

28
24 11227

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL**

Alexander Krouham
[Signature]

**RELACION ENTRE EL GRADO DE CONTROL Y
LA FRECUENCIA DE COMPLICACIONES
CRONICAS EN DIABETES MELLITUS**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. GUILLERMO R. GUTIERREZ ESPINDOLA**



Asesor de Tesis: Dr. Alexander O. Krouham

MEXICO, D.F.

FALLA EN ORIGEN

1990



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 está 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.

C O N T E N I D O

CAPITULO UNO	<i>Justificación del estudio</i>	1
<i>Sección I</i>	<i>Introducción</i>	2
<i>Sección II</i>	<i>Complicaciones Crónicas</i>	8
<i>Sección III</i>	<i>Retinopatía Diabética</i>	14
<i>Sección IV</i>	<i>Nefropatía Diabética</i>	21
<i>Sección V</i>	<i>Hemoglobina Glucosilada</i>	28
CAPITULO DOS	<i>La descripción del estudio</i>	33
<i>Sección VI</i>	<i>Objetivos y Resultados</i>	34
<i>Sección VII</i>	<i>Material y Método</i>	35
<i>Sección VIII</i>	<i>Resultados</i>	38
<i>Sección IX</i>	<i>Discusión</i>	42
<i>Sección X</i>	<i>Conclusiones</i>	47
<i>Sección XI</i>	<i>Anexos</i>	49
<i>Sección XII</i>	<i>Referencias</i>	64

C A P I T U L O U N O : "La justificación del estudio".

I. INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus se caracteriza por amplio conjunto de anomalías fisiológicas y anatómicas, pero su principal alteración se refleja en el metabolismo de la glucosa. En este trabajo nos referiremos principalmente a los dos tipos de diabetes más frecuentes: a) Diabetes Mellitus Insulina Dependiente (DMID) o diabetes tipo I, la cual generalmente se desarrolla durante la niñez o adolescencia, y b) Diabetes Mellitus No Insulina Dependiente (DMNID) o diabetes tipo II cuya aparición generalmente ocurre a la mitad de la vida o en edad avanzada. De acuerdo a Cahill y Arky (1), en Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia anual DMID varía desde 10 por 100,000 en personas de raza no blanca, a 16 por 100,000 en personas de raza blanca. La prevalencia es difícil de determinar debido a que en su diagnóstico se han usado numerosos estándares. En México hay pocos estudios que se han realizado por distintas Instituciones (INNSZ, ISSSTE, ABC) desde 1962 a 1988, los cuales reportan cifras de prevalencia variable (de 1.3 a 5.13%, esta última en una población derechohabiente de 2200 personas) de acuerdo a los criterios de cada estudio (2).

Los factores genéticos desempeñan un papel importante, en DMID el o los factores son especialmente permisivos con la probable participación de factores ambientales, mientras que en DMNID estos factores pueden ser casi causales. Los principales alelos que se han reportado, los cuales confieren un aumento en el riesgo para la DMID son los HLA-DR3, DR4, Dw4, B8 y B15; ubicados en el cromosoma 6 (3,4). En DMNID no se conoce la ubicación del gen, aunque las probabilidades se han enfocado al cromosoma 11. Según Williams (3), 11% de parientes en primer grado están afectados en un paciente con DMID y en DMNID, 38% en hermanos, 33% en hijos y 90 a 100% de concordancia en gemelos monocigotos.

La DM1D puede evolucionar hasta el grado de que el paciente requiera insulina para su control de glucemia y evitar complicaciones; por otra parte, algunos pacientes con DM1D pueden experimentar remisiones temporales. La DM1D es el resultado de la destrucción de células beta pancreáticas mediada inmunológicamente (5), su ataque es precedido por insulinitis (infiltración linfocítica) en los islotes pancreáticos, como un proceso inmune en el cual las células beta son destruidas selectivamente. El inicio de este mecanismo se desconoce y puede ser determinado por factores genéticos y/o ambientales, aunque estos últimos participan en la enfermedad únicamente en aquellos pacientes que están predispuestos genéticamente (ej. HLA). Una vez establecida la insulinitis, pueden detectarse anticuerpos contra los islotes (presentes en DM1D) aún antes del ataque clínico (hasta 8 años antes). El 15% de los pacientes con DM1D pueden también presentar otros trastornos autoinmunes como hipotiroidismo, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, miastenia gravis y anemia perniciosa. Cuando la destrucción de células beta alcanza un punto crítico, los niveles de insulina son insuficientes y se produce hiperglucemia. Actualmente, algunos investigadores están administrando ciclosporina poco después de la aparición de manifestaciones de DM1D (1), con fines supresores para evitar pérdida total de células beta, aunque por ahora esto es experimental.

La DM2D puede presentar deterioro de la función de las células beta y disminución de la sensibilidad de los tejidos a la insulina, esta resistencia a las acciones de la insulina pueden ser causadas por alteraciones en la unión con los receptores, disminución en el número de los mismos, deficiencias en el transporte de glucosa o más probablemente por defectos en los mecanismos post-receptor; es decir, aquellos eventos que ocurren después de que la insulina se une a los receptores.

La aparición de los síntomas en DMID puede ser repentina, con sed, poliuria, aumento del apetito y pérdida de peso que se presenta en un período de unos cuantos días; en algunos casos, la enfermedad se anuncia por la presencia de cetoacidosis durante una enfermedad intercurrente o en el posoperatorio. La DMNID por lo regular principia después de los 30 años, el paciente característico está excedido de peso y los síntomas comienzan de una manera más gradual que la DMID, a veces la persona se encuentra asíntomática y presenta una elevación de glucosa en plasma al hacer un examen de laboratorio por algún otro motivo.

De los criterios diagnósticos usados para la diabetes, el "National Diabetes Data Group" en los Estados Unidos y la OMS, postulan: 1) Glucosa en ayuno en la sangre venosa mayor o igual a 140 mg/dl, al menos en dos determinaciones hechas por separado, y 2) En aquellos pacientes con sospecha clínica pero con glucosa en sangre menor a 140, entonces se hace determinación en dos horas; una concentración de glucosa en sangre venosa mayor o igual a 200 mg/dl a las dos horas y por lo menos en otra ocasión durante la prueba de dos horas, después de la ingesta de 75grs de glucosa, hará el diagnóstico de diabetes. Si la cifra a las dos horas se encuentra entre 140 y 200, tendrá el diagnóstico de intolerancia a la glucosa.

Los objetivos del tratamiento de la diabetes (6), son evitar las consecuencias inmediatas de la deficiencia insulínica, como son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, la cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar no cetósico. También se intenta reducir las complicaciones de la enfermedad crónica; será necesario el tratamiento individualizado, aunque en la mayoría de los casos, existe la posibilidad de aplicar las siguientes líneas maestras: 1) Educación del paciente. El tratamiento de la diabetes sólo puede hacerse cuando

el paciente conoce su enfermedad. 2) Modificaciones dietéticas. Son importantes en todos los tipos de diabetes, así como en los pacientes con intolerancia a la glucosa, ajustándose de acuerdo a los requerimientos calóricos - en cada caso. 3) Ejercicio físico. Este facilita la utilización de la glucosa a nivel periférico. 4) El tratamiento farmacológico. Incluye a la insulina - o hipoglucemiantes orales, dentro de éstos últimos, los más recomendados -- son las sulfonilureas (tolbutamida, glibenclamida, glipizida, clorpropomida, - etc.), las cuales hacen que disminuya la glucemia estimulando la secreción - de insulina y quizás disminuyendo la resistencia a la hormona. La administración de insulina, se ajustará de acuerdo a las necesidades de cada paciente. 5) El control del tratamiento. Incluirá examen clínico periódico, medición de la glucosa en sangre, por laboratorio o tiras reactivas, así como determinación de glucosurias (básicamente con fines educativos). Otra forma importante del control de glucemia es con la determinación de hemoglobina - glucosilada, que refleja de manera fiable los niveles alcanzados por la glucemia en los dos o tres meses anteriores. 6) Tratamiento de las exacerbaciones. Se hará eliminando los factores desencadenantes y si fuera necesario, modificando la terapéutica en la fase aguda. Tres importantes complicaciones metabólicas agudas se presentan en la Diabetes Mellitus; la cetoacidosis, el coma hiperosmolar no cetósico y la hipoglucemia. En la cetoacidosis, el comienzo requiere de una deficiencia de insulina junto a un aumento relativo o absoluto en la concentración de glucagon, con frecuencia es causada por la interrupción de la administración de insulina pero también como consecuencia de estrés físico (infecciones, cirugía) o emocional, a pesar de que se continúe el tratamiento con insulina. Los cambios hormonales tienen dos efectos decisivos: 1) Se induce la gluconeogénesis y se altera la utilización periférica de glucosa causando hiperglucemia grave, diuresis osmótica

y deshidratación, y 2) Activan el proceso cetogénico, los ácidos grasos libres representan el sustrato para la formación de cuerpos cetónicos y esto inicia el desarrollo de acidosis metabólica. El coma hiperosmolar casi siempre es una complicación de la DMNID, encontrándose una deshidratación profunda consecutiva a una diuresis sostenida por hiperglucemia; generalmente se debe a transgresión o mala ingesta en pacientes ancianos diabéticos; también puede precipitarse por procedimientos terapéuticos como la diálisis. La hipoglucemia puede aparecer como consecuencia del uso de hipoglucemiantes orales o insulina, falta de ingesta alimentaria, ejercicio excesivo y el uso de alcohol entre otros. En estas complicaciones, el tratamiento se ordenará de acuerdo a las necesidades en cada caso.

Sobre las complicaciones tardías presentes en los pacientes con diabetes, se pueden encontrar a la enfermedad vascular periférica (IAM, AVC, Claudicación), la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía; sobre estas alteraciones se hablará posteriormente.

La magnitud que ha alcanzado la Diabetes Mellitus como problema de salud pública justifica la afirmación de que vivimos en una pandemia progresiva de la enfermedad. Esta progresión epidemiológica del trastorno puede atribuirse a muchos factores que abarcan desde el estilo de vida en las sociedades occidentales hasta los avances técnicos en Medicina. A este último respecto, conviene reflexionar sobre el hecho de que la prolongación de la vida de los diabéticos, ha permitido que un número creciente de ellos alcance la edad de la reproducción, que su control más eficiente ha favorecido que muchos se encuentren en mejores condiciones para la procreación y que son ahora menos las mujeres que pierden a sus hijos durante el embarazo por causas atribuibles a la diabetes; todo esto ha incidido en un incremento en -

los hijos diabéticos que por definición son sujetos de alto riesgo, principalmente en diabetes tipo II y en menor grado en tipo I. Todos estos progresos terapéuticos no se han acompañado de progresos similares en la prevención de la enfermedad y por esta razón se ha elevado el número de enfermos. El estado que guarda la prevención de la enfermedad, es en muchos sentidos aún teórico, pues está por demostrarse la eficacia de las medidas que pueden interrumpir la historia natural de la enfermedad en período prepatogénico -- (7).

Con base a lo mencionado, es indudable que el estudio de la Diabetes Mellitus adquiere cada vez mayor importancia; por lo mismo, entre los propósitos de este trabajo se encuentra en dar a conocer los aspectos generales de un grupo de pacientes diabéticos atendidos en la Clínica de Beneficencia del Hospital A.B.C., así como evaluar su grado de control metabólico y complicaciones tardías; todo esto como principio de investigaciones subsecuentes al respecto, pues en México la mayoría de estudios sobre diabetes son de tipo epidemiológico.

II. COMPLICACIONES TARDIAS

El paciente diabético es susceptible a una serie de complicaciones que causan morbilidad y mortalidad prematuras, estas pueden presentarse en forma simultánea o aisladas. Para fines didácticos pueden ser clasificadas en tres grupos: 1) Alteraciones que afectan vasos sanguíneos de mediano a grueso calibre (macroangiopatía o aterosclerosis), clínicamente manifestada en arterias coronarias, vasos cerebrales y vasos periféricos en las extremidades inferiores. 2) Transtornos con afección a arteriolas y capilares (microangiopatía), clínicamente manifestada en retina y riñón. 3) Alteraciones que afectan al sistema nervioso (neuropatía), piel y otras partes del organismo.

Se postulan dos hipótesis que tratan de dar explicación a la aparición de complicaciones tardías y se basan en influencias metabólicas y genéticas lo que ha originado diversos estudios al respecto.

Influencias Genéticas.

Siperstein (38), encuentra que en 90% de pacientes adultos con Diabetes -- Mellitus tienen engrosamiento de la membrana basal en capilares del músculo cuádriceps; así mismo, 53% de pacientes sin diabetes pero con predisposición familiar mostraron aumento de la membrana basal en los capilares del mismo músculo. No hay correlación entre el grosor de la membrana basal capilar con la duración o severidad de la diabetes. Otros estudios refieren estrecha relación entre el espesor de la membrana basal capilar y la presencia de antígeno HLA-DR4.

Según Raskin (8), la presencia de pobre control metabólico y HLA-DR4 incrementa la posibilidad de retinopatía. Otros autores se refieren a la - -

presencia de proteinuria la cual se relacionó a la duración de la enfermedad, sin embargo un porcentaje de pacientes no se encontró con proteinuria a pesar de varios años de diabetes. Lo anterior apoya que las personas pueden tener la enfermedad y además desarrollar complicaciones a causa de predisposición genética; es decir, las complicaciones son predeterminadas genéticamente como parte del síndrome diabético. En 20 a 25% de pacientes diabéticos, la predisposición genética a complicaciones es baja y en otros 5% de pacientes, la predisposición genética es muy grande resultando complicaciones microvasculares severas. Ya que clínicamente no es posible identificar a los pacientes con gran o pobre predisposición, estamos obligados a tratar a todos los pacientes como de alto riesgo a complicaciones.

Influencias Metabólicas.

Se han planteado las preguntas si el control metabólico puede prevenir las complicaciones, revertir las ya establecidas o disminuir la progresión. En estudios de animales, se han demostrado lesiones renales diabéticas después de ser transplantados con riñones sanos y mantenidos en estado hiperglucémico, en humanos hay resultados similares. De acuerdo a estudios clínicos, se ha demostrado que si las anormalidades metabólicas de la diabetes causan microangiopatía asociada, entonces la corrección de estas anormalidades pueden prevenir o retrasar el desarrollo de las mismas (estudios de Malmo, Bélgica y Job). Los avances en el tratamiento de diabetes tipo I incluyen el uso de estrategias terapéuticas, por ejemplo con múltiples dosis de insulina, bombas de infusión portátiles, aumento en el monitoreo de glucosa en sangre, etc.; como resultado de esto, diferentes estudios prospectivos evalúan más completamente la relación entre control diabético y complicaciones. En los estudios Krock y Steno (8,14) se comparan el tratamiento convencional -

(dos aplicaciones diarias de insulina) contra tratamiento intensivo (infusión continua), en pacientes con retinopatía; observando que al primer año de estudio los pacientes que tenían mejor control (infusión continua) presentaban mayor deterioro, sin embargo al cabo de dos años había más mejoría en este grupo, probablemente el buen control favorece disminución del flujo sanguíneo a este nivel, lo que implica aparición de exudados que posteriormente mejoran; así mismo, hubo mejoría en la filtración glomerular pero no en la excreción de albúmina en este mismo grupo. El estudio de Oxford (8) analiza a pacientes diabéticos tratados convencionalmente y en forma intensiva, observando que la función renal y sensitiva fue mejor en el grupo de tratamiento intensivo. La progresión de retinopatía fue igual en ambos grupos y se concluye que la mejoría en el control metabólico se asocia con reducción en la producción al daño de tejidos. El estudio de New Haven (8) postula que la mejoría de la glucemia en forma prolongada con bombas de infusión, puede detener la progresión del daño en retina, sin embargo las lesiones establecidas (microaneurismas, neovascularización) son prácticamente irreversibles. Otros grupos de estudios como el de Krock y Dallas (8) establecen que los tratamientos intensivos experimentales a base de bombas de infusión continua de insulina, pueden retardar o estabilizar la retinopatía y a otros niveles pueden mejorar la conducción nerviosa y disminuir el nivel de lipoproteínas pero se ha observado mayor riesgo de hipoglucemias. Actualmente es realizado el estudio para el control de Diabetes y sus complicaciones (DCCT), el cual es llevado en forma prospectiva a nivel multicéntrico con duración de 10 años; son seguidos 1400 pacientes con Diabetes Mellitus tipo I observando la evolución de su retinopatía recibiendo tratamiento convencional y experimental; dicho estudio aportará resultados de importancia, ya que seleccionó a pacientes sin complicaciones a diferencia

de todos los estudios publicados previamente y el punto en cuestión es desarrollo contra progresión de complicaciones. Por otro parte, en fases tempranas de nefropatía el control metabólico puede ser capaz de disminuir la hipertrofia renal. Con lo anterior podemos inferir de acuerdo a los cuestionamientos iniciales, que según la complicación puede haber etapas reversibles e irreversibles y el control metabólico influirá directamente para estabilizar o revertir dichas complicaciones.

Según Skyler (9), la presencia de complicaciones tardías lleva la siguiente secuencia: 1) Alteraciones fisiológicas o funcionales, 2) Alteraciones anatómicas o estructurales y 3) Complicaciones clínicas. Las bases fisiopatológicas y clínicas de estas complicaciones son las siguientes:

- A) Anormalidades circulatorias. La aterosclerosis se presenta con mayor facilidad y en forma más temprana en la población diabética. Se ha sugerido que las alteraciones en la proporción plasmática entre lipoproteínas de alta y baja densidad, podrían jugar un papel en el desarrollo de aterosclerosis. Puede manifestarse por claudicación intermitente y gangrena de las extremidades, así como por coronariopatía y enfermedad vascular cerebral. Al respecto, Nelson (10) reporta que 40,000 amputaciones anuales practicadas en Estados Unidos son debidas a Diabetes Mellitus.
- B) Neuropatía. Con la posible excepción del cerebro, la neuropatía diabética puede afectar cualquier parte del sistema nervioso, el cuadro más frecuente es la polineuropatía periférica y otras formas presentes son la mononeuropatía, neuropatía autonómica y amiotrofia. Las bases metabólicas de la neuropatía aún no han sido establecidas pero se han planteado diversas hipótesis, como son el acúmulo de sorbitol en las células nerviosas, disminución del inositol y de la actividad Na-K-ATPasa, así como --

glucosilación a proteínas de la membrana celular, también se menciona que puede haber isquemia del neurilema por afección de la vasa nervorum. En la mayoría de sus aspectos, el tratamiento es poco satisfactorio (11).

C) *Úlceras de los pies.* Es un problema especial que principalmente se debe a distribución anormal de la presión a causa de la neuropatía; la enfermedad vascular con disminución del aporte sanguíneo contribuye al desarrollo de la lesión y las infecciones agregadas son frecuentes.

D) *La retinopatía.* Es la principal causa de ceguera adquirida en los Estados Unidos de Norteamérica. El primer signo de alteración es un aumento de la permeabilidad capilar, posteriormente hay oclusión de los capilares con formación de aneurismas y subsecuentemente se llega a los exudados que corresponden a áreas de isquemia y fuga de proteínas, todas estas lesiones correspondientes a la variedad fundamental o de fondo. En la variante proliferativa hay neoformación de vasos y cicatrización; el reconocimiento de las distintas lesiones es de gran importancia para ofrecer conductas terapéuticas adecuadas, por tal motivo y de acuerdo a estudios realizados es conveniente que la fundoscopia sea realizada por el oftalmólogo debido a su mejor entrenamiento y con esto disminuir el índice de error en interpretaciones (12).

E) *La nefropatía.* Es una de las principales causas de muerte de la diabetes, las lesiones en general corresponden a glomeruloesclerosis, esclerosis arteriolar y depósitos peritubulares de glucógeno, grasa y mucopolisacáridos. Entre sus manifestaciones destacan la proteinuria y dañado a la hipertensión arterial sistémica y/o uremia en forma insidiosa.

En los siguientes apartados, se mencionará más con detalle acerca de estas dos últimas situaciones.

III. RETINOPATIA DIABETICA

Entre algunos datos históricos que llaman la atención, la observación que un paciente con retinopatía diabética tuvo una remisión después de la necrosis espontánea de la hipófisis, produjo una ola de entusiasmo por los procedimientos de ablación de la hipófisis durante 1960; sin embargo, a pesar de esto algunos pacientes mostraban avance de la retinopatía, por lo cual este tipo de tratamiento fue abandonado (13).

Los diabéticos son 25 veces más propensos a la ceguera y pérdida parcial de la visión que los individuos no diabéticos. El riesgo de desarrollar cataratas es 4 a 6 veces mayor en los diabéticos. Uno de cada 20 diabéticos tipo I pierde la vista y 1 de cada 15 diabéticos tipo II desarrolla retinopatía con pérdida parcial de la vista y la mitad de éstos terminan ciegos (1).

Las lesiones se dividen en dos grandes categorías: retinopatía de fondo y retinopatía proliferativa; se considera que 10 a 18% de pacientes con retinopatía de fondo progresan a la forma proliferativa en un período de 10 años, pero esto es cuestionable (4). De acuerdo a diferentes estudios, puede haber factores de riesgo para la retinopatía, por ejemplo en pacientes diabéticos menores de 30 años con DMID hay alta frecuencia de cualquier retinopatía incluyendo proliferativa o edema macular, comparados con pacientes con ataque después de los 30 años y que reciban o no insulina.

Haffner y Fong (15), reportan en poblaciones de alto riesgo, mayor incidencia de retinopatía por ejemplo en los "mexicano-americanos" que constituyen el 60% de 14.6 millones de hispánicos en los Estados Unidos, en los que se ha visto que tienen 3 veces más grado de prevalencia de DMNID que blancos

no hispánicos. Ellos cursan con cifras de hiperglucemia desde una edad temprana, teniendo un curso insidioso de su enfermedad y si son diagnosticados tardíamente su verdadera duración puede ser subestimada, conduciendo al riesgo de su retinopatía; una razón del diagnóstico tardío puede ser el pobre acceso a centros de salud.

En el estudio de Wisconsin (16), sobre las lesiones no proliferativas, fueron estudiados 2366 pacientes con Diabetes Mellitus tipo I y II, el factor asociado más consistentemente con la presencia de lesiones (exudados duros o blandos, microaneurismas o dilatación venosa) fue la duración de la diabetes, hallazgo similar al de otros investigadores. Sin embargo existe un grupo de pacientes en proporción pequeña que parecen ser resistentes a la aparición de complicaciones crónicas, en los cuales una vez que han transcurrido más de 20 años de evolución de la enfermedad parece haber una disminución progresiva en la prevalencia de complicaciones. En este estudio también se encontró que 12% de pacientes DMNID tratados con insulina tenían exudados en los primeros 5 años al diagnóstico de la enfermedad, lo cual pudiera explicarse por enfermedad arteriolar preexistente, ya que al momento del diagnóstico la enfermedad quizás ha estado presente subclínicamente por un largo período, otra explicación puede ser por el ajuste rápido del control metabólico; en contraste con los pacientes de DMID en donde no se encontraron lesiones en los primeros 5 años al diagnóstico. La severidad de las lesiones mencionadas también estuvieron en función del tiempo. En paciente con diabetes tipo II que recibían insulina, las anomalías más frecuentes fueron exudados duros y blandos, en los pacientes con diabetes tipo I, los microaneurismas y dilataciones venosas fueron las más frecuentes. En diabéticos tipo II con tratamiento a base de hipoglucemiantes orales la frecuencia de lesiones fue escasa.

En el estudio de Framingham (17), la retinopatía diabética es un frecuente y temprano signo de complicación vascular, esta manifestada por macro o microangiopatía. Fué encontrada una asociación significativa entre cambios de la retina y enfermedad cardiovascular en personas con edades de 52 a 64 años hasta en 86%. La retinopatía al parecer, es un reflejo de susceptibilidad aumentada de enfermedad que afecta a todos los segmentos del sistema vascular incluyendo a otros niveles como en arterias coronarias, en donde se ha encontrado depósito de sustancias presentes en la microangiopatía diabética, así como microaneurismas y aumento de grosor de la membrana basal capilar tanto en retina como en corazón. Enfatizan que la microangiopatía temprana, identifica a un grupo de alto riesgo para eventos cardiovasculares en los cuales se pueden tomar medidas preventivas.

En aspecto predictivo, Pettitt (18), reporta un grupo de pacientes diabéticos (indios Pima de Arizona) en quienes tuvo mayor incidencia de retinopatía durante un seguimiento de 3 y 6 años, en aquellos que tuvieron una glucosa en ayuno mayor de 140 mg/dl y más de 200 mg/dl en una curva de tolerancia a las 2 horas. Se menciona el valor predictivo de la glucosa en ayuno y 2 horas después de una carga de glucosa de 75 grs para predecir el desarrollo de retinopatía. La presencia de retinopatía también se ha asociado a menor sobrevida sumada a proteinuria, hipertensión, enfermedad cardiovascular o duración de la diabetes (16).

Algunas enfermedades como el glaucoma fué asociado con disminución en la sobrevida de pacientes jóvenes con diabetes (diagnosticada antes de los 30 años) y la catarata se asoció a menor sobrevida en pacientes adultos (diagnóstico después de los 30 años). Estos hallazgos indican que algunas complicaciones oculares son importantes indicadores de riesgo para muerte; sin

dejar de insistirse en la importancia de tratar de impedir la evolución hacia la variedad proliferativa por la asociación con menor sobrevida (19).

En relación a los niveles de glucosa y retinopatía, los estudios reportan - - fuerte relación entre la hiperglucemia con la incidencia y progresión de retinopatía. Mediante el monitoreo de hemoglobina glucosilada se ha demostrado que los niveles elevados de ésta, se han asociado tanto con la aparición como la progresión de cambios retinianos (14). Por lo tanto, esta glucohemoglobina es también considerada como un predictor importante en la evolución de esta complicación diabética (20,21). Como es sabido, la hemoglobina glucosilada reporta en promedio las cifras de glucosa en las 8 a 12 semanas previas de su determinación, de tal forma que al encontrar cifras altas de hemoglobina glucosilada se sabrá que el paciente ha estado cursando con hiperglucemia y que la corrección de la misma evitará la progresión de retinopatía. - En estudios hechos sobre animales, el buen control de la glucemia demostró menos cambios microangiopáticos en la retina, con relación a grupos de pobre control; al parecer, la aparición temprana de cambios vasculares secundarios a mal control metabólico implicará mayor probabilidad de daño vascular y progresión.

Se piensa que la retinopatía diabética es una consecuencia de la hiperglucemia (14), apoyada en las siguientes observaciones: 1) La frecuencia y severidad de retinopatía aumentan con la duración de la diabetes, 2) La producción de retinopatía en diabetes experimental sobre modelos animales y 3) La presencia de retinopatía en pacientes con diabetes secundaria (síndrome de Cushing, pancreatitis, pancreatectomía, etc.). La hiperglucemia afecta la circulación de la retina e induce isquemia e hipoxia por mecanismos sistémicos patológicos como aumento en la agregación plaquetaria, aumento de - -

eritrocitos de membrana rígida así como su agregación, disminución en la liberación de oxígeno por los glóbulos rojos debido a aumento del nivel de hemoglobina glucosilada y disminución celular de 2-3 DPG; y a nivel de retina habrá engrosamiento de la pared de capilares favoreciendo su estrechamiento y cierre. Así mismo, se menciona que la hiperglucemia por la vía del poliol puede causar daño selectivo y degeneración de pericitos con alteración del metabolismo del mioinositol en éstos. Esta hiperglucemia puede aumentar la viscosidad del plasma y obstruir el flujo sanguíneo retineano, aunque por fluorangiografía existe un aumento del flujo retineano (el equivalente a la hiperfiltración renal); además, la glucosilación enzimática o no enzimática de pericitos, proteínas y ácidos nucleicos puede causar daño vascular a este nivel conduciendo finalmente a las lesiones propias de retinopatía diabética.

En niños, es significativamente bajo el riesgo de desarrollar retinopatía, lo cual aumenta después de la pubertad; por otra parte, en pacientes masculinos insulino dependientes se ha visto mayor frecuencia de retinopatía que en pacientes femeninos, esto puede reflejar la asociación de testosterona u otra hormona sexual en la patogénesis de la retinopatía. Los estudios genéticos encuentran fuerte asociación con los antígenos HLA-DR4 y DR3, favoreciendo con su presencia mayor riesgo de retinopatía. Otro factor de riesgo que se ha demostrado es la hipertensión arterial sistémica, ya que de acuerdo a estudios hechos en indios Pima, se encontró más cantidad de exudados en pacientes con cifras sistólicas de 145 en comparación con los de cifras de 125 mmHg, sin embargo no se ha encontrado una explicación clara.

La asociación con tabaquismo y retinopatía no ha sido plenamente demostrada, sin embargo el tabaquismo se ha asociado a menor sobrevivida ya que aumenta 3 veces la incidencia de infartos y por tal motivo se ha convertido en un problema de salud pública (19).

Acerca de la presencia de proteinuria, se ha demostrado una fuerte relación con la retinopatía proliferativa, hasta 3 veces más frecuente esta última (14, 22), ya sea en jóvenes o en adultos que cursen con proteinuria, pero esta relación fue independiente de la duración de la enfermedad y la presencia de hipertensión arterial. En pacientes con trasplante renal aún que sea exitoso, la retinopatía puede seguir progresando, además en estos pacientes el uso de esteroides como inmunosupresores ha causado cataratas o retinitis por citomegalovirus.

Según Klein (19), la proteinuria en pacientes con retinopatía es también un predictor de menor sobrevivida, atribuyéndose a complicaciones cardiovasculares concomitantes ya que los pacientes con nefropatía pueden alterar su metabolismo de lipoproteínas, tener anomalías en la viscosidad sanguínea, niveles altos de fibrinógeno y menor facilidad para la adhesividad plaquetaria. En cuanto al embarazo, se ha observado progresión de la retinopatía la cual se ha atribuido a pobre control durante el primer trimestre, niveles altos de progesterona, niveles altos de hemoglobina glucosilada, aumento de los requerimientos de insulina, etc. Por lo anterior es importante tener un examen cuidadoso y fotocoagulación si fuera necesario, de preferencia antes del embarazo. La mujer embarazada con retinopatía diabética debe ser seguida cuidadosamente por el oftalmólogo cada trimestre y más frecuentemente si se desarrolla toxemia. Las mujeres embarazadas con retinopatía de fondo severa o moderadamente proliferativa, puede ser considerada para fotocoagula

ción con laser (14).

Es así, como a grandes rasgos se ha querido dar un panorama general de la retinopatía en el enfermo diabético, ya que en el presente estudio nuestros - pacientes fueron valorados desde el punto de vista oftalmológico para saber la relación de esta complicación con el grado de control y otras variables.

IV. NEFROPATIA DIABETICA

Aspectos Generales.

De los 15,000 pacientes que ingresan al programa de diálisis crónica y transplante renal al año, la aparición de insuficiencia renal en fase terminal puede atribuirse a Diabetes Mellitus en aproximadamente 25%. La glomerulopatía diabética, trastorno complejo asociado con expansión difusa de los componentes colágenos del glomérulo, es la causa predominante de insuficiencia renal. La mayoría de pacientes en insuficiencia renal terminal, mostrarán diabetes tipo I, las personas diabéticas tipo II se ven también afectadas en menor grado.

El curso de la enfermedad puede ser dividida en tres fases:

- 1) El paciente diabético está asintomático y sin signos clínicos de glomerulopatía, hay un aumento de 20 a 40% del índice de filtración glomerular -- por arriba de los sujetos normales, este aumento en el filtrado glomerular puede reducirse al corregir la hiperglucemia. El fundamento hemodinámico de esto es un flujo plasmático renal aumentado; esta fase termina al presentarse aumento de proteinuria y disminuir la hiperfiltración. En esta fase hay hiperfiltración, hiperemia, aumento del tamaño renal y microalbuminuria.
- 2) La proteinuria aumenta en forma exponencial con el paso del tiempo y -- guarda relación inversa con el filtrado glomerular. Esta proteinuria puede aumentar a pérdidas importantes (mayor de 3.5gr. en 24 hrs.). En esta fase además del aumento en la proteinuria y disminución del filtrado glomerular, aparecen hipertensión y edema, aunque no en todos los - -

pacientes.

- 3) Esta fase se inicia por la aparición de hiperazoemia, el filtrado glomerular puede bajar en forma importante de su cifra normal de 120ml/min. al principio de la segunda fase, hasta cero al final de esta fase; ésta representa los últimos dos o tres años de un proceso de 25. Se agravan la hipertensión y edema, así como la proteinuria, hay hipoproteinemia y la microangiopatía se exagera a otros niveles también. Puede haber complicaciones vasculares a nivel de corazón y cerebro; dentro de los datos diagnósticos, la angiopatía puede sospecharse aún sin necesidad de biopsia, por los antecedentes, cuadro clínico proteinuria y evidencia de retinopatía que guarda firme relación con la nefropatía. El plan terapéutico a seguir es el mismo que se establece para el manejo convencional de la insuficiencia renal crónica.*

La Evolución de la Nefropatía Diabética.

La aparición de proteinuria persistente en pacientes diabéticos, indica la presencia de alteraciones significativas en la permeabilidad de la pared glomerular, la proteinuria persistente no ocurre durante los primeros cinco años del diagnóstico de diabetes y sólo una tercera parte desarrolla proteinuria persistente (23). Los defectos en la permeabilidad pueden aparecer por la exposición a hiperglucemia que lleva a cambios morfológicos en la membrana basal glomerular o mesangio y ésto alterar la permeabilidad capilar y causar proteinuria.

Por otra parte, variables hemodinámicas secundarias a diabetes descontrolada pueden favorecer cambios estructurales y funcionales. Factores genéticos --

también pueden influir en la respuesta hemodinámica haciendo susceptibles a dichos pacientes; de acuerdo a estas teorías genéticas, Siperstein (38), postula que el aumento de grosor de la membrana basal glomerular esta determinada genéticamente. La declinación de la función renal aparece una vez que la proteinuria persistente se desarrolla (aproximadamente 10 años), el daño glomerular reduce el área de filtración y esto progresa más rápido al haber hipertensión arterial; por lo tanto, el tratamiento antihipertensivo puede -- disminuir esta progresión. Con este deterioro de la función renal, la sobrevida disminuye principalmente después de los 30 años, cuando habrá mayor posibilidad de enfermedad coronaria que junto con la hipertensión e hipercolesterolemia aumentan el riesgo de muerte.

De acuerdo a estudios, la predisposición a hipertensión y el nivel de control de glucemia son los mayores determinantes del desarrollo de proteinuria persistente. Las proteínas de bajo peso molecular (insulina, paratohormona, -- fibrinógeno, etc.) son reabsorbidas por los túbulos; la excreción de las mismas habla de daño tubular. Por otra parte, las proteínas de peso molecular medio (albúmina, IgG, transferrina) se excretan al alterarse la barrera glomerular; por lo anterior, aún pequeñas cifras de albuminuria pueden predecir el desarrollo de la enfermedad renal, disminuyendo la filtración glomerular y aumentando la albuminuria; además, se ha observado que un aumento en la excreción de IgG correlaciona también en forma estrecha con una declinación de la filtración glomerular.

La angiotensina II aparentemente influye en la permselectividad de la membrana basal glomerular y de ahí se ha observado que los inhibidores de la ECA sean capaces de reducir la albuminuria en pacientes con rangos nefróticos y bajar en deterioro progresivo de la función renal (23). Esto es - -

factible en pacientes con proteinuria pero con filtrado glomerular superior a 30 ml/min., y no en pacientes con cifras menores, ya que la filtración glomerular depende de la presión hidrostática, que al ser disminuida por el bloqueador de la ECA puede precipitarse mayor insuficiencia renal. Se ha reportado que al disminuir la masa renal, las nefronas residuales sufren una adaptación aumentando su flujo capilar transglomerular y su presión hidrostática, desarrollándose "hipertensión glomerular". Esta hipertensión, puede ser prevenida con restricción de proteínas en la dieta, que al parecer causan vasodilatación renal y aumento de la filtración glomerular. Esta prevención de hipertensión glomerular será importante ya que evitará mayor proteinuria y lesión renal; sin embargo, otros factores pueden aumentar la hipertensión glomerular como la glucosilación de la membrana basal secundaria a hiperglucemia descontrolada y también la hipertensión sistémica ó susceptibilidad genética.

Control de Glucemia y Proteinuria

Tanto la excreción de albúmina como de IgG correlacionan con la hemoglobina glucosilada, indicando que si el control de glucemia deteriora, se incrementa la proteinuria y a ésto hay que agregar que la barrera glomerular se hace progresivamente anormal con el aumento en la duración de la diabetes. Los distintos estudios como el de Steno, Krock y Oslo, demuestran que el buen control metabólico de la hiperglucemia, puede disminuir o retardar la excreción de albúmina; sin embargo, las lesiones desarrolladas difícilmente serán reversibles (24,25,26). En pacientes con nefropatía diabética avanzada, se ha demostrado que aún con buenas cifras de glucemia, su sistema de renina-angiotensina-alosterona está suprimido, pudiendo ocasionar - -

hiperkalemia. Algunas explicaciones que se han dado a lo anterior, es que se ha visto que las células yuxtaglomerulares tienen pro-renina y que los diabéticos con albuminuria tienen niveles altos de pro-renina en sangre, lo cual sugiere que la transformación de pro-renina a renina en pacientes diabéticos está alterada, probablemente como consecuencia de hialinosis arterial.

Otras Consideraciones sobre Nefropatía Diabética.

De acuerdo a Mogensen (25), la nefropatía diabética en forma incipiente presente microalbuminuria con cifras de 20 a 200 microgramos por minuto (30 a 300 mg/día) y en forma manifiesta presentan más de 200 microgramos por minuto (más de 300 mg/día). Algunos parámetros son útiles al relacionar la medición del filtrado glomerular con la proteinuria, por ejemplo: una disminución del filtrado glomerular con cifras bajas o estables de albuminuria, pueden ser un signo favorable; también puede ser de buen pronóstico una reducción de la excreción de albúmina con cifras estables o sin reducción del filtrado glomerular. En contraste, una disminución del filtrado glomerular con aumento en la excreción de albúmina, es un marcador de progresión del daño.

Se han observado otros factores asociados a la albuminuria como son:

- 1) La hipertensión sistémica, en donde las cifras elevadas correlacionan con disminución en la función renal y cuyo control es crítico en el manejo clínico de la nefropatía. La hipertensión también aparece por predisposición familiar y estos pacientes supuestamente tienen un tono vascular aumentado a nivel renal, observándose que en diabéticos con proteinuria e hipertensión, el uso de enalapril puede mejorar las dos anormalidades -

(23), y de acuerdo con Björck, además de este fármaco, el uso combinado con bloqueadores beta cardiosselectivos y diuréticos son útiles en reducir la progresión de la enfermedad renal (25); no obstante, aún no se ha dilucidado si estos efectos benéficos son propios de un medicamento dado o bien, si es producto únicamente del control de la presión arterial.

Aparte de la terapia farmacológica para el control de la hipertensión, es recomendable el control de peso, restricción de sodio, disminuir el exceso de alcohol y consumo de tabaco, dieta hipoproteica (40gr/día ó 0.8gr/kg), así como medidas generales de control.

- 2) Estructura renal. Las lesiones difusas y nodulares, así como la hialinosis arteriolar están presentes más comúnmente en pacientes con microalbuminuria.
- 3) Cambios en la retina. La microalbuminuria también predice la aparición de retinopatía, esta relación es inconstante aunque lo más frecuente es una buena correlación entre retinopatía y albuminuria (25,26).
- 4) Cambios cardiacos. Los pacientes con baja excreción de albúmina, muestran aumento de la contractilidad del ventrículo izquierdo; después de eso, los aumentos en la excreción de albúmina y la nefropatía declarada disminuye la contractilidad de dicho ventrículo.

Finalmente, pensamos que la evaluación de pacientes con nefropatía diabética se deberán tener en cuenta el tipo de diabetes, la predisposición genética - tanto a la lesión glomerular como a la hipertensión sistémica (aunque clínicamente no es factible demostrarlo), la presencia de retinopatía, el grado de

control de la glucemia, la duración de la diabetes y la coexistencia de hipertensión sistémica entre otras cosas. La determinación de proteinuria y filtrado glomerular, relacionado a los factores antes mencionados, ofrecerá un panorama general y de acuerdo a ello se ofrecerá el mejor tratamiento en cada caso para evitar la progresión de la enfermedad.

V. HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

La glucosa puede reaccionar con proteínas formando enlaces covalentes estables; entre ellas con la hemoglobina en sus componentes menores. El componente mayor de la hemoglobina A, comprende cerca del 90% del total; los componentes menores A₂ y F son productos de diferentes genes de la cadena de globina: delta y gama (ver fig. 1).

Los otros componentes menores, son modificaciones postraslacionales de la hemoglobina A, ellos fueron descritos por primera vez por Allen, Schroeder y Balog (27), los cuales fueron aislados por cromatografía y designados como A_{1a}, A_{1b}, A_{1c}. Rahbar (28), reportó que la hemoglobina A_{1c} se encontraba aumentada al doble en pacientes diabéticos y posteriormente Trivelli en 1971 reporta una proporción elevada de este componente en 100 pacientes diabéticos tipo I y tipo II sin relación con la duración de la enfermedad, edad o tipo de tratamiento (29).

La hemoglobina A_{1c}, es la más abundante de los componentes menores en los eritrocitos humanos, normalmente comprende cerca de 4% del total de la hemoglobina. Esta resulta de la formación de un enlace irreversible entre la glucosa y la valina N-terminal (ver fig. 2); este proceso de glucosilación permanente no es enzimático y se lleva a cabo lentamente in vivo. El porcentaje de hemoglobina glucosilada en un eritrocito determinado, es directamente proporcional a la cantidad de tiempo que la célula ha permanecido expuesta a la glucosa y a la concentración de la misma. La vida media de la hemoglobina glucosilada guarda paralelismo con la del eritrocito; por esto, los eritrocitos viejos tienen un porcentaje mayor de hemoglobina glucosilada que las células jóvenes.

Se han puesto en marcha diversos métodos para la medición de este compuesto, entre ellos la cromatografía de intercambio iónico, colorimetría, cromatografía líquida a alta presión, electroforesis en gel y radioinmunoanálisis; -- ningún método ha sido estandarizado y por eso, probablemente haya diferencias entre los laboratorios. Koenig, Cerami y colaboradores (30) en la Universidad de Rockefeller, demostraron una relación significativa entre la severidad de hiperglucemia y aumento de la hemoglobina glucosilada A_{1c} en el hombre y ratón. Esta prueba puede complementar la medición de glucosa - en ayuno la cual puede fluctuar ampliamente dependiendo de la hora del día, dieta, ejercicio y administración de insulina; por lo anterior, de acuerdo a Koenig, la hemoglobina glucosilada puede informar el estado de metabolismo de carbohidrato del paciente sobre semanas previas y ser al mismo tiempo - un marcador para declarar un régimen terapéutico. Además, puede proporcionar un modelo en la patogénesis de las complicaciones diabéticas basado en que el cambio estructural ($Hb_A \rightarrow Hb_{A_{1c}}$), lleve a cambios funcionales y las proteínas del cuerpo puedan ser modificadas de una manera funcional (30).

De acuerdo Kenneth (31), en un grupo de pacientes con diabetes tipo I, en control aumento de todos los componentes menores: $Hb_{A_{1a+b}}$ y $Hb_{A_{1c}}$ con valores de 3.2 y 10% respectivamente, en comparación de 2.1 y 4.9% respectivamente de un grupo control sin diabetes. El total de los componentes - A_{1a+b+c} correlacionó con el grado de glucosa y además con los niveles de colesterol sugiriendo que la hiperglucemia a largo plazo está asociada con hipercolesterolemia; de acuerdo a sus conclusiones, la determinación de hemoglobina glucosilada es un buen índice de la glucosa a largo plazo en pacientes -- diabéticos (31,32).

En otro estudio, Ganen y Rubenstein (32), reportan a un grupo de 72 pacientes con una correlación significativa (p menor de 0.001) entre el nivel de hemoglobina glucosilada y el grado de control diabético (que fué valorado desde extremadamente pobre hasta excelente), sin encontrar correlación con niveles de colesterol, triglicéridos, glucagon, insulina libre y hormona del crecimiento; esta correlación es válida tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados.

Gunther por su parte, observó en un grupo de pacientes con buen control de glucemia (promedio de 120 mg/dl), llevado a base de hipoglucemiantes orales que al ser suspendidos durante ocho semanas, presentaban un aumento de la glucemia (promedio de 207 mg/dl), el cual se corregía al reiniciar el tratamiento; dichos pacientes también presentaban aumento de su nivel de hemoglobina glucosilada en el lapso que no llevaron tratamiento, cuestiona que la relación temporal exacta entre glucemia y promedio en la formación de hemoglobina glucosilada debería investigarse más a fondo (33). Por otra parte, la hemoglobina glucosilada ha sido de utilidad para identificar a pacientes tratados con insulina y riesgo para tener hipoglucemia; esto es, que en pacientes diabéticos controlados con insulina que presenten cifras de glucohemoglobina por debajo de los rangos no diabéticos, tendrán alta probabilidad de caer en hipoglucemia (34). En un estudio epidemiológico de Wisconsin, fué observado que los pacientes con ataque de diabetes en su juventud (antes de los 30 años) recibiendo insulina para su control, presentaron niveles de hemoglobina glucosilada más elevados comparados contra pacientes con ataque de diabetes en la edad adulta (mayores a 30 años) recibiendo insulina o no para su control. Se observó también la tendencia al incremento de la glucohemoglobina con la duración de la diabetes y con la presencia de retinopatía, aunque no con la severidad de la misma (35).

La prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) es usada en el diagnóstico de diabetes, la cual incluye ayuno de 8 a 16 horas, administración de una carga de glucosa de 75 grs. por vía oral y toma de muestras en sangre durante dos horas; los resultados de la prueba varían con la edad, nivel de actividad, estrés metabólico, hora del día y otros factores. La determinación de hemoglobina glucosilada se sugiere como una alternativa para el diagnóstico de diabetes; además, la elevación de hemoglobina glucosilada puede identificar a individuos con alto riesgo de desarrollar complicaciones crónicas de diabetes. La identificación temprana de dichos pacientes ofrece ventajas de tratamiento oportuno para prevenir dichas complicaciones (36).

De acuerdo a Singer (28), la hemoglobina glucosilada puede indicar dos pautas diagnósticas: primera, los valores superiores a tres o más desviaciones estándar sobre el valor medio normal es altamente específico para diabetes y segunda, los valores menores a los rangos normales son raramente observados en diabetes no tratada. Ellos señalan que en un 50% de diabéticos y sólo un 3% de no diabéticos, pueden tener un resultado positivo de hemoglobina glucosilada y que 50% de no diabéticos y 3% de diabéticos, pueden tener un resultado negativo. El promedio de pruebas falsas puede actualmente ser bajo; con base en esto, en 50% de pacientes se podrá evitar la prueba de tolerancia a la glucosa y en 3% con resultado falso positivo, el médico podrá razonablemente confirmar o descartar el diagnóstico de diabetes con prueba de tolerancia a la glucosa oral (ver fig. 3). Las recomendaciones para DMID es que la glucohemoglobina es un método complementario que proporcionará un índice de glucosa media de las seis a ocho semanas previas, son útiles tres a cuatro tomas por año. En el - -

tratamiento intensivo de DMID puede ayudar a confirmar el monitoreo, en dichos casos podrá realizarse cada uno o dos meses. En DMNID con pacientes estables dos pruebas al año son apropiadas, por otra parte en pacientes diabéticas antes del embarazo o durante el mismo puede determinarse cada uno o dos meses. En pacientes con DMID que se embarazan, la determinación de hemoglobina glucosilada es un buen indicador de riesgo de malformaciones congénitas.

Finalmente, cabe mencionar que muchos centros en Europa y Estados Unidos, usan esta prueba rutinariamente como parte del manejo de diabetes, pero ya que los niveles de glucosa en ayuno tienen correlación, la prueba no debe usarse indiscriminadamente; además, la glucemia en ayuno no debe ser des-
apazada ya que la hemoglobina glucosilada no puede usarse como base para hacer ajustes de insulina o hipoglucemiantes orales.

CAPITULO DOS : "La descripción del estudio".

VI. OBJETIVOS DE ESTUDIO

1. *Conocer los aspectos epidemiológicos más sobresalientes en un grupo de - pacientes diabéticos controlados en la Clínica de la Beneficencia del Hospital A.B.C.*
2. *Estimar con base al tratamiento de sostén, el grado de control metabólico al momento de realizar este estudio.*
3. *Conocer la frecuencia de retinopatía y nefropatía como complicaciones crónicas de Diabetes Mellitus; así como su relación con el grado de control.*
4. *Obtener las pruebas básicas de laboratorio en los pacientes diabéticos que son útiles para el control de la enfermedad.*
5. *Conocer la frecuencia de enfermedades asociadas a la Diabetes Mellitus en la población estudiada.*
6. *Mencionar los acontecimientos clínicos más sobresalientes surgidos durante el lapso de estudio que tuvieron relación con la Diabetes Mellitus.*
7. *Con base a los resultados, proponer alternativas para mejorar el control metabólico a largo plazo en los pacientes estudiados, las cuales podrán - incluir pruebas de laboratorio, manejo farmacológico, etc.*
8. *Discutir la importancia del control metabólico en la prevención o retraso - en la progresión de complicaciones crónicas de Diabetes Mellitus.*
9. *Establecer un modelo preliminar para estudios subsecuentes.*

VII. MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo con seguimiento, el cual fué realizado con pacientes diabéticos de la Clínica de Beneficencia del Hospital A.B.C. durante un período de 10 meses (marzo-diciembre de 1989). Los criterios de inclusión fueron:

1. Tener el diagnóstico de diabetes sin importar el tipo ni el tiempo de evolución de la misma.
2. Se incluyeron pacientes de cualquier sexo y edad, sin importar padecimientos asociados diferentes a Diabetes Mellitus, excepto hemoglobinopatías.
3. Haber recibido atención en la Clínica cuando menos durante los 6 meses previos al inicio del estudio.

A todos los pacientes se les clasificó por la edad con que contaron al momento de hacerse el estudio, sexo y años de evolución con la diabetes; esta última fué determinada de acuerdo a la historia clínica del paciente y fué igual al tiempo transcurrido en que recibieron formalmente por primera vez el diagnóstico médico de diabetes, hasta el momento de admisión al estudio.

A cada paciente le fué otorgada una calificación sobre el grado de control de glucosa que habían tenido hasta el momento de ingresar al estudio. El grado de control de glucosa fué obtenido de acuerdo al promedio de glucemias en ayuno reportadas en los expedientes y usadas para su control diabético; en esta determinación de promedios se usaron de 2 a 6 reportes con un rango de 2 a 24 meses de control según el caso de cada paciente. Las calificaciones del control de glucosa fueron: 1, igual a pésimo control

(promedio de glucosa mayor o igual a 220 mg/dl); 2, igual a mal control (promedio de glucosa de 180 a 219 mg/dl); 3, igual a regular control (promedio de glucosa de 150 a 179 mg/dl); 4, igual a buen control (promedio de glucosa de 120 a 149 mg/dl) y 5, igual a excelente control (promedio de glucosa de 90 a 119 mg/dl).

En cada enfermo fueron determinados durante el período de estudio, una hemoglobina glucosilada obtenida por cromatografía así como una glucemia simultánea (tomada en ayuno). La función renal se valoró con la determinación de nitrógeno de urea en sangre (BUN) y creatinina sérica, así como proteinuria en orina de 24 horas. Todos los pacientes fueron examinados por el mismo oftalmólogo, reportándose los hallazgos en la fundoscopia para lo cual se les dilató la pupila en ambos ojos. Para propósitos de este estudio, se otorgaron los siguientes niveles de retinopatía diabética: 0, igual a sin evidencia de retinopatía; I, igual a retinopatía de fondo (microaneurismas, microhemorragias y exudados duros); II, retinopatía preproliferativa (exudados blandos y proliferaciones intrarretinianas).

III, igual a retinopatía proliferativa (proliferaciones neovasculares o fibrovasculares).

No se practicó fluorangiografía y las lesiones en retina fueron reportadas con base a su aspecto macroscópico. Fueron relacionados los grados de control y niveles de retinopatía con los valores de hemoglobina glucosilada, glucemia actual y proteinuria en todos los pacientes. Los valores de referencia usados como normales para las pruebas que nosotros realizamos fueron: hemoglobina glucosilada: 7 a 8%, BUN: 6 a 20 mg/dl, creatinina sérica: 0.4 a 1.2 mg/dl, proteinuria: 50 100 mg/día, y glucemia: 70 a 110 mg/dl.

De acuerdo a los estudios de Mogensen [25], la proteinuria en orina de 24 horas fué relacionada a nefropatía manifiesta cuando los valores eran superiores a 300 miligramos en 24 horas en cualquiera de nuestros pacientes, -- sin que necesariamente coincidiera con la elevación de BUN y creatinina sérica. Para fines demostrativos de este trabajo, se dividieron a los pacientes en 2 grupos de acuerdo al tiempo de evolución con diabetes, con menos de 7 años y con más de 7; se relacionó al nivel de retinopatía y grado de control.

Se mencionan los hipoglucemiantes empleados para el control, indicando su frecuencia de uso, también son consignadas las enfermedades asociadas a la diabetes en todos los pacientes que así lo presentaran. Finalmente son descritos a grandes rasgos los eventos clínicos más sobresalientes en el grupo de pacientes estudiados que se suscitaron durante el tiempo de seguimiento.

VIII. RESULTADOS

Fueron seleccionados para participar en el estudio, un total de 105 pacientes de los cuales sólo 36 (34.2%) lo completaron. Entre los motivos para no completarlo destacan: abandono del estudio por parte del paciente, falta de asistencia con regularidad a la Clínica, resultados de laboratorio incompletos, falta de recursos económicos de los pacientes, no haber acudido a la valoración oftalmológica oportunamente y en menor escala se observó falta de convencimiento hacia el paciente por parte de los médicos tratantes.

Los 36 pacientes fueron 28 mujeres (77.7%) 8 hombres (22.2%), todos los cuales había estado recibiendo control para su diabetes en la Clínica. Los rangos de edad fueron de 22 a 85 años, el 61% de los pacientes tuvieron entre 50 y 69 años de edad. Sólo hubo una paciente con diabetes tipo I, de 22 años de edad y 14 años de evolución, los otros 35 pacientes (97.2%) tuvieron diabetes tipo II y de éstos, 8 de ellos ya eran controlados actualmente con insulina (22.2%).

De los 36 pacientes en 7 (19.4%) se encontró proteinuria superior a 300 mg/día. 21 pacientes (58.3%) no tuvieron retinopatía y 15 (41.6%) tuvieron algún grado de retinopatía. El tiempo en años de evolución de la diabetes tuvo rango de 1 a 24 años. El grado de control obtenido con el promedio de glucemias previas al estudio reportó 8 pacientes (22.2%) con pésimo control (grado 1) y 13 pacientes (36.1%) con buen control (grado 4); en el cuadro 1 (ver sección de anexos) se reportan la distribución de pacientes, tiempo de evolución con diabetes, grado de control y nivel de retinopatía.

La relación entre el grado de control con la glucemia actual, hemoglobina glucosilada y proteinuria se muestran en el cuadro 2 (ver sección de anexos). - Hubo mayor nivel de glucemia en los pacientes con pésimo grado de control - comparado con los de buen control (ver fig. 4). Los niveles de hemoglobina glucosilada también fueron más elevados en los pacientes de pésimo control -- contra los de buen control (ver fig. 5). Los niveles de proteinuria en promedio fueron variables en todos los pacientes con cualquier grado de control y - llamó la atención que sólo un paciente con excelente grado de control (promedio de glucosa previa de 90 a 119 mg/dl) tuvo franca nefropatía con proteinuria elevada; esto probablemente sea debido entre otras cosas a que su nefropatía avanzada aumente la vida media del hipoglucemiante y lo mantenga en cifras que normoglucemia, sin embargo esto es cuestionable (ver fig. 6).

La relación entre el nivel de retinopatía con la glucemia actual, hemoglobina glucosilada y proteinuria se muestran en el cuadro 3 (ver sección de anexos). Se observó que todos los pacientes tenían un promedio de glucemia elevada independientemente de que tuvieran o no retinopatía (ver fig. 7). Los niveles de hemoglobina glucosilada también estuvieron por arriba de los valores normales independientemente de que hubiera o no retinopatía; esto es debido a la relación directa entre glucemia y hemoglobina glucosilada (ver - fig. 8). El promedio de proteinuria correlacionó con la presencia de retinopatía, aunque esta proteinuria no necesariamente alcanzó los valores mínimos necesarios de nefropatía manifiesta (proteinuria mayor a 300 mg/día) en los pacientes con niveles de retinopatía II (ver fig. 9).

Con relación al tiempo de evolución, todos los pacientes con más de 7 años, - tuvieron mayor frecuencia de retinopatía; los niveles de glucemia, hemoglobina glucosilada y proteinuria fueron más altos comparados con aquellos - -

pacientes con menos de 7 años de evolución de su enfermedad (ver cuadro 4 en la sección de anexos). Todos los pacientes con pésimo grado de control tuvieron más de 7 años de evolución, éstos presentaron el mayor número de personas con retinopatía del total del grupo (6/36 igual a 16.6%), así como niveles elevados de glucemia y glucohemoglobina comparados con los pacientes de buen control y más de 7 años de evolución.

En 27 de los 36 pacientes estudiados (74.6%) se encontraron patologías asociadas a la diabetes, algunas de ellas como complicación de la misma. Estas fueron: hipertensión arterial sistémica (27.7%), cardiopatía (13.8%), amputación de extremidades (8.3%), obesidad (5.5%), neuropatía periférica (5.5%), enfermedad vascular cerebral (5.5%) y otras.

Los valores de BUN y creatinina sólo se encontraron anormalmente elevados en 2 pacientes. Los hipoglucemiantes empleados para el control de los pacientes fueron en orden de frecuencia: glibenclamida (36.1%), tolbutamida (30.5%), insulina (25%) y clorpropamida (8.3%).

Del grupo inicial de 105 pacientes seleccionado, 2 fallecieron por complicaciones de insuficiencia renal crónica y cardiopatía isquémica avanzada. Algunos otros pacientes de este grupo inicial, presentaron en algún momento celulitis, gastroenteritis o infecciones de vías urinarias que fueron resueltas sin complicaciones por la consulta externa. De los 36 pacientes que completaron el estudio, 3 ameritaron internamiento al Hospital, ninguno por complicación aguda de Diabetes Mellitus (hipoglucemia, cetoacidosis o estado hiperosmolar).

Un paciente masculino de 71 años tuvo oclusión arterial de la extremidad inferior derecha en forma aguda, al cual se le realizó revascularización con -- buenos resultados, sin embargo 5 meses después ameritó amputación de dicha extremidad por nuevo falla circulatoria, egresando posteriormente en -- buen estado.

Otra paciente femenina de 85 años, ingresó por crisis convulsivas secundarias a infarto fronto parietal derecho y en un segundo internamiento a causa anasarca por insuficiencia cardiaca congestiva y además con evidencia de tromboembolia pulmonar, por lo que ameritó clipaje de vena cava inferior, -- y fué dada de alta por mejoría.

El tercer paciente, un masculino de 64 años fué internado por isquemia cerebral transitoria y derrame pleural izquierdo secundario a insuficiencia cardiaca; fué tratado conservadoramente y egresó en condición estable.

En una paciente fué diagnosticado un cáncer intraepitelial en un ojo durante la valoración oftalmológica; cabe mencionar que no había sido sospechada esta patología hasta después de la realización de este estudio.

IX. DISCUSION

De acuerdo a nuestros resultados, en primer lugar destaca el hecho que a medida que se siga educando a los pacientes diabéticos sobre su enfermedad lograremos despertar mayor interés y entusiasmo para la atención médica -- del problema; esto se reflejará en más constancia por parte de los pacientes para acudir con regularidad a los clínicas de atención y no hacerlo tan esporádicamente ó en casos de complicaciones agudas. Esto probablemente nos explique uno de los motivos de la poca población estudiada.

La mayoría de pacientes que estudiamos correspondieron a DMNID, con edades entre 50 y 69 años, con predominio de mujeres; la única paciente con DMID, tenía tan sólo 22 años de edad y 14 años de evolución con franca nefropatía y retinopatía. El grado de control estimado en nuestros pacientes, nos dió una idea sobre lo sucedido en cuanto a los niveles de glucemia de los últimos meses; esto fué fidedigno ya que a la hora de ser evaluados en este estudio, el estado metabólico actual de los pacientes fué muy semejante al previo. Del total de 36 pacientes, el 36.1% tuvo un buen control, seguidos por los de mal y pésimo control con 30.5% y 22.2% respectivamente. En general, de estos datos observamos que a mayor tiempo de evolución con DM hubo más tendencia a no tener buen control, sin embargo la población que estudiamos es muy baja, fué también posible observar, que con mejor grado de control había menos frecuencia de retinopatía.

Se observó una correlación de los niveles de glucemia actual y hemoglobina glucosilada con los grados de control; es decir, con mejor control hay cifras más normales de glucemia y glucohemoglobina; así mismo, al igual que las investigaciones revisadas, también hubo asociación proporcional entre las mismas.

Con lo anterior, comprobamos que la medición de hemoglobina glucosilada - puede ser de utilidad en nuestra población de atención como estudio complementario de control, sin ser desplazada la determinación de glucemia por laboratorio o mediante tiras reactivas, éstas dos últimas sobre todo para ajustes en las dosis de hipoglucemiantes.

Se encontraron cifras altas de glucemia y glucohemoglobina en la mayoría de los pacientes cuando fueron relacionados con el nivel de retinopatía, independientemente de que la hubiera o no; es decir, que aún los pacientes sin retinopatía en forma global, tuvieron hiperglucemia y elevación de hemoglobina glucosilada; por lo anterior, no encontramos correlación. No obstante, en estudios revisados, al haber hiperglucemia hay mayor incidencia y progresión de retinopatía (ellos tenían mayor número de pacientes y fueron seguidos por más tiempo); de hecho, en algunas poblaciones de alto riesgo para diabetes, la hiperglucemia ha sido factor predictivo de retinopatía.

De acuerdo a nuestros resultados, sí encontramos que la hiperglucemia y la elevación de hemoglobina glucosilada estuvieron asociadas a retinopatía en una forma más estrecha, en los pacientes con más de 7 años de evolución de DM; esto concuerda con estudios epidemiológicos en que uno de los factores asociados más consistentemente con la presencia de lesiones en retina, es la duración de la diabetes; no obstante, el control metabólico también influirá en la aparición de lesiones. En este trabajo se observó también, que el 75% de pacientes con pésimo grado de control, tuvieron alguna forma de retinopatía y además tenían más de 7 años de evolución con DM; lo anterior sugiere que definitivamente entre más tiempo haya de exposición a hiperglucemia, los tejidos a este nivel sufriran cambios fisiológicos, anatómicos y finalmente clínicos. Además, también llamo la atención que la mayoría de estas

pacientes (62.5%) eran controladas con insulina, planteando ésto, otras hipótesis que por cuestiones de tiempo no analizaremos.

Acerca de la presencia de proteinuria con cifras significativas (mayor a 300 mg/24 hrs) la encontramos en una población pequeña (7 de 36 pacientes -- que corresponde al 19.4%). De esto conviene señalar que 2 pacientes ya se encontraban con nefropatía avanzada con elevación anormal de BUN y creatinina. Otros 2 pacientes alcanzaban rangos nefróticos pero sin elevación de azoados, lo cual sugiere que aún la proteinuria importante no necesariamente se asocia a elevaciones de BUN y creatinina. Los 2 pacientes con azoemia tenían un grado de control bueno y excelente (estimado por sus promedios de glucemia previas) y en esta valoración, tanto sus glucemias como glucoglobinas estuvieron prácticamente en rangos normales. Esto probablemente sugiera que el tiempo de vida media de los hipoglucemiantes (sulfonil-ureas ó insulina) se encuentra aumentado y esto contribuye a su mejor control. -- Por lo anterior, hubo poca correlación entre la proteinuria y el grado de -- control.

La proteinuria relacionada con el nivel de retinopatía, demostró que todos -- los pacientes sin retinopatía (21 de 36 que equivale a 58.3%), presentaban -- un promedio en general de 93.7 mg/24 hrs de proteinuria; en cambio, el -- promedio global de proteinuria en pacientes con cualquier grado de retinopatía fué más alto. Lo anterior sugiere que en presencia de proteinuria, aumenta la frecuencia de retinopatía. Al respecto, también la presencia de -- proteinuria asociada a retinopatía, ha sido usada como predictora de menor sobrevida por otros factores surgidos como la alteración en el metabolismo -- de lipoproteínas, alteración de la viscosidad sanguínea, aumento en los niveles de fibrinógeno o alteración en la adhesividad plaquetaria. Estos últimos parámetros no se valoraron en este estudio.

En relación a la presentación de proteinuria en pacientes con más de 7 o menos de 7 años de evolución con DM, prácticamente fué igual en número de enfermos; sin embargo, en los pacientes con mayor evolución es más alta la probabilidad de aparición de hipertensión arterial sistémica y esto a su vez contribuir al deterioro de la función renal. Sin olvidar con todo esto, la influencia de factores genéticos. Los pacientes que presentaron hasta el momento cifras menores a 300 mg/día de proteinuria, pueden ser identificados y ser seguidos cuidadosamente, ya que la microalbuminuria de acuerdo con reportes que hay, puede predecir la aparición de retinopatía ó insuficiencia ventricular izquierda y esto podrá retardarse o evitarse llevando un buen control metabólico de DM, así como corrigiendo factores agregados como la hipertensión sistémica, el sobrepeso, etc.

De las patologías asociadas, se encontró que la hipertensión arterial sistémica fué la más frecuente y la cardiopatía en segundo lugar, ellas posiblemente secundarias a la aterosclerosis y la diabetes en todas las edades está asociada con aterosclerosis acelerada. Esto quizás nos explique los motivos principales que llevaron a tres de nuestros pacientes al internamiento hospitalario.

La valoración por el oftalmólogo creemos que es de ayuda invaluable en el enfermo diabético, pues tuvimos la experiencia de detectar un cáncer intraepitelial que no había sido sospechado antes; además, se detectó con más precisión las lesiones presentes en cada paciente. La evaluación periódica por el oftalmólogo, permitirá medidas terapéuticas más oportunas y se evitará en más casos la ceguera.

Acerca del control farmacológico, observamos que el 75% de nuestros pacientes son tratados con sulfonilureas, mientras que 25% lo hacen con insulina.

En la Clínica se prefiere sólo el uso de sulfonilureas por los riesgos de acidosis láctica con el uso de biguanidas. El uso de insulina, se ha hecho en forma convencional sin hasta ahora haber tenido casos de hipoglucemia o resistencia a la insulina

Pensamos que la estrategia terapéutica en la diabetes, debe ser como se ha mencionado: educación del paciente, modificaciones dietéticas, ejercicio, tratamiento farmacológico y control a largo plazo. Para el control metabólico, - con base a nuestras observaciones, proponemos que:

- A) Además de las determinaciones de glucemia por el laboratorio o por tiras reactivas, debe complementarse con la toma de hemoglobina glucosilada en forma periódica (2 a 3 al año en DMNID de pacientes estables y 3 a 4 al año en DMID de pacientes estables).*
- B) Determinación de proteinuria en orina y depuración de creatinina, que permitirá valorar la función renal en forma suficiente para tomar medidas encaminadas a retardar o disminuir la nefropatía diabética.*
- C) Enfatizar en la importancia de la valoración periódica por el oftalmólogo con la frecuencia que amerite cada caso.*

Al realizar lo anterior, probablemente se llegue a aumentar el número de pacientes con buen control y se disminuya o retarde la aparición de complicaciones crónicas.

X. CONCLUSIONES

La DMNID fué la más frecuente en el grupo de pacientes estudiado (97.2%); de ellos, la mayoría fueron mujeres (77.7%). La edad promedio de todo el grupo fué de 56 años.

El promedio en años de evolución con DM, para toda la población estudiada fué 10.3, con rangos de 1 a 24 años.

Con base a las determinaciones previas de glucemia, se obtuvo el grado de control. Un 36.1% de los pacientes, tuvieron buen control (promedio de glucemias de 120 a 149 mg/dl); seguidos por 30.5% con mal control (promedio de glucemias de 180 a 219 mg/dl).

La mayoría de nuestros pacientes no tuvieron retinopatía (58.3%). Los pacientes con mejor grado de control tuvieron menos frecuencia de retinopatía.

En pacientes con más tiempo de evolución de DM, se asoció más estrechamente la presencia de retinopatía, hiperglucemia y elevación de hemoglobina glucosilada.

Se encontraron elevaciones de glucemia actual y hemoglobina glucosilada en los pacientes con mal grado de control. La tendencia a no tener un buen grado de control, fué observada en los pacientes con más tiempo de evolución de DM.

La presencia de proteinuria mayor a 300 mg/día sólo estuvo presente en 7 pacientes de nuestra población (19.4%); sin observarse necesariamente una elevación concomitante del BUN y creatinina sérica.

La excreción de proteinuria fué baja (93.7 mg/día) en todos los pacientes sin retinopatía.

La hipertensión arterial sistémica y cardiopatía, fueron las patologías más asociadas a la DM en estos enfermos estudiados. Así mismo, ellas fueron responsables de las causas de internamiento al hospital.

El 75% de los pacientes se controla a base de sulfonilureas y sólo 25% utiliza insulina.

De acuerdo a los resultados observados, la determinación de hemoglobina glucosilada en forma periódica, resulta un estudio complementario en el control a largo plazo de pacientes con DM.

La valoración por el oftalmólogo es de gran ayuda en el control de pacientes diabéticos, ya que permite la detección y tratamiento en forma oportuna de retinopatía diabética.

La detección de proteinuria en forma temprana, permitirá ofrecer medidas terapéuticas para retardar la evolución de la nefropatía diabética.

XI. A N E X O S

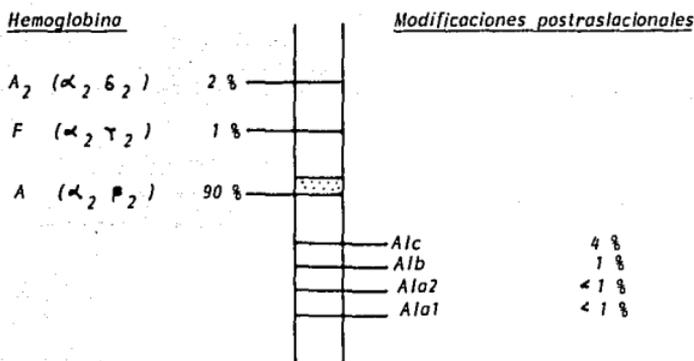


Figura 1. Componentes de la hemoglobina, en los eritrocitos normales separados por electroforesis en gel. (Fuente: Bunn F.H., Am.J. of Med., feb/1981, vol. 70, p. 326).

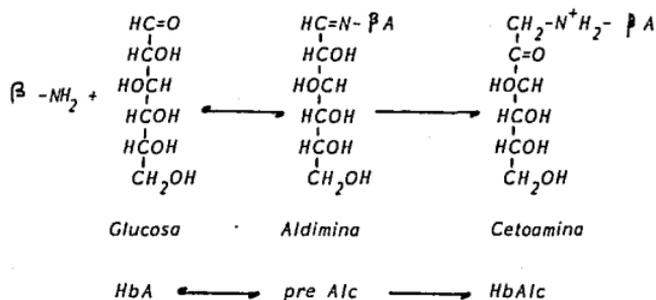


Figura 2. Vía de reacción para la síntesis de hemoglobina A1c.
(Fuente: Bunn F.H., Am.J. of Med., feb/1981, vol.70 p.326)

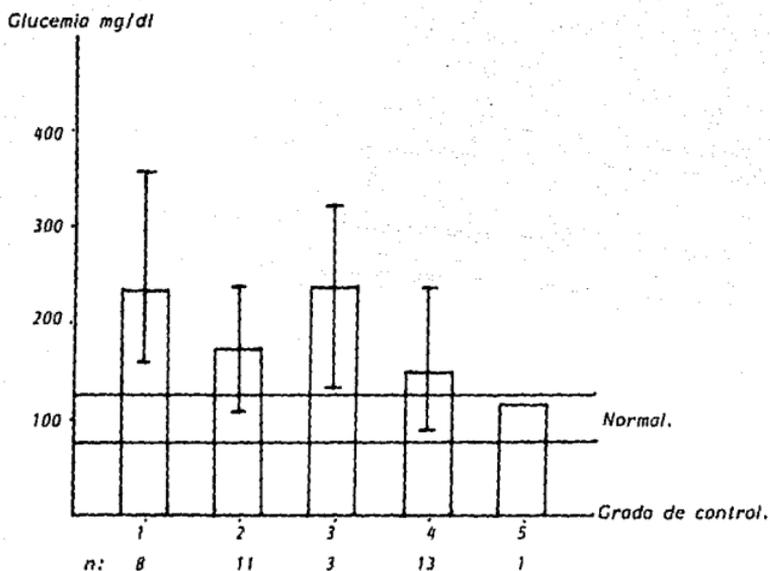


Figura 4. Relación entre la glucemia actual y los grados de control. 1:pésimo, 2:malo, 3:regular, 4:buena, 5:excelente. n= 36 pacientes.

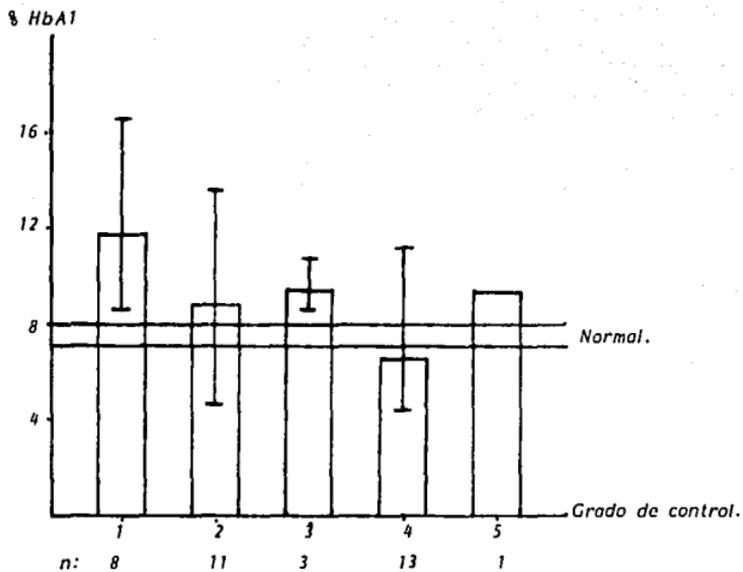


Figura 5. Relación entre hemoglobina glucosilada (HbA1) y los grados de control. 1:pésimo, 2:malo, 3:regular, 4:bueno, 5:excelente. n= 36 pacientes.

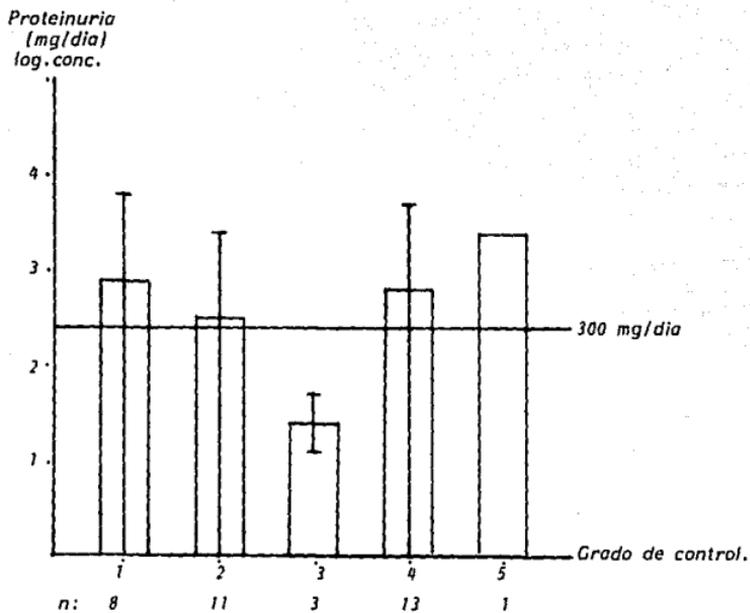


Figura 6. Relación entre proteinuria de 24 hrs (expresada en log. de conc.) y los grados de control. 1:pésimo, 2:malo, 3:regular, 4:bueno, 5:excelente. n= 36 -pacientes. 300 mg/día es el límite de proteinuria entre nefropatía manifiesta e incipiente.

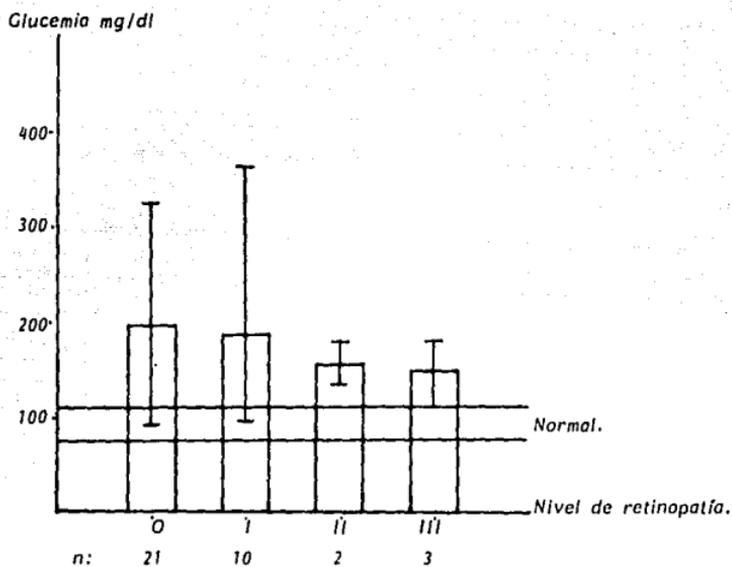


Figura 7. Relación entre la glucemia actual y el nivel de retinopatía. 0: sin retinopatía, I: de fondo, II: preproliferativa, III: proliferativa. n= 36 pacientes.

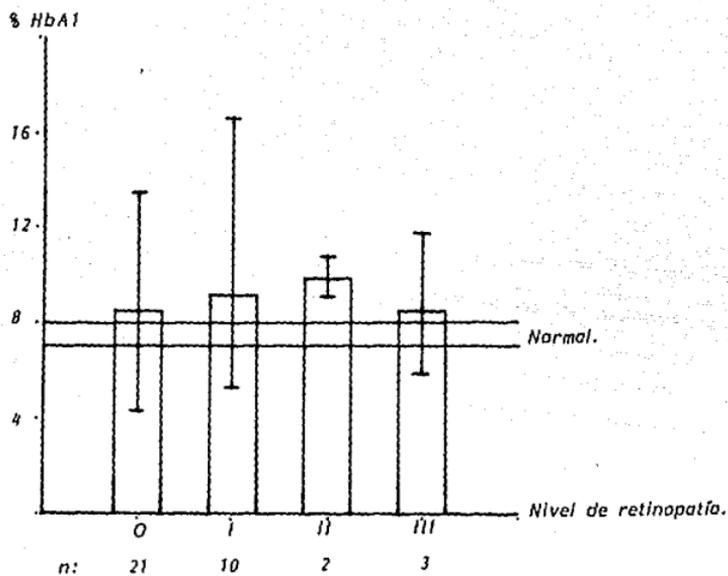


Figura 8. Relación entre la hemoglobina glucosilado (HbA1) y el nivel de retinopatía. 0: sin retinopatía, I: de fondo, II: preproliferativo, III: proliferativo. n= 36 pacientes.

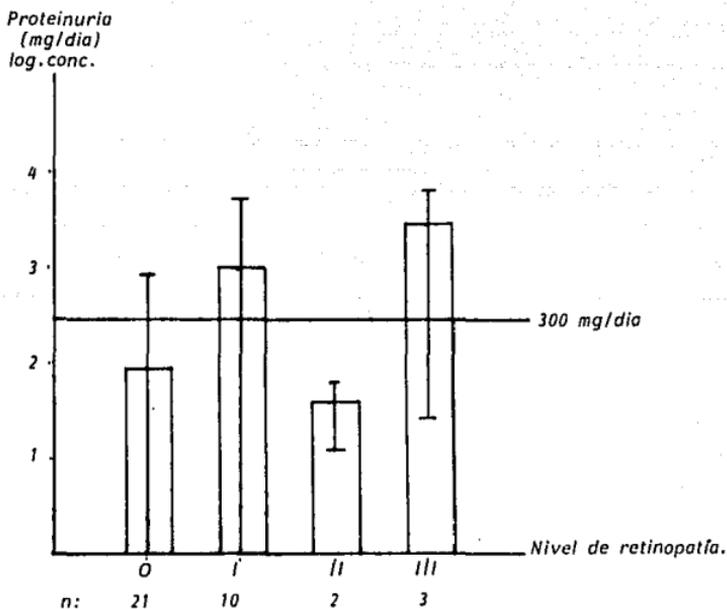


Figura 9. Relación entre proteinuria de 24 hrs (expresada en log. de conc.) y los niveles de retinopatía. 0: sin retinopatía, I: de fondo, II: preproliferativa, III: proliferativa. 300 mg/día es el límite de proteinuria entre nefropatía manifiesta e incipiente. n= 36 pacientes.

CUADRO 1. Distribución de pacientes, evolución con DM, grado de control y nivel de retinopatía.

GRUPO DE EDAD	n (%)			X AROS DE EVOLUCION	GDO. DE CONTROL					N. DE RETINOPATIA			
		H	M		1	2	3	4	5	0	I	II	III
20-29	1 (2.7)	0	1	14	1	0	0	0	0	0	0	0	1
30-39	1 (2.7)	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
40-49	8 (22.2)	2	6	11.7	2	3	2	1	0	5	2	0	1
50-59	11 (30.5)	0	11	10.3	2	3	1	5	0	6	2	2	1
60-69	11 (30.5)	5	6	8.1	2	4	0	4	1	6	5	0	0
70-79	3 (8.3)	1	2	8	1	0	0	2	0	3	0	0	0
80	1 (2.7)	0	1	4	0	0	0	1	0	0	1	0	0
t o t a l :	36 (99.6)	8	28		8	11	3	13	1	21	10	2	3

H:hombres, M:mujeres, X:promedio, 1=pésimo, 2=malo, 3=regular, 4=bueno, 5=excelente, 0=sin retinopatía, I=retinopatía de fondo, II=retinopatía pre-proliferativa, III=retinopatía proliferativa.

CUADRO 2. Relación del grado de control con la glucemia actual, hemoglobina glucosilada y proteinuria.

GRADO DE CONTROL	n (%)	H	M	P R O M E D I O S		
				GLUCEMIA (mg/dl)	HbA1c (%)	PROTEINURIA (mg/día)
1	8 (22.2)	0	8	241.6	11.8	840
2	11 (30.5)	3	8	174.6	8.9	370
3	3 (8.3)	1	2	242.6	9.4	26
4	13 (36.1)	3	10	151.5	6.6	696
5	1 (2.7)	1	0	117	9.4	2840
t o t a l :	36 (99.8)	8	28			

1:pésimo, 2:malo, 3:regular, 4:bueno, 5:excelente, H:hombres, M:mujeres, HbA1c:hemoglobina glucosilada

CUADRO 3. Relación del nivel de retinopatía con la glucemia actual, hemoglobina glucosilada y proteinuria

NIVEL DE RETINOPATIA	n (%)	H	M	P R O M E D I O S		
				GLUCEMIA (mg/dl)	HbA1 (%)	PROTEINURIA (mg/día)
0	21 (58.3)	5	16	194	8.5	93.7
I	10 (27.7)	3	7	183.7	9.2	1204.1
II	2 (5.5)	0	2	156.5	9.9	40.7
III	3 (8.3)	0	3	147.6	8.5	3129.6
t o t a l :	36 (99.8)	8	28			

O:sin retinopatía, I:retinopatía de fondo, II:retinopatía pre-proliferativa, III:retinopatía proliferativa
 H:hombres, M:mujeres, HbA1:hemoglobina glucosilada.

CUADRO 4. Relación del nivel de retinopatía asociado a glucemia actual, hemoglobina glucosilada y proteinuria, con el tiempo de evolución de Diabetes Mellitus.

NIVEL DE RETINOPATIA	n (%)	H	M	P R O M E D I O S :		PROTEINURIA ≥300 mg/día	
				GLUCEMIA (mg/dl)	HbA1 (%)		
0	9 (25)	2	7	176	6.8	2	
I	2 (5.5)	1	1	120	7.2	1	"A"
II	0	0	0	0	0	0	
III	1 (2.7)	0	1	182	5.8	0	
t o t a l :	12 (33.3)	3	9			3 (8.3)	
0	12 (33.3)	3	9	207	9.7	0	
I	8 (22.2)	2	6	199	9.8	2	"B"
II	2 (5.5)	0	2	156.5	9.9	0	
III	2 (5.5)	0	2	130.5	9.9	2	
t o t a l :	24 (66.6)	5	19			4 (11.1)	

O:sin retinopatía, I:retinopatía de fondo, II:retinopatía pre-proliferativa, III:retinopatía proliferativa, H:hombres, M:mujeres, A:menos de 7 años de evolución, B:más de 7 años de evolución.

CUADRO 5. Relación del grado de control asociado a glucemia actual, hemoglobina glucosilada, proteinuria y retinopatía con el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus.

GRADO DE CONTROL	n (%)	H	M	P R O M E D I O S :		PROTEINURIA >300 mg/día	RETINOPATIA	
				GLUCEMIA (mg/dl)	HbA1 (%)		Si	No
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	6 (16.6)	2	4	174.8	7.4	1	2	4
3	1 (2.7)	0	1	325	9	0	0	1
4	5 (13.8)	1	4	127.8	5.7	2	1	4
5	0	0	0	0	0	0	0	0
t o t a l :	12 (33.3)	3	9			3 (8.3)	3 (8.3)	9 (25)
1	8 (22.2)	0	8	241.6	11.8	1	6	2
2	5 (13.8)	1	4	174.4	10.8	1	2	3
3	2 (5.5)	1	1	201.5	9.7	0	1	1
4	8 (22.2)	2	6	166.3	7.1	1	2	6
5	1 (2.7)	1	0	117	9.4	1	1	0
t o t a l :	24 (66.6)	5	19			4 (11.1)	12 (33.3)	12 (33.3)

1: pésimo, 2: malo, 3: regular, 4: bueno, 5: excelente, H: hombres, M: mujeres, HbA1: hemoglobina glucosilada, A: menos de 7 años de evolución, B: más de 7 años de evolución.

XII. REFERENCIAS

1. Cahill GF, Arky RA: "Diabetes Mellitus". En: Rubenstein E, Federman - DD, Científica Médica Latinoamericana (Ed). Medicina Scientific American. México D.F. 1986.
2. González VC: "El estado del arte en diabetes". An.Med.Asoc.Med.HABC; 1989, 34:187-201.
3. Unger RH, Foster DW; "Diabetes Mellitus", En: Wilson JD, Foster DW. - Textbook of Endocrinology. Saunders (Ed). Philadelphia 1985.
4. Foster DW: "Diabetes Mellitus". En: Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E. McGraw Hill (Ed). Principios de Medicina Interna. México D.F. 1986.
5. Krolewski AS, Warram JH et al: "Epidemiologic approach to the etiology - of type I diabetes mellitus and its complications". New Engl. J. of Med. 1987, 317:1390-98.
6. Orland MJ: "Diabetes". En: Departament of Medicine Washington Universi- ty. Salvat (Ed). Manual de Terapèutica Médica. Barcelona España 1986.
7. Lifshitz GA: "Prevención primaria de la Diabetes Mellitus". Rev. Med. - - IMSS 1989, 27:1-10.
8. Raskin P, Rosenstock J: "Blood glucose control and diabetic complications". Ann Int Med 1986, 105:254-63.
9. Skyler JS: "Diabetic complications is glucose control important". En: Grand Rounds, Departament of Medicine, University of Miami. sep/1986, 1-30.
10. Nelson RG, Gohdes DM, Everhart JE et al: "Lower-Extremity amputations - in NIDDM". Diabetes Care 1988; 11 (1):8-16.
11. Greene D: "The pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy and - - nephropathy". Metabolism 1988; 37(2) Suppl. 2:25-29.
12. Sussman EJ, Tsiaras WG, Soper KA: "Diagnosis of diabetic eye disease" - - JAMA 1982;3231-34.
13. Cahill GF, "Diabetes Sacarina". En: Wyngaarden JB, Smith LA, Interameri- cana (Ed). Tratado de Medicina Interna de Cecil. México D.F. 1985.

14. Klein R: "Recent developments in the understanding and management of diabetic retinopathy". En *Med. Clin. of North Am.*, Saunders (Ed) 1988, 72(6):1415-37.
15. Haffner SM, Fong D, Stern MP: "Diabetic retinopathy in mexican americans and non-hispanic whites". *Diabetes* 1988; 37:878-84.
16. Klein R, Klein BE, Moss SE: "The Wisconsin epidemiologic study of - - diabetic retinopathy". *Ophthalmology* 1987; 94:1389-1400.
17. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ: "Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics". *Am. J. Epidemiol.* 1988; 128(2):402--409.
18. Pettitt DJ, Lisse JR, Knowler WC: "Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma glucoasa concentrations in Pima indians". -- *Lancet* 1980; 1050-1052.
19. Klein R, Moss SE, Klein BE: "Relation of ocular and systemic factors to survival in diabetes". *Arch. Intern. Med.* 1989;266-272.
20. Klein R, Klein BE, Moss SE: "Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy". *JAMA* 1988; 260(19): -- 2864-2871.
21. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL: "Glucose control and the renal and -- retinal complications of insulina-dependent diabetes". *JAMA* 1989; 261:1155-1160.
22. Jerneld B, Algvare P: "Proteinuria and blood glucose levels in a population with diabetic retinopathy". *Am. J. Ophthalmol.* 1987; 104:238.
23. Noth RH, Krolewsky AS: "Diabetic Nephropathy: hemodynamic basis and implications for disease management". *Ann. Intern. Med.* 1989;110-795--813.
24. Hasslacher Ch, Ritz E: "Effect of control of diabetes mellitus on progression of renal failure". *Kidney International* 1987; 32:553-56.
25. Moger.sen CE, Schmitz O: "The Diabetic Kidney". En *Med. Clin. of N. - Am. Saunders (Ed)*. *Diabetes Mellitus*. 1988; 72:1465-1492.
26. Klein R, Klein BE, Moss S: "Proteinuria in Diabetes". *Arch. Intern. -- Med.* 1988; 148:181-186.

27. Bunn HF: "Nonenzymatic glycosylation of protein: relevance to diabetes". *Am J Med* 1981; 70:325-330.
28. Singer DE, Coley ChM, Samet JH: "Test of glycemia in Diabetes Mellitus". *Ann Intern Med* 1989; 110:125-137.
29. Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT: "Hemoglobin components in patients -- with diabetes mellitus". *New Engl. J. Med.* 1971; 284:353-357.
30. Koenig R, Peterson ChM, Jones RL: "Correlation of glucose regulation -- and hemoglobin A1c in diabetes mellitus". *New Engl. J. Med.* 1976;295: -- 417-420.
31. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL: "Glycosylated hemoglobins and long - term blood glucose control in diabetes mellitus". *J. Clin. Endocrinol. -- Metab.* 1977; 44:859-864.
32. Gonen B, Rubenstein AH, et al: "Hemoglobin A1: an indicator of the metabolic control of diabetic patients". *Lancet* 1977; 734-736.
33. Boden G, Master RW, Gordon SS: "Monitoring metabolic control in diabetic outpatients with glycosylated hemoglobin". *Ann Intern Med* 1980; 92: 357-360.
34. Goldstein DE: "Is glycosylated hemoglobin clinically useful?". *New Engl. J. Med.* 1984; 310:384-385.
35. Klein R, Klein BE, Moss SE: "Glycosylated hemoglobin in a population -- based study of diabetes". *Am. J. Epidemiol.* 1987;415-428.
36. Little RR, England JD, et al: "Relationship of glycosylated hemoglobin - to oral glucose tolerance". *Diabetes* 1988; 37:60-64.
37. McCance DR, Ritchie CM, Kennedy L: "Is HbA1 measurement superfluous in NIDDM?". *Diabetes Care* 1988; 11:512-514.
38. Siperstein MD, Unger RH, Madison LL: "Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients". *J. Clin. Invest.* 1968; 47:1973-99.