

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11

FACULTAD DE MEDICINA

2e.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

PREVALENCIA DE COMPLICACIONES TARDIAS (NEFROPATIA, NEUROPATIA Y RETINOPATIA) EN DIABETICOS TIPO 2 QUE INGRESARON AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DE 1985 A 1995.

SECRETARIA DE SALUD HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

260244



TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN

DIRECCION DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

P R E S E N T A :

DRA. LUZ STELLA SEAMANDURAS PACHECO



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON 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.

**PREVALENCIA DE COMPLICACIONES TARDIAS  
(NEFROPATÍA, NEUROPATIA Y RETINOPATIA)  
EN DIABETICOS TIPO 2 QUE INGRESARON AL  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
DE 1985 A 1995.**



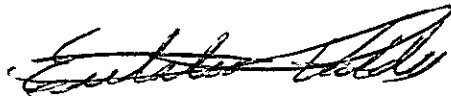
**Esta Tesis fue revisada y aprobada por las Comisión de Investigación y Etica, con fecha de registro 23/X/96 y con clave de registro: DIC/96/404B/03/078**

**PREVALENCIA DE COMPLICACIONES TARDIAS (NEFROPATIA,  
NEUROPATIA Y RETINOPATIA) EN DIABETICOS TIPO 2 QUE  
INGRESARON AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DE 1985 A 1995.**



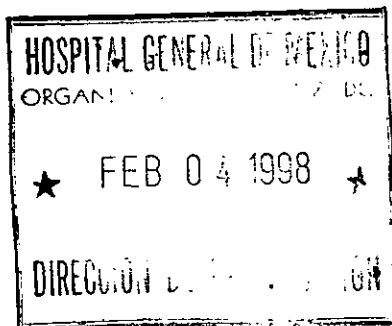
---

**Dr. Guillermo Fanghänel Salmon**  
**Jefe de Servicio de Endocrinología**  
**Tutor de Tesis**



---

**Dra. Eulalia Valdes Lias**  
**Tutor de Tesis**



**Con respecto  
Admiración y  
Agradecimiento**

**Dr. Guillermo Fanghänel Salmon  
Dra. Eulalia Valdes Lias**

## **Indice**

### **Resumen**

### **Capítulo 1**

<b>I. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>    Enfermedad Renal Diabética</b>	<b>11</b>
<b>    Neuropatía Diabética</b>	<b>18</b>
<b>    Retinopatía Diabética</b>	<b>24</b>

### **Capítulo 2**

<b>II. Planteamiento del Problema</b>	<b>30</b>
---------------------------------------	-----------

### **Capítulo 3**

<b>III. Justificación</b>	<b>32</b>
---------------------------	-----------

### **Capítulo 4**

<b>IV. Hipótesis</b>	<b>33</b>
----------------------	-----------

## **Capítulo 5**

<b>V. Objetivos</b>	<b>34</b>
---------------------	-----------

## **Capítulo 6**

<b>VI. Metodología</b>	<b>35</b>
------------------------	-----------

## **Capítulo 7**

<b>VII. Criterios</b>	<b>36</b>
<b>Criterios de Inclusión</b>	<b>36</b>
<b>Criterios de Exclusión</b>	<b>37</b>

## **Capítulo 8**

<b>VIII. Procedimiento</b>	<b>38</b>
----------------------------	-----------

## **Capítulo 9**

<b>IX. Definición de Variables</b>	<b>39</b>
------------------------------------	-----------

## **Capítulo 10**

<b>X. Resultados</b>	<b>41</b>
----------------------	-----------



## **Capítulo 11**

<b>XI. Análisis Estadístico, Gráficas y Diagramas de Dispersión</b>	<b>44</b>
---	-----------

## **Capítulo 12**

<b>XII. Discusión</b>	<b>46</b>
-----------------------	-----------

## **Capítulo 13**

<b>XIII. Bibliografía</b>	<b>56</b>
---------------------------	-----------

## RESUMEN

La diabetes Mellitus (DM) con complicaciones se encuentran entre las primeras causas de muerte en varios países. La DM es un trastorno caracterizado por hiperglucemia y alteraciones metabólicas de las grasas y proteínas así como la presencia de un conjunto de complicaciones microvasculares y neurológicas a largo plazo. OBJETIVO: Nuestro objetivo fue el revisar los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 hospitalizados en el Servicio de Endocrinología del Hospital General de México (HGM) en los últimos 10 años para conocer la frecuencia de complicaciones crónicas y correlacionarlo de acuerdo al tiempo de evolución de su enfermedad. MATERIAL Y METODOS: De un total de 279 expedientes revisados con diagnóstico de DM tipo 2 se obtuvieron los siguientes datos sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), tiempo de evolución de DM y presencia de alguna cronopatía de acuerdo a la historia clínica, exploración física y datos de gabinete. RESULTADOS De los 279 expedientes (148 masculinos y 131 femeninos) con DM tipo 2, encontramos que 222 (109 masculinos y 113 femeninos) tuvieron alguna cronopatía, correspondiendo al 79.5% de la muestra estudiada. La complicación más frecuente de ambos sexos fue la neuropatía periférica teniendo un porcentaje de 87.83% correspondiendo 41.5% neuropatía sensitiva, 2.5% a neuropatía motora y 55.8% a combinada, seguida de la nefropatía 56.75%, más frecuentemente estadio I y II y retinopatía en un 41.8% siendo la proliferativa la más frecuente con el 70%. En pacientes con

evolución de su enfermedad de 1 a 5 años la nefropatía se presentó en el 81.53%, mientras que en pacientes con evolución de más, de 20 años fue por arriba del 90%, hubo un descenso de 16-30 de 83.87%. Para los mismos tiempos, la nefropatía aumento de 46% a más 70% y en el caso de la retinopatía, la nefropatía aumento de 46% a mas 70% y en el caso de la retinopatía incrementó de 10.7 a más del 50%. No se encuentra correlación entre el DMC y la presentación de complicaciones crónicas. CONCLUSIONES 1.- De los pacientes con DM tipo 2 que ingresaron en el tiempo de revisión al servicio de Endocrinología existió un alto porcentaje en la presentación de complicaciones crónicas (79.5% vs 20.4%). 2.- No existió diferencia significativa en la presentación de complicaciones crónicas en ambos sexos. 3.- Se comprobó que ha mayor tiempo de evolución aumentó el porcentaje en la presentación de alguna cronopatía. 4.- Se estableció que la cronopatía más frecuente fue la neuropatía. 5.- La presentación de las complicaciones no se relacionó con el IMC.

---

## Capítulo 1

### I - INTRODUCCION:

La Diabetes Mellitus (DM) con sus complicaciones se encuentra entre las primeras causas de muerte en varios países. Las personas diabéticas tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar enfermedad arterial coronaria y cerebral. En algunos países es la causa de más de la mitad que todas las amputaciones que se llevan a cabo anualmente, así como es la causa principal de ceguera adquirida en adultos de 20 a 74 años de edad. Los pacientes con diabetes mellitus tienen 17 veces más probabilidades de desarrollar enfermedad renal <sup>(1)</sup>.

El efecto de la DM sobre la microcirculación se reconoció desde hace más de un siglo, a partir de la descripción de la "retinitis diabética " por Nehlship en 1886 <sup>(3)</sup>. Jensesn (1960) y Pirat (1977), proporcionaron las primeras evidencias acerca de la relación entre los trastornos metabólicos ocasionados por la diabetes y sus complicaciones y la regularidad para conservar euglucemia con la aparición de retinopatía y nefropatía <sup>(2,3)</sup>.

Tradicionalmente, retinopatía, nefropatía y neuropatía han sido designados complicaciones microvasculares, mientras que la aterosclerosis y sus secuelas se han llamado complicaciones macrovasculares <sup>(4)</sup>.

Estudios epidemiológicos han mostrado que varios factores junto con la hiperglucemia influyen en el riesgo de nefropatía diabética, incluyendo

---

---

predisposición a hipertensión esencial, tabaquismo, lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-colesterol) elevado y susceptibilidad genética a nefropatía diabética<sup>(5,17)</sup>. Aunque el riesgo de nefropatía diabética en DM tipo 2 parece ser similar que en DM tipo 1, la consecuencia es una carga más grande a la sociedad, esto resulta de el hecho que la DM tipo 2 es casi 10 veces más frecuente que la DM tipo 1<sup>(6,7)</sup>. No hay datos publicados que comprendan la aparición y progresión de microalbuminuria en pacientes con DM tipo 2. La insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es más rara antes de los 15 años de diabetes, pero ésta incidencia fue de 12 en 1000 personas-año en DMID y 6 en 1000 personas-año con DMNID. Expresado como una incidencia acumulativa el riesgo de IRCT fue de 19% para DMID y 10% en pacientes con DMNID después de 31 años de diabetes<sup>(5)</sup>.

Las anormalidades metabólicas asociadas con resistencia a la insulina, lo cual precede al inicio de DMNID por décadas, parece tener un impacto en la historia natural de aterosclerosis coronaria<sup>(7,8)</sup>.

Los estudios como el DCCT y otros, involucran pacientes con DM tipo 1 (DMID), la extensión a lo cual éstos resultados pueden aplicarse a pacientes con DM tipo 2 (DMNID) se enfocan a tres estudios clínicos importantes:

- 1- El VACSDM (Veterans Administration Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes Mellitus) desafortunadamente fue cancelado después de la fase piloto<sup>(9,10)</sup>.

- 
- 2- Un estudio multicentrico en el Reino Unido el: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) es previsto para ser completado en 1998 <sup>(11,12,13)</sup>.
  - 3- Un tercer estudio de Kumamoto University en Japón involucra 110 pacientes en DM tipo 2 estudiados por 6 años <sup>(11,14)</sup>, el resultado glucémico y reducción de riesgo fueron casi idénticos para aquellos encontrados en el DCCT.

Por lo que respecta a México no hay estadísticas encontradas acerca de las complicaciones crónicas en pacientes en DM tipo 2, prevalencia y tiempo de aparición de la diabetes<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico de diabetes sintomática no es difícil. Los síntomas de incremento de la sed, poliuria, polifagia y pérdida de peso junto con una elevación plasmática del nivel glucémico son patognomónicos. Cuando la diabetes se sospecha en un paciente asintomático, la prueba diagnóstica primaria es medición de glucemia plasmática en ayuno. Si el valor no es elevado una prueba de tolerancia a la glucosa puede hacerse.

La DM puede ser dividida dentro de dos categorías mayores. En la mayoría de las clasificaciones previas, incluye la de la National Diabetes Data Group, el termino de diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) es sinónimo de tipo 1, en la practica ésto ha sido criticado. Similarmente la Diabetes Mellitus no insulino dependiente (DMNID) y tipo 2 son utilizados como sinónimo. Esta formulación DMID y DMNID indican únicamente la ausencia o presencia de función de célula

---

beta, mientras que tipo 1 y tipo 2 se distingue en formas autoinmunes y no autoinmunes de diabetes.

En el grupo nacional de datos de diabéticos (GNDD) considera como sospecha de diabetes cuando se tiene una glucemia en ayunas entre 110 y 119 mg/dl, en un estudio de 111 pacientes, teniendo que subrayar que el grupo sospechoso tenía de 6 a 8 años menor que los otros dos grupos, en este grupo con glucosas no diagnósticas, existían complicaciones macrovasculares en el 26.1% y microvasculares en el 9.9%. Después de analizar la situación 10 años después de la glucemia inicial se observó que el 70.5% de los 111 pacientes tenían diabetes, según el criterio del GNDD. Según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ofrecen algunas diferencias que tienden hacerlos más útiles en la detección y más sencillos en la aplicación: DM ; glucemia venosa en ayunas de 120mg/dl y postprandrial de 2hrs de 180mg/dl y capilar de ayuno de 120mg/dl y postprandrial de 2hrs de 200mg/dl.

TOLERANCIA ANORMAL : glucemia venosa postprandrial de 2hrs de 120 a 180mg/dl <sup>(17,18)</sup>

En México, durante los últimos 60 años, la mortalidad por diabetes mellitus ha tenido un crecimiento exponencial. En 1930, la tasa de mortalidad ajustada por edad para todo el país fue de 3; en 1950, fue de 5 y, en 1990 , de 32 por 10 000 persona/años. La mortalidad se incrementa al aumentar la edad, y en edades tardías tiende a ser mayor en la mujer que en el varón. La mortalidad ascendente

---

por DM se ha observado en países en vías de desarrollo. En países desarrollados ha habido una estabilidad en la mortalidad, y en algunos como Estados Unidos se ha observado un descenso durante el último decenio. La sobrevivencia de pacientes diabéticos al momento del diagnóstico, es de 70 a 80% de la sobrevivencia esperada en la población ya que dichos enfermos tienen un riesgo dos veces mayor de fallecer. A su vez, el paciente diabético tiene de tres a cuatro veces mayor riesgo de morir a causa de cardiopatía isquémica, de hecho la protección hormonal femenina se pierde con la diabetes, y éste riesgo se incrementa con la edad, la hipertensión arterial y el tabaquismo, ésta cardiopatía se observa en cerca del 60% de las defunciones por diabetes, y la enfermedad cerebrovascular en el 25%. Es indudable que son las complicaciones de la enfermedad las que llevan a la muerte al paciente diabético. En cerca del 10% de las defunciones, la causa básica es la acidosis y el coma hiperosmolar.

En México la incidencia de DMID es una de las más bajas registradas a nivel mundial. Para 1984 -1986 se estimó una incidencia de 0.4 en varones y de 0.7 en mujeres, por 100 000 persona/años. Estas cifras contrastan con una incidencia de 20 en Inglaterra y en Estados Unidos y la mayoría de los países europeos. Además se ha observado que en Estados Unidos es 1.5 veces más frecuente en la raza blanca que en la negra. En México se desconoce la incidencia de la DMNID. En algunos países (como Estados Unidos) se ha observado que la incidencia se incrementó durante el periodo de 1935 a 1973, para después



---

estabilizarse y aun descender. La incidencia de DMNID también difiere por región geográfica y grupo étnico. Mientras que en Estados Unidos, a nivel nacional, la tasa es de 5.5 en varones y 4.5 en mujeres por 100 años/persona. En la población de origen que vive en Estados Unidos se ha observado una incidencia de tres a cuatro veces mayor de DMNID que en la población blanca. La incidencia acumulada a 8 años en la población mexicana fue de 5.9% en varones y 6.9% en mujeres.

El antecedente familiar de diabetes mellitus parece ser también un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, y algunos marcadores genéticos se han correlacionados con su presentación, como son el HLA-A2, HLA-Bw56 y HLA-Bw61. Sin embargo, los factores genéticos y hereditarios, hasta el momento, parecen estar más en relación con la DMID que con la DMNID, aunque es muy probable que en esta última los factores ambientales sean de mayor trascendencia. En la población mexicana que radica en Estados Unidos, la obesidad, la distribución de la grasa corporal, las concentraciones de insulina en ayuno y las cifras séricas de glucosa fueron los factores que mejor predecían la incidencia de DMNID. La resistencia a la insulina manifestada por la captación celular de glucosa, puede preceder hasta por 10 años al diagnóstico de la enfermedad <sup>(16-18)</sup>.

En México se han publicado varios estudios de prevalencia de diabetes mellitus, pero los diferentes criterios diagnósticos empleados, así como el estudiar solamente ciertos grupos de población, con diferentes estructuras de edad,

---

dificultan la comparación. Las últimas investigaciones realizadas muestran una prevalencia muy similar a la observada en la población mexicana que radica en Estados Unidos (14% en ambos sexos), y que probablemente represente o se acerque en gran medida a la prevalencia real actual a nivel nacional <sup>(1,11,23)</sup>.

Dentro de la Fisiopatología de la DMNID debemos de recordar que en condiciones de estimulación de insulina (periodo posprandial), después de una comida la incorporación de glucosa disminuye a nivel muscular debido a una menor oxidación de ésta y a una menor formación de glucógeno, por lo que la glucosa se transforma en lactato, y a través del ciclo de Cori, se reconvierte a glucosa en el hígado. El glucagón se encuentra en mayores concentraciones en diabéticos, como una manifestación de resistencia a la insulina a nivel de las células alfa. Normalmente, hay supresión de la secreción de glucagón cuando aumentan la glucosa y la insulina; al mismo tiempo, sucede la inhibición de la producción hepática de glucosa, lo cual no se observa en pacientes con DMNID que tienen ya glucemia en ayunas mayores de 140mg/dl. Esta alta producción de glucosa por el hígado se añade al flujo de sustratos proveniente de absorción de alimentos a través del intestino, durante el periodo de seis horas posteriores al inicio de la ingestión de alimentos. En condiciones de ayuno (período postabsorción), la situación es parecida, pero predomina el efecto de una lipólisis acelerada por resistencia a la insulina, y los efectos aceleradores de la gluconeogénesis de los ácidos grasos en concentraciones altas. La resistencia a la

---

insulina a nivel muscular determina que la glucosa proveniente del hígado que se utilice menos en la vía oxidativa y en la síntesis de glucógeno (vía no oxidativa). La lipólisis acelerada y la oxidación de ácidos grasos aceleran la glucogénesis, que también se encuentra activada por el flujo de glicerol y lactato al hígado. La hiperglucemia de más de 140mg/dl parece ser el resultado de una incapacidad relativa de las células beta para aumentar suficientemente la cantidad de la hormona para compensar los requerimientos elevados por resistencia a la insulina. No se conoce con precisión cómo los factores genéticos predisponen a estas alteraciones; sin embargo, se ha pensado que pueden participar en condiciones de obesidad y en la capacidad limitada de secreción de insulina, o ambas. Los factores ambientales exacerban estos fenómenos y funcionan principalmente como agravantes y en ocasiones, como desencadenantes de la falla de las células beta<sup>(14)</sup>. La acción anormal de la insulina obedece a la actividad reducida de la porción autocatalítica del receptor con sistemas intracelulares específicos tanto enzimáticos como de transportadores.

Entrando en materia de las complicaciones de la diabetes mellitus, estas pueden dividirse en tres categorías: Microangiopatía, Neuropatía y Macroangiopatía.

La microangiopatía es una enfermedad característica de los pequeños vasos sanguíneos (capilares), asociada en forma más o menos específica con la diabetes mellitus y manifestada clínicamente principalmente en la retina y el riñón.

---

La neuropatía diabética se puede manifestar tanto por deficiencia neurológica periférica como por disfunción autonómica (la cual puede afectar varios sistemas, incluyendo el cardiovascular, gastrointestinal y el genitourinario).

La macroangiopatía consiste principalmente en enfermedad aterosclerosa acelerada de los grandes vasos sanguíneos (arterias), manifestada principalmente en las arterias coronarias, cerebrales y periféricas de las extremidades inferiores.

Un tema de discusión es la relación entre las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus y los trastornos metabólicos característicos de la enfermedad: hiperglucemia, insulinopenia y las alteraciones metabólicas asociadas con ambas. Su importancia radica en que conseguir la euglucemia en un paciente determinado, o un grado de control próximo a ella, se considera deseable con base en la premisa de que tanto las complicaciones agudas como las crónicas de la diabetes mellitus, son una consecuencia directa de la hiperglucemia, la insulinopenia y las alteraciones metabólicas asociadas con ambas o son grandemente influidas por éstas. Actualmente está bien establecida la correlación entre la incidencia y prevalencia de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus y la duración y el nivel acumulativo de hiperglucemia, aunque hay grados variantes individuales a niveles comparables de hiperglucemia, probablemente en relación con factores genéticos. Se ha demostrado que una vez establecidas estas complicaciones, sobre todo en casos de larga duración, la normoglucemia obtenida mediante diversos métodos no revierte las lesiones retinianas existentes, así

---

mismo en la neuropatía de larga duración tampoco se ha visto correlación, aunque se ha sugerido una disminución de la progresión del daño en casos de trasplante de páncreas, después de dos años de control estricto<sup>(14,15)</sup>.

De la incidencia utilizada para describir la aparición de complicaciones diabéticas, el más expresado es la frecuencia de incidencia y la incidencia acumulativa. El primer índice mide el riesgo de desarrollar, por ejemplo retinopatía proliferativa a corto plazo entre aquellos pacientes quienes no tienen ésta, mientras que la incidencia acumulativa es la proporción de la población en quienes la retinopatía se ha desarrollado sobre un periodo prolongado de tiempo, tal como 10, 20, o 30 años de diabetes. Un sustituto frecuentemente utilizado para incidencia acumulativa es la prevalencia de acuerdo a la duración de diabetes. Aunque imperfecto, ésto puede ser muy informativo.

La complicación tardía más frecuente de la DMID es la retinopatía. Seguido del inicio de la DMID, hay un período de retraso de casi 3 a 4 años antes de que se vea el inicio del primer caso de retinopatía no proliferativa. Durante los primeros 5 años de DMID, la retinopatía proliferativa se desarrolla en uno de 100 pacientes, mientras en los 14 años, ésta se desarrolla en 11 de 100 pacientes. A los 15 años de DMID, la incidencia acumulativa de retinopatía no proliferativa se ha incrementado a casi el 100%. El primer caso de estadio avanzado de retinopatía diabética ocurre después de los 10 años de diabetes y esto continúa para dar una frecuencia de incidencia constante de casi 3 por 100 por año. Esta frecuencia de

---

incidencia constante de retinopatía proliferativa se produce después de los 40 años de DMID, una incidencia acumulativa de 62%, un valor apoyado por varios estudios<sup>(18-19,41)</sup>. Muchos estudios observacionales y estudios clínicos, han demostrado una relación entre hiperglucemia y el desarrollo de varios estadios de retinopatía diabética. Sin embargo, únicamente los resultados recientemente disponibles del Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) han dado a conocer datos para la evaluación de la relación dosis-respuesta entre hiperglucemia y el desarrollo de retinopatía no proliferativa o su progresión a retinopatía proliferativa. Una relación al mecanismo patogénico subyacente al desarrollo de retinopatía, sugiere que la hiperglucemia daña los vasos retinianos a través de dos o más mecanismos que tienen diferentes umbrales.

El Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy ha aportado los mejores datos a la fecha para comparar la historia natural de retinopatía diabética en Caucasicos con DMID y DMNID. Durante un seguimiento de 10 años, la incidencia de retinopatía, progresión de retinopatía, y el desarrollo de retinopatía proliferativa fueron mayor en el grupo de pacientes con DMID diagnosticados antes de los 30 años de edad. Tomando en cuenta éstas diferencias en el control glucémico.

La historia natural de **Enfermedad Renal Diabética** ha sido generalmente revisado como una vía descendiente de normoalbuminuria a enfermedad renal en estadio terminal a través de estadios intermedios marcados por

---

microalbuminuria hasta proteinuria. La prevalencia de estos estadios de nefropatia diabetica en DMID se resume de acuerdo a la duracion de la diabetes. En comparacion con otros trastornos renales, la historia natural del involucro renal en diabetes insulino-dependiente sigue muchas caracteristicas y probablemente un patron unico. Por un periodo de 10-20 años o más, componentes estructurales en el riñon son agrandados con hiperfuncion concomitante. Por lo tanto, en una proporcion mayor de los pacientes (alrededor del 30-50%), la funcion renal empieza a deteriorarse primero evidenciado por proteinuria. La fase inicial del incremento anormal en excrecion de proteinas no es detectable por metodos de laboratorio ordinarios. Una serie de estadios en el desarrollo de cambios renales en diabetes es reconocible:

- 1) Hipertrofia-Hiperfuncion temprana. Los cambios se encuentran en el diagnostico antes de que el tratamiento con insulina sea iniciado. Puede persistir por muchos años cuando el control de la diabetes es pobre.
- 2) Lesiones Glomerular sin enfermedad clinica. Es un estadio silente, desarrollado a traves de muchos años con lesiones estructurales en la biopsia pero sin signos clinicos o de laboratorio de enfermedad renal. Casi el 30-50% de los pacientes desarrollan nefropatia clinica y el resto 50-70% no.
- 3) Nefropatia diabetica incipiente. La manifestacion primaria de este estadio es excrecion de albuminuria anormalmente elevado de la basal medido por radioinmunoensayo. Basado en recientes estudios el rango entre 15 y 300µg/min

---

es utilizado para diabéticos en buen control metabólico examinado en el laboratorio. La excreción de albumina se incrementa lentamente durante varios años y es también una característica en ésta fase muy decisiva de enfermedad renal en diabetes.

4) Nefropatía diabética. Este es el estadio clásico con sus características mayores, con proteinuria persistente ( $>0.5\text{g}/24\text{h}$ ) en la ausencia de características de enfermedad renal no diabética. La función renal declina cuando se asocia con tensión arterial alta no tratada; el índice de caída medio en el ritmo de filtrado glomerular es  $1\text{ml}/\text{mes}$ .

5) Falla renal en estadio terminal debido a nefropatía diabética.<sup>(15,24,18-19)</sup>

Para el desarrollo nefropatía diabética más avanzada, la microalbuminuria se desarrolla primero. La prevalencia de microalbuminuria se estabiliza después de los 10 años de diabetes (prevalencia de 25%) y entonces reanuda ésta elevándose en forma abrupta en la segunda década, alcanzando un nuevo plateau alrededor del 58% después de los 30 años. El intervalo medio del inicio de proteinuria al desarrollo de nefropatía en estadio terminal es 10 años. El riesgo de microalbuminuria incrementa 6 veces más rápido entre hemoglobina glucosilada de 8% y 10% que entre el valor de 6% y 8%, siendo ésto independiente del efecto de duración de la DMID. Estudios epidemiológicos han mostrado que varios factores de riesgo junto con la hiperglucemia influyen en el riesgo de nefropatía diabética. Estos incluyen predisposición a hipertensión esencial, tabaquismo,



---

niveles séricos elevados de lipoproteínas de baja densidad colesterol (LDL), y susceptibilidad genética para nefropatía diabética <sup>(16,19)</sup>, con un gen mayor involucrado en la predisposición para hacer proteinuria. En recientes estudios de corte-seccional condujo a el Centro de Diabetes en Joslin, la prevalencia de microalbuminuria persistente y proteinuria franca de acuerdo a la duración de DMNID fue similar a la de los pacientes con DMID. Conclusiones similares se han inferido comparando resultados de estudios cohortes que investigaron la historia natural de proteinuria franca en DMNID con los datos en DMID. La incidencia acumulativa de proteinuria persistente en una cohorte de pacientes de reciente diagnóstico de DMNID entre 1949 y 1969 un seguimiento hasta 1982 en la población de Rochester Minnesota, se comparó con la incidencia acumulativa de proteinuria persistente en la cohorte de DMID en la clínica Joslin. El riesgo de proteinuria franca es similar en pacientes con DMNID y DMID. En pacientes con DMNID, el primer caso de proteinuria persistente ocurrió más tempranamente que en pacientes con DMID, pero el incremento subsecuente en incidencia acumulativa con la duración de diabetes fue muy similar.

La proteinuria es un marcador de nefropatía diabética. La microalbuminuria se ha reportado ser rara en pacientes con DMID de corta duración(<5 años). Por otra parte, la microalbuminuria no es infrecuente encontrarla en DMNID de reciente diagnóstico. Sin embargo, ~30-40% de todos los pacientes con DMID que desarrollan nefropatía diabética durante el curso de su enfermedad comparado con

---

~6% de pacientes con DMNID. Aún más, estudios de autopsia muestran que el 30-50% de los pacientes con DMID pero únicamente 5-10% de pacientes con DMNID mueren de falla renal. Hay un consenso general en que constituye microalbuminuria en DMID, llamado índice de excreción de albuminuria de 20-200 $\mu$ g/min (30-300mg/24h), han mostrado progresión predictiva de nefropatía diabética en pacientes con DMID. En contraste, hay pocos estudios disponibles para justificar la utilización de ésta definición en personas con DMNID. Recientes datos publicados sin embargo, indican que aún elevaciones menores de excreción de albúmina son asociados con exceso de mortalidad en pacientes con DMNID. El índice de prevalencia de microalbuminuria en sujetos con DMNID se han determinado en muchas poblaciones que va del 7.6 al 36%. Variaciones sustanciales se han descrito en diferentes estudios. Factores tales como son definición de microalbuminuria, método de colección de la orina, calidad de ensayo de albúmina y modo de expresión de albúmina urinaria. Altas frecuencia han sido generalmente reportadas en no blancos comparados con blancos (Europeos). La vulnerabilidad genética puede ser un determinante importante en el desarrollo de enfermedad renal diabética (25). Varios factores de riesgo se han asociado con la presencia de microalbuminuria en pacientes con DMNID. En particular, tensión arterial elevada y pobre control metabólico han sido los dos factores más estrechamente relacionados a microalbuminuria. En algunos estudios, la duración de la diabetes, el sexo masculino, y retinopatía preexistente también han sido

---

asociado con un incremento en el riesgo de microalbuminuria. El papel de la hipertensión en la patogénesis de microalbuminuria en DMNID merece especial atención. 1) es común entre sujetos con DMNID recientemente diagnosticados. 2) no necesariamente son asociados con la presencia de microalbuminuria y 3) en estudios longitudinales no aparece para predecir el desarrollo posterior de proteinuria. En por lo menos dos estudios prospectivos recientes examinan la progresión de albuminuria en DMNID han encontrado elevación de presión sistólica para ser un factor determinante en el desarrollo de microalbuminuria. Esto es importante, ya que la hipertensión sistólica aislada frecuentemente se encuentra entre pacientes diabéticos ancianos, se ha reportado para correlacionarse con la declinación en el índice de filtrado glomerular, y es un factor de riesgo serio para la mortalidad de enfermedad cardiovascular <sup>(20)</sup>.

Varios factores de riesgos se encontraron para tener un impacto en la aparición de proteinuria persistente en DMNID, incluyendo el nivel de control glucémico. No hay estudios que determinen la relación dosis-respuesta entre el nivel de hiperglucemia y el desarrollo de nefropatía diabética en pacientes con DMNID como se ha demostrado para DMID. Nefropatía terminal fue rara antes de los 15 años de diabetes, pero ésta incidencia subsecuentemente fue de 12 en 1000 personas año en DMID y 6 en 1000 personas-año en DMNID. Expresado como incidencia acumulativa, el riesgo de nefropatía terminal fue de 19% entre pacientes con DMID y 10% entre pacientes con DMNID después de los 31 años de

---

diabetes. Varios factores pueden ser responsables para los diferentes riesgos de nefropatía terminal en DMID y DMNID. Pacientes con DMNID con nefropatía diabética tienen un mayor riesgo de muerte cardiovascular. El riesgo en pacientes con DMNID es ya incrementado en el estadio de microalbuminuria y es aún más elevado en aquellos con proteinuria franca. Esta aceleración de riesgo cardiovascular, específicamente en aquellos en mayor riesgo para nefropatía terminal la manifestación de ésta frecuentemente se ve ensombrecido por mortalidad cardiovascular, es por esto que se ve menor riesgo de nefropatía terminal en pacientes con DMNID que en los DMID<sup>(21)</sup>.

El número de pacientes con falla renal crónica dada a la diabetes tipo 2 excede a aquellos con diabetes tipo 1. Sin embargo la mayoría de los estudios de nefropatía diabética tienen enfoque principalmente en diabetes tipo 1, esto es una necesidad obvia, por lo tanto, se requiere evaluar el diagnóstico temprano, ya que el tratamiento puede darse para retardar el progreso de nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2. La microalbuminuria persistente es un signo detectable de nefropatía incipiente, así como comparar con el daño de la función renal. La progresión de excreción de albúmina urinaria (EAU) (rango normal es menor de 20mg 24h) se asocia con un incremento de la presión sanguínea resultando en el desarrollo de nefropatía diabética. Por lo tanto la microalbuminuria es un factor importante para hacer un pronóstico. Datos disponibles indican que el tratamiento antihipertensivo intensivo con inhibidores de

---

la enzima convertidora de angiotensina (ECA)<sup>(26-29)</sup>, calcioantagonistas o agentes bloqueadores beta adrenérgicos son benéficos para retardar y/o prevenir la progresión de nefropatía diabética<sup>(20)</sup>.

La nefropatía diabética es una causa que conduce a una enfermedad renal en estadio terminal, que cuantifica casi un tercio de todos los nuevos casos. La incidencia de enfermedad renal en estadio terminal es casi 30% en pacientes con DMID y rangos de 4 a 20% en pacientes con DMNID. La hiperglucemia causa hipertensión intraglomerular e hiperfunción renal. El aumento de la presión glomerular resulta en el depósito de proteínas en el mesangio, y por último conduce a glomeruloesclerosis y falla renal. La glucosilación no enzimática, así como anomalías de lipoproteínas, también puede contribuir a nefropatía diabética<sup>(28)</sup>.

La **Neuropatía Diabética** es una de las complicaciones más comunes de diabetes mellitus y tiene varias presentaciones clínicas. La intensidad y extensión de las anomalías funcionales y anatómicas de neuropatía diabética es paralela al grado y duración de la hiperglucemia. La hiperglucemia aguda disminuye la función nerviosa. La hiperglucemia crónica se asocia con la pérdida de fibras mielinizadas y no mielinizadas, degeneración waleriana, y franca reproducción de fibras nerviosas. El mecanismo fisiopatológico no está claramente entendido; mecanismos propuestos incluye tanto la formación de sorbitol por aldosa reductasa como la formación de glucosilación avanzada de productos finales. La neuropatía

---

diabética se asocia con una disminución de la conducción nerviosa e incremento en la concentración de glucemia. En el DCCT, el tratamiento intensivo disminuyó la aparición de la neuropatía clínica al 60%<sup>(24)</sup>.

Durante periodos tempranos de insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa, y diabetes mellitus no diagnosticada, hay enfermedad macrovascular acelerada, tal como enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular que, complica la terapia y da pobres resultados. Las complicaciones microvasculares patognomónicas de diabetes mellitus pueden ocurrir también en éste periodo de tiempo cuando la enfermedad no es diagnosticada. Este incremento de la prevalencia de enfermedad macrovascular y microvascular que existen antes del tiempo del diagnóstico de DMNID hace esto imperativo no únicamente en el tratamiento agresivo del paciente enfermo, sino que también en reconocer los signos tempranos de las complicaciones. Tanto la Asociación Americana de Diabetes como la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos recomendaron que los niveles de control mostraron efectividad en el estudio de DCCT para ser aplicado a pacientes con DMNID, éstos es, el nivel de control es un promedio de nivel de glucosa de 150mg/dl o una hemoglobina A1c de 7% a 8% (rango normal menor de 6.05%). Esto es importante para tener claro el objetivo de estos pacientes durante la fase temprana de su enfermedad, durante el periodo sintomático, y no esperar al manejo intensivo hasta que el paciente presente pérdida de la vista, que tengan

---

dolor neuropático, o llegar a tener sintomatología y falla en la función renal<sup>(25)</sup>.

La resistencia a la insulina para la captación de glucosa es un fenómeno común y juega un papel central en la patogénesis y curso clínico de varias enfermedades importantes en el humano. Un gran número de pacientes con diabetes son insulino insensibles fue primero demostrado por Himsworth aproximadamente 60 años atrás en base a estas características, el sugirió que los pacientes con diabetes se deben dividir dentro de dos categorías-insulino sensibles y en insulino insensibles. Este punto de vista llega a ser instituido cuando la National Diabetes Data Group llegó a la misma conclusión y ahora se utiliza el término de diabetes mellitus insulino dependiente y no insulino dependiente. En efecto la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina es característico de los pacientes con DMNID y en los que tienen alteración de la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, insulino resistencia no es confinada a individuos con tolerancia a la glucosa anormal y resistencia a captación de glucosa estimulada por la insulina de un grado comparable a los vistos en pacientes con DMNID existe en un 25% de individuos no obesos con tolerancia a la glucosa normal. La diferencia en el grado en el cual la tolerancia a la glucosa deteriorada, parece ser una función de la capacidad de la célula beta para compensar el defecto de la acción de la insulina. Si la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina está presente, el deterioro de la tolerancia a la glucosa puede únicamente ser prevenido si la célula beta es capaz de incrementar su respuesta secretora de insulina y mantener

---

un estado de hiperinsulinemia crónica. Cuando este objetivo no puede ser llevado a cabo, ocurre la descompensación gruesa de homeostasis de la glucosa<sup>(26)</sup>.

La vasodilatación y el incremento del flujo sanguíneo son entre los cambios más tempranos asociados con diabetes y con hiperglucemia aguda de 4 a 5 hrs de duración inducida por infusión de glucosa en humanos no diabéticos y en animales. Vasodilatación e incremento en el flujo sanguíneo también son característicos de respuesta vascular a hipoxia tisular. En tejidos hipóxicos éstos cambios vasculares son estrechamente ligados a un incremento en Adenosin Nicotidamida Deshidrogenasa Oxidada (NAD) a Reducida (NADH) (NADH/NAD+) (a causa de un daño en la oxidación de NADH a NAD+) y asociado a desbalances metabólicos. Un incremento en citosol libre NADH/NAD+ también se observa en tejidos expuestos a niveles glucémicos elevados en pO<sub>2</sub> tisular normal. En contraste a la hipoxia, el desbalance redox inducido por niveles de glucosa elevado es mayor el resultado en el incremento en la oxidación de sorbitol a fructuosa acoplado a la reducción de NAD+ a NADH en el segundo paso de la vía de sorbitol. El desbalance de redox inducido por hiperglucemia es característico de diabetes pobremente controlado que imita el efecto de una hipoxia real en la función vascular y neural y juega un papel importante en la patogénesis de complicaciones diabéticas<sup>(10,14,30)</sup>.



---

El incremento del metabolismo de la glucosa vía sorbitol probablemente sea el mecanismo más importante por el cual la hiperglucemia incrementa NADH/NAD<sup>+</sup> citosólico. A causa del Km<sub>ol</sub> de aldosa reductasa (AR) por la glucosa es muy alto (70mM), el índice de reducción de glucosa a sorbitol incrementa con la elevación de los niveles de glucosa en tejidos que no requieren insulina para la captación de glucosa. Niveles elevados de sorbitol, de nuevo, puede incrementar el índice de oxidación de sorbitol a fructuosa acoplado a una reducción de NAD<sup>+</sup> a NADH. En niveles elevados de glucosa, el metabolismo de la glucosa vía la ruta de sorbitol cuantifica para el 33% del consumo de glucosa por el lente y 10% por eritrocitos humanos. La extensión para lo cual niveles de sorbitol tisular se incrementa por niveles de glucosa elevados es influenciado por varios factores incluyendo el índice de AR a sorbitol deshidrogenasa (SDH) y la capacidad de cofactores para ambas enzimas <sup>(14)</sup>.

Un incremento en el índice de glucólisis también puede alterar el estado de redox citosólico de NADH / NAD<sup>+</sup>. El incremento del metabolismo de la glucosa a lactato por eritrocitos humanos (inducido por elevación de fosfato inorgánico intracelular, lo cual activa fosfofructocinasa) y en corazones aislados perfundidos por incremento en la carga de trabajo, aún bajo condiciones aeróbicas y en niveles de glucosa constantes se asocia con un incremento de NADH / NAD<sup>+</sup> citosólico. Bajo estas condiciones de glucólisis acelerada, la oxidación de glioceraldehido 3- fosfato (GAP) a 1,3-bifosfoglicerato (1,3-DPG) por GAP deshidrogenasa, parece llegar a ser

el paso limitante en glucólisis. Esta reacción se acopla a reducción de  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADH}$  y es inhibida por  $\text{NADH}$ . El mecanismo por el cual un incremento en el mayor índice de la glucólisis incrementa el  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  citosólico libre no es totalmente entendido; parece ser que resulta del desequilibrio entre el índice de oxidación de GAP a 1,3-DPG y el índice de reducción de piruvato a lactato. Estas observaciones originan la posibilidad que el índice aumentado de glucólisis en retina, glomerulo, endonervio, y tejido de granulación (pero no en lente o eritrocitos) expuestos a niveles de glucosa elevada puede contribuir a un incremento en  $\text{NAD}/\text{NAD}^+$  citosólico, y éste incrementa precursores diacilglicerol (DAG) por inhibición de la reacción gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa. <sup>(14,34,35)</sup>. Otro posible mecanismo por el cual la hiperglucemia induce disfunción vascular es dado por el incremento de un regulador metabólico celular importante el DAG en células vasculares, y esta puede activar una señal importante del sistema de trasducción llamado proteincinasa C (PKC). Recientes estudios han mostrado que múltiples parámetros en el metabolismo vascular y su función son alterados por la activación de la PKC inducida por hiperglucemia. Múltiples estudios han mostrado que la hiperglucemia y diabetes pueden disminuir la activación de la bomba de sodio y potasio ATP-asa en nervios periféricos y vasculatura, esto aún no está claro <sup>(35)</sup>.

Un cambio en los síntomas (disminución de la sensación, parestesias, dolor, hipotensión postural, atonía gástrica, diarrea, e impotencia), un cambio en las

características neurológicas y un cambio en las complicaciones puede ser utilizado significativamente como determinales. Los síntomas de daño a la calidad de vida, interfiere con la actividad diaria o el trabajo. Aunque el grado de cambio representa el 50% en la sensación o reflejos musculares y 25% de cambios en la fuerza muscular<sup>(36-38)</sup>.

En cuanto a la patogénesis de la **Retinopatía Diabética** podemos decir que las lesiones vasculares que son identificadas con el inicio de retinopatía diabética incluyen la formación de aneurismas capilares sacular, desaparición de los pericitos de los capilares teniendo células endoteliales, no perfundidas y obliteración de capilares y pequeñas arteriolas, espesor gradual de membrana basal vascular, y cambios asociados tales como pérdidas vasculares, exudados y hemorragias. La secuencia en la cual éstas lesiones tempranas aparecen, es difícil de establecer la precisión, parcialmente porque las anomalías se muestran en una distribución en parche en la retina, y subsecuentemente cambios tempranos llegan a ser confundidos ocasionalmente con un aneurisma. La sombra de un pericito ó un capilar obliterado se puede encontrar en ojos de humanos aparentemente normales, no diabéticos. La pérdida de pericitos primero es evidente histológicamente como una cantidad excesiva de pericitos en degeneración y sombras de pericitos, y posteriormente llega a ser formaciones empaquetadas ocupadas por la célula dentro de la membrana basal de un capilar viable<sup>(30)</sup>. La no perfusión y obliteración de pequeños vasos sanguíneos es una

---

característica de retinopatía diabética y del mismo modo llega a ser en un estadio temprano de retinopatía. La neovascularización retinal invariablemente puede precederse por el cierre de la vasculatura y se cree ser una de sus consecuencias. El cierre de la vasculatura retinal se ve histológicamente como un incremento de la prevalencia de capilares acelulares, tubos de membrana basal capilar escasos de células endoteliales y núcleos de pericitos.

La isquemia retinal y formación de nuevos vasos se asocian también con una aparente falla de la red vascular atrófica para reendotelizar y reaunar su función. Interesantemente en las secuelas bioquímicas de hiperglucemia han llegado a ser el papel central de la excesiva actividad de aldosa reductasa y producción de poliol, la excesiva glucosilación no enzimática de proteínas y ácidos nucleicos debido al metabolismo del mio-inositol y fosfoinositol<sup>(39)</sup>.

La Retinopatía Diabética es la que conlleva a la causa de ceguera en pacientes de 25 a 74 años de edad y recientes estimaciones sugieren ser responsable de 12,000 a 24,000 nuevos casos de ceguera en USA cada año. Esta se ha subdividido dentro de Retinopatía no-proliferativa (de fondo), la cual se caracteriza por microaneurismas intraretinal, hemorragias, infarto de capas de fibras nerviosas, exudados duros, y anomalías microvasculares, y Retinopatía Proliferativa, la cual se caracteriza por originar neovascularización del disco o de vasos retinales. Se han establecido grados dentro de cada una de las categorías que han tenido importantes implicaciones para el pronóstico y la terapéutica. Los

---

cambios no proliferativos se categorizan como leves, moderados, severos, o muy severos (pre-proliferativa). La Retinopatía proliferativa es graduada de acuerdo a cuatro características; la presencia, localización, severidad, y asociación de actividad hemorrágica de neovascularización retinal. La subdivisión es dentro de un estadio temprano (por ejemplo, con uno o dos factores) y un estadio de alto riesgo (con tres o cuatro factores). La presencia y severidad de neovascularización del disco son los factores asociados fuertemente con pérdida de la visión<sup>(40)</sup>.

El principal mecanismo de pérdida de la visión en retinopatía no proliferativa es por medio del edema mácular, el cual resulta de goteo vascular focal de microaneurismas en capilares de la mácula así como goteo difuso vascular. Con el tiempo, áreas de goteo progresan al aumento del espesor de la mácula asociado con exudados duros o cambios quistoides. El diagnóstico y el manejo del edema mácular depende crucialmente en la determinación del grosor de la mácula por examinación de fundoscopia. En el estudio : Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), un estudio randomizado, prospectivo, y multicéntrico, evaluó la eficacia de fotocoagulación con laser en pacientes con edema de mácula clínicamente importante y agudeza visual no peor que 20/200. La ceguera visual se define como una agudeza visual de 20/200. Las estrategias de tratamiento incluyen fotocoagulación de laser-argon aplicado directamente para gotear microaneurismas, así como fotocoagulación aplicado en áreas difusas. El tratamiento fue muy benéfico, en tres años de seguimiento, 12% de ojos tratados

---

tuvieron moderada pérdida visual, una comparación con 24% de ojos no tratados. El estudio también estableció que la fotocoagulación con laser argon panretinal temprana no es indicativa para retinopatía no proliferativa de leve a moderada y que el tratamiento con aspirina no influencia en la progresión de retinopatía <sup>(41)</sup>. Recientes teorías enfatizan la producción de factores angiogénicos por áreas isquémicas y retina hipoxica. Presumiblemente, la difusión de estos factores resulta en proliferación neovascular de vasos retinianos o aun vasos del iris en casos severos. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos a pesar del desarrollo leve o neovascularización severa. La relación del control metabólico en diabetes para la progresión de retinopatía ha sido examinado en pacientes que reciben varios tratamientos con insulina intensificado y después de trasplante de páncreas. Recientemente, el DCCT comparó tratamientos intensivos de control glucémico con tratamiento convencional en pacientes con y sin retinopatía basales quienes fueron seguidos por 6.5 años. El tratamiento intensivo tiene beneficios profundos en ambos subgrupos y fue asociado con un 76% de reducción en el desarrollo de nueva retinopatía y una reducción del 54% en el riesgo de progresión de retinopatía. El estudio también documentó un empeoramiento transitorio de la retinopatía después de la institución del tratamiento intensivo, una característica también notado en estudios previos <sup>(41,42)</sup>. Michaelson y col dividieron la retinopatía dentro de la fase diabética y neovascularización reactiva. La fase diabética probablemente precede el inicio de retinopatía evidente

---

clínicamente, llegando con cambios funcionales en la retina y progresa a través del cambio anatómico temprano del grosor de la membrana basal y pérdida de pericitos. Aunque el índice de hiperglucemia puede reflejar la severidad intrínseca de la diabetes, un esfuerzo sistemático para controlar los niveles glucémicos puede modificar la asociación de riesgo de retinopatía proliferativa. El fenotipo HLA-DR es un factor mayor de riesgo para retinopatía diabética independientemente de la exposición glucémica. Donald et-al encontró un incremento en la frecuencia de HLA-DR4 entre los pacientes con retinopatía proliferativa y de fondo, representando un estadio reactivo e involucra la movilización de fagocitos por procesos mediados por células como se propuso por Michaelson <sup>(40,41)</sup>. Los datos presentados han demostrado que el riesgo de retinopatía diabética proliferativa se asocia con muchos factores y que la etiología conlleva a la condición que es probable tener múltiples estadios.

Se han encontrado en factores asociados a la retinopatía como es el estudio de Donald S. et-al en que la neuropatía autonómica cardiovascular se asocia a mayor prevalencia de retinopatía diabética, encontrando que en el 13% de los pacientes que tenían un índice de neuropatía autonómica cardiovascular normal desarrollaron retinopatía diabética, mientras que en el 27% de los pacientes que tenían disfunción en la neuropatía autonómica cardiovascular desarrollaron retinopatía diabética proliferativa <sup>(42)</sup>.

---

En el estudio prospectivo de la diabetes de United Kingdom (UKPDS), a largo plazo para determinar que tanto mejoraron el control glucémico para prevenir las complicaciones diabéticas: En los primeros tres años únicamente el 23% de aquellos con dieta tuvieron una glucemia en ayunas por abajo de 7.8mmol/l; los valores arriba de éstos llegaron asociarse con un incremento en el riesgo de retinopatía y elevación de excreción de albúmina urinaria. Por lo contrario, 53% de aquellos que tomaron medicamentos tuvieron una concentración plasmática de glucosa menor de 7.8mmol/l. Se encontraron diferencias significativas en glucemia de ayuno (1.7mmol/l) y HbA1c (0.7%) entre aquellos que se utilizó dieta únicamente y aquellos que tomaron medicamento<sup>(43)</sup>.

Aunque el control metabólico de hiperglucemia debe también ser el limitante en la incidencia y el desarrollo de retinopatía, nefropatía, y neuropatía en pacientes con DMNID, la extensión de éstos efectos aún no han sido determinados. Las estrategias específicas para llevar a cabo el control metabólico de los dos tipos de diabetes también difiere; dieta, ejercicio, y medicamentos hipoglucemiantes orales son las medidas primarias de reducción de concentraciones de glucemia en pacientes con DMNID. Recientes datos de estudios confiables de un estudio cooperativo multicéntrico por el departamento de veteranos sugiere que la terapia intensiva con insulina para el control de la hiperglucemia en pacientes con DMNID es posible sin efectos adversos en el peso, presión sanguínea, o lípidos y sin hipoglucemia.



---

## Capítulo 2

### II - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En los años de 1990's, el problema terapéutico central en pacientes con diabetes mellitus no es el manejo de sus alteraciones metabólicas agudas si no la prevención y tratamiento de sus complicaciones crónicas.

En diseños experimentales, en 1950's y 1970's, muchas series epidemiológicas clínicas y análisis retrospectivos utilizaron varios métodos de evaluación que se correlacionaron entre el grado de hiperglucemia y la frecuencia, severidad e índice de progresión de retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética. En las complicaciones de DM, el daño involucra muchos tipos de tejido incluyendo nervios, piel, retina, riñón, corazón y cerebro. En todos éstos tejidos la mayoría de la causa de daño tisular es enfermedad vascular, afectando tanto microvasculatura como macrovasculatura. La patología más común de microvasos ocurre en el riñón y retina diabética. La enfermedad macrovascular ocurre en las grandes arterias periféricas de las extremidades inferiores, en vasos cerebrales y en arterias coronarias.

Existen pocos datos en los que dan a conocer la prevalencia de complicaciones crónicas en pacientes con DM tipo 2, los que se conocen son estudios hechos en

---

Japón y en el Reino Unido, las conclusiones a las que se han llegado han sido similares a los resultados en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, describiendo que el mecanismo por el cual la hiperglucemia tiene efectos adversos llevando patologías a órganos específicos y complicaciones son claramente operativas en todos los individuos con hiperglucemia. En éste estudio se pretende conocer la prevalencia de complicaciones crónicas en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 ó no insulino dependiente (DMNID) en la población de diabéticos que ingresan a Endocrinología del Hospital General de México, dando así una solución mediante difusión de información de acuerdo al porcentaje de mayor problemática, previniendo éste tipo de complicaciones con un mejor control glucémico.

---

## Capítulo 3

### **III - JUSTIFICACION:**

Dada la alta prevalencia de pacientes con Diabetes Mellitus no insulínica o tipo 2, frecuentemente se observa un aumento de morbi-mortalidad por enfermedad coronaria e incidencia aumentada de enfermedad vascular periférica, hipertensión, retinopatía y nefropatía así como neuropatía diabética, es necesario hacer una extensa revisión en nuestro medio de la prevalencia de la DMNID así como de sus complicaciones, y así dar esfuerzos rigurosos para prevenir el desarrollo de complicaciones y la consiguiente disminución en la morbilidad y mortalidad, además de mejorar la calidad de vida.

---

## Capítulo 4

### IV- HIPOTESIS:

De acuerdo al estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) un estudio randomizado, multicéntrico, controlado clínico que examinó el tratamiento intensivo Diabetes Mellitus tipo1 (DM tipo 1), manteniendo la concentración de glucosa venosa cercano al rango normal, lo cual disminuyó la frecuencia y severidad de complicaciones microvasculares y neurológicas diabéticas, los resultados se han aplicado a los pacientes con DM tipo 2, puesto que no hay escrito en la literatura del índice y prevalencia de complicaciones tardías (neuropatía, nefropatía y retinopatía diabética) en éstos pacientes, por lo que se realiza éste estudio para comparar la prevalencia de complicaciones tardías en DM tipo 2 que ingresan al Hospital General de México en el servicio de Endocrinología de 1985 a 1995 con la prevalencia en DM tipo 1 que ya está escrito en la literatura.

---

## Capítulo 5

### **V - OBJETIVOS:**

1- Determinar la prevalencia de las Complicaciones Tardías ( Nefropatía, Neuropatía y Retinopatía diabética) de la Diabetes Mellitus no Insulino Dependiente ó Tipo 2 en el servicio de Endocrinología del Hospital General de México.

2- Relacionar el tiempo de Evolución de la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente ó tipo 2 con la aparición de los diferentes tipos de complicaciones tardías.

---

## Capítulo 6

### VI- METODOLOGÍA:

#### 1- Población y Muestra :

Se utilizaron los expedientes de todos los pacientes con DM no insulino dependiente ó tipo 2 que ingresaron al servicio de Endocrinología, de ambos sexos, sin importar la edad en un periodo que corresponde de 1985 a 1995, anotando el sexo, la edad, el tiempo de evolución de Diabetes Mellitus, el tiempo de aparición de las complicaciones tardías tales como :

**NEUROPATIA** : Tomando en cuenta el interrogatorio, el tipo de dolor y su localización, exploración física: sensibilidad superficial y profunda, y los estudios de electromiografía quienes contaran con él.

**NEFROPATIA** : Aparición de microproteinuria o macroproteinuria, índice de filtrado glomerular en orina de 24 horas y valores séricos de nitrogeno ureico y creatinina.

**RETINOPATIA** : Se tomara en cuenta en aquellos expedientes de pacientes que tenga valoración oftalmológica, y de acuerdo al diagnóstico si es proliferativa o no proliferativa.

---

## Capítulo 7

### VII – CRITERIOS:

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1- Expedientes de pacientes con DM tipo 2 en control o descontrol metabólico que se ingresaron al servicio de Endocrinología.
- 2- Expedientes de pacientes con DM tipo 2 con complicaciones tardías microvasculares tales como :

**NEUROPATIA** : Al interrogatorio que tengan historia de aparición de dolor muscular disestesias y/o parestesias de extremidades, o al la exploración rutinaria del sistema nervioso periférico. Y se tomó en cuenta que en su expediente contenga el estudio electromiográfico, así como el grado de afectación nerviosa.

**NEFROPATIA** : Se tomó en cuenta la aparición de proteinuria,el índice de Filtrado Glomerular, así como determinación de niveles de nitrogeno ureico y creatinina.

**RETINOPATIA** : Aquellos que contaron con exploración oftalmológica, a la fundoscopia microaneurismas, hemorragias y/o rosarios venosos como No Proliferativa , y en aquellos que se encuentre neovasos en el disco óptico sin

---

hemorragia retiniana o con hemorragia según el estadio, como Retinopatía Proliferativa.

**CRITERIOS DE EXCLUSION :**

- 1- Expedientes incompletos.
- 2- Expedientes de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.
- 3- Expedientes de pacientes con diabetes tipo MODY.
- 4- Expedientes que no contengan valoración de funcionamiento renal, valoración neurológica clínica y oftalmológica.
- 5- Aquellos expedientes de pacientes con DM tipo 2 con patología Renal, Neurológica u oftálmica, así como metabólica no relacionadas con Diabetes Mellitus que altere el funcionamiento de éstos órganos ( alcoholismo, litiasis renal etc.).



---

## Capítulo 8

### **VIII- PROCEDIMIENTO:**

Expedientes clínicos del archivo del servicio de Endocrinología del Hospital General de México en un periodo de 11 años que comprenden de 1985 a 1995, tomando en cuenta el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus tipo 2 ó no insulino dependiente y la aparición de las complicaciones tardías (Neuropatía, Nefropatía y Retinopatía), estratificando por quinquenios según la correlación con el tiempo de evolución. Se completó con el instrumento de recolección de datos (anexo I ) según la definición de las variables.

---

## Capítulo 9

### **IX- DEFINICION DE LAS VARIABLES :**

**IMC : INDICE DE MASA CORPORAL :** Calculado como el peso en Kilogramos(Kg) entre la altura en metros al cuadrado (PESO / TALLA<sup>2</sup>).

**HAS : HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA :** Cifras sistólicas igual o mayor de 140mmHg y/o cifras diastólicas igual o mayor de 90mmHg.

**NEFROPATIA DIABETICA :** La aparición de microproteinuria o macroproteinuria en orina de 24hrs, o bien definiendo microalbuminuria 20 a 200mg de albuminuria en 24hrs, y macroalbuminuria mayor de 300mg de albuminuria en 24hrs. Determinación del Índice de Filtrado Glomerular ( IFG ), que tenga menor o igual a 70ml/min o bien que tengan determinación de Creatinina sérica mayor de 1.5mg/dl.

**RETINOPATIA DIABETICA :** Se incluyó pacientes que mediante revisión oftalmoscópica datos de retinopatía diabética no proliferativa en la que encuentren microaneurismas, hemorragias y/o rosarios venosos, y retinopatía

---

diabética proliferativa en los que se encuentre neovasos en el disco óptico con hemorragia retiniana o sin hemorragia según el estadio .

NEUROPATIA DIABETICA : Pacientes que se encuentren en el expediente al intorragatorio la historia de aparición de dolor muscular, disestesias y/o parestesias de extremidades y/o ala aparición a la exploración rutinaria del sistema nervioso periférico alteración en la propiocepción, sensibilidad táctil, termoalgesia, vibratoria y reflejos osteotendinosos.

---

## Capítulo 10

### X - RESULTADOS:

Se revisaron un total de 279 expedientes de pacientes con el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, de los cuales 148 pertenecían a pacientes masculinos y 131 femeninos, se encontró que 222 tuvieron algún tipo de cronopatía que corresponde al 79.5% de la muestra estudiada, y de éstos 109 pertenecieron al sexo masculino y 113 al femenino ( GRAFICA 1-4 ), identificándose las siguientes complicaciones Neuropatía diabética en 195 expedientes, Nefropatía diabética en 129 expedientes y Retinopatía diabética en 93 expedientes.

La complicación más frecuente en ambos sexos fue la Neuropatía periférica en porcentaje del 87.83% (n=195) le sigue la Nefropatía siendo ésta en el 58.1% (n=129) y la última en prevalencia fue la retinopatía diabética en el 41.8% (n=93) . De acuerdo a la subdivisión de las diferentes cronopatías la neuropatía la subdividimos en puramente sensitiva, motora y combinada ó mixta encontrando que ésta última se observó en mayor número de expedientes en 109 que corresponde al 55.89%, no así para la sensitiva pura en 81 expedientes que es el 41.5% y puramente motora en 5 siendo del 2.5% del total de la neuropatía. De acuerdo al análisis estadístico desarrollado por correlación y regresión lineal simple vimos que el 75% de la aparición de la neuropatía en el sexo femenino se debe al tiempo de evolución de la DM( $r= 0.75$ ), no así que para el sexo masculino

---

obtuvimos el 57% ( $r=0.57$ ) lo cual vemos que no hay relación entre el tiempo de evolución la aparición de neuropatía. En la Nefropatía diabética se subdividió en incipiente o estadio I y II y de los 129 expedientes con nefropatía en 86 expedientes tenían nefropatía incipiente correspondiendo el 66.6% y en 43 expedientes siendo el 34.12% en fase tardía o estadio III y IV, no así para el análisis estadístico obtuvimos que el 90% de la aparición de la nefropatía en el sexo femenino se debe al tiempo de evolución de la DM ( $r=0.90 \sim 1$ ) por lo tanto la relación entre X y Y es casi perfecta directa  $b=+$ , y por último la Retinopatía diabética se subdividió en proliferativa y no proliferativa para la primera se encontró en 66 expedientes corresponde al 70.96% y para la No Proliferativa en 27 expedientes siendo el 29.03%, en el diagrama de regresión lineal que hay una relación casi perfecta entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la aparición de la retinopatía, teniendo que en el sexo femenino ésta fue acercándose a la unidad teniendo que el 99% de la aparición de retinopatía en el sexo femenino se debe al tiempo de evolución de la DM ( $r=.99 \sim 1$ ) casi perfecta directa  $b=+$ , y en el sexo masculino encontramos estadísticamente un 88% ( $r=0.88$ ) de relación de acuerdo al tiempo de evolución de la DM y la aparición de retinopatía, con menor significancia. (DIAGRAMAS A, B, C).

De forma global el tiempo promedio de evolución para la presentación de complicaciones se observó entre 11 a 15 años de diagnóstico de la enfermedad, con un rango de 0 a más de 26 años distribuidos en quinquenios y para las

---

diferentes complicaciones tardías se mostró un comportamiento bimodal observando los siguientes resultados: ( GRAFICA 8 y Diagrama D)

En la Neuropatía fue en el segundo quinquenio en donde observamos la mayor prevalencia de presentación de ésta complicación correspondiendo entre los 6 y 10 años de evolución de la enfermedad encontrándose en 54 expedientes siendo el 98.18%, para disminuir en el tercer y cuarto quinquenios ( de los 11 a los 20 años de evolución) para presentarse un segundo pico de prevalencia después de los 21 años de evolución siendo el 100% de prevalencia en más de 26 años de diagnóstico de Diabetes Mellitus.

La Nefropatía que le sigue en frecuencia, en el tercer quinquenio presenta el primer pico de prevalencia siendo entre los 11 a 15 años de evolución se observa en 37 expedientes (74%), disminuyendo la curva de prevalencia observando que al tener más de 26 años de evolución se presenta el segundo pico de prevalencia llegando a presentarse en el 85.7% (GRAFICA 6).

En la Retinopatía igualmente observamos una mayor prevalencia en el tercer quinquenio de los 11 a los 15 años de evolución de la enfermedad, se observó en 36 expedientes (72%) disminuyendo la prevalencia después de los 16 años de la enfermedad (GRAFICA 7).

El análisis entre el índice de masa corporal y la presencia de complicaciones crónicas no encontramos correlación en la aparición de cronopatías (GRAFICA 9).

---

Capítulo 11

**ANALISIS ESTADISTICO, GRAFICAS  
Y DIAGRAMAS DE DISPERSION.**

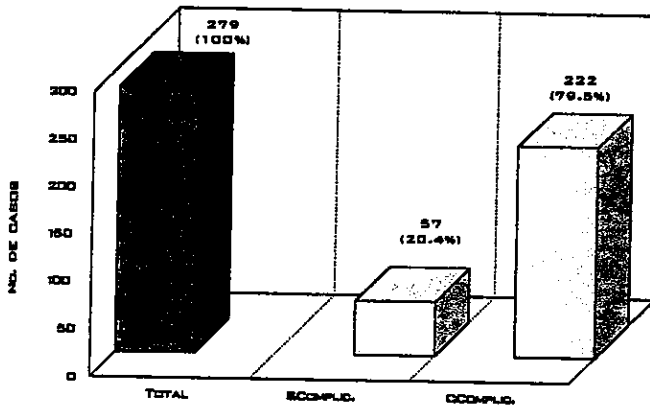
---

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó un estudio de correlación y Regresión lineal simple para poder establecer la estrechez para que entre dos o más variables se asocian entren sí y el monto promedio de cambio en una variable que se encuentra asociada con un incremento unitario en el valor de otra, utilizando diagramas de dispersión tomando como  $R(r=)$  a coeficiente de correlación.

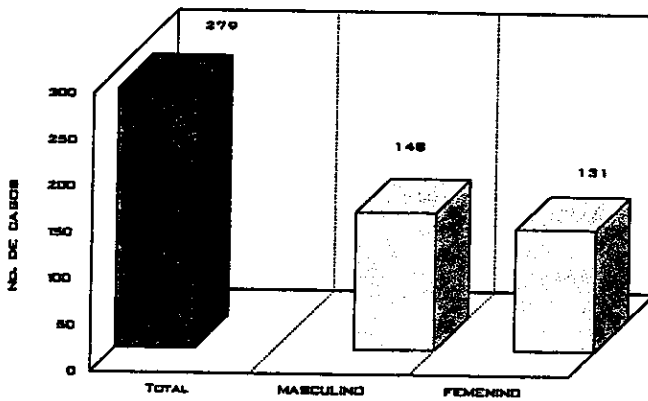


### PREVALENCIA DE COMPLICACIONES CRONICAS EN DM TIPO 2



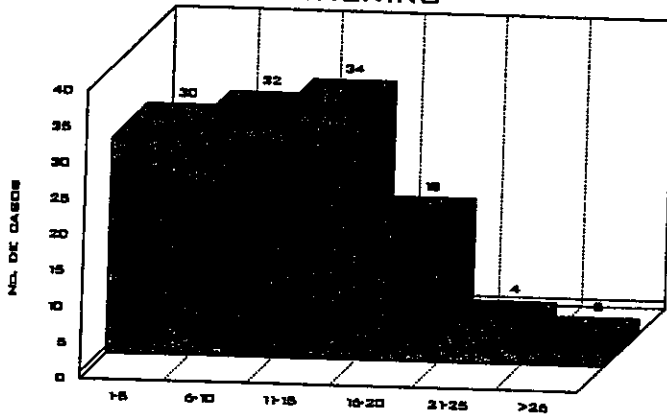
GRAFICA 1

### PREVALENCIA DE COMPLICACIONES CRONICAS EN DM TIPO 2 CASOS ESTUDIADOS POR SEXO



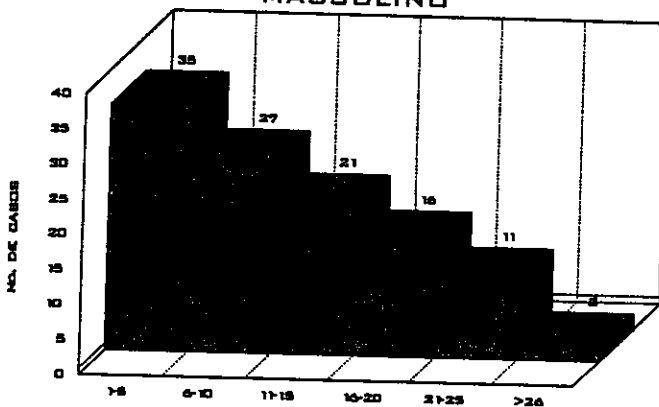
GRAFICA 2

PREVALENCIA DE COMPLICACIONES  
CRONICAS EN DM TIPO 2  
TIEMPO DE EVOLUCION EN EL GRUPO  
FEMENINO



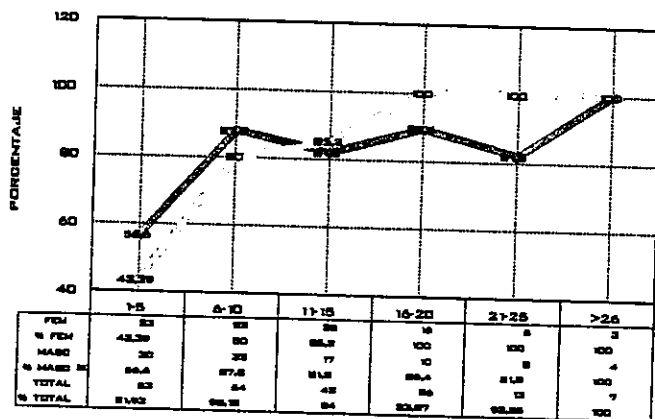
GRAFICA 3

PREVALENCIA DE COMPLICACIONES  
CRONICAS EN DM TIPO 2  
TIEMPO DE EVOLUCION EN EL GRUPO  
MASCULINO



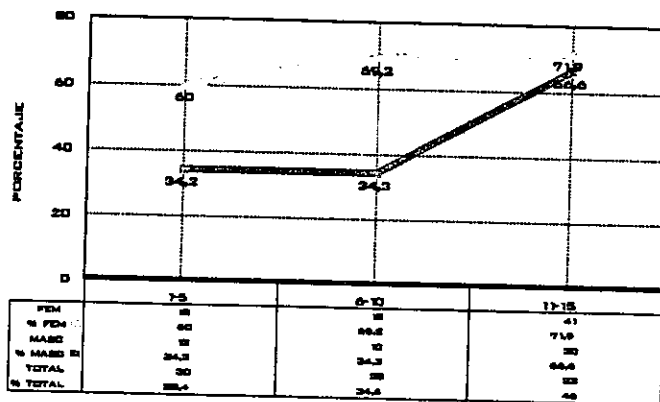
GRAFICA 4

## NEUROPATIA VS. TIEMPO DE EVOLUCION



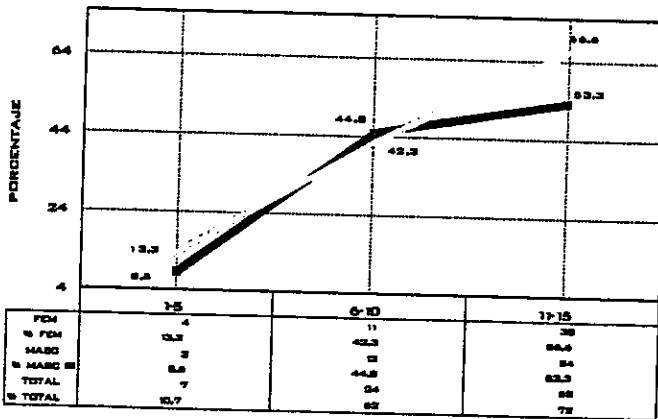
GRAFICA 5

## NEFROPATIA VS. TIEMPO DE EVOLUCION



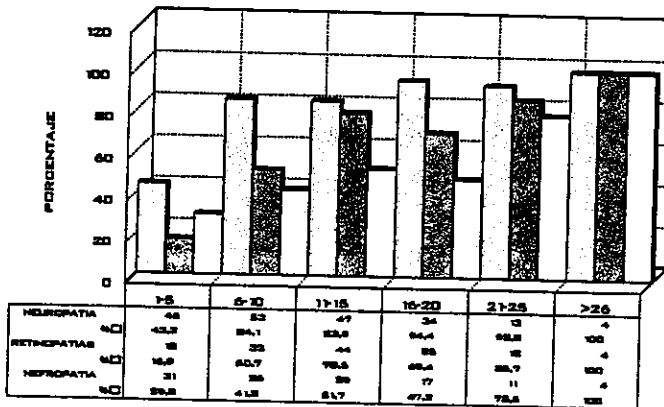
GRAFICA 6

## RETINOPATIA VS. TIEMPO DE EVOLUCION



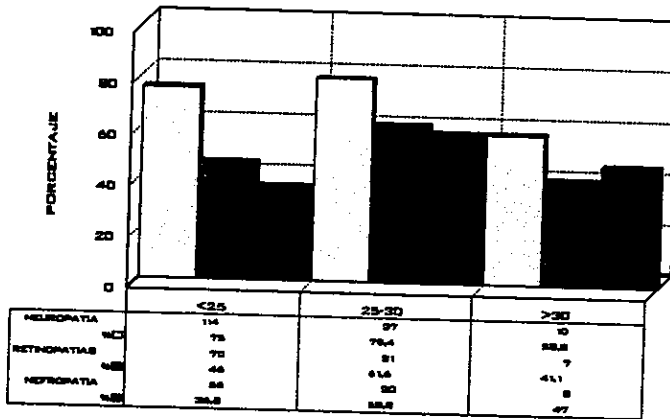
GRAFICA 7

## COMPLICACIONES VS. TIEMPO DE EVOLUCION



GRAFICA 8

# COMPLICACIONES VS. I.M.C.



GRAFICA 9

**NEUROPATIA VS. TIEMPO DE EVOLUCION  
( REGRESION LINEAL )**

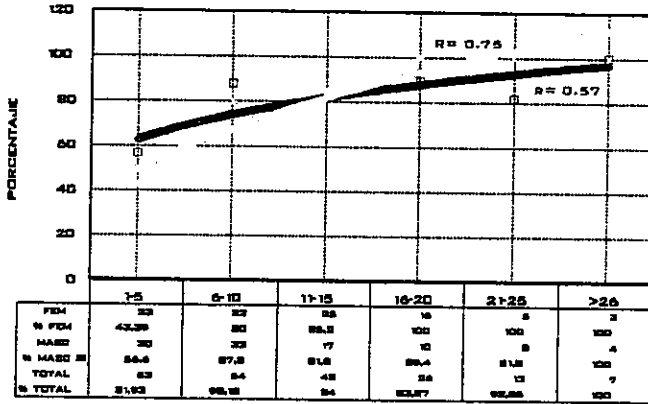


DIAGRAMA A

**NEFROPATIA VS. TIEMPO DE EVOLUCION  
( REGRESION LINEAL )**

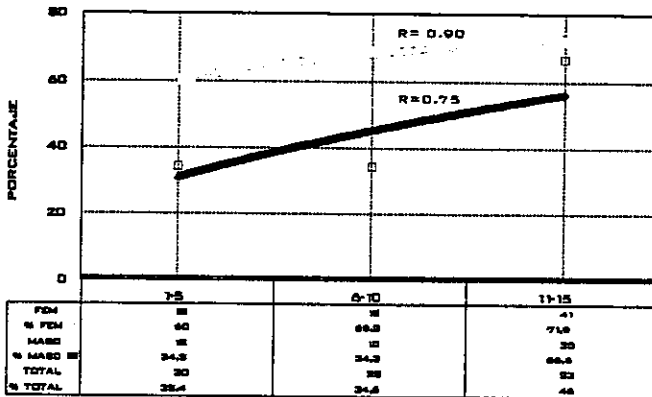


DIAGRAMA B

## RETINOPATIA VS. TIEMPO DE EVOLUCION ( REGRESION LINEAL )

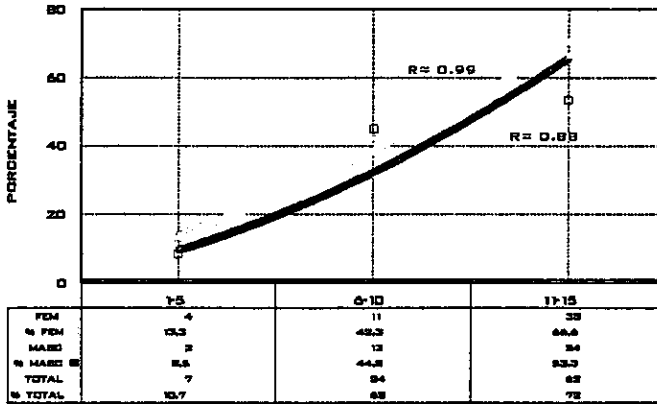


DIAGRAMA C

## COMPLICACIONES VS. TIEMPO DE EVOLUCION

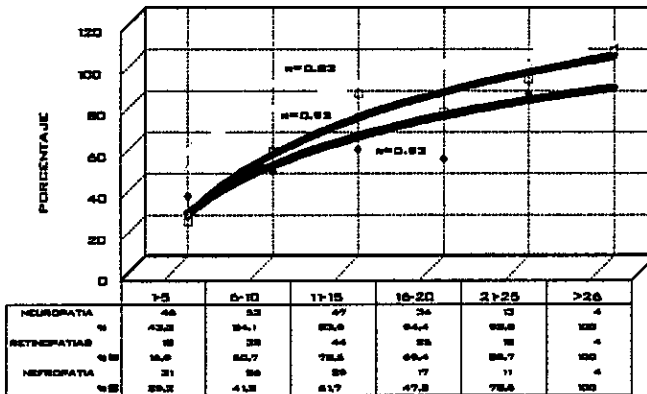


DIAGRAMA D

---

## Capítulo 12

### **XI- DISCUSION:**

La Diabetes Mellitus se puede considerar como un síndrome de evolución crónica con fuerte predisposición hereditaria, en la cual existe una falla en la reserva pancreática con la consiguiente disminución cuantitativa, cualitativa o ambas de la insulina circulante, ocasionando una alteración en el metabolismo intermedio, y en diferentes etapas de su evolución, daño micro y macrovascular y trastornos neurológicos, el cual va a manifestarse como retinopatía, neuropatía y nefropatía. Los resultados de estudios observacionales en DM tipo 2 son ambiguos. La prevalencia de DM TIPO 2 varía en diferentes regiones geográficas y en diferentes grupos étnicos. La organización Mundial de la Salud (WHO Ad Hoc Diabetes report) publicado en 1993 mostraron que dentro del rango de edad seleccionado, la diabetes estuvo ausente o rara en menos del 3%, en algunas comunidades de países en vías de desarrollo (44). En poblaciones Europeas la prevalencia varió de 3 al 19%. Algunos Arabes, migrantes Indios-Asiaticos, Chinos y poblaciones Hispano-Americanos donde el riesgo fue mayor con prevalencia del 14%-20%<sup>(44)</sup>.

Varios estudios epidemiológicos como es el estudio de Winconsin de retinopatía diabética han mostrado que la relación entre glucemia y complicaciones



---

diabéticas son idénticas en el diabético tipo 1 y tipo 2. El mecanismo por el cual la hiperglucemia tiene efectos adversos conlleva a la patología a órganos específicos y complicaciones diabéticas en DM TIPO 2<sup>(45,46)</sup>.

La "tri-opatías" de la diabetes mellitus se refiere a las complicaciones microvasculares clásicas de retinopatía, nefropatía y neuropatía. El riesgo de enfermedad renal, trastornos oculares, y gangrena son 17 veces, 25 veces y 50 veces respectivamente que la población en general. Todos los pacientes con diabetes mellitus en un periodo bastante prolongado tienen por lo menos algunos estadios de retinopatía diabética no proliferativa, con una incidencia que alcanza el 100% después de 15 años de la enfermedad. Antes del descubrimiento de la insulina, en 1922, la mayoría de los pacientes diabéticos fallecían antes de que se pudiera desarrollar una retinopatía diabética lo suficientemente grave como para causar ceguera. A partir de esa fecha, la retinopatía diabética ha llagado a ser la causa más frecuente de ceguera en pacientes con edades entre los 20 y 60 años, una diabetes de 5 a 10 años de duración ocasionará algún signo de retinopatía en el 25 a 50% de los casos<sup>(18,47)</sup>, después de 10 a 15 años, aparecerán en 75 y 95% de los enfermos<sup>(41,47)</sup>. La retinopatía proliferativa se presenta en el 18 al 40% de los diabéticos cuya enfermedad tiene de 20 a 25 años de duración, en nuestro estudio estadísticamente encontramos una relación directa casi perfecta de  $r=0.99$  del tiempo de evolución y la aparición de la retinopatía, aproximadamente 85 a 90% de las retinopatías son no proliferativas, los pacientes con DM tipo 1 tienden

---

a manifestar retinopatía en etapa más temprana y es más grave que en los individuos con DM tipo 2<sup>(47)</sup>.

Después de los 20 a 30 años de DM tipo1 aproximadamente 20% a 40% de los pacientes manifiestan falla renal irreversible. En una serie en Heidelberg, Alemania, notó que después de 20 años de diabetes, el nivel de creatinina fue mayor de 1.4mg/dl fue presente en el 59% de sujetos con DM tipo 1 y 63% en sujetos con DM tipo 2. El riesgo de proteinuria franca en pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2 es similar<sup>(48)</sup>. En pacientes con DM tipo 1, el incremento subsecuente en incidencia acumulativa con respecto a la duración de diabetes fué muy similar. Varios factores de riesgo se encontraron para tener un impacto en la aparición de proteinuria persistente en DM tipo 2, incluyendo los niveles de control glucémico. Expresado en incidencia acumulativa ó prevalencia, el riesgo de enfermedad renal en estadio terminal fue del 19% entre los pacientes con DM tipo 1 y 10% entre los pacientes con DM tipo2 después de 31 años de diabetes. Varios factores pueden ser responsables para el riesgo diferente de enfermedad renal terminal en DM tipo 2, teniendo así alto riesgo de muerte cardiovascular<sup>(29,30,48)</sup>. Un hallazgo notable es la aparición muy temprana de número significativo de pacientes con microalbuminuria (6.4% de pacientes con DM tipo1 para únicamente 1 a 3 años, la prevalencia de microalbuminuria se nivela después de 10años de diabetes (prevalencia de 25%) y vuelve ascender en la segunda década, alcanzando un nuevo plateau alrededor del 58% después de los 30 años de duración de diabetes.

---

Estas dos ondas de ocurrencia de microalbuminuria sugiere que hay una heterogeneidad en el mecanismo que conlleva al inicio de microalbuminuria<sup>(48-49)</sup>.

La mayor parte de la información acerca de la prevalencia de neuropatía diabética se refiere a la polineuropatía periférica (sensitivo-motora). La prevalencia varía dependiendo de los criterios diagnósticos, del tipo de diabetes, de la duración de ésta y tal vez del grado de control metabólico<sup>(51)</sup>. En poblaciones heterogéneas, la prevalencia de síntomas de neuropatía diabética suele ser mayor de 30%, y la prevalencia de signos varía entre 10 a 40%, ésto puede variar por ejemplo la disminución de los reflejos osteotendinosos aparece frecuentemente en individuos sanos, sobre todo si son mayores de 60 años de edad, la prevalencia de datos subjetivos y objetivos en un grupo de DMID fue del 10.9%, mientras que en uno de pacientes con DM tipo 2 fue de 45% . En ambos tipos de diabetes la prevalencia de neuropatía aumenta con la duración de la diabetes. El estudio más conocido es el de Pirat que encontró neuropatía en el 7% de los pacientes con un año o menos de evolución de la DM, aumentando hasta el 50% en sujetos con más de 25 años de duración de la diabetes<sup>(2,51)</sup>. En una investigación reciente de 90 pacientes con DM tipo2 en el 15% de los pacientes con menos de 5 años de evolución, la frecuencia fue creciente con mayor duración, hasta estar presente en todos los individuos con DM de evolución prolongada<sup>(38,51)</sup>.

De acuerdo a los datos antes mencionados decidimos hacer un estudio con revisión de la literatura de la prevalencia de complicaciones crónicas en pacientes

---

con diabetes mellitus tipo 2, en el que pudimos observar que no hay datos concluyentes con lo cual se decide hacer una revisión de expedientes de pacientes con el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 hospitalizados en el servicio de Endocrinología del Hospital General de México en un periodo comprendido de 1985 a 1995, ya que nuestro Hospital se puede considerar Hospital de concentración, en el cual obtuvimos resultados muy interesantes, se revisaron un total de 279 expedientes de pacientes que tenían a su ingreso el diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 con predominio en el sexo masculino ( 148 vs 131 ), de los 279 pacientes con el diagnostico de diabetes mellitus tipo 2 se encontró en 222 algún tipo de complicación crónica que fue el 79.5% de la muestra estudiada, en el sexo femenino predominó la aparición de complicaciones crónicas ( 113 femeninos vs 109 masculinos), encontramos en ambos sexos la Neuropatía periférica la de mayor frecuencia en el 87.83% siendo la más frecuente la sensitivo-motora en el 55.8% a diferencia a lo descrito en la literatura que es del 10 al 40% (51) de acuerdo a Pirat la Neuropatía la encontró una prevalencia en el 15% en menos de 5 años de evolución y 7% en un año ó menos de evolución (2) aunque si bien es cierto el estudio de Pirat realizado en 1977 no tenía los elementos como es el electromiografo para diagnosticar la neuropatía, en nuestro estudio en los expedientes nos basamos prácticamente en la clínica confirmándolo en ocasiones con estudio de electromiografía si contaban con él, es entonces pues una gran diferencia en la prevalencia de ésta complicación siendo la más frecuente en

---

nuestro medio, quizá se deba también a que se trata de pacientes tipo los cuales presentan el inicio de su enfermedad de forma más insidiosa y con menor cuidado de su control metabólico haciendo siendo así más susceptibles a presentar neuropatía acompañado en muchas ocasiones con insuficiencia vascular, además pudimos observar una mayor prevalencia en el segundo quinquenio ( 6 a 10 años de evolución) ocurriendo en el 98.18%. En el estudio realizado en Heidelberg, Alemania, se encontró en los pacientes con diabetes con una duración de más de 20 años la creatinina mayor de 1.4, estuvo presente en el 63% de los pacientes con DMNID ( tipo 2 ), y solo el 10% de los pacientes con DM tipo 2 llegan a enfermedad renal terminal después de 31 años de evolución, en el tipo 1 alcanza un plateau de 58% después de los 30 años de evolución <sup>(48,51)</sup>, en el presente estudio encontramos que la Nefropatía fue la segunda en frecuencia correspondiendo al 58.1% del total de la muestra estudiada, tomando en cuenta principalmente de los parámetros de diagnóstico la microproteinuria, en estadio incipiente se presenta en el 66.6% de los que presentaron nefropatía y en forma tardía ya con alteración en el filtrado glomerular y en los niveles de creatinina fue del 34.12%. De acuerdo a Mogensen en los pacientes insulino dependiente por un período de 10 a 20 años de evolución de la enfermedad existe alteración en la estructura renal con hiperfiltración con una proporción mayor de los pacientes del 30% al 50% la función renal empieza a deteriorarse primero evidenciado por proteinuria, el intervalo medio es entonces alrededor de los 10 años <sup>(24)</sup>, de

---

acuerdo a Aus Azaid en 1996 el índice de prevalencia de microalbuminuria en sujetos con DMNID va del 7.6 al 36% , sin embargo no es infrecuente encontrarla en éste grupo de diabéticos de reciente diagnóstico, siendo varios factores los que pueden influenciar en la proteinuria en los pacientes de edad avanzada como es la hipertensión arterial, el 30 al 40% de los que tienen DM tipo 1 desarrollan nefropatía diabética, comparado con el 6% de pacientes con DM tipo 2 <sup>(20,21)</sup>, nosotros encontramos un primer pico de prevalencia elevada en el segundo quinquenio correspondiendo entre los 11 a 15 años de evolución de la enfermedad que fue el 74%, posteriormente la curva de prevalencia disminuye para nuevamente presentar un platou después de los 25años de evolución del 85.7%, efecto similar al ya descrito por Mogensen para los pacientes con diabetes tipo 1 en donde se encontró un platou en la segunda década siendo del 58% <sup>(24,49)</sup>.

En cuanto a la Retinopatía se refiere, la encontramos en tercer lugar de incidencia acumulativa, en un 41.8%, a diferencia a lo descrito en la literatura en donde observamos que después de los 15 años de evolución el 100% presentan retinopatía diabética, en el estudio aquí presentado la retinopatía diabética la reportamos en el 72% de los pacientes que ya tenían una evolución de 11 a 15 años, y después de los 16 años de evolución obtuvimos una disminución en ésta prevalencia, la retinopatía proliferativa se presentó en en el 79.96% de éstos y en un 29% la Retinopatía NO Proliferativa.

Buscando una correlación con éstos resultados podemos decir que la baja prevalencia en Retinopatía pudo ser por falla en el diagnóstico puesto que los criterios de inclusión para determinar ésta complicación se fue de alguna manera más estricto pues todos los reportados con esta cronopatía tenían valoración oftalmológica, una baja de la incidencia acumulativa en la evolución de la enfermedad pudo deberse a las serias complicaciones que éste grupo de edad se presentan en especial, nosotros creemos que éste estudio debe ser correlacionado con determinación en la prevalencia en pacientes tipo 2 que acuden a nuestro servicio a consulta externa pues el tamaño de la muestra es mayor y esto nos daría la conducta a seguir, de acuerdo a nuestros resultados debemos buscar intencionadamente datos de neuropatía simétrica distal para así poder diagnosticarla y detener su progresión y así nuestros pacientes no lleguen a una enfermedad incapacitante puesto que agregándole a esto la insuficiencia vascular tenemos resultados en los cuales los pacientes se complican con gangrena llegando a la amputación de extremidades siendo así el mayor índice de mortalidad.

Es evidente que el control estricto en el manejo de la DM es crucial para que las complicaciones tardías aparezcan o no y en muchos estudios como el pionero de Goodkin, DCCT Y WESDR por mencionar algunos la relación entre el buen control metabólico y la aparición de complicaciones tardías tienen relación directa. En el grupo de pacientes incluidos en nuestro estudio con edad adulta

podemos deducir que la aparición de las complicaciones tardías no estuvo muy en relación al tiempo de evolución puesto que entre más tiempo de evolución menor el número de casos presentados e internados en el servicio, sin embargo podemos agregar que existen una lista de factores adicionales que participan en el desarrollo de microangiopatía diabética que incluyen trastornos hemodinámicos, parcialmente hipertensión arterial, destacando su tendencia a distribuirse en familias, junto con otras complicaciones como es la nefropatía y la sobredisposición de las manifestaciones de la hipertensión y de la diabetes en algunos órganos, como la retina. En la actualidad, se considera que las lesiones en la estructura renal manifestadas por microalbuminuria, preceden a la aparición de la hipertensión arterial y justifican la prescripción de tratamiento antihipertensivo en forma temprana; de hecho, la hipertensión sistólica incrementa la prevalencia y la gravedad de la retinopatía en pacientes con DM tipo 2. Davis en 1992 en una revisión, encontró que la prevalencia de retinopatía proliferativa es de 25% en DM tipo 1 y de 5% en pacientes con DM tipo 2, con el mismo tiempo de evolución, siendo la incidencia de ésta complicación semejante después de 10 años de evolución. Los doctores Moreno, Vargas y Frati en 1992 en México realizaron una investigación de 90 pacientes con el diagnóstico de DM tipo 2, la neuropatía se diagnosticó por la concordancia de síntomas típicos y del umbral de sensibilidad vibratoria anormal; en 15% de los pacientes con menos de 5 años de evolución, la frecuencia fué creciente con mayor duración, hasta estar presente en todos los



---

individuos con DM de evolución prolongada, en nuestro análisis encontramos que en pacientes con menos de 5 años de evolución de la DM tipo 2 presentaban hasta el el 60% en varones y hasta del 50% en femeninas, estadísticamente una se encontró una relación directa significativa entre el tiempo de evolución y la aparición de la complicación teniendo una  $r=$  de 0.75 en femeninas y de  $r=0.57$  en masculinos. En el caso de la nefropatía la escasa información sobre los cambios que se originan en la DM tipo 2 se basa en el hecho de que aparentemente es imposible establecer el inicio del proceso ya que con frecuencia en éstos pacientes hay hipertensión arterial previo o en el momento del diagnóstico<sup>1</sup>, por lo que las lesiones vasculares podrían tener origen mixto, en lo aquí presentado pacientes con DM tipo2 con menos de 5 años de evolución ya presentaban daño renal en 30% y 60% en masculinos y femeninos respectivamente, teniendo una relación directa de  $b=+$  , con línea de regresión lineal coeficiente de correlación de  $r=0.90$ .

EN CONCLUSION : Las complicaciones crónicas son muy frecuentes en los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente, no habiendo diferencia en la prevalencia de complicaciones crónicas en ambos sexos, existiendo una correlación directa entre el tiempo de evolución y la presentación de cronopatías, siendo la Neuropatía la complicación más frecuente no existiendo correlación entre el índice de masa corporal y la presencia de cronopatías.

---

## Capítulo 13

### XII.- BIBLIOGRAFIA:

1. Rull, Zorrilla, Jadzinsky Santiago. Complicaciones de la Diabetes en los 90's. DIABETES MELLITUS COMPLICACIONES CRONICAS. 1a Edición . Interamericana: 31-44,1992
2. C.Raúl Ariza Andraca, Alberto C. Frati Munari. Microangiopatía Diabética (Joel Rodríguez Saldaña). TEMAS DE MEDICINA INTERNA. DIABETES MELLITUS. ASOCIACION DE MEDICINA INTERNA DE MEXICO 1(4) : 747-769,1994
3. Roger H.Unger and Daniel W. Foster. Diabetes Mellitus. WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY 8th Edition: 1255-1334,1995
4. Palumbo PJ, Elveback LR et al. Diabetes Mellitus-incidence, prevalence, survivorship and causes of death in Rochester, Minnesota, 1945-1970. DIABETES; 25:566,1976
5. Pyörälä K, Laakso M. Macrovascular disease in diabetes mellitus. DIABETES IN EPIDEMIOLOGICAL PERSPECTIVE. LONDON, CHURCHILL-LIVINGSTONE : 183,1983
6. Reunanen A. Mortality in type 2 Diabetes. ANNALS CLINICAL RESEARCH; 15 (SUPPL 37) : 126,1983
7. Ochi Jr, Melton LJ, Palumbo PJ, Chu CP. A Population-based study of diabetes mortality in Edinburgh. DIABETES METABOLISM 5: 149,1985

- 
8. Sasaki A, Uehara M, Hasagawa. A long-term Follow-up study of Japanese diabetic patients : mortality and causes of death. DIABETOLOGIA 25 : 309,1983
  9. - Andrezej S. Krolewski, et al: Epidemiology of late Diabetic Complications, Endocrinology and Metabolism Clin. of North America. Vol 25; (2): 217-242, junio 1996
  10. Jay S. Skyler: Diabetic Complications: The Importance of Glucose Control . ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM CLINICS OF NORTH AMERICA , 25(2):243-254,1996
  11. Kellin R: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular diseases in diabetes. diabetes Care 18: 258-268, 1995
  12. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. DIABETES RES CLIN PRACT 28:103-117,1995
  13. Bagstad Ej, Kofoed-Ebawoldsen A, Dahl- Jorgensen K et al: Glomerular Charge Selectivity and influence of improved blood glucose control. diabetologia 35: 116-1169, 1992.
  14. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, et al: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. N ENGL J MED 318:140-145,1988.

- 
15. The 1993 USDRS Annual Data Report. III. Incidencia and causes of treatm. ESRD Ab Kidney Dis 22 ( suppl2): 30-38, 1993.
  16. Warran JH; Rich Se SR. Krolewski for Epidemiology and genetic of diabetes mellitus In Kahn CR, Weir GC (eds): Joselin's Diabetes Mellitus . Philadelphia, Bon and Febinger 1994, p.p 201 -215
  17. Martin Ec, Warran JH Krolewski As, et al: Role of Glucose and insuline resistance in development of type 2 diabetes mellitus: Results of 25 yers follow-up study . Lancet. 340: 925-929, 1992
  18. Abraira C. Emmanuele N, Colwell J, et al: Glycemic and complications in type II diabetes. Diabetes Care 15: 1560-1571, 1992.
  19. Abraira C. Colwell JA, Nuttall FQ, et al : Veterana Affairs Cooperative Study on Clycemic control and complications in type II- Diabetes Study VA CDSM): Results of the feasibility trial. Diabetes Care 18: 1113-1123, 1995.
  20. Cull C, Maley S. Frighi V, et al: : UK perspective Diabetes Study (UKPDS) X: Urinary Albumin Excretion over 3 year in diet-treated Type 2, (non insuline-dependet ) diabetic patients, and association with hipertension , hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia. Diabetologia 36: 1021-1029, 1993
  21. UK Prospective Diabetes Study VIII. Study Desing, programs and performance, Diabetology 34: 877-890, 1991.

- 
22. United Kingdom Propective Diabetes Study Group : United Kingdom Propective Diabetes Study (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insuline metformin in in patients with newly diagnosed non-insuline -depedent diabetes follow for then years. BW 310: 83-88, 1995.
23. Jorge Escobedo de la Peña. Frecuencia de la diabetes mellitus : Mortalidad y morbilidad. TEMAS DE MEDICINA INTERNA-DIABETES MELLITUS. ASOCIACION DE MEDICINA INTERNA DE MEXICO. 1(4): 643-653,1993
24. C.E.Mogensen, C.K.Christensen and E.Vittinghus. The Stages in Diabetic Renal Disease. DIABETES 32(SUPPL2) :64-78,1993
25. Knut Borch-Johnsen, Kirsten Norgaard, Eva Hommel, et al. Is diabetic nephropathy an inherited Complication?. KIDNEY INTERNATIONAL41: 719-722,1992
26. Aus A.Alzaid, FRCPI. Microalbuminuria in Patients With NIDDM: An Overview..DIABETES CARE (1):79-89,1996
27. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, et al: Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus: Population-based study in Rochester, Minnesota. DIABETES 37:405-412,1988
28. Klein R, Klein BEK, Moss SC: Incidence of gross proteinuria in older-onset diabetes: A population-based perspective. DIABETES 42: 381-389,1993
29. T.Sano,N.Hotta,T.Kawamura,et al . Effects of Long-Term Enalapril Treatment on Persistent Microalbuminuria in Normotensive Type 2 Diabetic Patients: Results of

- 
- a 4-year, Prospective, Randomized Study. *DIABETIC MEDICINE* 13: 120-124,1996
- 30.Charles M.Clark,Jr, and D.Anthony Lee. Prevention and Treatment of the Complications of Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine* 332 (18): 1210-1216,1995
- 31.Klein R,Klein BEK,Moss SE:Prevalence of microalbuminuria in older-onset diabetes.*DIABETES CARE* 16:1325-1330,1993
- 32.Richard C.Eastman,Jonathan C Javitt,William H. Herman et al. Model of Complications of NIDDM,*DIABETES CARE*,20(5):725733,1997
- 33.Brechner RJ,Cowie CC,Howie LJ,Herman WH,Will JC,Harris MI: Ophthalmic examination among adults with diagnosed diabetes mellitus.*JAMA* 270:1714-1718,1993
- 34.William W.Fore.NonInsulin-Dependent Diabetes Mellitus.The Prevention of Complications. *MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA* 79(2) :287-297,1995
- 35.LoGerfo FW,Coffman JD:Current concep.Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes.Implications for foot care.*N ENGL J MED* 311:1615,1984
- 36.Joseph R.Williamson, Katherine Chang, Mytro Frangos, Khalid S,et al. Hyperglycemic Pseudohypoxia and Diabetic Complications.*DIABETES* 42:801-813,1993.
- 37.George L.King and Michael Brownlee. The cellular and Molecular Mechanisms of Diabetic Complications. *ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM CLINICS OF*

---

NORTH AMERICA 25(2):255-270,1996.

38. Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in Controlled Clinical Trials: Consensus Report of the peripheral Nerve Society. ANNALS OF NEUROLOGY 38(3):478-481,1995
39. Ronald L. Engerman. Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. DIABETES 38:1203-1206,1989
40. Donald J.D'Amico. Diseases Of The Retina. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 331(2): 95-106,1994
41. Lawrence I. Rand, Andrzej S. Krolewski, Lloyd M. Aiello, et al. Multiple Factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 313(23):1433- 1438, 1985
42. Donald S. Fong, James H. Warram, Lloyd M. Aiello, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Proliferative Diabetic Retinopathy. AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY 120: 317-321,1995
43. Robert Turner, FRCP; Carole Cull and Rury Holman, FRCP, for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17 : A 9-year Update of a Randomized, Controlled Trial on the effect of improved metabolic control on complications in Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus. ANNALS OF INTERNAL MEDICINE 124 (1 PART2):136-145,1996

- 
44. Fine LG. Preventing the progression of human renal disease. Have rational therapeutic principles emerged. *Kidney Int* 33:116-128, 1988
45. Pirat J: Diabetes Mellitus and Its Degenerative complications: A Prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab.* 3: 97-107, 173-182, 245-256, 1977.
46. Skyler JS: Relation of metabolic control of diabetes Mellitus to chronic complications. In Rifkin, Porte D: *Diabetes Mellitus: Theory and practice*, ed 4 New York, Elsevier Science Publishing; 856-868, 1990.
47. Lloyd Paul Aiello, Jerry Cavallerano and Sven-Erik Bursell. Diabetic eye disease. *Endocrinol and metab clin of North American*, 25(2): 271-291, 1996.
48. Grenfell A., Watkins TJ: *Clinical Diabetic Nephropathy: Natural History and Complications*; *Clin Endocrinol Metab* 15: 783-805, 1986.
49. Nelson RG, Pettitt DJ, Baird HR, et al: Pre-Diabetic Blood Pressure Predicts Urinary Albumin Excretion after the onset of type II (non-insulin-dependent) Diabetes Mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 36:998-1001, 1993.
50. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al: Is Blood Pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic Retinopathy? *Arch Intern Med* 149: 24-27-24-32, 1989.
51. Brounlee M. Advanced Products of non-enzymatic Glucosylation and the Pathogenesis of diabetic Complications, In: Ellberg and Rifkin's : *Diabetes Mellitus*: 4th ed. New York, Elsevier: 279; 1990