



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACION**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD ACADEMICA**

Unidad de Medicina Familiar No 64, Santa Catarina, Nuevo León

***INDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2
TRATADOS CON LA COMBINACIÓN METFORMINA/GLIBENCLAMIDA.
Estudio de casos y controles.***

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

RICARDO VALADEZ CASTILLO

Monterrey, Nuevo León

Junio de 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**INDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2
TRATADOS CON LA COMBINACIÓN METFORMINA/GLIBENCLAMIDA.
Estudio de casos y controles.**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

RICARDO VALADEZ CASTILLO

A U T O R I Z A C I O N E S :

DRA. AZUCENA MARIBEL RODRIGUEZ GONZALEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA FAMILIAR PARA MÉDICOS GENERALES EN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 64
MONTERREY, NUEVO LEÓN

Dr(A).MARICRUZ LUCIO ONTIVEROS
ASESOR METODOLÓGIA DE TESIS
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 27

DRA. GLORIA NAVARRETE FLORIANO
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MÉDICA
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 64

**INDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 TRATADOS
CON LA COMBINACIÓN METFORMINA/GLIBENCLAMIDA. Estudio de casos y
controles.**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

RICARDO VALADEZ CASTILLO

A U T O R I Z A C I O N E S

DR. FRANCISCO GÓMEZ CLAVELINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. FELIPE DE JESÚS GARCÍA PEDROZA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Junio de 2010

**INDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2 TRATADOS CON LA COMBINACIÓN
METFORMINA/GLIBENCLAMIDA.**

Estudio de casos y controles.

INDICE GENERAL

1. Nombre del protocolo.....	4
2. Antecedentes Bibliográficos.....	7
3. Planteamiento del problema.....	11
4. Justificación.....	12
5. Objetivos de la Investigación.....	13
6. Hipótesis de la investigación.....	14
7. Metodología de la investigación.....	15
7.1 Clasificación del diseño del estudio.....	17
7.2 Población de estudio.....	17
7.3 Criterios de selección.....	18
7.4 Muestra y Técnica Muestral.....	19
7.4.2 Cálculo del tamaño muestral.....	19
7.5 Variables del estudio.....	21
7.6 Plan de análisis.....	22
7.7 Instrumentos de recolección.....	22
8. Aspectos éticos.....	24
9. Productos esperados.....	24
10. Administración del trabajo de Investigación/ Cronograma de actividades.....	25
10. Diagrama de flujo.....	26
11. Personal participante en la investigación.....	27
12. Recursos físicos y materiales disponibles.....	28
13. Resultados.....	29
14. Discusión.....	34
15. Conclusiones.....	36

16.Referencias bibliográficas.....	37
------------------------------------	----

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad altamente prevalente en México y en el mundo (aproximadamente 9% de la población).¹ Desde hace tiempo se conoce que la DM2 está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.² Se piensa que la glicación de proteínas vasculares secundaria a la exposición crónica a la glucosa es el mecanismo responsable de la aparición de la mayoría de las complicaciones micro vasculares de la DM2.³ Sin embargo, las pruebas clínicas no han demostrado que la sola normalización de los niveles de glucosa reduzcan el riesgo de complicaciones macro vasculares (enfermedad cardiovascular y cerebro vascular).⁴ En el estudio UKPDS, la reducción de la glicemia mediante la utilización de metformina redujo el riesgo de cardiopatía isquémica y en general, de todas las causas de Mortalidad Asociada a Diabetes (MAD).⁵ Sin embargo, cuando se empleó en combinación con sulfonilureas, los pacientes mostraron un incremento en el riesgo de muerte relacionada con la diabetes.⁶ Por si solas, las sulfonilureas no han mostrado que incrementen el riesgo cardiovascular o la MAD,⁷ pero existe por lo menos un estudio que si observó dicha relación (UGDP).⁸ Un meta-análisis reciente mostró que la combinación de sulfonilureas y metformina incrementa el riesgo de hospitalización cardiovascular y de MAD pero sin aumentar la mortalidad cardiovascular.⁹ Otros estudios han reportado un aumento de la mortalidad¹⁰ y otros no han encontrado ninguna relación con la combinación de metformina y glibenclamida (combinación M/G).¹¹ En términos generales, la literatura muestra datos contradictorios y ha sido difícil demostrar una reducción del riesgo cardiovascular mediante el empleo de combinaciones de hipoglicemiantes orales (HGO).

El tratamiento de la DM2 con regímenes que contienen metformina sola o en combinación con otros agentes hipoglicemicos esta asociada con reducción de todas las causas de MAD comparado con regímenes sin metformina.¹² Datos del UKPDS y análisis retrospectivos de grandes bases de datos concluyen que la metformina reduce la incidencia de infarto al miocardio e incrementa la sobrevida en pacientes diabéticos independientemente de su efecto hipoglicemiante.^{13,14} Sin embargo, la metformina en particular y en menor grado la glibenclamida ha sido vinculado con elevados niveles de homocisteína en la sangre y bajos niveles séricos de ácido fólico y vitamina B12.^{15,16} Se piensa que la metformina ocasiona hiperhomocisteinemia al interferir con el metabolismo del folato y con la absorción de la vitamina B12.^{17,18,19} Estas vitaminas son necesarias en la conversión de la homocisteína a metionina o cisteína.²⁰ La homocisteína es un aminoácido tóxico generado a partir de la metionina durante el catabolismo de las proteínas. La hiperhomocisteinemia está actualmente reconocida como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, aparentemente, al favorecer la aparición y desarrollo de la aterosclerosis.^{21,22,23} La hiperhomocisteinemia se presenta también cuando existe deficiencia de folato, vitamina B6 y B12, es común observarla en ancianos y en poblaciones con baja ingesta del ácido fólico y vitamina B12. Se sabe que la homocisteína degrada los tres componentes principales de las arterias, la elastina, la colágena, la fibrilina y los proteoglicanos mediante ruptura permanentemente de los puentes disulfuro de la cisteína y lisina, afectando de este modo su estructura y función.²⁴ Además, la hiperhomocisteinemia se ha asociado con algunas de las complicaciones mayores de la DM2, principalmente nefropatía,²⁵ retinopatía²⁶ y Enfermedad Arterial Periférica (EAP).^{27,28} Con respecto a las sulfonilureas, se conoce que estas

bloquean los canales de calcio dependientes de ATP, aumentan la resistencia vascular periférica y reducen el flujo sanguíneo periférico en individuos no diabéticos.²⁹

La EAP es frecuente en los pacientes diabéticos (16-25% de los pacientes) , ^{30,31,32} se le considera una manifestación de aterosclerosis generalizada y está asociada con una reducción de la esperanza de vida y a una mayor mortalidad cardiovascular y cerebrovascular.³³ En nuestro medio no existen reportes, hasta donde sabemos, en los cuales se demuestre un aumento de la frecuencia de EAP en diabéticos tratados con HGO combinados o en monoterapia. Sin embargo, un estudio reciente mostró que los pacientes diabéticos tratados con altas dosis de metformina (arriba de 1500 mg diarios) mejoraban sus parámetros metabólicos y su elasticidad arterial mediante la suplementación de vitamina B12 y folato.³⁴

El Índice Índice Tobillo-Brazo (ITB) también llamado Índice Doppler o índice de Yao, es un método relativamente sencillo y económico para evaluar la EAP. El ITB ha demostrado tener buena sensibilidad y especificidad comparado con la ecografía Doppler o la pletismografía.^{35,36} Los valores bajos del ITB, reflejan no solo insuficiencia arterial de miembros inferiores, sino también insuficiencia arterial en otros territorios vasculares como el cardíaco o el carotídeo, ya que la EAP es una manifestación de aterosclerosis generalizada ³⁷. Por eso el ITB es considerado un buen predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con o sin diabetes, ^{38,39,40} así como de amputación de miembros inferiores en individuos asintomáticos.^{41,42} ITB con valores de 0.91 a 1.4 se consideran normales, valores de 0.41 a 0.90 se consideran con EAP leve-moderada, valores menores de 0.40 se consideran EAP severa. En un estudio, la mortalidad cardiovascular a 10 años

en personas con ITB bajos (<0.9) fué de 18.7% en hombres y del 12.6% en mujeres, mientras que aquellos con ITB normales (1.11-1.4) tuvieron una mortalidad del 4.4% en hombres y 4.1 en mujeres ⁴³. Valores del ITB por encima de 1.4 reflejan rigidez de la pared arterial, también llamada esclerosis media de Monckeberg, esta situación se ha reportado más frecuentemente en los pacientes diabéticos, principalmente aquellos con nefropatía avanzada⁴⁴ y es debida a calcinosis de la túnica arterial media sin que ocurra oclusión del lumen arterial⁴⁵. Esta situación impide la determinación del ITB; sin embargo, al igual que en los valores bajos, está asociada a elevada mortalidad cardiovascular, por lo que actualmente es considerada una forma de EAP ⁴⁶.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM2 es altamente prevalente en nuestro país y esta asociada con una elevada morbimortalidad cardiovascular, así como a complicaciones micro y macrovasculares que impactan la calidad de vida de los pacientes y sus familias y elevan enormemente los costos de atención para los sistemas de salud pública. Si bien, en términos generales, los Hipoglicemiantes Orales (HGO) han demostrado que reducen la morbimortalidad cardiovascular y la incidencia de complicaciones vasculares, las distintas combinaciones terapéuticas de HGO presentan diferencias en la magnitud en que afectan dicha mortalidad. Específicamente, existe evidencia de que la combinación metformina-glibenclamida incrementa la mortalidad coronaria a través de la elevación de los niveles de homocisteína plasmática, la cual es un factor aterogénico bien reconocido. El ITB es un método no invasivo, sencillo, relativamente rápido y económico que permite diagnosticar, con buena sensibilidad y especificidad, EAP en pacientes con DM2 a nivel del consultorio de medicina familiar. Los valores bajos del ITB reflejan no solo insuficiencia arterial periférica, tienen además importancia en el pronóstico cardiovascular, ya que la EAP es una manifestación de aterosclerosis sistémica, la cuál es un factor crucial para la aparición de enfermedad coronaria y cerebrovascular. Por todo lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Los pacientes con DM2 tratados con la combinación metformina/glibenclamida tienen valores del ITB mas bajos que aquellos que utilizan monoterapia u otra combinación antihiperlglicémica?

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad altamente prevalente en México y en el mundo (aproximadamente 9% de la población).¹ Desde hace tiempo se conoce que la DM2 está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.² Se piensa que la glicación de proteínas vasculares secundaria a la exposición crónica a la glucosa es el mecanismo responsable de la aparición de la mayoría de las complicaciones micro vasculares de la DM2.³ Sin embargo, las pruebas clínicas no han demostrado que la sola normalización de los niveles de glucosa reduzcan el riesgo de complicaciones macro vasculares (enfermedad cardiovascular y cerebro vascular).⁴ En el estudio UKPDS, la reducción de la glicemia mediante la utilización de metformina redujo el riesgo de cardiopatía isquémica y en general, de todas las causas de Mortalidad Asociada a Diabetes (MAD).⁵ Sin embargo, cuando se empleó en combinación con sulfonilureas, los pacientes mostraron un incremento en el riesgo de muerte relacionada con la diabetes.⁶ Por si solas, las sulfonilureas no han mostrado que incrementen el riesgo cardiovascular o la MAD,⁷ pero existe por lo menos un estudio que si observó dicha relación (UGDP).⁸ Un meta-análisis reciente mostró que la combinación de sulfonilureas y metformina incrementa el riesgo de hospitalización cardiovascular y de MAD pero sin aumentar la mortalidad cardiovascular.⁹ Otros estudios han reportado un aumento de la mortalidad¹⁰ y otros no han encontrado ninguna relación con la combinación de metformina y glibenclamida (combinación M/G).¹¹ En términos generales, la literatura muestra datos contradictorios y ha sido difícil demostrar una reducción del riesgo cardiovascular mediante el empleo de combinaciones de hipoglicemiantes orales (HGO).

El tratamiento de la DM2 con regímenes que contienen metformina sola o en combinación con otros agentes hipoglicemicos esta asociada con reducción de todas las causas de MAD comparado con regímenes sin metformina.¹² Datos del UKPDS y análisis retrospectivos de grandes bases de datos concluyen que la metformina reduce la incidencia de infarto al miocardio e incrementa la sobrevida en pacientes diabéticos independientemente de su efecto hipoglicemiante.^{13,14} Sin embargo, la metformina en particular y en menor grado la glibenclamida ha sido vinculado con elevados niveles de homocisteína en la sangre y bajos niveles séricos de ácido fólico y vitamina B12.^{15,16} Se piensa que la metformina ocasiona hiperhomocisteinemia al interferir con el metabolismo del folato y con la absorción de la vitamina B12.^{17,18,19} Estas vitaminas son necesarias en la conversión de la homocisteína a metionina o cisteína.²⁰ La homocisteína es un aminoácido tóxico generado a partir de la metionina durante el catabolismo de las proteínas. La hiperhomocisteinemia está actualmente reconocida como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, aparentemente, al favorecer la aparición y desarrollo de la aterosclerosis.^{21,22,23} La hiperhomocisteinemia se presenta también cuando existe deficiencia de folato, vitamina B6 y B12, es común observarla en ancianos y en poblaciones con baja ingesta del ácido fólico y vitamina B12. Se sabe que la homocisteína degrada los tres componentes principales de las arterias, la elastina, la colágena, la fibrilina y los proteoglicanos mediante ruptura permanentemente de los puentes disulfuro de la cisteína y lisina, afectando de este modo su estructura y función.²⁴ Además, la hiperhomocisteinemia se ha asociado con algunas de las complicaciones mayores de la DM2, principalmente nefropatía,²⁵ retinopatía²⁶ y Enfermedad Arterial Periférica (EAP).^{27,28} Con respecto a las sulfonilureas, se conoce que estas

bloquean los canales de calcio dependientes de ATP, aumentan la resistencia vascular periférica y reducen el flujo sanguíneo periférico en individuos no diabéticos.²⁹

La EAP es frecuente en los pacientes diabéticos (16-25% de los pacientes) , ^{30,31,32} se le considera una manifestación de aterosclerosis generalizada y está asociada con una reducción de la esperanza de vida y a una mayor mortalidad cardiovascular y cerebrovascular.³³ En nuestro medio no existen reportes, hasta donde sabemos, en los cuales se demuestre un aumento de la frecuencia de EAP en diabéticos tratados con HGO combinados o en monoterapia. Sin embargo, un estudio reciente mostró que los pacientes diabéticos tratados con altas dosis de metformina (arriba de 1500 mg diarios) mejoraban sus parámetros metabólicos y su elasticidad arterial mediante la suplementación de vitamina B12 y folato.³⁴

El Índice Índice Tobillo-Brazo (ITB) también llamado Índice Doppler o índice de Yao, es un método relativamente sencillo y económico para evaluar la EAP. El ITB ha demostrado tener buena sensibilidad y especificidad comparado con la ecografía Doppler o la pletismografía.^{35,36} Los valores bajos del ITB, reflejan no solo insuficiencia arterial de miembros inferiores, sino también insuficiencia arterial en otros territorios vasculares como el cardíaco o el carotídeo, ya que la EAP es una manifestación de aterosclerosis generalizada ³⁷. Por eso el ITB es considerado un buen predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con o sin diabetes, ^{38,39,40} así como de amputación de miembros inferiores en individuos asintomáticos.^{41,42} ITB con valores de 0.91 a 1.4 se consideran normales, valores de 0.41 a 0.90 se consideran con EAP leve-moderada, valores menores de 0.40 se consideran EAP severa. En un estudio, la mortalidad cardiovascular a 10 años

en personas con ITB bajos (<0.9) fué de 18.7% en hombres y del 12.6% en mujeres, mientras que aquellos con ITB normales (1.11-1.4) tuvieron una mortalidad del 4.4% en hombres y 4.1 en mujeres ⁴³. Valores del ITB por encima de 1.4 reflejan rigidez de la pared arterial, también llamada esclerosis media de Monckeberg, esta situación se ha reportado más frecuentemente en los pacientes diabéticos, principalmente aquellos con nefropatía avanzada⁴⁴ y es debida a calcinosis de la túnica arterial media sin que ocurra oclusión del lumen arterial⁴⁵. Esta situación impide la determinación del ITB; sin embargo, al igual que en los valores bajos, está asociada a elevada mortalidad cardiovascular, por lo que actualmente es considerada una forma de EAP ⁴⁶.

4. JUSTIFICACIÓN.

La diabetes es una enfermedad de distribución mundial que está incrementando su incidencia en todos los países, de manera particular en el nuestro. Si bien se ha demostrado que el tratamiento farmacológico reduce la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares, existe sospecha de que la combinación M-G podría incrementar el riesgo cardiovascular en pacientes susceptibles, particularmente aquellos con hiperhomocisteinemia. Dicho riesgo, podría ser mayor en poblaciones deficientes en vitamina B12 y folato. El ITB es un buen indicador de riesgo para enfermedad cerebrovascular y cardiovascular y se puede realizar fácilmente y a bajo costo en las unidades de medicina familiar.

Por lo tanto, este estudio debe realizarse por los siguientes motivos:

1. Por la obligación que tenemos los médicos de proporcionar a nuestros pacientes con DM2, los tratamientos más seguros y confiables que mejoren su esperanza y calidad de vida.
2. Para conocer la frecuencia de EAP en los pacientes con DM2 de nuestra población mediante el uso del ITB.
3. Para conocer el efecto de la terapia antihiper glucémica sobre el ITB.
4. Para identificar si la combinación M/G eleva el riesgo cardiovascular estimado mediante el ITB.
5. Para identificar si la combinación M-G eleva el riesgo de sufrir amputación estimado mediante el ITB.

El presente estudio tiene accesibilidad, así como también es factible de realizarse, ya que se cuenta con los recursos necesarios para llevarlo a cabo.

5. OBJETIVOS GENERALES

Medir el ITB en pacientes con DM2 tratados o no con la combinación metformina/glibenclamida.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- a) Determinar la frecuencia de pacientes tratados con la combinación M/G en diabéticos tipo 2 con cifras de ITB inferiores a 0.89.
- b) Determinar la frecuencia de pacientes tratados con regímenes farmacológicos diferentes de la combinación M/G en diabéticos con valores del ITB inferiores a 0.89.

6. HIPÓTESIS TEORICA

Los pacientes con DM2 con valores de ITB menores de 0.99 son tratados mas frecuentemente con la combinación Metformina/glibenclamida que aquellos con valores de ITB mayores de 0.9.

HIPÓTESIS NULA

Los pacientes con DM2 con cifras de ITB mayores de 0.9 son tratados con la combinación M/G con la misma frecuencia que aquellos con cifras de ITB menores de 0.89.

HIPÓTESIS ALTERNA

Los pacientes con DM2 con valores de ITB menores de 0.89 son tratados con la combinación M/G con menor frecuencia que aquellos con valores de ITB mayores de 0.9.

7. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Este es un estudio observacional y analítico del tipo casos y controles. Tanto los casos como los controles se obtuvieron de la población de pacientes con DM2 que acudían para control glicémico al consultorio número 2 turno vespertino de la Unidad de Medicina Familiar #45, completando el tamaño muestral calculado en el apartado 7.4.2. Una vez firmada la hoja de consentimiento informado, a todos los pacientes se les midió peso y talla en una báscula con estadímetro de uso rutinario en el consultorio. Luego se evaluó en ellos el ITB con la técnica descrita en el apartado 7.7. Se consideraron como casos aquellos pacientes con valores de ITB menores de 0.89 y como controles aquellos con cifras mayores de 0.9 y menores de 1.39. Asimismo, se les aplicó un cuestionario clínico con el fin de conocer las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, fecha de diagnóstico de la diabetes, comorbilidades y complicaciones, síntomas de insuficiencia arterial de miembros inferiores (dolor de pantorrillas asociada con la marcha), uso de fármacos que puedan afectar los valores de ITB (pentoxifilina, ácido acetilsalicílico y complejo B, en adelante PAB), tratamiento actual, dosis y duración del tratamiento actual. La evaluación del ITB y la aplicación del cuestionario clínico se aplicaron en ese orden para evitar en lo posible el efecto Hawthorne. Los datos obtenidos se registraron en una hoja de recolección de datos diseñada previamente. Los pacientes que presentaron rigidez arterial de las vasos tibiales y pedios que impedía la medición del ITB fueron reportados como esclerosis de Monckeberg. Se revisó el expediente electrónico de cada paciente para determinar el consumo previo de medicamentos que puedan afectar el ITB (PAB), se consideraron como relevantes los tiempos de

consumo mayores de 4 semanas en los 2 meses inmediatamente previos a la evaluación del ITB.

Una vez completado el tamaño muestral requerido, el total de pacientes se dividió en dos grupos: el grupo de casos con valores de ITB menores de 0.89 y el grupo de controles con valores de ITB mayores de 0.9. Los pacientes con valores de ITB mayores de 1.4 fueron descartados. Se calculó la frecuencia de exposición entre los casos (f_1) mediante la fórmula siguiente: $f_1 = a/(a+c)/c/(a+c) = a/c$. La frecuencia de exposición entre los controles (f_2) se calculó mediante la siguiente fórmula: $f_2 = b/(b+d)/d/(b+d) = b/d$. El Odds Ratio (OR) se calculó mediante el cociente de f_1 y f_2 : $OR = f_1/f_2$.

7.1 CLASIFICACION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

7.1.1 Según la manipulación del factor de estudio: **Observacional**

Según el número de mediciones: **Transversal Comparativo (casos y controles)**.

Según la relación cronológica entre el inicio del estudio y la observación de las variables de interés: **Prospectivo**

7.2 POBLACION DEL ESTUDIO

Personas mayores de 25 y menores de 65 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, que acuden regularmente a sus citas en la Unidad de Medicina Familiar No. 45 de Hidalgo Nuevo León. Esta es una clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social que atiende pacientes del medio rural y semiurbano pertenecientes al nivel socioeconómico bajo y medio bajo.

11. RESULTADOS

Se analizaron los datos de 112 pacientes con DM2. Las características demográficas y clínicas se muestran en la Tabla No. 1. El grupo de casos incluyó 31 individuos y el control a 81. La edad promedio fué de 54.8 años para los casos y 49.2 para los controles. 71% de los casos eran mujeres y 74% de los controles. El promedio del IMC fué de 30.88 y de 31.54 en los casos y controles respectivamente. El 51.6% de los casos presentaba hipertensión arterial y un 32% dislipidemia, contra el 41 y 53% de los controles. El 32% de los casos y el 31% de los controles recibía por lo menos uno de los medicamentos PAB. La duración promedio de la diabetes fué de 10.2 años en los casos y de 8.96 años en los controles. La última glicemia reportada fue de 164 en los casos contra 174 en los controles. 70.9% de los casos y 71.6% de los controles presentaban descontrol glicémico. Con excepción de la edad, la comparación estadística de estas variables no arrojó diferencias significativas entre los grupos estudiados, por lo que se considera que dichas variables no funcionan como factores de confusión. El análisis de la variable edad mediante la t de Student resultó en un valor $p=0.0012$, el cual es estadísticamente significativo. Las OR y los IC también fueron significativas (OR=3.375, IC=1.113-10.123) por lo cual se realizó un análisis estratificado dividiéndose arbitrariamente tanto los casos como los controles en dos estratos: el de mayores de 45 años y el de menores de 45. El reporte estadístico de este análisis se muestra en la Tabla No. 2.

Tabla No 1. Comparación de las variables demográficas y clínicas entre casos y controles mediante t de Student, χ^2 , odds ratio e intervalos de confianza de acuerdo al tipo de variable.

Variable	Casos (n=31)	Controles (n=81)	Total (N=112) (t,χ^2,OR,IC)
Edad	55.6 (36-65 años) DE=8.81	49.1 (31-65 años) DE=9.09	ES ($p=0.0012$) OR=0.2963 IC=0.09409-0.09331
<45 años	4(13%)	27(33%)	($p=0.054$)
>45 años	27(87%)	54(67%)	ES OR=3.375 ES IC=1.113-10.123
Sexo Femenino Masculino	22 (71%) 9 (29%)	60(74%) 21(26%)	NS ($p=0.244$) OR=0.8556 IC=0.3406-2.149
IMC	30.88 (23.28-42.21) DE=5.46	31.54 (23.66-58.47) DE=5.81	NS ($p=0.584$)
Obesos(IMC>30)	15(48.4%)	30(37%)	OR=1.594
No Obesos	16 (51.6%)	51(63%)	IC=0.6906-3.678
Hipertensión Arterial	16 (51.6%)	33 (41%)	NS ($p=0.367$) OR=1.552 IC=0.6751-3.566
Dislipidemia	10 (32%)	43 (53%)	NS ($p=0.164$) OR=0.8034 IC=0.3073-2.1
Tratamiento PAB	10 (32%)	25 (31%)	NS ($p=1.00$) OR=2.036 IC=0.7662-5.412
Pentoxifilina	3 (9.6%)	8 (7%)	
ASA	6 (19.3%)	10 (9%)	NS ($p=.715$)
Vitamina B	2 (6.4%)	12 (10%)	
Duración de la DM2	10.03 (2-25 años) DE=6.52	8.96 (1-22 años) DE=7.05	NS ($p=0.467$)
Glucosa promedio % descontrol	164.1 (83-300) DE=62.87 22 (70.9%)	174 (89-308) DE=58.01 58 (71.6%)	NS ($p=0.440$) NS ($p=1.000$) OR=0.9693 IC=0.3888-2.417

DE=Desviación Estándar ES=Estadísticamente significativo NS=No significativo

En la Tabla No. 2, se observa el número de pacientes tratados con la combinación M/G en los casos y en los controles. En el grupo de casos 15 pacientes (48.4%) eran tratados con la combinación M/G y 16 (51.6%) con otro esquema antihiperlipémico. En el grupo control 39 (48%) fueron tratados con la combinación M/G y 42 (52%) con otro esquema distinto. Se calcularon el Odds Ratio y el intervalo de confianza (IC) mediante el método de Woolf, con una confiabilidad del 95%, resultando una OR cruda de 1.01 ($OR_c=1.01$), y un IC de 0.441-2.311 (95%), lo cual no es estadísticamente significativo. Debido a que la variable edad presentó significancia estadística, se dividieron los casos y controles según si presentaban una edad mayor o menor de 45 años. Del grupo de casos, 4 pacientes tenían menos de 45 años y 27 más de 45, de los cuales 2 y 13 respectivamente, eran tratados con la combinación M/G. En el grupo control, 13 de 27 pacientes del grupo de menores de 45 y 26 de 54 pacientes del grupo de mayores de 45 eran tratados con la combinación M/G. Las OR calculadas fueron de 1.077 (0.1319-8.796) para el grupo de menores de 45 y de 1.00 (IC=0.3967-2.521) para el grupo de mayores de 45. Estos valores son no significativos y casi iguales a la OR_c . Finalmente, se calculó el OR de Mantel-Haenszel dando como resultado un valor de 2.1 ($OR_{MH}=2.1$). La comparación de la OR_{MH} y la OR_c resultó en 1.08. Este resultado refleja que el OR_{MH} y la OR_c difieren en una proporción inferior al 20%, lo cual no es significativo. Además las OR de cada estrato son semejantes entre sí y con la OR_c . Esto indica que la variable edad no tiene características de factor confusor ni de factor de interacción, por lo cual no tiene efecto en la asociación que exista entre la variable dependiente e independiente, por lo cual, las diferencias estadísticamente significativas encontradas con esta variable son por efectos del muestreo u otro factor.

Además de lo anterior, se comparó la frecuencia de tratamiento con la combinación M/G mediante una prueba de χ^2 con corrección de Yates, el cual arrojó un valor p de 0.4252 a 1 grado de libertad, este valor es superior a 0.05. Este resultado, mas la falta de significancia estadística de los OR e IC sugieren que la exposición a la combinación M/G no parece funcionar como un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular medido con el ITB, esto permite aceptar la hipótesis de nulidad. Finalmente, se comparó, el número de tabletas de metformina y glibenclamida consumidas y el tiempo de exposición a la combinación M/G entre los casos y controles mediante sendos t test, los cuales no mostraron diferencia estadística.

Tabla No. 2. Comparación de las características de la exposición a la combinación M/G: número de pacientes tratados, número de tabletas de metformina y glibenclamida consumidas y tiempos de exposición entre casos y controles.

Variable	Casos (n=31)	Controles (n=81)	Total (N=112)
Pacientes tratados con la Combinación M/G	15 (48.4%)	39 (48%)	NS (p=0.4252) OR=1.01 IC=0.441-2.311
<45 años			
Combinación M/G	2	13	NS OR=1.077
Otro esquema	2	14	IC=0.1319-8.796
>45 años			
Combinación M/G	13	26	NS OR=1.00
Otro esquema	14	28	IC=0.3967-2.521
Número de tabletas consumidas:			
Metformina	2.13(DE=0.64)	1.88(DE=0.58)	NS (p=0.1754)
Glibenclamida	3.2 (DE=1.65)	3.0 (DE=1.18)	NS (p=0.6668)
Tiempo de exposición a la combinación M/G (en años).	8.22(DE=6.87)	5.64(DE=5.29)	NS (p=0.1078)

DE=Desviación Estándar

DISCUSION

En este estudio se comparan la frecuencia de tratamiento con la combinación M/G en pacientes diabéticos con EAP y controles diabéticos sin EAP medida mediante el Índice Tobillo-Brazo. La prevalencia de EAP en nuestra población de diabéticos fue del 27.7% (31 pacientes de un total de 112) lo cual es semejante a la registrada en la literatura.

En la Tabla No. 2 se puede apreciar que ambos grupos son tratados con la combinación M/G con la misma frecuencia. La cantidad de tabletas consumidas tanto de metformina como de glibenclamida es semejante y el tiempo de exposición a la combinación M/G tampoco mostró diferencia entre los grupos. Esto sugiere que la combinación terapéutica no actúa como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular ni para EAP evaluada con el ITB en nuestra población de diabéticos. En nuestro estudio, factores de riesgo bien reconocidos para enfermedad cardiovascular y EAP, como la hipertensión, la dislipidemia y la hiperglicemia, no presentaron significancia estadística entre los casos y los controles. Interesantemente, la duración de la diabetes reportada por los pacientes tampoco parece funcionar como factor de riesgo, lo cual aparentemente es contrario a la hipótesis ampliamente aceptada de que la hiperglicemia sostenida es el factor de riesgo principal para las complicaciones a largo plazo de la DM2, esta falta de asociación también ha sido mencionada en por lo menos un estudio previo.

Aunque en este trabajo, no se encontraron diferencias entre los grupos de casos y controles, no se descarta que pacientes diabéticos con particulares factores de riesgo para desarrollar EAP, como aquellos con hiperhomocisteinemia, puedan ser afectados adversamente por el tratamiento con la combinación M/G.

Tampoco se descarta que la combinación M/G pueda reducir el ITB en poblaciones distintas a las estudiadas por nosotros y con mayor riesgo, como la población de individuos mayores de 65 años, en los cuales las deficiencias vitamínicas son frecuentes. Si bien el objetivo del presente estudio no era identificar factores de riesgo cardiovascular y de EAP distintos de la combinación M/G es de gran importancia determinar el papel que juega la hiperhomocisteinemia en el desarrollo de las complicaciones tardías de la DM2. Finalmente, el efecto de la combinación M/G en el desarrollo de otras complicaciones tardías de la DM2 distintas de la EAP, como la neuropatía diabética, es un tema abierto para futuras investigaciones.

13. CONCLUSIONES

La frecuencia de EAP en nuestros pacientes, evaluada mediante el ITB, fué similar a la reportada en otros países y en el nuestro, empleando técnicas más sofisticadas y costosas.

En este estudio se pudo observar que en los individuos con DM2 estudiados, la combinación M/G no actúa como un factor de riesgo cardiovascular, evaluado mediante el ITB. Tampoco parece incrementar el riesgo de EAP.

En nuestro estudio, factores de riesgo conocidos para EAP no mostraron significancia estadística, lo cual es contrario a lo reportado en la literatura. En cambio, otras variables como la duración de la DM2, coinciden con lo anteriormente publicado.

El ITB medido con Doppler portátil es un método práctico, económico y confiable para diagnosticar EAP y evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con DM2 en el consultorio del médico del primer nivel.

14. REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Total prevalence of diabetes and pre-diabetes. Available at: <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/prevalence.jsp>.

2. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Eng J Med* **2009** Jan 8;360(2):129-39.

3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* **2000**; 321: 405–12.

4. Kahler KH, Rajan M, Rhoads GG, Safford MM, Demissie K, Lu SE: Impact of oral antyhyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in veterans health administration. *Diabetes Care* 30:1689-1693,**2007**.

5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865,**1998**.

6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853,**1998**.

7. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD: Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulphonylureas and metformin. *Diabetologia*; 49:930-936, **2006**.

8. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 25: 1129-1153, **1976**.

9. Rao AD, Reynolds K, Kuhadiya N, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with a increased of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* **2008**;31:1672-1678.

10. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, Lindwall K, Sjostrand A, Tisell A: Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 43:558–560, **2000**

11. Gulliford M, Latinovic R. Mortality in type 2 diabetes subjects prescribed metformin and sulphonylurea drugs in combination: a cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 20:239-245, **2004**.

- 12 Gosmanova EO, Canada RB, Mangold TA, Rawls WN, Wall BM.** Effect of Metformin-Containing Antidiabetic Regimens on All-cause Mortality in Veterans With Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of the Medical Sciences*. 336(3):241-247, September **2008**.
- 13. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR.** Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 22:497–502, **2005**
- 14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* **1998**; 317: 703–13.
- 15. Holman R.** Metformin as first choice in oral diabetes treatment: the UKPDS experience. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*. **2007**:13-20.
- 16. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD.** Does metformin increase the serum total homocysteine level in non-insulin-dependent diabetes mellitus? *J Intern Med* **1997**; 242: 389–94.
- 17. Tomkin G, Hadden D, Weaver J, Montgomery D.** Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *BMJ* **1971**; 2: 685–786.
- 18. Adams J, Clarke J, Ireland J, Kesson C, Watson W.** Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion using biguanide therapy. *Diabetologia* **1983**; 24: 16–8.
- 19. Callaghan T, Hadden D, Tomkin G.** Megaloblastic anaemia due to vitamin B 12 malabsorption associated with long-term metformin treatment. *BMJ* **1980**; 280: 1214–15.
- 20. Shane B, Stokstad EL.** The interrelationships among folate, vitamin B12, and methionine metabolism. *Adv Nutr Res* **1983**; 5: 133–70.
- 21. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJC, Jakobs C, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CDA.** Hyperhomocysteinemia Is Associated With an Increased Risk of Cardiovascular Disease, Especially in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Population-Based Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 18(1):133-138, January **1998**.
- 22. Keshvani AA, Athavale UV, Talwalkar PG.** Co-existence of dyslipidemia and hyperhomocysteinemia in high risk people with type 2 diabetes: P2014. *Diabetic Medicine*. 23 Suppl. 4:702-703, December **2006**.
- 23. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T.** Elevated Plasma Homocysteine Level Is an Independent Predictor of Coronary Heart Disease Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 140(2):94-100, January 20, **2004**.

24. Castro R, Rivera I, Blom HJ, Jakobs C, de Almeida IT. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: An overview. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 29(1):3-20, **2006**.

25. Buysschaert Martin, Dramais Anne-Sophie, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in Type 2 Diabetes: Relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care.* 23(12):1816-1822, December **2000**.

26. Yucel I, Yucel G, Muftuoglu F. Plasma Homocysteine Levels in Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus with Retinopathy and Neovascular Glaucoma. *International Ophthalmology.* 25(4):201-205, July **2004**.

27. Darius H, Pittrow D, Haberl R, Trampisch HJ, Schuster A, Lange S, Tepohl HG, Allenberg JR, Diehm C. Are elevated homocysteine plasma levels related to peripheral arterial disease? Results from a cross-sectional study of 6880 primary care patients. *European Journal of Clinical Investigation.* 33(9):751-757, September **2003**.

28. Asfar S, Safar HA. Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature. *J Cardiovasc Surg* **2007** Oct;48(5):601-5.

29. Mortensen UM, Nielsen-Kudsk JE, Sondergaard HM, Jakobsen P, Jensen BS, Schmitz O, Nielsen TT. Effect of the oral hypoglycaemic sulphonylurea glibenclamide, a blocker of ATP-sensitive potassium channels, on walking distance in patients with intermittent claudication. *Diabet Med.* **2006** Mar;23(3):327-30

30. Rabia K, Khoo EM. Prevalence of peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus in a primary care setting. *Med J Malaysia.* **2007** Jun;62(2):130-3.

31. Contreras-Tellez EJ, Rodriguez-Moctezuma JR, Lopez-Carmona JM, Munguia-Miranda C, Aranda-Moreno C, Peralta-Pedrero MI. Enfermedad arterial periférica y factores de riesgo en pacientes diabéticos tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* **2007**;45(2):117-122

32. Cacoub P, Cambou JP, Kownator S, Belliard JP, Beregi JP, Branchereau A, Carpentier P, Leger P, Luizy F, Maiza D, Mihci E, Herrmann MA, Priollet P. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study. *International Journal of Clinical Practice.* 63(1):63-70, January **2009**.

33. Norman PE, Davis, WA, Bruce, DG, Davis, TME. Peripheral Arterial Disease and Risk of Cardiac Death in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* 29(3):575-580, March **2006**.

34. Mashavi M, Hanah R, Gavish D, Matas Z, Fux A, Shagorodsky M. Effect of homocysteine-lowering therapy on arterial elasticity and metabolic parameters in metformin-treated diabetic patients. *Atherosclerosis* **2008**;199:362-367.

- 35. Allen J, Overbeck K, Nath AF, Murray A, Stansby G.** A prospective comparison of bilateral photoplethysmography versus the ankle-brachial pressure index for detecting and quantifying lower limb peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 47(4):794-802, April **2008**.
- 36. Nicolai SPA, Krudenier LM, Rouwet EV, Weltzers-Gulpers L, Rozeman CAM, Prins MH, Teijnink JAW.** Pocket Doppler and vascular laboratory equipment yield comparable results for ankle brachial index measurement. *BMC Cardiovascular Disorders* **2008**, 8:26. doi:10.1186/1471-2261-8-26. This article is available in www.biomedcentral.com/1471-2261-8-26.
- 37. Tsuchiya M, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Morikawa S, Inubushi T, Kashiwagi A.** Abnormal peripheral circulation in type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial index associates with coronary atherosclerosis, large artery stiffness, and peripheral vascular resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 70:253–262, **2005**
- 38. Ankle Brachial Index Collaboration.** Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA*. 300(2):197-208, July 9, **2008**.
- 39. Hietanen H, Pakkonen R, Salomaa V.** Ankle blood pressure as a predictor of total and cardiovascular mortality. *BMC Cardiovascular Disorders* **2008**, 8:3. doi:10.1186/1471-2261-8-3. This article is available from: www.biomedcentral.com/1471-2261-8-3
- 40. Garceia-Malpartida K, Gomez-Martinez MJ, Lopez-Ruiz A, Yanini J, Martinez-Triguero ML, Jarabo MM, Hernandez-Mijares A.** The Ankle-Brachial Index (ABI) in Asymptomatic Men with Type 2 Diabetes Mellitus. Relationship with Cardiovascular Risk Factors: 2106-PO. *Diabetes*. 55 Supplement 1:A487, June **2006**.
- 41. Hamalainen H, Ronnema T, Halonen JP, Toikka T.** Factors predicting lower extremity amputations in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a population-based 7-year follow-up study. *Journal of Internal Medicine*. 246(1):97-103, July **1999**.
- 42. Doubeni CA, Yood RA, Emani S, Gurwitz JH.** "Identifying unrecognized peripheral arterial disease among asymptomatic patients in the primary care setting". *Angiology* (March-April **2006**). 57 (2): 171–80. doi:[10.1177/000331970605700206](https://doi.org/10.1177/000331970605700206). PMID [16518524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16518524/).
- 43. Wild SH, Byrne CD, Smith F, Lee AJ, Fowkes FG.** Low ankle-brachial pressure index increases risk of cardiovascular disease independently of metabolic syndrome, diabetes and other cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study cohort: P122. *Diabetic Medicine*. 23 Suppl. 2:62, March **2006**.
- 44. Yoshimura T, Nishio Y, Suzuki E, Maegawa H, Hisatomi A, Fujimoto K, Kashiwagi A.** Renal Dysfunction Is Associated with Decreased Blood Flow in

Lower-Leg Arteries among Type 2 Diabetic Patients with Normal Ankle-Brachial Index: 712-P. *Diabetes*. 55 Supplement 1:A168, June **2006**.

45. Tsuchiya M, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Inoue S, Mitsunami K, Morikawa S, Inubushi T, Kashiwagi A. Stiffness and impaired blood flow in lower-leg arteries are associated with severity of coronary artery calcification among asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 27:2409–2415, **2004**

46. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH "A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life". *J Am Coll Cardiol*. (April **2008**). **51** (13): 1292–8. [doi:10.1016/j.jacc.2007.11.064](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.064). [PMID 18371562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18371562/).

47. Sloan H, Wills EM. Ankle-Brachial Index: Calculating Your Patient's Vascular Risk. *Nursing99*; **1999**:29(10):58-59.

48. Jinnouchi H, Jinnouchi T. Optimal Cut-Off Point of Ankle-Brachial Index Is 1.0 in Type 2 Diabetic Patients: 102-OR. *Diabetes*. 55 Supplement 1:A24, June **2006**.

49. Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization* **2008**; 86:650-651.