

11227  
29.39



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores  
Centro Hospitalario "20 de Noviembre"  
I. S. S. T. E.

## La Frecuencia y Asociación de Padecimientos Reumatológicos con la Diabetes Mellitus

### TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título en la Especialidad de:

MEDICINA INTERNA

Presenta:

**Dr. Jesús Antonio Luján Reyes**

Asesor: Dra. Judith López Zepeda



México, D. F.

1986





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

	Página
INTRODUCCION	1 - 2
ANTECEDENTES	3 - 7
MATERIAL Y METODOS	8 - 10
RESULTADOS	11 - 27
DISCUSION	28 - 40
CONCLUSIONES	41 - 42
BIBLIOGRAFIA	43 - 48

.....  
INDICE DE GRAFICAS

	Página
GRAFICA 1 - COMPLICACIONES ASOCIADAS CON EAD EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.	29
GRAFICA 2 - COMPLICACIONES ASOCIADAS CON OSTEO- POROSIS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS	31
GRAFICA 3 - COMPLICACIONES ASOCIADAS CON OSTEO- NECROSIS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS	34
GRAFICA 4 - RELACION DE LA TENDINITIS CON LAS COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES MELLITUS	36
GRAFICA 5 - RELACION DEL SINDROME DEL TUNEL DEL CARPO CON LAS COMPLICACIONES TAR- DIAS DE LA DIABETES MELLITUS	38

## INTRODUCCION

La diabetes mellitus es una de las enfermedades frecuentemente encontradas en la población adulta, con una incidencia que varia del 2-6%. Se caracteriza por deficiencia de inulina, hiperglicemia y cambios degenerativos en grandes vasos, capilares y nervios periféricos.

Hay estudios controversiales clínicos y experimentales respecto a las interrelaciones entre el disturbio metabólico y complicaciones tisulares en el diabético, se encuentra la asociación de diabetes mellitus y padecimientos reumáticos, sin conocerse la frecuencia de los mismos ya que hay una gran variedad de complicaciones musculoesqueléticas como la atropatía de Carcot, distrofia simpatica refleja, síndrome de tunel del carpo que pueden ser resultado de cambios neuropáticos, los cambios vasculares e isquemia pueden también contribuir en su génesis.

Desde el punto de vista teórico, las diferentes formas de asociación de padecimientos reumáticos y diabetes mellitus representa un modelo clínico a estudiar, existen reportes que son controvertidos en cuanto a la asociación y frecuencia. Disponemos de pocos estudios realizados en otros países con resultados y defectos en la planeación de los mismos. En México no se han hecho estudios epidemiológicos sobre este problema.

## ANTECEDENTES

En la literatura mundial se han descrito complicaciones musculoesqueléticas en la diabetes mellitus, esta interrelación tiene importancia clínica y, aunque no se conocen con exactitud las bases fisiopatológicas, han despertado el interés científico de varios investigadores. Hay una variedad de complicaciones musculoesqueléticas que acompañan a la diabetes como la neuroatrofia o articulación de Charcot.

J. M. Charcot quien en 1858 reconoció la atrofia neuropática es un paciente con tabes dorsal atribuyéndose a la neuropatía diabética como la causa fisiopatológica por Jordan en 1939 (17). Actualmente se reconoce a la diabetes mellitus como la causa más común de atrofia de Charcot (28). No se conoce la frecuencia exacta de esta atrofia en la población diabética pero estimaciones varían entre 1 por 100 (1) y 1 por 680 (36) pacientes.

Son dos tipos de cambios óseos: 1. El tipo destructivo (articulación de Charcot), 2. Osteólisis (tipo mutilante) (10,21). En el tipo destructivo que afecta principalmente huesos del tarso presenta pocos datos clínicos por lo que generalmente los cambios articulares son avanzados cuando se diagnostica. En algunas series todos los pacientes evolucionaron hasta la invalidez (1).

La osteolisis constituye la segunda forma de trastorno óseo asociado con diabetes. Se caracteriza por defectos yuxtaarticulares con osteolisis, en ausencia de síntomas y suele afectar el pie con participación de falangetas y metatarsofalángicas. No hay cambios articulares y pueden presentarse en ausencia de neuropatía periférica.

La patogenia es desconocida, pero es probable que inter vengan una combinación de hiperemia, disminución de sensibilidad y trauma (34). El paciente que desarrolla esta atropatía generalmente tiene diabetes mellitus de larga evolución con evidencia de afección sensorial, así como la presencia de complicaciones como nefropatía y retinopatía (21).

También se ha descrito la asociación de diabetes mellitus con la periartritis. Este es un término que se ha utilizado para indicar trastornos inflamatorios de las estructuras que rodean a las articulaciones: tendones, vainas y bolsas tendinosas. Bridgman encontró que aproximadamente el 11% de los diabéticos presentaban periartritis en el hombro, y el 10% de los pacientes con dedos en martillo eran diabéticos (4). Kacklamanis confirmó la presencia elevada de calcificaciones en el hombro y la bilateralidad del proceso en el diabético (20). Se ha atribuido como etiopatogenia de tal asociación a la microangiopatía (4).

El Dr. Robert Whytt de Edimburgh en 1768, hizo hincapié en la asociación de diabetes mellitus y gota, y Charcot en

1881 postuló un factor hereditario común para el desarrollo de artritis gotosa y diabetes mellitus. Actualmente la asociación entre estas dos entidades no es clara. Estudios recientes no apoyan un aumento de la prevalencia de gota en pacientes con diabetes mellitus. Joslin, Root, White y Marble (1952), en Boston, encontraron solamente un paciente gotoso en 1,500 pacientes con diabetes mellitus. En Londres, Beckett and Lewis (1960) describieron ocho pacientes con gota en los primeros 1,000 diabéticos estudiados, y consideraron que no había datos para suponer una asociación genética entre las dos condiciones.

Aunque la hiperuricemia se encontró en diabéticos con cetaacidosis (3) (29), los niveles séricos de ácido úrico pueden ser bajos en pacientes con diabetes mellitus controlada (Beckett and Lewis, 1960; Mikkesen, 1965).

En cambios, estudios en pacientes gotosos han revelado una prevalencia variable de diabetes mellitus. Umber (1914) reportó una prevalencia de 5.4% en 278 pacientes con gota y otros estiman un rango de 3 a 10% (Kuzell, Schaffarzick, Naugler, Koets, Mankle, Brown, and Champlin, 1955; Bartels, Balodimos, and Corn, 1960; Bendersky and Kreithen, 1962; Whitehouse and Cleary, 1966). Weiss, Sagaloff y Moore (1957) encontraron que el 28% de 143 gotosos tenía anormal la curva de tolerancia a la glucosa. Contra estos reportes Talbott en Bufalo, encontró solo tres pacientes con gota. (Talbott, 1964) (3).



Phalen (1970), en su revisión encontró que la diabetes mellitus es la enfermedad sistemática más frecuentemente asociada a síndrome de tunel en el carpo (32), estando presente en 63 de 379 pacientes (16.6%) Frymoyer, Leach, Phalen, Yamaguchi, (11, 22, 32), consideran que la neuropatía hace que el nervio mediano del diabético sea más susceptible a la compresión.

La osteoartritis es la enfermedad reumática más común en la población general, por lo que es difícil establecer su relación exacta en el paciente diabético. Un estudio de 200 articulaciones esternoclaviculares en necropsias descubrió una correlación positiva entre cambios degenerativos y diabetes, esta fue la sospecha de tal asociación (38). El único estudio controlado aparecido en la literatura incluyó 30 diabéticos y 30 controles similares, comprobando una mayor frecuencia de cambios radiográficos y síntomas y signos de osteoartritis en los diabéticos (31), atribuyeron estos cambios degenerativos a la neuropatía y enfermedad vascular.

En la primera descripción de pseudogota se comprobó que cuatro de siete pacientes eran diabéticos de fácil control (27). Varios informes se ha referido a esta asociación y las frecuencias han variado entre 4 y 72% (13, 26, 29, 37). Mac Carty no encontró diferencia en la frecuencia de curva de glicemia anormal entre 28 pacientes pseudogotosos y 22 controles (27).

La hiperostosis anquilosante es una enfermedad del raquis caracterizada por calificación en sitios de inserción ligamentosa y tendinosa, con formación exuberante de osteofitos a lo largo de la superficie anterolateral de los cuerpos vertebrales (39). Se ha observado hiperostosis anquilosante en el 6% de la población de más de 40 años de edad, sobre todo en individuos obesos (18). Se ha sugerido una frecuencia mayor de este proceso en diabéticos (5, 12). El 21% de 122 diabéticos de edad avanzada, en comparación con el 4% de 148 controles de la misma edad y peso (19).

## MATERIAL Y METODO

Se incluyeron en el estudio a pacientes diabéticos tipo II que acudieron a la consulta externa de medicina interna y hospitalizados en el "Centro Hospitalario 20 de Noviembre", durante los meses de julio, agosto, septiembre y octubre de 1985. Los pacientes fueron tomados al azar. Se les realizó historia clínica general con especial cuidado en la historia reumatológica, recabando datos generales como edad, sexo, antecedentes personales. Interrogándose en forma dirigida sobre la presencia de angina de pecho, infarto de miocardio e insuficiencia arterial de miembros inferiores. Se investigó el tiempo de evolución de la diabetes, su tratamiento y regularidad del mismo, así como la presencia o no de complicaciones. Se efectuó valoración oftalmológica en busca de microaneurismas, hemorragias, exudado y neoformación vascular. Se buscaron intencionadamente alteraciones neurológicas desde el punto de vista clínico.

Se realizaron exámenes como son biometría hemática completa química sanguínea, electrolitos, ácido úrico, velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide, estudio radiológico de manos, pies, rodillas y columna dorsolumbar y, en caso necesario, de la parte afectada. A los pacientes con sospecha clínica de afección neurológica se les realizó electromiografía. Fueron evaluados por el investigador responsable y la interpretación radiológica por el asesor de tesis.

Los criterios diagnósticos para las diferentes entidades fueron: para periartritis de hombro: 1. Historia de dolor de lo suficiente para despertar al paciente en la noche por lo menos durante tres meses. 2. Limitación progresiva de movimiento del hombro particularmente una reducción de por lo menos la mitad del rango normal de rotación externa (24).

Para la hiperostosis difusa idiopática, se basó en hallazgos radiológicos de la columna como un requisito para el diagnóstico de esta entidad. 1. Presencia de calcificaciones y osificación de por lo menos cuatro cuerpos vertebrales con unión de éstos. 2. Preservación relativa del disco intervertebral. 3. Ausencia de anquilosis y erosiones en sacroiliacas o fusión ósea interarticular (14).

En el síndrome de tunel del carpo, el diagnóstico se efectuó por la presencia de uno o más de los tres principales signos: 1. Hipotesia objetiva o subjetiva restringida a la distribución del nervio mediano. 2. Signo de tincl, parestesias producida por la percusión ligera sobre el nervio mediano en la muñeca. 3. Prueba de Phalen positiva; parestesias en la distribución del nervio mediano a la flexión completa de ambas manos (32).

La presencia de hiperuricemia se definió por cifras séricas mayores de 8 mg. según la técnica de uricasa. La presencia de hiperuricemia, antecedente o presencia de sinovitis aguda, presencia crónica tofacea y/o nefrolitiasis por ácido

Úrico.

El diagnóstico de enfermedad articular degenerativa es fundamentado en los datos clínicos y datos radiológicos, incluyendo el cierre irregular del espacio articular, osteofitos, densidad aumentada del hueso subcondral y quistes óseos.

Para la osteoporosis el criterio fue radiológico basado en la disminución de la densidad de las trabéculas óseas y depende de la experiencia del radiólogo.

En la neuroatropatía diabética, los criterios diagnósticos fueron radiológicos; en el tipo Charcot se caracteriza por fragmentación e infarto de los huesos del tarso. En el tipo osteolisis por reabsorción gradual de las epífisis.

Se excluyeron del estudio a pacientes que presentaron otros padecimientos endocrinológicos como por ejemplo, hipo e hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing. A los que tomaron esteroides, así como enfermos con nefropatía terminal. También se excluyeron a los que presentaron sífilis tardía y otras neuropatías.

A los diferentes parámetros estudiados se les realizó  $\chi^2$  y T de student.

RESULTADOS

Se revisaron 113 pacientes diabéticos, de los cuales solo a 93 se les pudo valorar todos los parámetros anotados en material y método. A los 20 restantes no se les efectuó el estudio radiológico.

El promedio de edad fue de 53 años, con una proporción de 1.7:1 con predominio del sexo femenino. El 79.8% de los pacientes necesitaban para su control hipoglucemiantes orales, 14.9% insulina y el 5.2% solo tratamiento dietético. (Cuadro No. 1). El 58% llevaban un tratamiento regular con un buen control metabólico\*, y el 42% con un tratamiento irregular y cierto grado de descontrol\*\*.

CUADRO No. 1. TRATAMIENTO EN 113 PACIENTES DIABETICOS

Tratamiento	No.	%
Hipoglucemiante	90	79.8
Insulina	17	14.9
Dieta	6	5.2
T o t a l	113	100.0%

38 pacientes (33.6%) no presentaron complicaciones tar-

\* Menor de 140 mg de glicemia.

\*\* Más de 140 mg de glicemia.

días y el resto presentó una o más. La frecuencia de complicaciones tardías fue la siguiente: 35% presentaron retinopatía, el 20.8% nefropatía diabética y el 36.3% neuropatía.

La enfermedad arterial se encontró en un 25.2% (28 pacientes) de estos, 7 pacientes presentaron insuficiencia arterial de miembros inferiores y 21, enfermedad coronaria. (Cuadro No. 2).

CUADRO No. 2. COMPLICACIONES TARDIAS EN 113 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.

Complicación	No.	%
Retinopatía	40/113	35.0
Neuropatía	41/113	36.3
Enfermedad arterial	28/113	25.2
Nefropatía	24/113	20.8

Los padecimientos reumáticos encontrados en los 113 pacientes diabéticos se muestran en el Cuadro No. 3. Así como su frecuencia reportada en la literatura mundial.

CUADRO No. 3 FRECUENCIA DE PADECIMIENTOS REUMATOLÓGICOS EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS Y SU FRECUENCIA EN LA POBLACION GENERAL.

Padecimiento Reumatológico	No. de Casos	%	% Poblacion General. (26)
Enfermedad articular degenerativa	49/93	52.6	37
Osteoporosis	46/93	49.4	25
Hiperuricemia	13/113	11.5	
Osteonecrosis	8/93	8.6	
Tendinitis	9/113	7.9	
Periartritis de hombro	7/113	6.1	2
Síndrome tunel del carpo	6/113	5.3	
Gota	6/113	5.3	.3
Hiperostosis anquilosante	3/93	3.2	6
Seudogota	2/93	2.1	4

De 93 pacientes diabéticos, 49 (52.2%) presentaron enfermedad articular degenerativa, con un predominio del sexo femenino de 2.2:1 sobre el masculino, con una edad promedio de  $59.5 \pm 13.2$  años y un tiempo de evolución de la diabetes de  $12.2 \pm 9.9$  años. (Cuadro No. 4).



**CUADRO No. 4 ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA EN 93 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.**

Con E.A.D.	Sexo		Promedio Edad	Tiempo de Evolución Diabetes	Tratamiento	
	Fem.	Masc.			Reg.	Irreg.
49/93	34/49	15/49	59.5 ± 13.2	13.2 ± 9.9	32/49	17/49
Sin E.A.D.						
44/93	25/44	19/44	48.9 ± 10.17	10.1 ± 7.6	24/44	20/44
	p >.05		p <.001	p >.05	p >0.05	

La relación de la enfermedad articular degenerativa con las complicaciones tardías de la diabetes mellitus se presentan en el Cuadro No. 5.

**CUADRO No. 5. RELACION DE LA ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA CON LAS COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES MELLITUS EN 93 PACIENTES**

	No.	Retinopatía	Nefropatía	Neuropatía	Enfermedad
		No.	No.	No.	Arterial No.
Con E.A.D	49/93	20/49	13/49	29/49	17/49
Sin E.A.D	44/93	10/44	5/44	13/44	12/44
		p <0.05	p >0.05	p <0.005	p >0.05

Dentro de los parámetros estudiados para la enfermedad articular degenerativa, se encontró que la edad y la presencia de retinopatía y neuropatía fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

De 93 pacientes, 48 (49.4%) presentaron osteoporosis con un predominio del sexo femenino sobre el masculino en una relación de 2.8:1, con una edad promedio de  $60 \pm 9.5$  años. El promedio de tiempo de evolución de la diabetes fue de  $12 \pm 9.6$  años. La presencia de complicaciones fue la siguiente: 19 pacientes con retinopatía, 10 pacientes con nefropatía y 15 con neuropatía (Cuadros 6 y 7).

CUADRO No. 6    OSTEOPOROSIS EN 93 PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS

	Sexo		Promedio Edad	Tiempo de Evolución Diabetes	Tratamiento	
	Fem.	Masc.			Reg.	Irreg.
Con Osteoporosis						
48/93	35/48	13/48	$60. \pm 9.5$	$12.6 \pm 9.6$	29/48	19/48
Sin Osteoporosis						
45/93	21/45	24/45	$49.8 \pm 11.9$	$7.8 \pm 7.8$	26/45	19/45
	$p < 0.01$		$p < 0.005$	$p < 0.05$	$p > 0.05$	

CUADRO No. 7 RELACION DE LA OSTEOPOROSIS CON LAS COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES MELLITUS EN 93 PACIENTES.

	Retinopatía	Nefropatía	Neuropatía	Enfermedad Arterial	
No.	No.	No.	No.	No.	
Con Osteoporosis	48/93	19/48	10/48	15/48	12/48
Sin Osteoporosis	45/93	10/45	4/45	11/45	9/45
	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

Se encontró una  $p < 0.05$  para el sexo, edad y el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, el tratamiento y las complicaciones tardías de la diabetes mellitus una  $p > 0.05$ .

Se encontraron 6 pacientes con gota (5.3%), con un promedio de edad de  $49.1 \pm 7$  años, con predominio del sexo masculino 5:1 y un tiempo de evolución de su diabetes de 6.4 años. En 5 de ellos la gota se inició antes que la diabetes mellitus y el mismo número de pacientes presentó sobrepeso (83%). Cuadro No. 8.

Las complicaciones tardías de la diabetes mellitus y su relación con la gota se analizan en el Cuadro No. 9.

CUADRO No. 8 GOTA EN 113 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

	Edad	Tiempo de	Sexo		Obesidad		Tratamiento		
		Evolución	Masc.	Fem.	Si	No.	Reg.	Irreg.	
Pacientes con Gota	6/113	49.1 ± 7	6.4 ± 8.4	5/6	1/6	5/6	1/6	3/6	3/6
Pacientes sin Gota	107/113	55.7 ± 12.2	10.1 ± 8.5	37/113	70/113	39/113	68/113	53/113	54/113
		p > 0.05	p > .05	p < 0.05		p < 0.05		p > 0.05	

CUADRO No. 9 RELACION DE LA GOTA CON LAS COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES MELLITUS

	Retinopatía	Neuropatía	Nefropatía	Enfermedad Arterial	
	No.	No.	No.	No.	
Pacientes con Gota	6/113	2/6	2/6	1/6	6/112
Pacientes sin Gota	107/113	38/107	39/107	23/107	28/107
		p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

El sexo y la obesidad tuvieron una  $p < 0.05$ , el resto de los parámetros no fueron estadísticamente significativos.

Los niveles de ácido úrico estaban elevados en 13 pacientes (11.5%). El promedio de edad fue de 67 años con un predominio del sexo masculino con una relación de 1.4:1. El promedio de tiempo de evolución de la diabetes mellitus fue de  $9.8 \pm 8$  años. 7 pacientes llevaban tratamiento en forma regular. 8 pacientes eran obesos. Las cifras de ácido úrico en estos pacientes variaron de 8 a 14.9 mg/dl con un promedio de 9.4 mg/dl. Cuadro No. 10. La  $p > 0.05$  en todos los parámetros estudiados.

CUADRO No. 10 HIPERURICEMIA EN 113 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

	Promedio de	Tiempo de	Sexo		Tratamiento		Sobrepeso	
	Edad	Evolución	Masc.	Fem.	Reg.	Irreg.	Si	No
Pacientes con Hiperuricemia.								
13/113	$55.2 \pm 11.5$	$9.8 \pm 8.22$	7/13	5/13	5/13	8/13	7/13	6/13
Pacientes sin Hiperuricemia								
100/113	$60.0 \pm 7.5$	$9.98 \pm 8.8$	35/100	65/100	46/100	54/100	38/100	62/100
	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$		$p > 0.05$		$p > 0.05$	

Se encontró osteonecrosis en 8 pacientes, con un promedio de edad de 66.5 años, con un tiempo de evolución de la diabetes de 17 años con predominio del sexo femenino en relación de 3:1. Los sitios más frecuente-

mente afectados fue la cabeza de metatarsiano, y falangeta de primero y segundoortejo, un paciente con policondritis disecante en rodilla y otro paciente con afección de hombro izquierdo. A estos 2 pacientes se les efectuó gammagrafía con talio para corroborar el diagnóstico ya que son sitios no usuales de afección. Así mismo las complicaciones asociadas a la diabetes como retinopatía, neuropatía y enfermedad arterial fueron más frecuentes. Los Cuadros 11, 12, 13 y 14 muestran estos resultados con detalle.

CUADRO No. 11 OSTEONECROSIS CON 93 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

	Tiempo de Evolución D.M.	Promedio de Edad	Sexo		Tratamiento	
			Fem.	Masc.	Reg.	Irreg.
Pacientes con Osteonecrosis						
7/93	19.4 ± 8.8	68.2 ± 7.0	6/7	1/7	5/7	2/7
Pacientes sin Osteonecrosis						
86/93	9.46 ± 8.4	55.05 ± 11.6	53/86	33/86	41/86	44/86
	p < 0.005	p < 0.005	p > 0.05		p > 0.05	

**CUADRO No. 12 RELACION DE LA OSTEONECROSIS CON LAS COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES MELLITUS EN 93 PACIENTES**

	Retinopatía No.	Neuropatía No.	Nefropatía No.	Enfermedad Arterial No.
Con Osteonecrosis 7/93	6/7	3/7	6/7	7/7
Sin Osteonecrosis 86/93	27/86	17/86	27/86	18/86
	$p < 0.005$	$p > 0.05$	$p < 0.005$	$p < 0.001$

Los parámetros tuvieron una  $p$  de  $< 0.05$  en el caso de edad, tiempo de evolución de la diabetes, retinopatía, neuropatía y enfermedad arterial. El sexo, tratamiento y nefropatía tuvieron una  $p > 0.05$ .

CUADRO No. 13 OSTEONECROSIS EN OCHO PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

Edad	Tiempo de Evolución	TRATAMIENTO				Sitio
		Fem.	Masc.	Reg.	Irreg.	
1. 68	34 a	X		X	X	2do. Ortejo pie dere- cho.
2. 68	14 a	X		X		Falange 1er. Orte- jo.
3. 82	8 a	X		X		1er. Ortejo pie iz- quierdo
4. 70	20 a	X		X		Apófisis estiloides radio.
5. 59	16 a		X	X		Hombro Izquierdo.
6. 67	16 a	X		X		Cabeza metatarsiano
7. 64	28 a	X			X	Cabeza metatarsiano
8. 54	1 a		X	X		Policondritis dise- cante rodilla dere- cha.



CUADRO No. 14 RELACION DE LAS COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES.  
MELLITUS EN 8 PACIENTES CON OSTEONECROSIS.

No. de	Enfermedad			
Caso	Retinopatía	Nefropatía	Neuropatía	Arterial
1	Proliferativa	Si	Si	Enf. Art. M. Infs.
2	Proliferativa	Si	Si	Coronaria y M. Infs.
3.	Simple	Si	Si	Insf. Art. M. Infs.
4	No	No	Si	No
5	Simple	No	Si	No
6	Proliferativa	No	Si	Enf. Art. M. Infs.
7	No	No	No	No
8	Simple	No	No	No

De los 113 pacientes 9 (7.9%) tenían tendinitis, con un promedio de edad de  $53.5 \pm 9$  años. Todos pertenecían al sexo femenino con un tiempo de evolución de la diabetes mellitus de  $12 \pm 7$  años en promedio. 8 pacientes presentaban descontrol metabólico con cifras de glicemia mayores de 200 mg. El sitio de afección en 5 de ellos fue el bicipital y en 4 la mano, de estos 3 con tenovaginitis del dedo medio y uno con tendinitis del abductor del pulgar (tendinitis de Querbain). Cuadro No. 15.

CUADRO No. 15 TENDINITIS EN 113 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.

	Edad	Tiempo de	Sexo		Tratamiento		Sitio	
	Promedio	Evolución	Fem.	Masc.	Reg.	Irreg.	Bicip.	Mano
Pacientes con Tendinitis								
9	$53.5 \pm 7.$	$12 \pm 7.$	9/9	0/9	1/9	8/4	5/9	4/9
Pacientes sin Tendinitis								
104/113	$56.1 \pm 11.6$	$9.7 \pm 8$	62/104	42/104	53/104	51/104		
	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p < 0.05$		$p < 0.025$			

CUADRO No. 16 RELACION DE COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES MELLITUS EN 9 PACIENTES CON TENDINITIS.

No.	Retinopatía No.	Neuropatía No.	Nefropatía No.	Enfermedad Arterial No.
Enfermos con Tendinitis				
9/110	2/9	3/9	1/9	2/9
Pacientes sin Tendinitis				
104/113	38	38	23	26
	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

En el cuadro 16 se pueden observar la presencia de complicaciones atribuidas a la diabetes mellitus en este grupo de pacientes. El sexo tuvo una  $p < 0.05$  y el tratamiento irregular una  $p < 0.025$ . Las complicaciones tardías tuvieron una  $p < 0.05$ .

En 7 pacientes se encontró periartrosis de hombro (hombro congelado) con un porcentaje de 6.1%, con un promedio de edad de  $60.6 \pm$  años; 5 fueron femeninos y 2 masculinos. El promedio de evolución de la diabetes mellitus fue de  $20.8 \pm 12$  años. El sitio más frecuentemente afectado fue el hombro izquierdo en 4 pacientes y un paciente presentó periartrosis bilateral

(ver Cuadro 17)

CUADRO No. 17 PERIARTRITIS DE HOMBRO EN 113 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

	Promedio	Tiempo de	Sexo		Tratamiento		Sitio afectado		
	Edad	Evolución	Fem.	Masc.	Reg.	Irreg.	Bilat.	Der.	Izq.
Pacientes con Peri- artritis de hombro									
7/113	60.6 ± 6	20.8 ± 12	5/7	2/7	3/7	4/7	1	2	4
106/113	62.3 ± 5.2	10.8 ± 5.2	66/106	40/106	51/106	55/106			
	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05		p > 0.05				

La relación de las complicaciones tardías de la diabetes mellitus en pacientes con periartrosis de hombro se muestran en el Cuadro No. 18. La P fue > 0.05 en todos los casos.

CUADRO No. 18 RELACION DE LA PERIARTRITIS DE HOMBRO CON LAS COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES MELLITUS

	Enfermedad			
	Retinopatía	Neuropatía	Nefropatía	Arterial
Pacientes con Peri- artritis de hombro	4/7	4/7	2/7	1/7
Pacientes sin Peri- artritis de hombro	36/106	37/106	22/106	27/106
	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

En 6 pacientes se encontró síndrome de tunel del carpo, todos los pacientes pertenecían al sexo femenino, con una

edad promedio de 58:  $\pm$  8.7 años y un tiempo de evolución de la diabetes de 11.6 años. Se encontró afección bilateral en 2 pacientes, en 2 había datos de retinopatía y en 3 neuropatía. Cuadros 19 y 20. El sexo y la neuropatía presentaron una  $p < 0.05$ .

CUADRO No. 19 SINDROME DEL TUNEL DEL CARPO EN 113 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.

	Edad Prom.	Tiempo de Evolución	Sexo		Tratamiento		Sitio afectado			
			Fem.	Masc.	Reg.	Irreg.	Bilat.	Der.	Izq.	
Pacientes con Síndrome Tunnel del Carpo	6	58 $\pm$ 8.7	16.1	6/6	0	2/6	4/6	2/6	2/6	2/6
Pacientes sin Síndrome Tunnel del Carpo.	107	55.6	10.7	65/107	42/107	50/107	57/107			
		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p < 0.05$		$p > 0.05$				

CUADRO No. 20 RELACION DE COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES MELLITUS EN 6 PACIENTES CON SINDROME DEL TUNEL DEL CARPO

	Retinopatía	Neuropatía	Nefropatía	Enfermead Arterial
Pacientes con Síndrome Tunel del Carpo				
6/113	2/6	5/6	-	1/6
Pacientes sin Síndrome Tunel del Carpo				
107/113	38/107	36/107	24/107	27/107
	p > 0.05	p < 0.025	p > 0.05	p > 0.05

Otras enfermedades reumatológicas encontradas en nuestros pacientes con diabetes mellitus aunque en menor frecuencia fueron la enfermedad de Forestier (Hiperostosis anquilosante Idiopática) en el 3.2% de los casos y la seudogota con una frecuencia de 2.1%.

## DISCUSION

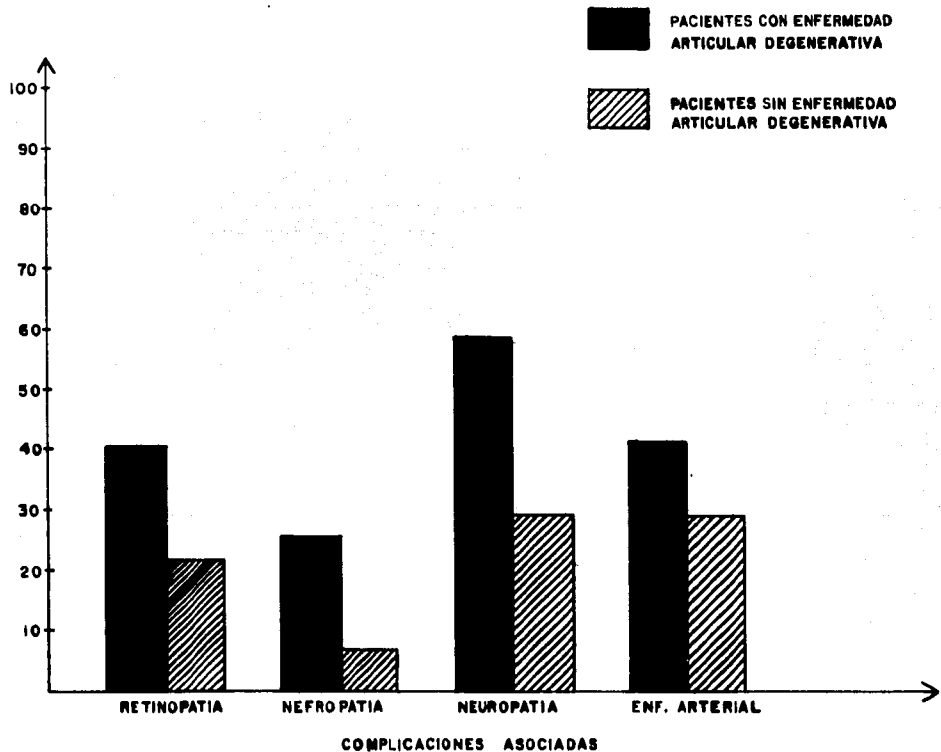
La enfermedad articular degenerativa, fue el padecimiento reumatológico más frecuentemente encontrado en el grupo de pacientes diabéticos estudiados. La frecuencia fue del 52.6%, en contraste con el 37% reportado para la población general, (26). Como era de esperarse, la edad del paciente fue el parámetro más importante en el desarrollo de enfermedad articular degenerativa.

Estos pacientes, en contraste con el grupo que no tenían enfermedad articular degenerativa tuvieron una frecuencia más alta de complicaciones tardías del tipo de la retinopatía y neuropatía ( $p < 0.05$  y  $0.005$ ) respectivamente, como lo muestra la Gráfica 1.

Nuestros hallazgos son similares a lo reportado por Weine y Cols. quienes estudiando a 30 pacientes diabéticos encontraron que la enfermedad articular degenerativa se encontraba con mayor frecuencia en aquellos pacientes que tenían nefropatía, retinopatía y enfermedad vascular (31).

Tratando de explicarse la asociación de la enfermedad articular degenerativa con la diabetes, Lee y Cols sugieren que ya que los compuestos intermedios de la glucosa fosforilada son precursores de la galactosamina y porción glucurónica de glucosaminoglicanos; una utilización insuficiente de la glucosa podría disminuir la formación de polisacáridos. Esta

COMPLICACIONES ASOCIADAS CON ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA EN PACIENTES CON DIABETES M.





disminución en la producción de polisacaridos a nivel del cartílago aceleraría la osteartrosis en el paciente diabético(23).

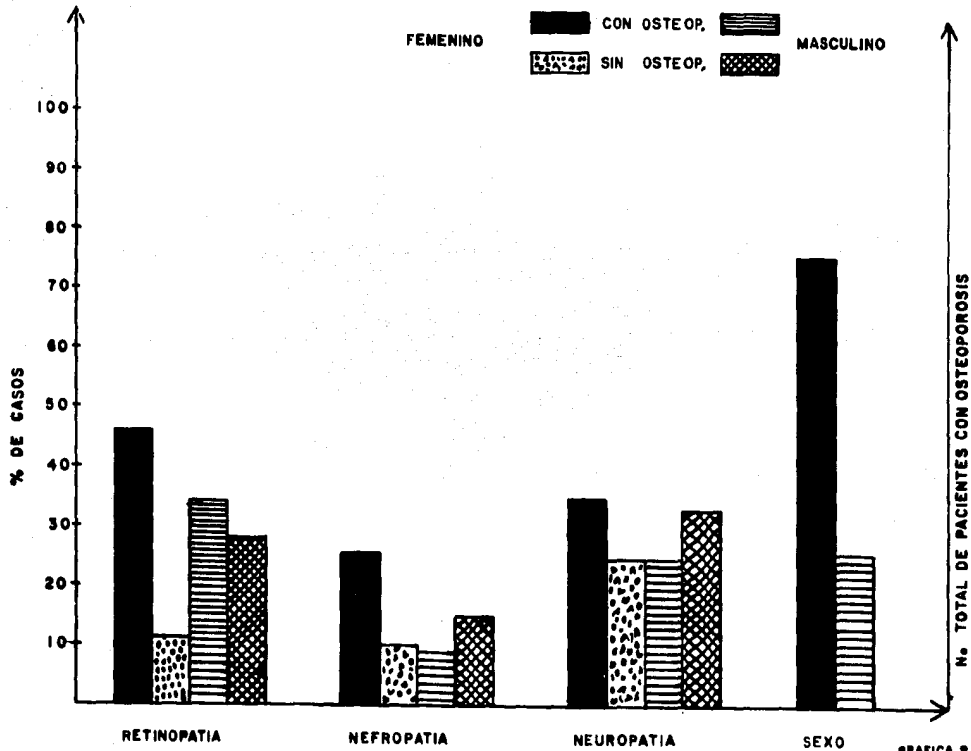
La mayor frecuencia de retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad arterial en los pacientes con enfermedad articular degenerativa en nuestro estudio sugiere que la presencia de microangiopatía y neuropatía en los pacientes diabéticos pudiera jugar un papel importante en la génesis de la osteartrosis en el paciente diabético.

El segundo padecimiento reumatológico encontrado fue la osteoporosis en 49.4% (46/93) de los pacientes estudiados.

Goldstein y Cols. demostraron que los fibroblastos de los pacientes diabéticos en cultivo de tejido presentaban una capacidad proliferativa disminuída sugiriendo un envejecimiento prematuro de todas las células del paciente diabético y aplicando al aparato esquelético esta degeneración, podrían llevar a la osteoporosis temprana (12). Se han efectuado determinaciones de la masa ósea en pacientes diabéticos la cual se ha encontrado disminuída, esto pudiera estar relacionado al efecto inhibitorio bien documentado de la insulina sobre la adenilciclase con incremento del AMP cíclico lo que aumenta la resorción ósea. El tratamiento con insulina bajaría el AMP cíclico y mejoraría la masa ósea (7,25). Estos estudios sugieren que la severidad o pobre control de la diabetes es un factor etiológico de la esteoporosis.

En nuestro estudio no se encontró ninguna relación entre

COMPLICACIONES ASOCIADAS CON OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON DIABETES M.



GRAFICA 2

la osteoporosis y el control inadecuado de la diabetes ya que de los 48 pacientes con osteoporosis, 29 llevaban un tratamiento regular y 19 no lo llevaban en forma adecuada (Cuadro No. 6).

Se observó una frecuencia ligeramente mayor de complicaciones tardías de la diabetes mellitus con la osteoporosis, lo cual sugeriría un papel microvascular en la patogenia de la misma, pero esta diferencia no fue significativa estadísticamente. Si tomamos en cuenta el sexo vemos que esta asociación solo se conserva para el sexo femenino (Gráfica No. 2). Aplicando el análisis estadístico vemos que solamente el sexo, edad y el tiempo de evolución de la diabetes tuvieron una correlación significativa con la osteoporosis. Esto podría deberse a que la falta de estrógenos en la mujer menopáusica aumenta el grado de resorción ósea.

En relación con la hiperuricemia no se encontró predominio de ningún sexo y solo la mitad de los pacientes presentaron sobrepeso. A diferencia de lo reportado en la literatura (3), no se observó relación entre las cifras elevadas de ácido úrico y cetoacidosis. Solamente la mitad de los pacientes con hiperuricemia presentaban descontrol metabólico sin llegar a cetoacidosis. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Padova quien propone que la deficiencia de insulina puede contribuir a los estados hiperuricémicos en diabéticos no cetosicos debido al efecto uricosúricos de esta (30).

En los pacientes que se encontró gota, la edad y el predominio del sexo masculino son característicos del paciente gotoso, así como el sobrepeso en la mayoría (6 pacientes). En 6 de nuestros pacientes la presencia de gota fue anterior al desarrollo de la diabetes y solo en un caso sucedió lo contrario.

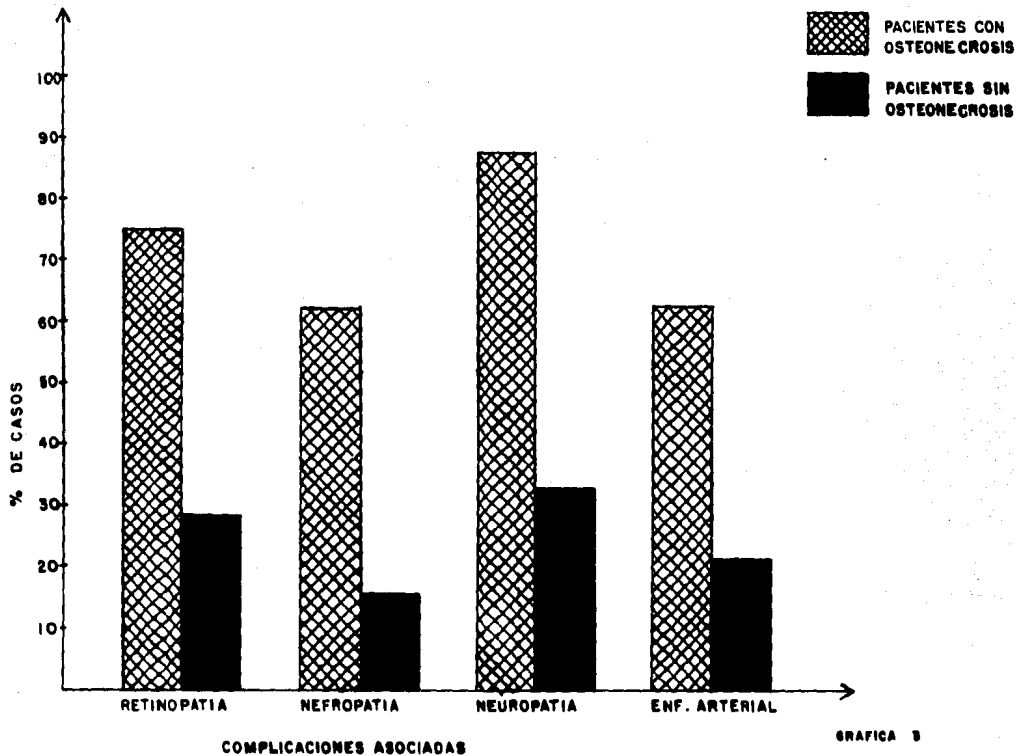
La incidencia de gota es mucho mayor que la reportada por Joslin y Cols. en Boston, quienes encontraron un caso en 1,500 pacientes con diabetes mellitus; y Beckett y Cols. en Londres un gotoso por 1,000 diabéticos. Prior reporta una mayor incidencia de gota en un grupo de polinesios atribuyéndolo a factores raciales y ambientales (41).

Una posible explicación de la asociación de sobrepeso, gota y diabetes mellitus es que de alguna manera se asocian genéticamente. Hay evidencia de que la hiperuricemia puede causar daño a las células beta del páncreas por un efecto semejante al aloxano y contribuir al desarrollo de la diabetes (41), esto se apoya por el hecho de que en la mayoría de nuestros pacientes, la gota antecedió a la aparición de la diabetes.

En este estudio no se encontró relación entre las complicaciones tardías de la diabetes mellitus y la gota. No hubo mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares en este grupo de pacientes.

La osteonecrosis se encontró en 8 pacientes (8.6), frecuencia más elevada que la encontrada por otros autores en grupos

COMPLICACIONES ASOCIADAS CON OSTEONECROSIS EN PACIENTES CON DIABETES M.



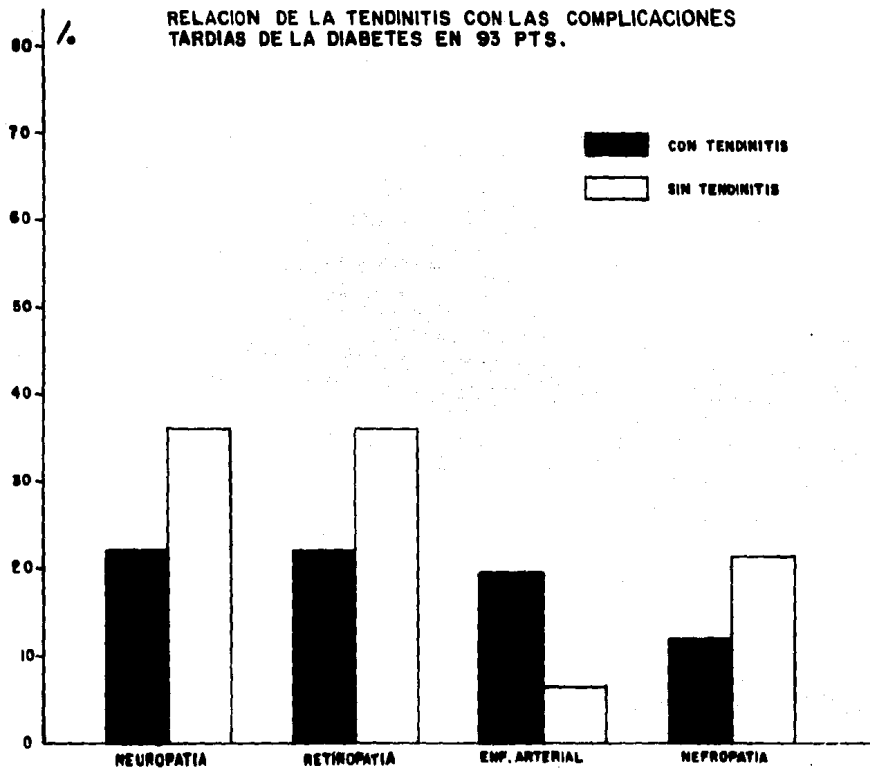
GRAFICA 3

similares de pacientes (1,36).

El tiempo de evolución de la diabetes mellitus, así como la presencia de complicaciones tardías de la misma fue más evidente en los pacientes con este padecimiento reumatológico, con una diferencia estadísticamente muy significativa (Grafica No. 3). Solo dos de ellos presentaron manifestaciones clínicas como dolor, aumento de volumen y enrojecimiento en la articulación afectada y datos de insuficiencia arterial de miembros inferiores. Estos hallazgos apoyan la patogenia que ha sido descrita para la neuroartropatía diabética en lo que intervienen una capacidad disminuida para percibir el dolor, los traumatismos repetitivos y microangiopatía, en la cual en engrosamiento de la membrana basal pueden interferir con la nutrición del hueso (31,33).

El tipo de neuroartropatía más frecuentemente encontrado fue la osteólisis como se reporta por otros autores (21). Dos pacientes presentaron un tipo de afección poco frecuente. Uno de ellos era portador de hombro congelado el cual explica esta localización. El otro paciente presentaba afección de la apófisis estiloides de radio no encontrándose un factor predisponente para esta localización. En la literatura se han reportado casos raros de afección de rodilla, hombro y muñeca (42). Un tercer paciente presentó policondritis disecante en rodilla con un tiempo de evolución de la diabetes corto (1 año) y ausencia de complicaciones tardías de la diabetes. Esta complicación reumatológica se asocia con mayor frecuencia a traumatismo, lo que pudiera explicar su diabetes de corta evolución

RELACION DE LA TENDINITIS CON LAS COMPLICACIONES  
TARDIAS DE LA DIABETES EN 93 PTS.



GRAFICA 4

y la ausencia de complicaciones.

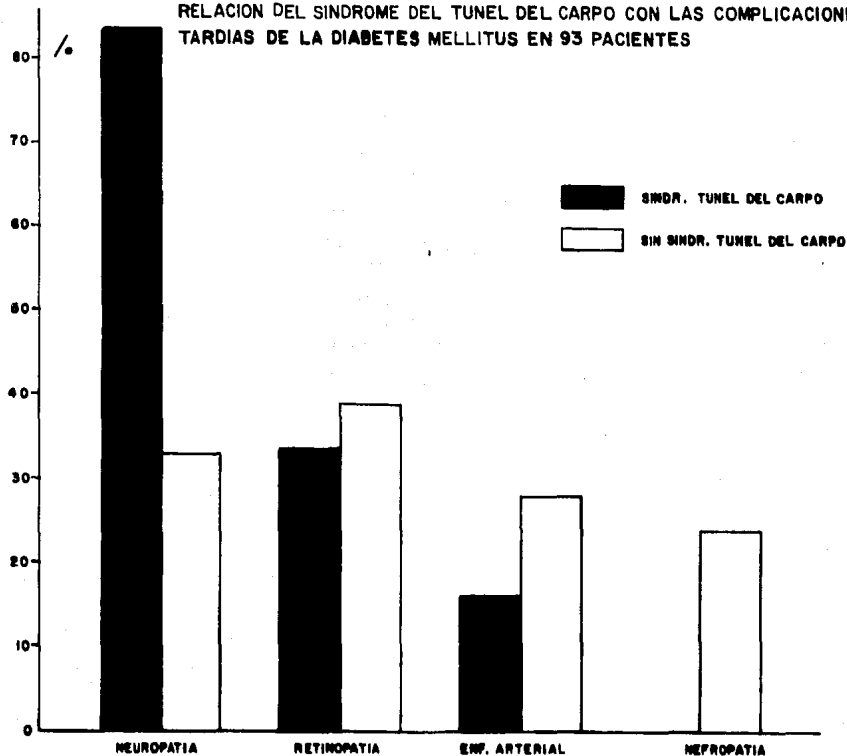
El quinto padecimiento asociado a la diabetes mellitus fue la tendinitis. La frecuencia fue de 6.1% (9/113). No se cuenta con estudios que muestren la frecuencia de este padecimiento en los diabéticos; sin embargo se ha encontrado una mayor incidencia de diabetes en pacientes con tenosinovitis, llegando a sugerirse la necesidad de buscar diabetes en pacientes con esta afección (43). Se ha propuesto que la microangiopatía de las vainas tendinosas es la causa de tal asociación.

En nuestro estudio no encontramos ninguna relación entre la tendinitis y la neuropatía, retinopatía, nefropatía o enfermedad arterial, siendo más frecuentes estas complicaciones en el grupo de pacientes que no tenían tendinitis (Grafica 4). En cambio observamos que la mayoría de los pacientes en nuestro estudio tenían valores de glicemia mayores de 160 mg., lo que sugiere que la hiperglicemia de alguna manera predispone a la aparición de tendinitis.

La periartritis de hombro se encontró en 7/113 pacientes con una frecuencia de 6.1%. Esta asociación se ha reportado hasta en un 11% (4). En contraste con una frecuencia de 2% en la población general (26). El tiempo de evolución de la diabetes en nuestros pacientes fue de 18.5 años. Steinbroken y cols. encontraron una importante correlación de esta enfermedad con complicaciones tardías de la diabetes, sugiriendo



RELACION DEL SINDROME DEL TUNEL DEL CARPO CON LAS COMPLICACIONES  
TARDIAS DE LA DIABETES MELLITUS EN 93 PACIENTES



una distrofia simpática como un posible factor en el desarrollo de periartritis de hombro, y Kaklamanis y cols. proponen que la microangiopatía de las vainas es la causa de tal asociación (4,20). Estos datos no fueron confirmados por nuestros hallazgos y al igual que lo reportado por Bridgare quien no encontró tal asociación (4).

El Síndrome de Tunel del Carpo siguió en frecuencia a la periartritis de hombro presentándose en 6 de 113 pacientes con una frecuencia de 5.3%. La frecuencia encontrada es menor que lo reportado por Phalen en su revisión (32).

En este estudio se encontró que únicamente la neuropatía se correlacionó con el Síndrome de Tunel del Carpo ( $P < 0.025$ ) hallazgos que están de acuerdo con lo propuesto por Frymoyer Leach, Phalen, Yamaguchi, quienes considera que la neuropatía del diabético hace que el nervio mediano sea más susceptible a la compresión (Gráfica No. 5).

La hiperostosis anquilosante se encontró solo en 3/93 pacientes diabéticos y su frecuencia fue de 3.2%. Esto contrasta con lo encontrado en otras series en donde se reporta una frecuencia de hasta el 21%. La alta asociación encontrada por estos autores se debe a que la hiperostosis anquilosante es más frecuente en la raza caucásica, más bien que a una predisposición en los pacientes diabéticos.

La seudogota se observó en 2 de 93 pacientes (2.1%). La frecuencia con que se reporta esta asociación ha variado de 4 a 72%. Con los datos disponibles actualmente se está tendien

do a desechar alguna asociación entre diabetes y pseudogota.

En esta revisión de 113 pacientes con diabetes mellitus tomados al azar, encontramos una alta asociación de padecimientos reumatológicos con esta enfermedad metabólica. El tiempo de evolución de la diabetes en promedio fue de 15 años para todo el grupo y la gran parte de ellos (42%) presentaban mal control de su diabetes, lo cual pudo haber contribuido a la mayor asociación de padecimientos reumatológicos asociados. Esto enfatiza la necesidad de un mayor control de los pacientes diabéticos en nuestra población. Esto de alguna manera prevendría la aparición de ciertos padecimientos reumatológicos.

## CONCLUSIONES

1. Se observó una mayor frecuencia de padecimientos reumatológicos asociados a la diabetes mellitus que lo reportado en la literatura para la población general.
2. Los padecimientos reumatológicos más frecuentemente encontrados en los pacientes diabéticos fueron: enfermedad articular degenerativa, osteoporosis, hiperuricemia asintomática, osteonecrosis y tendinitis.
3. En contraste con otros reportes se encontró una frecuencia baja de hiperostosis anquilosante y pseudogota.
4. La neuropatía y microangiopatía diabética son factores predisponentes en la aparición de enfermedad articular degenerativa y osteonecrosis. Fueron factores importantes en la enfermedad articular degenerativa la edad y tiempo de evolución de la diabetes.
5. La osteoporosis se debió más a factores hormonales que a complicaciones propias de la diabetes mellitus.
6. La neuroatropatía se encontró con una frecuencia mayor que la reportada en la literatura mundial y en localizaciones poco habituales.

7. La tendinitis se correlacionó con niveles elevados de glucosa más que a complicaciones tardías de la diabetes mellitus.
8. La neuropatía diabética predispone a la aparición de síndrome de tunel del carpo, no así la microangiopatía.
9. Se propone un mejor control en el paciente diabético como medida preventiva en la aparición de padecimientos reumáticos en estos pacientes.

B I B L I O G R A F I A

1. Bailey C.C. Root, Neuropathic foot lesion in diabetes mellitus. New Eng. J. Med. 236;397-401, 1947.
2. Berkowitz D. Gout, Hiperlipidaemia and diabetic interrelationships. Journal of the American Medical Association, 197:77-80. 1966
3. Boyle J.A. Mckiddle. M. Buchanan, K.D.: Diabetes mellitus and gout. Annals of the Rheumatic Diseases. 28. 374-378. 1969.
4. Briggeman, J.F. Periarthritis of the shoulder and diabetes mellitus. Annals of the Rheumatic Diseases, 31,69-71. 1972.
5. Bywaters E.G. Doyle F.H: Senile hyperostotic ankylosing spondylosis in diabetes mellitus. Ann Rheum. Dis. 24:536-543, 1965.
6. Buchanan, K.D. Diabetes mellitus and gout. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2:157-163, 1972.
7. Canalis, E.M. Dietrich, J.W. Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro. Effects of insulin and glucogen. Endocrinology. 100.618-678, 1977.
8. Clouse, M.E. Gramm. H.F. Legg, Diabetic osteoarthritis Clinical and roentgenographic observations in 90 cases. American Journal of Roentgenology. Radioum Therapy and

Nuclear medicine. 121: 22-34. 1974.

9. Forestier, J. and Lagier, R. Ankylosing hyperostosis of the spine. Clin. Orthop. 74: 65-83. 1971.
10. Frieman, S.A. and Rakow, R.B. Osseous lesions of the foot in diabetic neuropathy. Diabetes, 20, 302-307, 1971.
11. Frymoyer, H.W. and Bland, J. Carpal tunnel syndrome in patients with myxedematous arthropathy. J. Bone Jont. Surg 55:78, 1973.
12. Goldstein. S. Littlefield. J.W. Diabetes mellitus and ageing diminished plating efficiency of cultured human fibroblasts. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 64. 154-160, 1969.
12. Hájková, Z, Streda, A and Skrha. F. Hyperostotic spondylosis and diabetes mellitus. Ann. Rheum Dis. 24:536-543, 1965.
13. Hamilton E.B. Diseases Associated with CPPD deposition disease. Arthritis Rheum. 19: 355-359. 1976.
14. Harris, H. Carter A.R. Glick E.N. Ankylosing Hiperostosis Anns Rheum Dis, 33:210-215, 1974.
15. Harrison's Principles of Internal Medicine, Ninth Edition Pag. 1741, 1853.
16. Holt. P. J. Rheumatological Manifestations of Diabetes mellitus. Clinics in Rheumatic Diseases, Vol. 7, No. 3. 723-746 1981.

17. Jordan, W.R. Neurotic manifestations in diabetes mellitus  
Arch. Intern. Med. 57:307-366, 1936.
18. Julkunen, H. Karava. Hyperostosis of the spine in diabetes  
mellitus, Ann. Rheum. Dis. 30:605-612, 107-93, 266-1267.  
1976.
19. Julkunen, M. Karava, R and Viljanen: Hyperostosis of the  
spine in diabetes mellitus and acromegaly, diabetologia,  
2:123-126. 1966.
20. Kaklamanis, P. Rigas A. Calcification of the shoulder and  
diabetes mellitus, New England. Journal of Medicine, 293,  
1266-1267, 1975.
21. Kraft E. Spyropoulos E. Neurogenic Disorders of the foot  
in diabetes mellitus. American Journal of Roentgenology.  
Radium Therapy and Nuclear Medicine. 124, 17-24, 1975.
22. Leach. R.E. and Odom. Systemic causes of carpal tunnel  
syndrome. Postgrad. Med. 44: 127-131. 1968.
23. Lee, P., Rooney P. J. Stuarck. The etiology and  
pathogenesis of osteoarthritis. A review. Semin. Arthritis  
Rheum, 3:189-218, 1974.
24. Lequesne. N. Dang. M. Increases association of diabetes  
mellitus with capsulitis of the shoulder and shoulder-hand  
syndrome. Scand. J. Rheumatology. 6:53-56. 1977.
25. Levin M. Vincenza. Effectus of diabetes mellitus on bone



- mass in Juvenile and adult-onset diabetes. The New England of Medicine. 29, 241-244. 1976.
26. MacCarty D.J. Pseudogout: articular chondrocalcinosis, IN Arthritis and Allied conditions. Philadelphia. Ninth edition pp. 1327-1329.
  27. MacCarty D.J. Silcox D., Diseases associated with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. Amer. J. Med. 56:704-714. 1974.
  28. MacCarty D.J. Kohn. The significances of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of the arthritic patient: The Pseudogout syndrome. Ann Intern. Med. 56:711-736, 1966.
  29. Moskowitz R.W. and Garcia. Chondrocalcinosis articularis Arch. Intern. Med. 132:87-91, 1973.
  30. Padova J. Patchefsky A. The effect of glucose loads on renal uric acid excretion in diabetic patients. Metabolism 13-507-512. 1964.
  31. Pastan R. S. Cohen A. Manifestaciones de tipo reumático en la diabetes sacarina, Clin. North. Amer. 849-859, 1979.
  32. Phalen, S.S.: Reflection on 21 year's experience with the carpal tunnel syndrome. JAMA, 212-1367, 1970.
  33. Pognowska, M.J. Colling, L.Z. Diabetic osteopathy Radiology, 89:265-271. 1967.

34. Schwarztrz, G.S. Berny M.R. Atrophic arthropathy and diabetic neuritis. Amer. J. Roentgen. 106: 523-529, 1969.
35. Shailendra, Choodappa S., Neuro-artropathy (charcot joints) in diabetes mellitus. Medicine. 51, 191-210. 1972.
36. Sinha. S. Munichoodappa. C.S.: Neuro-artrhopathy and diabetes mellitus. Medicine, 51:191-210, 1972.
37. Skinner M. and Cohen A. S.: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. Arch. Intern. Med. 123, 636-644, 1969.
38. Silbert, M. Frank, K. Aging and osteoarthritis of the human sternoclavicular joint. Amer. J. Pathol, 35:851-863, 1959.
39. Resnick and Shapiro R. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH), Semin. in arth and Rehum, 3, 153-187, 1978.
40. Rowe D. Starman B. J., Abnormalities in proliferation and protein syunthesis in skin fibroblast cultures from patients with Diabetes mellitus. Diabetes 26, 284-290, 1982.
41. Prior A.M. y cols. Hyperuricaemia, Gout and Diabetic abnormality in polynesian People. The Lancet, february 12, 338-339, 1966.
42. Feldman M. J. Becker, Multiple neuropathic joint in patients with diabetes mellitus. JAMA 209: 169--1692, 1969.

43. Mackenzie, A.H.: Final diagnosis in 63 patients presenting with multiple palmar flexor tenosynovitis, Abstract Arthritis Rehum. 18:415, 1975.