uno grave. Evaluación de la observancia. Los pacientes del -- grupo control omitieron 7 citas y los del experimental 5. Ninguno abandonó el estudio.

Díaz Muñoz Rosa Emma, Villalpando Hernández Salvador, -
González Villalpando Glicerio, Junco Lorenzana Elise.
EFFECT OF METABOLIC CONTROL ON VASCULAR COMPLICATIONS
IN PATIENTS WITH TYPE-I DIABETES MELLITUS. PHASE I :
STUDY OF FEASIBILITY.

Unidad de Investigación Biomédica y Hospital General,
Centro Médico Nacional, IMSS. 1987

Summary

Prospective studies of the effect of the levels of glycemia on the course of diabetic microangiopathy ---- suggest that the strict metabolic control decreases or retards the development of glomerular and retinal ---- changes in diabetics humans and animals. The results -- are controversial because difficulties in controlling - the clinical variables. This investigation aims to ---- evaluate the auto-monitoring of glycemia as a method for obtaining a better control in type-I diabetic patients, as well as the the efficacy, security and acceptability of the method.

Two groups of 7 patients each were studied. The -- control group was integrated by 3 males and 4 females aged 16-21 años, and evolution of diabetes from 2 to 9 years. The experimental group was composed of one male and 6 females aged 16-22 years and duration of the --- disease 2-11 years. The patients of the control group measured their glucosuria daily using a semiquantitative method. The patients of the experimental group measured their preprandial glycemia with reactive strips ---- (Dextrostix, Ames). Diet, exercise and insulin were -- similar y both groups. It was measured glycosylated -- hemoglobin every two months.

The initial glycosylated hemoglobin of the control group was $13.9 \pm 1.6\%$ and it was similar to the final -- ($14.1 \pm 2.7\%$). In the experimental group the initial --- glycosylated hemoglobin was $13.9 \pm 2\%$ and was different than final $10.8 \pm 0.67\%$ ($p < 0.05$). Evaluation of the --- efficacy. In the control group the patients showed --- symptoms of hyperglycemia 9 out of 63 occasions while -- occurred only twice in the experimental group ($p < 0.05$). Only one episode of ketoacidosis occurred in the control group. There was no difference in insulin dosage or body weight. Evaluation of security. One patient of the --- control group showed 3 episodes of moderate hypoglycemia and one of severe hypoglycemia. In the experimental --- group there were 56 episodes of moderate hypoglycemia and one of severe hypoglycemia. Evaluation of the ---- acceptability. The control group omitted 7 clinic visits while the experimental group five. Nobody abandoned the study.

INTRODUCCION

El descubrimiento de la insulina y los fármacos hipoglucemiantes ha influido importantemente sobre la historia natural de la diabetes mellitus. Debido a su disponibilidad, un mayor número de pacientes sobrevive y como consecuencia, las complicaciones tardías de la diabetes, especialmente la enfermedad vascular, se han hecho más evidentes (1). El daño microvascular ocurre en todas las variedades de diabetes mellitus, pero su frecuencia en la diabetes tipo I es más elevada, sobre todo cuando comienza a edades tempranas. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo 25 veces mayor para ceguera 17 veces mayor para enfermedad renal y 5 veces mayor para gangrena que los no diabéticos; la diabetes es la causa del 15% de los casos de ceguera, del 20% de los de insuficiencia renal crónica y del 50% de todas las amputaciones de pies y piernas entre los adultos. La frecuencia de enfermedad coronaria aumenta al doble en los diabéticos y es uno de los cuatro riesgos mayores para enfermedad cardiovascular (2). La aparición de daño microvascular está estrechamente relacionada con la duración de la diabetes de tal manera que al cumplir 20 años de evolución el 70% de los pacientes tienen lesiones retinianas, 30% nefropatía y 35% neuropatía (3). La relación entre daño microvascular y el control de la glucosa sanguínea no ha sido precisada, siendo objeto de gran controversia durante los últimos años (4-8).

Los estudios hechos en animales con diabetes espontánea o inducida por pancreatoclectomía (9), aloxana (10-12), es treptozotocina (13-15) y hormona de crecimiento (16), - han demostrado que el daño microvascular es similar al que se observa en humanos. Su gravedad parece depender de la duración e intensidad de las alteraciones de la glucemia y mejora significativamente cuando se somete a los animales a tratamiento intensivo con insulina o trasplante de tejido pancreático (10,12,16-19). En uno de esos experimentos se transplantaron riñones de ratas diabéticas a ratas sanas, observándose regresión del daño glomerular en el riñón transplantado (14). Las ventajas de estos modelos experimentales son que las lesiones se desarrollan rápidamente una vez que se produce la diabetes y los cambios metabólicos pueden ser registrados en forma continua. Sin embargo Siperstein ha señalado que las lesiones en animales no pueden compararse con las observadas en humanos, ya que en los primeros no se ha demostrado engrosamiento de la membrana basal glomerular (20).

Los estudios presentan mayores problemas técnicos - en el humano, debido a la dificultad para alcanzar un control adecuado de la glucosa sanguínea durante períodos prolongados (21). Esta dificultad ha sido superada parcialmente debido a la disponibilidad de bombas de infusión de insulina, por medio de las cuales se puede alcanzar un mejor control de la glucemia. Éxitos simi-

lares se obtienen con la administración diaria de dosis múltiples de insulina. Se han publicado gran número de trabajos en los cuales el control estricto de la glucemia en humanos ha sido relacionado con la estabilización o regresión del daño vascular: el trasplante de páncreas es seguido por una disminución en el grosor de la membrana basal mesangial y regresión de las lesiones de nefropatía diabética (22); la administración intensiva de insulina mediante la bomba de infusión continua o inyecciones múltiples produce disminución de la albuminuria inducida por el ejercicio (23), mejoría en el índice de excreción urinaria de albúmina en 24 horas (24), aumento en el índice de filtración glomerular (25) y de la depuración de creatinina endógena (26). También produce estabilización (27,28) o mejoría (25,29, -30) de la retinopatía proliferativa. El tratamiento intensivo con insulina mejora la neuropatía, ya que aumenta la velocidad de conducción de los nervios motores (31,32), aún cuando no mejora significativamente la función sensorial. Además, disminuye el grosor de la membrana basal del músculo esquelético (33,34).

A pesar de estas evidencias, otros investigadores han observado que los esfuerzos por alcanzar concentraciones prevalentes de glucosa sanguínea cercanos a lo normal, se asocian a incremento de la creatinina sérica (35) y progresión de la retinopatía, especialmente la de grado avanzado (36-39).

La hiperglucemia persistente se asocia con acumulación de sorbitol y disminución de mioinositol en nervios (41), así como con aumento porcentual de la glucosilación de la hemoglobina, mieloproteínas de los nervios y de glucoproteínas del glomérulo. Sin embargo, no se ha esclarecido cuales son las consecuencias de estas alteraciones indirectamente relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos. Se ha especulado que - la alta tasa de secreción de hormona del crecimiento - (42) y los cambios en la agregación de eritrocitos y plaquetas (43) también pueden jugar un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad microvascular.

Por otra parte, se ha postulado que la enfermedad microvascular podría tener una etiopatogenia no relacionada con las alteraciones metabólicas de la glucosa ya que se han demostrado alteraciones a nivel microvascular en pacientes que solo tienen disminución de la tolerancia a la glucosa; inclusive, puede encontrarse en el momento en que se establece el diagnóstico de diabetes (44). Algunos factores ambientales podrían contribuir a la aparición de enfermedad microvascular ya que su prevalencia guarda marcadas diferencias de distribución según la región geográfica (45). Recientemente se han informado datos que hacen sospechar la participación de algún factor genético (46,47).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La relación causal entre la glucosa sanguínea prevalente y el daño microvascular no ha sido probada. -- Los resultados de los estudios clínicos son contradictorios, debido posiblemente a las siguientes causas : a) dificultades para alcanzar un control adecuado de la glucosa sanguínea; b) el tiempo de seguimiento ha sido insuficiente; c) en la mayor parte de los estudios el número de pacientes ha sido pequeño.

Actualmente es posible realizar estudios mejor controlados, debido a la disponibilidad de bombas de infusión de insulina o métodos de administración de dosis múltiples de insulina. Por otro lado, es posible evaluar la concentración prevalente de glucosa sanguínea mediante los sistemas de autovigilancia y la determinación de hemoglobina glucosilada (48).

No se conoce con precisión la historia natural de la enfermedad microvascular en pacientes diabéticos. -- Las observaciones publicadas comprenden períodos relativamente cortos. Los datos disponibles hacen suponer que se requieren observaciones más prolongadas y cuidadas.

Tomando en cuenta lo anterior, surge la necesidad de realizar estudios estrictamente controlados y con duración suficiente para que sus conclusiones sean válidas. Las implicaciones de dichos estudios son de ---

gran trascendencia , ya que de comprobarse la relación entre daño microvascular y grado de control de la hiperglucemia se deberán establecer o reforzar programas orientados a prevenir el daño microvascular, basados en un control cuidadoso de la glucemia del paciente.

Antes de realizar un estudio de tal magnitud, es necesario determinar si es posible llevarlo a cabo en nuestro medio con los recursos disponibles. El presente estudio de factibilidad se efectuó con el propósito de contestar algunos de estos interrogantes.

III.OBJETIVOS

- 1.-Evaluar si es posible alcanzar diferencias significativas en los niveles prevalentes de glucosa sanguínea medida como hemoglobina glucosilada entre los pacientes a los cuales se les asigne un tratamiento experimental y los pacientes con tratamiento convencional.
- 2.-Evaluar la eficacia y seguridad relativas de ambos tratamientos.
- 3.-Evaluar la aceptabilidad de ambos tratamientos.

IV HIPOTESIS

En relación al objetivo 1:

Ho: El nivel de glucemia prevalente evaluado mediante la medición de hemoglobina glucosilada, es similar en el grupo de pacientes diabéticos manejados con tratamiento experimental y en el grupo de pacientes manejados con tratamiento convencional.

En relación al objetivo 2:

Ho: La eficacia evaluada por síntomas atribuibles a la hiperglucemia, episodios de cetoacidosis y peso corporal ideal; así como la seguridad evaluada por la frecuencia de hipoglucemia, son iguales para el grupo con tratamiento experimental y para el grupo con tratamiento convencional.

En relación al objetivo 3:

Ho: El tratamiento experimental y el tratamiento convencional son igualmente aceptables para los pacientes.

V. PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 14 pacientes con diabetes mellitus tipo I que se ajustaron a los siguientes criterios de inclusión: edad entre 16 y 30 años, duración de la diabetes de uno a 15 años, ausencia de retinopatía de tipo proliferativo, agudeza visual de 20/32 o mejor en la escala de Snellen, albuminuria de 24 horas menor de 200 mg. Los criterios de no inclusión y de exclusión se describen en los cuadros 1 y 2.

Para calificar su elegibilidad se les hicieron los siguientes estudios: hemoglobina glucosilada, glucosa plasmática, pruebas oftálmicas: agudeza visual, examen con lámpara de hendidura, examen con oftalmoscopio y angiografía con fluoresceína; pruebas renales: examen general de orina, urocultivo, albúmina en orina de 24 horas, urea y creatinina séricas y depuración de creatinina endógena; pruebas psicológicas: nivel intelectual con Army Beta y personalidad con el cuestionario investigativo de la personalidad modificado.

Los pacientes seleccionados que aceptaron por escrito participar en el estudio, se asignaron al azar a dos grupos: el grupo control, manejado con tratamiento convencional y el grupo con tratamiento experimental.

Grupo control

A los pacientes de este grupo se les administraron hasta dos dosis diarias de una mezcla de insulina de

acción intermedia y de acción rápida, que se calculó inicialmente a 0.7 U/Kg de peso corporal y se ajustó posteriormente de manera individual. La dieta se calculó a razón de 30 KCal/Kg de peso ideal, con las especificaciones de la American Diabetes Association en cuanto a proporción de proteínas, carbohidratos y grasas (49). Los pacientes midieron la excreción urinaria de glucosa de manera semicuantitativa antes de cada comida y siguieron un programa de ejercicio físico de acuerdo a su edad y entrenamiento previo. Cada dos meses se midió la concentración de hemoglobina glucosilada por cromatografía de intercambio iónico (48). Los objetivos terapéuticos para este grupo fueron: mantener al paciente sin síntomas de hiper o hipoglucemia, sin cetonuria, dentro del peso ideal y con concentraciones de hemoglobina glucosilada que no excedieran en dos desviaciones estándar el promedio observado en grupos de pacientes diabéticos tipo I estudiados previamente (50). Los pacientes se vigilaron en la consulta externa cada 4 semanas durante 6 a 7 meses. Se hicieron ajustes en la dieta, dosis de insulina o programa de ejercicio cuando se excedieron los límites señalados en los objetivos. Cuando se presentaron complicaciones se trataron conforme a las prácticas usuales.

Grupo con tratamiento experimental.

A los pacientes de este grupo se les administraron hasta dos dosis de una mezcla de insulina de acción in

termedia y de acción rápida, cuya dosis inicial se calculó de la misma manera que en el grupo control. Se complementó con dosis de insulina de acción rápida preprandial según los resultados de la medición de glucosa sanguínea semicuantitativa. La dieta y el programa de ejercicio se prescribieron de manera similar a la descrita para el grupo control. Los pacientes midieron la concentración sanguínea de glucosa de manera semicuantitativa mediante tiras reactivas (Dextrostix, Ames) las cuales se leyeron en un reflectómetro (Glucometer, Ames). Estas determinaciones se hicieron diariamente antes de cada comida; una vez a la semana se practicó la determinación a las 3:00 am y se repitió la noche siguiente cuando la concentración fue menor de 65 mg/dl. Los resultados se anotaron en la hoja de registro diario. Cada dos meses se determinó la concentración de hemoglobina glucosilada.

Los objetivos terapéuticos para este grupo fueron: mantener las concentraciones preprandiales de glucosa sanguínea entre 70 y 120 mg/dl y las nocturnas a las 3:00 am iguales o mayores de 65 mg/dl. La hemoglobina glucosilada no debía exceder en 2 desviaciones estándar a la concentración promedio de un grupo de no diabéticos estudiados previamente (7.6 ± 0.69) (50). No presentar más de 4 episodios de hipoglucemia leve a la semana (fácilmente autotratable y sin alteración mental significativa).

Los pacientes acudieron a la consulta externa cada semana hasta alcanzar los objetivos terapéuticos y posteriormente cada 4 semanas durante 6 a 7 meses . Se estableció contacto telefónico con ellos una vez a la semana.

Las diferencias fueron analizadas mediante la prueba t de Student cuando se trató de escalas continuas y con la χ^2 cuando las escalas eran discretas.

VI. RESULTADOS

El tratamiento convencional fue asignado a 7 de los 14 pacientes estudiados (3 hombres y 4 mujeres, grupo control). Los límites de edad fueron 16 y 21 años, los de duración del padecimiento 2 y 9 años, el porcentaje de peso ideal estuvo entre 93 y 112% y la dosis total de insulina entre 0.67 y 1.53 U/Kg de peso en 24 horas.

El tratamiento experimental se asignó a otros 7 pacientes (un hombre y 6 mujeres, grupo experimental), con edad entre los límites de 16 y 22 años, duración del padecimiento entre 2 y 11 años, porcentaje de peso ideal entre 91.8 y 114.9% y dosis de insulina entre 0.67 y 1.8. U/Kg de peso en 24 horas (Cuadro 3).

Algunas características clínicas de estos pacientes, al iniciar el estudio, se describen a continuación.

En el grupo control las concentraciones promedio de hemoglobina glucosilada fueron de $13.9 \pm 1.6\%$ y las de glucosa sanguínea de 341 ± 110 mg/dl. En el grupo experimental las de hemoglobina glucosilada fueron $13.9 \pm 2\%$ y las de glucosa sanguínea de 305 ± 83 mg/dl. Las diferencias no fueron significativas (cuadro 4).

Se encontró elevación de los lípidos séricos en ambos grupos, principalmente a expensas de triglicéridos (Cuadro 5).

Las determinaciones de urea y creatinina plasmáticas fueron normales en todos los pacientes. Solo en uno se detectó albuminuria mínima. La depuración de creatinina endógena se midió en 10 de los pacientes, de los cuales solamente dos tuvieron cifras normales. Sin embargo, no se encontraron otros datos clínicos o de laboratorio compatibles con insuficiencia renal (Cuadro 6). Ningún paciente tenía evidencia de infección urinaria y los urocultivos fueron negativos.

El estudio oftalmológico informó alteraciones en la refracción en 6 de los 14 pacientes. Uno de los controles tuvo opacidades en el cristalino. La fluorangiografía de retina no se realizó en 2 de los controles. Los demás mostraron uno o más signos de retinopatía diabética no proliferativa. Los signos más frecuentemente observados fueron microaneurismas, tortuosidad de los vasos, obliteración de los capilares y áreas de filtración o sus combinaciones (Cuadro 7). No hubo diferencia entre los dos grupos.

Las pruebas psicológicas se realizaron a lo largo del estudio en 8 de los pacientes. El coeficiente intelectual se encontró en un intervalo de 84 a 120, siendo el promedio significativamente menor en los controles ($p < 0.05$). Las alteraciones que se detectaron con mayor frecuencia fueron depresión y ansiedad (Cuadro 8).

Efecto del tratamiento sobre la glucemia prevalente
El promedio de hemoglobina glucosilada fue similar en-

ambos grupos, al inicio del estudio, (13.9 ± 1.6 en el grupo control y $13.9 \pm 2\%$ en el grupo experimental). En el grupo control el tratamiento no produjo cambios significativos en la concentración de hemoglobina glucosilada, como puede verse en la gráfica 1. La concentración final fue de $14.1 \pm 2.7\%$. El paciente identificado como caso número 4 fue la excepción, ya que sus concentraciones de hemoglobina glucosilada disminuyeron de 11.4 a 9%, debido a que por su propia iniciativa y sin el conocimiento de los investigadores inició un programa de ejercicio. En el grupo experimental las concentraciones de hemoglobina glucosilada disminuyeron progresivamente durante los 4 primeros meses, después de lo cual aumentaron ligeramente. Al sexto mes, la concentración promedio fue significativamente menor que en el grupo control (10.8 ± 0.67 vs. $14.1 \pm 2.7\%$, $p < 0.05$).

Evaluación de la eficacia. En el grupo control, los pacientes presentaron síntomas de hiperglucemia en 9 de las 63 ocasiones que acudieron a la consulta externa, mientras que en el grupo experimental solo ocurrieron dos episodios. ($p < 0.05$). El único episodio de cetoacidosis ocurrió en el grupo control. La dosis de insulina al comienzo del estudio fue de 1.0 ± 0.27 U/Kg para el grupo control y de 0.91 ± 0.17 U/Kg para el grupo experimental. La diferencia no fue significativa. Al finalizar los 7 meses de observación, la dosis de insulina por kilogramo de peso en 24 horas no varió signi-

ficativamente en ninguno de los dos grupos (1.05 ± 0.21 U/Kg para el grupo control y 0.94 ± 0.42 para el grupo experimental). El peso corporal inicial fue similar en los dos grupos al inicio: $105 \pm 9.3\%$ del peso corporal ideal en el grupo control y $99.8 \pm 6.8\%$ del peso corporal ideal en el grupo experimental. Al finalizar el estudio los cambios no fueron significativos en ninguno de los dos grupos (107.3 ± 7 en el grupo control y $104.2 \pm 1\%$ en el grupo experimental), aunque los del grupo experimental tendieron a aumentar de peso.

Evaluación de la seguridad. En el grupo control un paciente presentó 3 episodios de hipoglucemia moderada y uno de hipoglucemia severa. No se registraron otros episodios de hipoglucemia en este grupo. En el grupo experimental se informaron 56 episodios de hipoglucemia moderada y uno calificado como grave. Todos los pacientes informaron episodios de hipoglucemia, siendo el mínimo de 6 y el máximo 13 episodios.

Evaluación de la observancia. Los pacientes fueron citados aproximadamente una vez por mes. En el grupo control hubo 2 pacientes que acudieron a todas sus citas, 3 pacientes que faltaron a una y dos pacientes que faltaron a 2. En total en este grupo se omitieron 7 visitas. En el grupo experimental, tres pacientes acudieron a todas sus citas, tres pacientes faltaron a una cita y un paciente faltó a dos citas. En total, se omitieron 5 citas. Los pacientes del grupo control acu-

dieron en forma espontánea fuera de las citas programadas en 8 ocasiones: dos en una ocasión y tres en dos ocasiones. Los del grupo experimental acudieron en forma espontánea en 13 ocasiones: tres pacientes en una ocasión, 3 pacientes en dos ocasiones y un paciente en 4 ocasiones. No hubo diferencia significativa en los indicadores mencionados entre los dos grupos. Ningún paciente abandonó el estudio ni fue excluido.

Evolución. En el grupo control hubo dos episodios de infección de vías urinarias y uno de absceso peridontal. Una paciente cursó con uveítis. Siete pacientes fueron hospitalizados (8 veces): cinco ocasiones para optimizar el tratamiento y realizar estudios, una por cetoacidosis, una por hipoglucemia grave y uno por enfermedad intercurrente. En el grupo experimental, los eventos intercurrentes fueron los siguientes: un esguince cervical, gastroenteritis, infección de vías urinarias. Se registraron 10 hospitalizaciones: seis para optimizar el tratamiento y realizar estudios, tres por enfermedad intercurrente y una por hipoglucemia grave. Un paciente del grupo control se hospitalizó 2 veces y tres del grupo experimental se hospitalizaron dos o más veces.

VII. DISCUSION

Los estudios prospectivos del efecto de la glucemia sobre el curso de la microangiopatía sugieren que el -- control metabólico estricto reduce y/o reterda el desarollo de cambios glomerulares y retinianos en humanos y en animales diabéticos. Sin embargo, existen resultados controvertidos debido probablemente a que con los recursos disponibles ha sido difícil el control de las variables en los estudios clínicos.

El papel tan importante que se ha atribuido a la hiperglucemia como factor etiológico de las complicacio-- nes a largo plazo, justifica el desarrollo de estrate-- gias que permitan lograr el control óptimo de estas al-- teraciones.

El grupo de pacientes diabéticos aquí estudiados, - presenta las características clínicas de la población - que se atiende regularmente en nuestra consulta.

La anormalidad en el patrón de los lípidos séricos- que se observó en más de la mitad de los pacientes, probablemente estuvo relacionada con el grado de descon--- trol metabólico que sufrían al inicio del estudio.

La disminución de la depuración de creatinina endó- gena, la cual en cinco pacientes estuvo por abajo de -- 50 ml/min, no fue congruente con el estado clínico de los pacientes, ya que no sufrían hipertensión ni edema. Por otra parte la urea plasmática y la creatinina eran-

al mismo tiempo normales y solo en un caso se detectó albuminuria. Se ha informado que la presencia de glucosa interfiere con el desarrollo de la reacción de color del picrato utilizado para determinar la creatinina. Por lo tanto los valores resultan espurios si no se hace la corrección de esta interferencia. Se ha sugerido inclusive un factor de corrección tanto para plasma como para orina (51). Sin embargo, en nuestros pacientes no fue posible realizar dicha corrección debido a que no se contó con todos los datos requeridos.

El estudio del fondo de ojo con oftalmoscopio común fue normal en todos los pacientes, mientras que la fluorangiografía de retina reveló datos anormales en la mayoría de los casos. Debido a esta mayor sensibilidad de la fluorangiografía para detectar anomalías incipientes, es necesario utilizarla para valorar el curso de la retinopatía antes de que las alteraciones se hagan evidentes en el examen con oftalmoscopio de luz, sobre todo en aquellos casos en que se requiera una valoración más precisa.

Los estudios psicológicos mostraron un coeficiente intelectual menor en el grupo control. Sin embargo, estos resultados no son comparables debido a que por cuestiones técnicas no se realizaron en condiciones basales al iniciar el estudio. Los resultados de dichas pruebas pudieron ser influidos por diferentes factores entre ellos, el estado de control metabólico. Ejemplo-

de esto es el paciente número 4 quien presentó el coeficiente intelectual más bajo, posterior a un episodio de hipoglucemia grave. La presencia de depresión y ansiedad en la mayoría de los pacientes, es frecuente en enfermos con padecimientos crónicos.

Al comienzo del estudio el promedio de hemoglobina glucosilada de 13.9% sugirió que la glucemia prevalente en los tres meses previos fue muy alta. Con base en las correlaciones entre hemoglobina glucosilada y glucosa sanguínea, informadas por otros grupos, se infiere que la glucemia prevalente correspondiente a estas cifras de hemoglobina glucosilada debió variar alrededor de -- 300 mg/dl (52). El grupo control no modificó su hemoglobina glucosilada durante todo el estudio. Los pacientes atendidos con un método similar en nuestra consulta de diabetes cursan con niveles semejantes de hemoglobina glucosilada (53).

La concentración promedio de hemoglobina glucosilada (10.3%) observada en el grupo experimental al final del estudio, permite inferir que cursaban con una glucemia prevalente entre 150 y 170 mg/dl (52). Aún cuando el procedimiento permitió esta reducción significativa, no fue capaz de llevarlos hasta la euglucemia.

Intentos semejantes al que aquí se presenta, hechos en otros centros hospitalarios, han concluido también -- que la mejoría en los niveles de glucosa sanguínea prevalente puede lograrse en la mayoría de los casos me---

diante el procedimiento de vigilancia ambulatoria de la glucemia. Sin embargo, sostener la euglucemia por períodos prolongados es posible solamente en una proporción reducida de pacientes (54).

Es importante enfatizar que la mejoría en el control de la diabetes mellitus no fue a base de modificar la dosis de insulina. La mejoría se debe posiblemente a que los pacientes tienen menos desviaciones de su programa dietético y a que la información que obtienen diariamente acerca de su glucemia les permite tomar decisiones que modifican la ingesta y el ejercicio físico.

Aunque no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en lo referente a los indicadores de la relación médico-paciente, tales como visitas programadas y espontáneas a la consulta externa, contactos telefónicos y hospitalización, es nuestra impresión que se estableció una comunicación más estrecha entre el paciente y el equipo terapéutico en el grupo con tratamiento experimental.

Los intentos por acercar la glucemia prevalente a los límites normales se asocian necesariamente con una mayor frecuencia de hipoglucemia, como ocurrió en el grupo experimental. En éste se observó un número significativamente mayor de episodios de hipoglucemia moderada. Solamente en un caso la hipoglucemia fue tan grave que ameritó hospitalización. La ocurrencia de hipoglucemia moderada ha sido observada por otros grupos de tra-

bajo aproximadamente con la misma frecuencia (55).

Es conveniente señalar que la motivación de los pacientes es un factor importante tanto para alcanzar un buen control de la diabetes, como para la aceptación de la vigilancia ambulatoria de la glucemia.

Conclusión: En este estudio, el tratamiento experimental basado en la vigilancia ambulatoria de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo I, permitió disminuir la glucemia prevalente con respecto a sus controles. El tratamiento experimental fue más efectivo para evitar hiperglucemia y cetoacidosis, pero fue menos seguro ya que se presentaron episodios de hipoglucemia-moderada con mayor frecuencia. La observancia fue similar en ambos grupos.

Cuadro 1. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

- 1.- Requerimiento de más de 2 unidades de insulina por kilogramo de peso, excepto durante enfermedad.
- 2.- Tres o más episodios de cetoacidosis en los 12 meses previos al tiempo del estudio.
- 3.- Mujeres embarazadas o que planeen embarazarse durante el tiempo del estudio.
- 4.- Tensión arterial mayor de 140/90.
- 5.- Historia de hiperlipidemia no secundaria a diabetes.
- 6.- Alcoholismo o drogadicción.
- 7.- Cualquier condición no diabética que potencialmente limite la esperanza de vida o que interfiera con la participación en el estudio.
- 8.- Residencia muy lejana al hospital.
- 9.- Hemoglobinopatía.
- 10.-Otras alteraciones endocrinas (hipotiroidismo).
- 11.-Obesidad mayor del 30% del peso corporal ideal.
- 12.-Cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica.
- 13.-Epilepsia o convulsiones en los 5 años previos.
- 14.-Problemas psicológicos, psicosis, alteraciones de la personalidad que interfieran con la observación estricta de las indicaciones.
- 15.-Cualquier condición o uso de medicamentos que interfieran con la administración del tratamiento.
- 16.-Historia de episodios recurrentes de hipoglucemia.
- 17.-Atrofia óptica, degeneración retiniana, afaquia, --- glaucoma, requerimientos de medicación ocular, foto-coagulación previa.

Cuadro 2. CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- Incapacidad para evitar hipoglucemia recurrente dentro del tratamiento experimental.
- 2.- Incapacidad del paciente para detectar hipoglucemia antes del inicio de alteraciones mentales.
- 3.- Mal manejo de hipoglucemia a pesar de educación repetida e intensiva.
- 4.- Secuelas mayores de hipoglucemia, tales como daño cerebral, angina o infarto de miocardio.
- 5.- Alteraciones neurológicas que semejen síntomas de hipoglucemia, tales como epilepsia idiopática.
- 6.- Alteraciones psiquiátricas que impidan el juicio o que causen riesgo de suicidio.
- 7.- Infarto de miocardio.
- 8.- Uso de agentes bloqueadores para angina o hipertensión.
- 9.- Drogadicción, alcoholismo.
- 10.- Cetoacidosis diabética recurrente.
- 11.- Enfermedad intercurrente que disminuya la esperanza de vida.
- 12.- Deseo del paciente de salir del grupo experimental.
- 13.- Embarazo.
- 14.- Resistencia a la insulina.

Cuadro 3. CARACTERISTICAS CLINICASGRUPO CONTROL

Paciente	Sexo	Edad (años)	Duración de D.M. (años)	Peso ideal (%)	Dosis in sulina U/Kg/día
1	F	17	3	a)93.5 b)98.7	a)0.92 b)0.92
2	F	16	4	a)99.9 b)111.4	a)1.15 b)1.25
3	F	22	7	a)98.7 b)100.9	a)1.53 b)1.35
4	M	17	9	a)99.6 b)101.3	a)0.86 b)0.84
5	M	17	2	a)103.1 b)96.9	a)1.0 b)1.16
6	M	18	5	a)91.5 b)95.4	a)0.67 b)0.8
7	F	16	2	a)112.5 b)124.9	a)0.92 b)1.04
X±DE		17.5±2*	4.5±2.6 (**)		

GRUPO EXPERIMENTAL

8	F	21	6	a)105.2 b)100.4	a)0.88 b)0.89
9	F	19	10	a)92.4 b)108.1	a)0.85 b)0.9
10	F	16	2	a)110.7 b)112.2	a)0.96 b)0.87
11	F	19	9	a)114.9 b)113.8	a)1.27 b)1.87
12	M	20	11	a)110.9 b)112.8	a)0.8 b)0.72
13	F	22	7	a)91.8 b)95.2	a)0.92 b)0.67
14	F	18	9	a)110 b)109.1	a)0.74 b)0.68
X±DE		19.2±1.9*	7.7±3 (**)	a)Inicial	b)Final
* p > .1		(**) p < .1			

Cuadro 4. ESTADO DE CONTROL INICIALGRUPO CONTROL

Paciente	Hemoglobina glucosilada (%)	Glucemia (mg/dl).
1	16.8	456
2	14.2	309
3	14	278
4	11.4	456
5	13.3	368
6	13.1	142
7	14.5	380

$\bar{X} \pm DE$	13.9 \pm 1.6	341 \pm 110
------------------	----------------	---------------

GRUPO EXPERIMENTAL

8	17.6	138
9	15	410
10	11.9	330
11	12.2	316
12	12.4	288
13	14.5	353
14	13.8	304

$\bar{X} \pm DE$	13.9 \pm 2	305 \pm 83
------------------	--------------	--------------

Cuadro 5. PATRON DE LIPIDOSGRUPO CONTROL

Paciente	Triglicéridos mg% (*)	Colesterol mg% (**)
1	498	400
2	238	264
3	225	228
4	180	220
5	92	252
6	66	136
7	124	298

$\bar{X}_{\pm DE}$	203 \pm 145	256 \pm 80
--------------------	---------------	--------------

GRUPO EXPERIMENTAL

8	180	205
9	153	200
10	175	180
11	275	222
12	222	272
13	91	240
14	122	224

$\bar{X}_{\pm DE}$	174 \pm 61	220 \pm 29
--------------------	--------------	--------------

(*) Triglicéridos, valor normal: 50 a 150 mg%

(**) Colesterol, valor normal: 150 a 240 mg%.

Cuadro 6. PRUEBAS DE FUNCION RENAL.GRUPO CONTROL

Paciente	Urea Plasma mg/dl	Creatinina Plasma mg/dl	Dep. Creat. ml/min	Albuminuria 24 horas.
1	26	1.0	77.9	Huellas
2	31	1.5	28.8	Neg.
3	32	0.8	-	Neg.
4	35	1.0	-	Neg.
5	15	0.9	35.5	Neg.
6	30	0.8	-	Neg.
7	25	0.6	12.3	Neg.

$\bar{X} \pm DE$ 27.7 \pm 6 0.9 \pm .28 38.6 \pm 37

GRUPO EXPERIMENTAL

8	34	1.2	-	Neg.
9	24	0.6	33.9	Neg.
10	32	0.7	49	Neg.
11	32	0.6	126	Neg.
12	32	1.1	86.9	Neg.
13	19	0.7	94.2	Neg.
14	33	0.8	61.1	Neg.

$\bar{X} \pm DE$ 29.4 \pm 5.6 0.81 \pm .24 75.1 \pm 33.6

ESTA TESIS
SALIR DE LA

NO DEBE
BIBLIOTECA

Cuadro 7. PRUEBAS OPTALMOLOGICAS

GRUPO CONTROL

Paciente	Agudeza visual	Fluorangiografía	Examen con oftalmoscopio.
1	20/20	1 MA (*).Irregularidad epitelio pigmentario.	Opacidad - cristalino
2	20/20		Normal
3	20/25		Normal
4	20/20	10 MA Vasos tortuosos.	Normal
5	20/32	0 MA Atrofia epit. pig.	Normal
6	20/32	0 MA Filtración. Atrofia epitelio pigmentario.	Normal
7	20/20	3 MA. Vasos tortuosos.	Normal

GRUPO EXPERIMENTAL

8	20/20	0 MA Tortuosidad. Obliteración capilares. Irregularidad epit. pigm.	Normal
9	20/25	Más de 20 MA. Irreg. -- epitelio pigmentario.	Normal
10	20/20	15 MA. Vasos tortuosos. Obliteración capilares.	Normal.
11	20/20	Más de 20 MA. Obliteración capilares.	Normal
12	20/25	Más de 20 MA. Obliteración capilares. Irreg. epit. pigm.	Normal
13	20/32	20 MA Irreg. epit. pigm.	Normal
14	20/20	Más de 20 MA. Tortuosidad.	Normal

(*)MA: microaneurisma.

Cuadro 8. PRUEBAS PSICOLOGICASGRUPO CONTROL.

Paciente	Coefficiente intelectual	Questionario Investigativo de la personalidad.
1	91	Fondo psicótico.
2	-	-
3	84	Somatización de la ansiedad.
4	60	-
5	-	-
6	-	-
7	96	Depresión aislada. Componente esquizoide.

$\bar{X} \pm DE$ 82.7 \pm 15.9

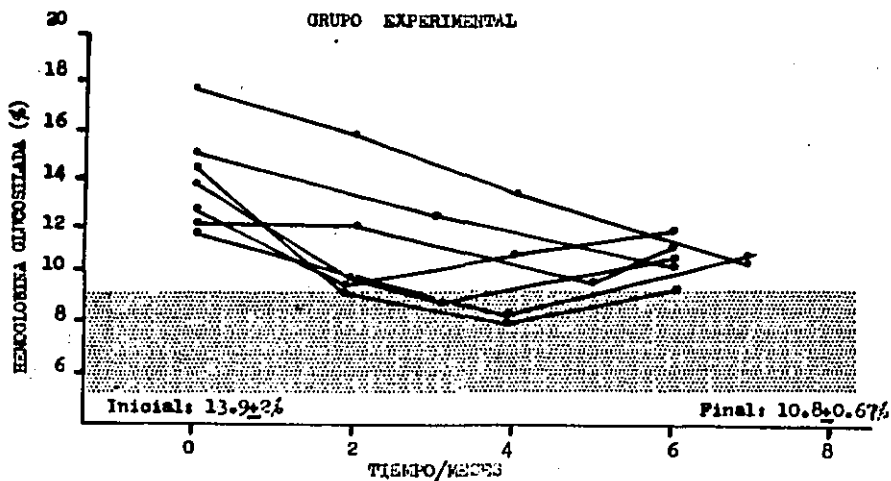
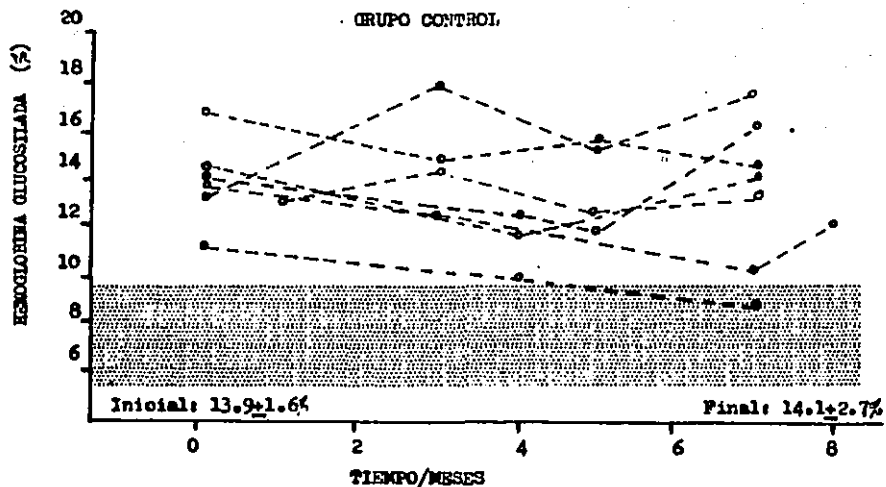
GRUPO EXPERIMENTAL

8	120	Evasión. Agresividad. Culpa a otros.
9	113	Negación . Culpa a los demás.
10	-	-
11	110	Aislamiento. Depresión. Histeria
12	-	-
13	106	Depresión hostil. Ansiedad.
14	97	Aislamiento. Depresión. Histeria

$\bar{X} \pm DE$ 109.2 \pm 8.5

Cuadro 9. RESULTADOS

	<u>GRUPO CONTROL</u>	<u>GRUPO EXPERIMENTAL</u>
<u>1.-EFICACIA</u>		
Episodios de hiperglucemia	9	2
Episodios de cetoacidosis	1	0
<u>2.-SEGURIDAD</u>		
Episodios de Hipoglucemia moderada	3	56
grave	1	1
<u>3.-OBSERVANCIA</u>		
Visitas omitidas		
0	2 Pacientes	3 Pacientes
1	3 "	3 "
2	2 "	1 "
Total	7	5
Abandono del estudio	0	0
Exclusiones del estudio	0	0



Gráfica 1. NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ross H, Rifkin H: Metabolic control and vascular - disease in diabetes mellitus. In: Podolsky S (Ed): Clinical Diabetes: Modern Management. Appleton --- Century-Crofts/New York, 1980.
- 2.- Grofford OB. Report of The National Commission on - Diabetes. Vol 1 The long-range plan to combat diabetes. Washington D.C. U.S. Department of --- Health, Education and Welfare. Public Health Service National Institutes of Health, 1976 DHEW Publication No (NIH) 76-1018.
- 3.- Knowles HC, Guest CM, Lampert J: The course of --- juvenile diabetes treated with an unmeasured diet. Diabetes. 1965;14: 227.
- 4.- Siperstein MD : Diabetic microang iopathy and the control of blood glucose. N Eng J Med. 1983; 309 - (25):1577.
- 5.- Cahill GF, Stzewiler D, Freinkel N: "Control" and diabetes. N Eng J Med. 1976; 294 (18):1004.
- 6.- Siperstein MD, Foster DW, Knowles HC, Lenive R, -- Madison L, Roth J: Control of blood glucose and -- diabetic vascular disease. N Eng J Med. 1977; 296 (18):1060.
- 7.- Raskin P: Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy. Metabolism. 1978;27(2):235.
- 8.- Ostman J: Can adequate control of diabetes prevent the development of vascular complications? Acta -- Med Scan. 1983; suppl 671:5.
- 9.- Foglia VG, Mancini RE, Cardeza AF: Glomerular ---- lesions in the alloxan diabetic rat. Arch Pathol -- 1950;50:75.
- 10.- Hage E: On the pathogenesis of glomerular lesions- in the alloxan diabetic rat. Acta Med Scan. 1974 ; suppl:558.
- 11.- Osterby R, Lundback K, Olsen S, Orskov H: Kidney -

- lesions in rats with severe long term alloxan --- diabetes. Laboratory Investigation. 1967; 17: 675.
- 12.- Engerman RG, Bloodworth JMB Jr, Nelson S: Relationship of microvascular disease in diabetes to ---- metabolic control. Diabetes. 1975; 26: 760.
 - 13.- Fox CJ, Darby SC, Ireland Jt, Sonksen PH: Blood -- glucose control and glomerular capillary basement membrane thickening in experimental diabetes. Sr - Med J. 1977; 2: 605.
 - 14.- Mauer SM, Steffes MW, Michael AF, Brown DM: ----- Studies of diabetic nephropathy in animals and man. Diabetes. 1976; 25 (suppl 2): 850.
 - 15.- Rasch R: Prevention of diabetic glomerulopathy in streptozotocin diabetic rats by insulin treatment. The mesangial regions. Diabetologia. 1979; 17 : 243.
 - 16.- Gray NB, Watkins E: Prevention of vascular ----- complications of diabetes by pancreatic islet -- transplantation. Arch Surg. 1976; 111: 254.
 - 17.- Slater DN, Mangnall Y, Smythe A, Ward AM, Fox M :- Neonatal islet cell transplantation in the ----- diabetic rat: effect on the renal complications. J Pathol. 1978; 124: 117.
 - 18.- Orloff MJ, Bloor LGM, Worthen DM, Sayers JM: Prevention of kidney and eye lesions of alloxan -- diabetes by pancreas transplantation. Diabetes. -- 1978; 27 (suppl): 446.
 - 19.- Orloff MJ, Lee S, Charters AC, Grambort DE, Storck LG, Knox D: Long term studies of pancreas transplantation in experimental diabetes mellitus. Ann Surg. 1975; 182: 198.
 - 20.- Siperstein MD, Foster DW, Knowles HC, Levine R, -- Madison L, Roth J: Control of blood glucose and - diabetic vascular disease. N En J Med. 1977; 296 - (18): 1060.
 - 21.- Johnson S: Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus. Comparison of the effects of two forms - of treatment. Diabetes. 1960; 9: 1.

- 22.- Sutherland DER: Transplantation of the pancreas : current status. *Ann Rev Med.* 1981; 33: 271.
- 23.- Koivisto VA, Hottunen MP, Vierikko P: continuous subcutaneous insulin infusion corrects exercise induced albuminuria in juvenile diabetes. *Sr Med J.* 1981; 282: 778.
- 24.- Viberti GC, Pickup JC, Jarret JR, Keen H: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and beta 2 microglobulin in insulin dependent diabetes. *N Eng J Med.* 1979;300: 638.
- 25.- Steno Study Group: Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin dependent diabetic with background - retinopathy. *Lancet.* 1982; 1: 121.
- 26.- Holman RR, Mayon-White V, Orde-Peckar G: Prevention of deterioration of renal and sensory nerve function by more intensive management of - insulin dependent diabetic patients: a two year - randomised prospective study. *Lancet.* 1983; 1:204.
- 27.- Gliedman ML, Tellis VA, Suberman R: Long-term -- effects of pancreatic transplant function in - patients with advanced juvenile onset diabetes. *Diabetes care.* 1978; 1: 1.
- 28.- Lindsey PS, Plotnick LP, Georgopoulos A: Insulin - pump: effect on diabetic retinopathy. *Invest - Ophthalmol Vis Sci.* 1982; 22: 69. (Abstract).
- 29.- White NH, Waltman SR, Krupin T, Santiago JV: --- Reversal of abnormalities in ocular fluorophpto -- metry in insulin dependent diabetes after five to nine months of improved metabolic control. *Diabetes.* 1982; 31:80.
- 30.- Job D, Eschwege E, Guyot-Argenton C, Ausby SP , Tchobrouts KYG: Effect of multiple daily insulin injections on the course of diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1976; 25: 463.
- 31.- Porte D, Graf RJ, Halter JB, Pfeifer MA: Diabetic neuropathy and plasma glucose control. *Am J Med .* 1981; 70: 195.

- 32.- Ward JD, Barnes CG, Fisher DJ, Jessop JD : -
Improvement in nerve conduction following ---
treatment in newly diagnosed diabetics. *Lancet*
1971; 1: 428.
- 33.- Reskin P, Pietri AO, Unger R, Shannon WA Jr : -
The effect of diabetic control on the width of -
skeletal muscle capillary basement membrane in --
patients with type I diabetes mellitus. *N Eng J --*
Med. 1983; 309: 1546.
- 34.- Camerini-Devalos RA, Velasco C, Glasser M, ----
Bloodworth JMB Jr: Drug induced reversal of early
diabetic microangiopathy. *N Eng J Med.* 1983; 309 :
1551.
- 35.- Viberti GC, Bilous RW, Mac Intosh D, Bending J, --
Keen H: Long-term correction of hyperglycemia and
progression of renal failure in insulin dependent-
diabetes. *Br Med J.* 1983; 286: 598.
- 36.- Puklin AE, Tamborlane WV, Felig P, Genel M, ----
Sherwin RS: Influence of long term insulin ----
infusion pump treatment of type I diabetes on ---
diabetes retinopathy. *Am Acad Ophthalmol.* 1982; -
89: 735.
- 37.- Tamborlane WV, Puklin JE, Bergman M: Long term --
improvement of metabolic control with the insulin-
pump does not reverse diabetic microangiopathy.
Diabetes Care. 1982; 5: 58.
- 38.- Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW: Effect of
one year near normal blood glucose levels on ----
retinopathy in insulin dependent diabetics.
Lancet. 1983; 1:200.
- 39.- Kroc Collaborative Study Group. Near normal ----
glycemia control does not show progression of mild
diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1983; 32 (suppl)10
- 40.- Spiro RG: Biochemistry of the renal glomerular ---
basement membrane and its alterations in diabetes
mellitus. *N Eng J Med.* 1973; 288; 1337.

- 41.- Winegrand AI, Greene DA: Diabetic polyneuropathy : The importance of insulin deficiency, hyperglycemia and alteration in myoinositol metabolism in its -- pathogenesis. N Eng J Med. 1976; 295; 1416.
- 42.- Lundback K, Hansen AP: Growth hormone: a causal -- factor in the development of diabetic angiopathy . In: Podolsky S, Viswanathan M (Eds): Secondary -- diabetes: the spectrum of the diabetic syndromes . New York, Raven Press, 1980. pp 373.
- 43.- Mc Millan DE: Deterioration of the microcirculation in diabetes. Diabetes. 1975; 24: 944.
- 44.- Winaver J, Teredesar P, Feldman HA, Stachura I, -- Cavallo T, Puschett JB: Diabetic nephropathy as -- the mode of presentation of diabetes mellitus. Metabolism. 1979; 28:1023.
- 45.- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second - Report. World Health Organization, Geneva, 1980.
- 46.- Pyke DA, Tattersal RB: Diabetic retinopathy in --- identical twins. Diabetes. 1973; 22: 613.
- 47.- Bodansky HJ, Wolf E: HLA association with diabetic retinopathy factor or fancy? (Letter to the editor) Diabetologia. 1981; 20: 585.
- 48.- Schellekens AP, Sanders GTB, Thornton W, Van Groenestein Theo: Sources of variation in the column-chromatographic determination of glycohemoglobin (HbA). Clin Chem. 1981; 27: 94.
- 49.- American Diabetes Association: Principles of nutrition and dietary recommendations for individual with diabetes mellitus. Diabetes. 1979; 28: 1027.
- 50.- Pérez Pastén E, Barrón Uribe C, Peñaloza R, Díaz - Bessunsen S, Villalpando S: Hemoglobina glucosilada, glucosuria y crecimiento en estatura en diabéticos dependientes de insulina. Arch Invest Med -- (Méx). 1983.
- 51.- López Montaña E, Villalpando Hernández S, Pérez - Pastén E, Barrón Uribe C, Vargas-Rosendo R, Fuentes Castro C, Ramos L: Sobreestimación de la creatinina

debido a interferencia de la glucosa "in vitro"
(En prensa).

- 52.- Nathan DM, Lou P, Avruch J: Intensive conventional and insulin pump therapies in adult type I - diabetes. *Ann Int Med.* 1982; 97: 31.
- 53.- Díaz Muñoz RE, Vite G, Gómez L, González Villalpan do C: Relación entre infección de vías urinarias y grado de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus. V Congreso Nacional de Medicina Interna. Nov, 1982.
- 54.- Schiffrin AD, Derosiers M, Aleyassine H, Belmonte M: Intensified insulin therapy in the type I diabetic adolescent: a controlled trial. *Diabetes Care.* 1984; 7: 107.
- 55.- Tamborlane WV, Sherwin RS, General M, Pelig P: Out-patient treatment of juvenile-onset diabetes with preprogrammed portable subcutaneous insulin infusion system. *Am J Med.* 1980; 68: 190.