



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE DIABETES, SUS  
COMPLICACIONES Y SU RELACIÓN CON VARIABLES  
EPIDEMOLÓGICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL ESPAÑOL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. CINTHIA RAMÍREZ BUENROSTRO

ASESOR:

DR. ALEJANDRO CAÑIZARES MACÍAS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2010



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.

---

DR. ALFREDO FELIPE SIERRA UNZUETA  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN Y  
JEFE DE SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

---

DR. FRANCISCO RUIZ MAZA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
Y  
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

---

DR. EDUARDO EDMUNDO REYNOSO GÓMEZ  
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
Y  
JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

---

DR. RAYMUNDO RODRÍGUEZ SANDOVAL  
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
Y  
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

---

DR. ALEJANDRO CAÑIZARES MACIAS  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y  
ENDOCRINOLOGÍA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

---

DRA. CINTHIA RAMÍREZ BUENROSTRO  
MÉDICO RESIDENTE DE 4TO AÑO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

*DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:*

*A mi madre, quien me enseñó a ser constante y así lograr mis objetivos.*

*A mi hermano Carlos que sin él no hubiera logrado estar donde estoy ahora.*

*A mi hermano Nelson que sin sus risas y bromas el camino sería más difícil.*

*Al amor de mi vida, Arturo que siempre me ha enseñado a ser noble, paciente y  
perseverante.*

*Al Dr. Alejandro Cañizares, mi asesor, quien confió en mí*

## INDICE:

I. Resumen .....	1
II. Marco teórico .....	2
III. Metodología del estudio	
1. Título .....	25
2. Tipo de investigación .....	25
3. Investigadores .....	25
4. Sede .....	25
5. Antecedentes .....	25
6. Planteamiento del problema .....	27
7. Justificación .....	27
8. Objetivo .....	28
9. Diseño .....	28
10. Materiales y método .....	28
11. Criterios de selección .....	29
12. Definición de variables .....	29
13. Calendario.....	32
14. Recursos .....	32
15. Validación de datos .....	33
16. Consideraciones éticas .....	33
IV. Resultados .....	34
1. Análisis del riesgo de complicaciones .....	35
2. Correlaciones .....	36
3. Tablas .....	39
4. Gráficas.....	44
5. Discusión.....	52
6. Conclusiones .....	56
V. Referencias bibliográficas .....	57

## I. RESUMEN

**Título:** Estudio descriptivo sobre Diabetes, sus complicaciones y su relación con variables epidemiológicas en pacientes del Hospital Español.

**Antecedentes:** El nivel de hemoglobina glucosilada y otros factores se han correlacionado con la aparición de complicaciones de este trastorno metabólico, pero aun es controversial el papel de estos factores.

**Objetivo:** Determinar el papel de la hemoglobina glucosilada y otros posibles factores de riesgo mediante la búsqueda de su relación con la presencia de complicaciones de Diabetes Mellitus.

**Resultados:** Se analizaron un total de 778 expedientes de pacientes del Hospital Español provenientes de la consulta externa y hospitalizados con el diagnóstico de Diabetes Mellitus, de los cuales el 2.5% tenía Diabetes tipo 1, mientras que el 97.5% restante tenía el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. El 50.9% de los pacientes era del sexo femenino mientras que el 49.1% restante era del sexo masculino. Los pacientes tuvieron una edad promedio de  $64.5 \pm 13.8$  (13-96) años, un peso promedio de  $75.9 \pm 17.7$  (38-142) kilogramos, una estatura promedio de  $1.66 \pm 9.5$  (1.4-1.9) metros, un Índice de masa corporal promedio de  $27.3 \pm 5.5$  (13.1-50.7), un promedio de  $9.3 \pm 7.4$  (0-40) años con diagnóstico de diabetes, se valoró un promedio de  $7.5 \pm 1.9\%$  (4-19.8) de hemoglobina glucosilada inicial, una media de  $6.8 \pm 1.1\%$  (4-13.4) de hemoglobina glucosilada promedio. Se encontró que los pacientes con un diagnóstico de diabetes de más de 10 años y aquellos pacientes con más de 2 enfermedades concomitantes tienen un riesgo significativamente mayor de complicaciones. Los pacientes con una hemoglobina glucosilada mayor a 7% al inicio del estudio tienen un riesgo significativamente mayor de proteinuria, neuropatía, nefropatía, retinopatía y cardiopatía, mientras que los pacientes con una hemoglobina glucosilada al final del estudio mayor a 7% tuvieron un riesgo significativamente mayor de neuropatía, nefropatía, retinopatía, cardiopatía e hiperlipidemia.

**Conclusiones:** La hemoglobina glucosilada al inicio y al final del estudio mayor a 7%, así como una evolución mayor a 10 años de diabetes y la presencia más de 2 enfermedades concomitantes incrementa significativamente el riesgo de presentar complicaciones.

## **II. Marco Teórico**

### **Diabetes Mellitus**

#### **Epidemiología**

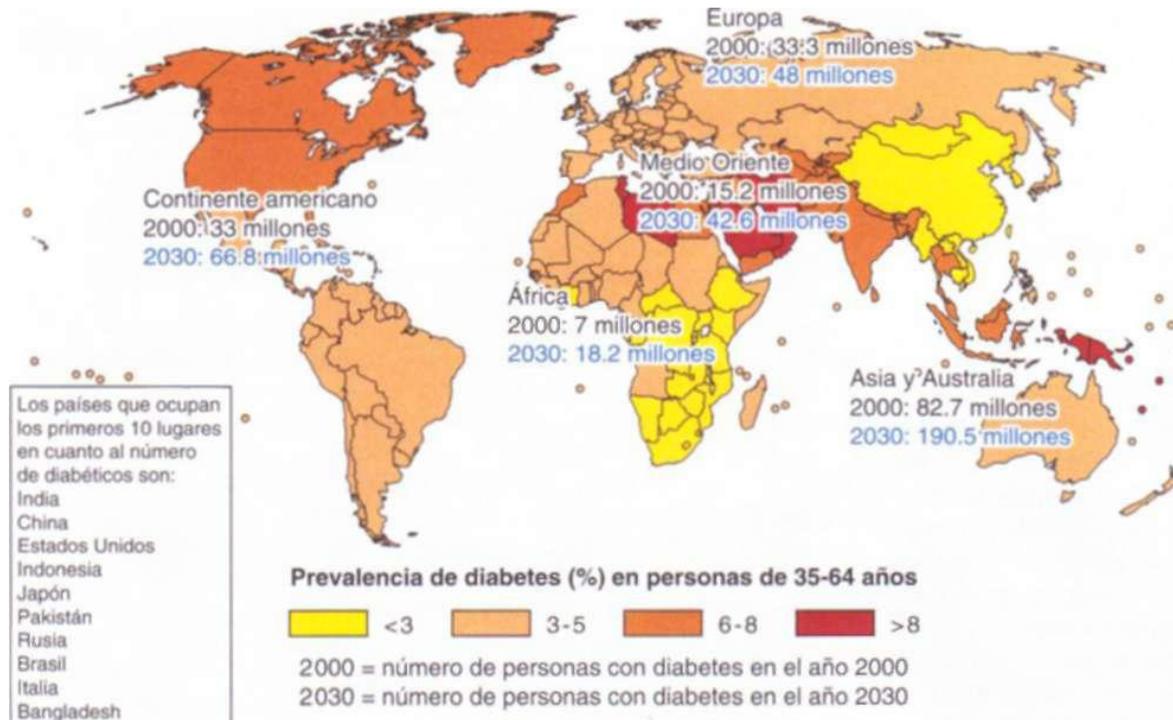
La importancia de la Diabetes Mellitus como una de las principales enfermedades crónicas que afectan a la población mundial se puede observar considerando el porcentaje de pacientes que la presentan, calculándose aproximadamente que existen 200 millones de habitantes.

Realizando cálculos de mortalidad que son atribuibles a la enfermedad se calcularon aproximadamente para el 2000 que fueron 3.2 millones al año, es decir 6% de la mortalidad mundial, siendo una causa de muerte prevenible en caso de que los factores de riesgo modificables fueran tratados o bien se hubiera dado un tratamiento de la enfermedad que hubiera reducido el riesgo de muerte por esta afección.

Parte de la estadística también revela que por lo menos 1 de 10 muertes en pacientes entre los 35-64 años fue atribuible a Diabetes Mellitus, siendo también en ciertos países con mayor prevalencia de la enfermedad hasta una cuarta parte de todas las muertes <sup>(1,2)</sup>

De acuerdo a la modificación de la Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de Diabetes Mellitus en la atención primaria, se observó que el 8.2% de la población que se encuentra entre los 20 y 69 años presenta Diabetes y casi el 30% de los que tienen la enfermedad desconocen que la tengan, es decir existen más de 4 millones afectados, siendo más de un millón todavía no diagnosticados, y más importante aún en las últimas décadas, ha llegado a ser el tercer lugar en las causas de muerte durante las últimas décadas.

Se puede destacar que la Diabetes Mellitus para el año 2000 ocupó en México el primer lugar como causa de muerte en mujeres siendo el 14.6% (29,673) y la segunda causa de muerte para los hombres siendo el 9.9% (25,141) <sup>(3)</sup>



**Figura 1. Prevalencia mundial de Diabetes Mellitus.** Se observa la prevalencia de Diabetes en el 2000 y la calculada para el 2030. Adaptada de Wild et al. *Diabetes Care* 27: 1047, 2004

## Definición

La Diabetes Mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción de insulina, su acción o ambos. La hiperglucemia crónica de la enfermedad esta asociado a daño a largo plazo, disfunción y falla en distintos órganos, especialmente de los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.

Muchos procesos están involucrados en el desarrollo de diabetes. Estos procesos varían desde la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas con la consecuente deficiencia de insulina hasta la resistencia de la acción de esta última. Las anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en esta

enfermedad son debido a la acción deficiente de la insulina en los órganos blanco. La acción deficiente de la insulina es secundaria a una secreción inadecuada de la hormona y/o a una respuesta disminuida en el tejido en uno o varios puntos del complejo camino que tiene la acción de esta misma. La secreción inadecuada de la insulina y los defectos en la acción de la insulina pueden coexistir en el mismo paciente, y es poco claro en ocasiones saber cual es la causa primaria de la hiperglucemia.

Los síntomas de hiperglucemia incluyen polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso, así como visión borrosa. La susceptibilidad a ciertas infecciones puede acompañar también a la hiperglucemia crónica, las consecuencias que pueden poner en peligro la vida de forma aguda son la cetoacidosis y el estado hiperosmolar no cetósico.

### **Clasificación de Diabetes Mellitus**

La mayoría de los casos de diabetes entran en 2 categorías, en la Diabetes Mellitus tipo 1, la causa es una deficiencia absoluta de la secreción de insulina. Los individuos que pudieran desarrollar este tipo de diabetes pueden ser identificados con evidencia serológica con un proceso autoinmune que ocurre en los islotes pancreáticos. La Diabetes Mellitus tipo 2 tiene la mayor prevalencia, es generada por la combinación de la resistencia de la acción de la insulina y una respuesta compensatoria inadecuada de la secreción de insulina. En el periodo de hiperglucemia asintomática, es posible encontrar un metabolismo anormal de carbohidratos midiendo los niveles en ayuno de glucosa o después de una carga de glucosa oral.

El grado de hiperglucemia puede cambiar con el tiempo, dependiendo del proceso de la enfermedad. Esta evolución de la enfermedad puede estar presente sin embargo puede continuar sin causar mayor hiperglucemia. Esta misma evolución de la enfermedad puede continuar generando intolerancia a la glucosa sin llegar al criterio de diagnóstico de la enfermedad, por otra parte en algunos pacientes que

tienen Diabetes, el adecuado control glucémico se puede lograr con la reducción de peso, ejercicio y agentes hipoglucemiantes.

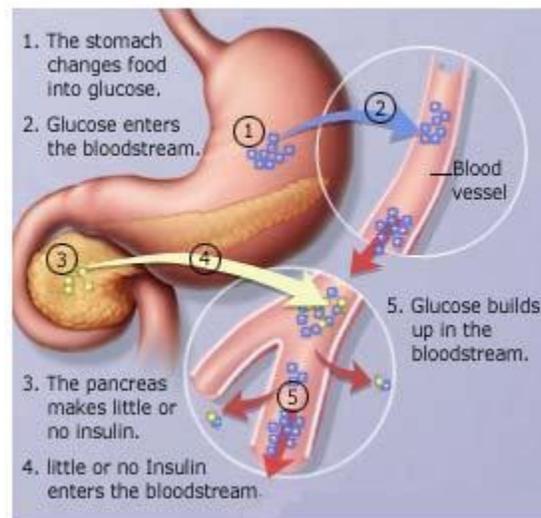
Existen pacientes que pueden requerir únicamente hipoglucemiantes orales, son ellos quienes tienen una secreción residual de insulina, sin embargo en los pacientes con destrucción extensa de las células  $\beta$  sin secreción residual de insulina requieren insulina exógena para sobrevivir. La severidad de las anomalías metabólicas puede progresar, mantenerse estable o tener una mejoría. Sin embargo el grado de hiperglucemia refleja la severidad de la alteración metabólica.

Asignar a un paciente el tipo de diabetes que presenta depende del tiempo de presentación de la enfermedad y las circunstancias presentes al momento del diagnóstico, ciertos pacientes no encajan de manera fácil en un solo tipo. En el caso de la Diabetes Gestacional puede continuar con hiperglucemia después del parto y esto determina que tenga Diabetes Mellitus tipo 2.

La Diabetes tipo 1 es una enfermedad mediada por el sistema inmune generada por la destrucción de las células  $\beta$  que lleva a una absoluta deficiencia de insulina, esta forma de Diabetes es en la que se encuentra sólo 5 a 10% de los pacientes con Diabetes, siendo resultado de la inmunidad celular que genera destrucción de las células  $\beta$  del páncreas. Los marcadores de la destrucción inmune de las células  $\beta$  incluyen autoanticuerpos contra las células de los islotes, autoanticuerpos contra la insulina, autoanticuerpos contra GAD y autoanticuerpos contra la tirosin fosfatasa IA-2 y IA-2 $\beta$ . La mayoría de estos anticuerpos están presentes en el 85 al 90% de los individuos cuando el cuadro de hiperglucemia en ayuno es detectado de manera temprana. Además de la fuerte asociación al HLA con el gen DQA y DQB y la influencia con los genes DRB. Siendo el HLA-DR/DQ generador de predisposición o protección.

En esta forma de Diabetes, el grado de destrucción de las células  $\beta$  es variable, siendo rápido en algunos individuos, y lenta en otras, en algunos pacientes principalmente en adolescentes y niños, la primera manifestación de la enfermedad será un cuadro de cetoacidosis. Sin embargo en otros pacientes se puede observar

un modesto cuadro de hiperglucemia que puede progresar rápidamente a hiperglucemia severa y cetoacidosis en la presencia de infección u otro evento desencadenante. En otros casos principalmente en pacientes adultos, pueden tener suficiente función residual que previene el cuadro de cetoacidosis por muchos años, sin embargo de forma eventual se convertirán en dependientes a la insulina y se encuentran en riesgo de cetoacidosis. En el estadio avanzado de la enfermedad, hay muy poca o nada de secreción de insulina manifestando niveles bajos o indetectables de péptido C plasmático.



**Figura 2. Diabetes Mellitus tipo 1.** Se muestran las alteraciones de la insulina y el aumento de la glucemia plasmática.

Este tipo de Diabetes que esta mediada de forma inmune ocurre de forma común en la adolescencia o en la niñez, aunque puede también ocurrir no de forma común las últimas décadas de la vida. La destrucción autoinmune de las células  $\beta$  tiene predisposiciones genéticas, y se encuentra en relación directa con factores ambientales, de manera infrecuente los pacientes con este tipo de Diabetes son obesos, y tienen un riesgo mayor a otros desórdenes autoinmunes como enfermedad de Graves, Tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, Miastenia gravis, etc.

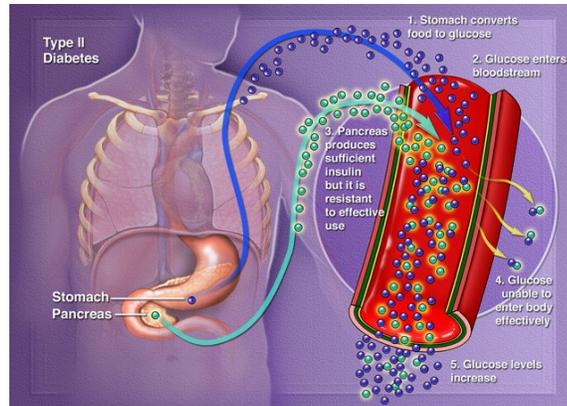
La diabetes idiopática es el tipo de Diabetes tipo 1 la cual no tiene etiología conocida, este tipo de pacientes tienen insulinopenia sin evidencia de autoinmunidad, aunque solo un pequeño porcentaje entra en esta categoría y la mayoría de estos pacientes

son de ascendencia africana o asiática. Estos pacientes presentan episodios frecuentes de cetoacidosis y presentan grados variables de deficiencia de insulina entre episodios. Pueden tener requerimientos de reemplazo con insulina que puede disminuir entre episodios.

La Diabetes Mellitus tipo 2, la cual presenta rangos de resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina o defectos en la secreción de insulina asociados a resistencia, es el tipo de Diabetes más frecuente, siendo el 90 al 95% de los pacientes que presentan la enfermedad y al menos al inicio no requieren tratamiento con insulina.

La mayor parte de estos pacientes son obesos ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ), siendo importante recalcar que la obesidad genera cierto grado de resistencia a la insulina. Los pacientes que no son obesos, presentan un porcentaje de grasa corporal de predominancia en la región abdominal. Este tipo de diabetes frecuentemente se mantiene sin realizar el diagnóstico por muchos años debido a que la hiperglucemia se desarrolla de manera gradual y en los estadios tempranos no presenta un cuadro severo haciendo que el paciente se encuentre asintomático, debido a esto, los pacientes presentan un riesgo importante de complicaciones micro y macrovasculares de forma temprana o al momento del diagnóstico.

En este tipo de Diabetes los niveles de insulina aparecen elevados o normales, por lo que la reducción en el peso corporal del paciente puede mejorar la resistencia a la insulina. El riesgo de desarrollar esta enfermedad aumenta con la edad, la obesidad y la deficiencia de actividad física. Ocurre de manera frecuente en mujeres que presentaron Diabetes Gestacional o en individuos con hipertensión o dislipidemia y su frecuencia varía entre diferentes orígenes raciales. Esta asociado a una fuerte predisposición genética, mayor a la generada en la Diabetes tipo 1.



**Figura 3. Diabetes Mellitus tipo 2.** Se muestran las alteraciones en relación a la insulina y los niveles de glucemia plasmática.

**Tabla 1. Factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2**

- 
- IMC= 25 kg/m<sup>2</sup> y factores de riesgo adicionales.
  - Sedentarismo o inactividad física habitual
  - Familiares de primer grado con Diabetes (padres o hermanos)
  - Raza o grupo étnico de riesgo (ej: afroamericanos, Latinos, Americanos nativos, ascendencia asiática, isleño del Pacífico)
  - Antecedente de Diabetes Gestacional o hijo al nacimiento con peso mayor a 4 kg
  - Hipertensión (≥140/90 mmHg )
  - Colesterol HDL < 35 mg/dl (0.90 mmol/l) y nivel de triglicéridos > 250 mg/dl (2.82 mmol/l)
  - Síndrome de ovario poliquístico
  - HbA1c > 5.7%, IGT, o IFG previamente identificado
  - Otras condiciones asociadas con resistencia a la insulina (ej: obesidad severa, acantosis nigricans)
  - Historia de Enfermedad Cardiovascular
- 

*Adaptado de Diabetes Care 2010*

Otros tipos de Diabetes son asociados con defectos en la función de las células  $\beta$ , este tipo de diabetes se presentan con hiperglucemia a una edad temprana (antes de los 25 años), son referidos como maturity onset diabetes of the Young (MODY) y presentan alteraciones en la secreción de la insulina o no presentar defectos en su acción, tiene un patrón autosómico dominante.

Existen ciertas endocrinopatías que antagonizan la acción de la insulina, como lo son la Acromegalia, el síndrome de Cushing, los glucagonomas y los feocromocitomas. Siendo que los cuadros de hiperglucemia se resuelven resolviendo el exceso de hormona asociada a la patología.

La Diabetes Gestacional también se considera otro tipo de Diabetes, se ha definido en cualquier grado de intolerancia a la glucosa cuando su diagnóstico se realiza durante el embarazo, la mayor parte los casos se resuelven posterior al parto.

Entre 1997 y 2003 se reconoció en The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus un grupo intermedio de individuos los cuales presentaron niveles de glucosa altos pero sin presentar criterios de Diabetes Mellitus. Estos niveles fueron glucosa en ayuno 100 mg/dl-125 mg/dl, curva de tolerancia a la glucosa con una carga de 75 gr de glucosa obteniendo niveles séricos a las 2 horas entre 140-199 mg/dl o un valor de HbA1c entre 5.7-6.4%. A esta alteración se le nombró como intolerancia a la glucosa o prediabetes, teniendo un riesgo mayor para el desarrollo de la enfermedad.

Los niveles de glucosa alterados están asociados con obesidad, así como también lo es la dislipidemia, los niveles bajos de colesterol HDL y la presencia de hipertensión. La intervención temprana en el estilo de vida, el aumento en la actividad física, la disminución del 5 al 10% del peso corporal total , así como ciertos fármacos, han demostrado que previenen o retrasan el desarrollo de diabetes.

Tipo de diabetes	Tolerancia normal a la glucosa	Hiperglucemia	
		Prediabetes	Diabetes mellitus
		Alteraciones de la glucemia en el ayuno o de la tolerancia a la glucosa	Se necesita insulina para el control de la glucemia No se necesita de la insulina para la super-vivencia
Tipo 1			→
Tipo 2	←	←	→
Otros tipos específicos	←	←	→
Diabetes gestacional	←	←	→
Tiempo (años)			→
FPG	<5.6 mmol/L (100 mg/100 ml)	5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/100 ml)	≥7.0 mmol/L (126 mg/100 ml)
PG de 2 h	<7.8 mmol/L (140 mg/100 ml)	7.8-11.1 mmol/L (140-199 mg/100 ml)	≥11.1 mmol/L (200 mg/100 ml)

**Figura 4. Espectro de la glucosa y la Diabetes Mellitus.** Se observa la tolerancia normal a la glucosa hasta la diabetes tipo 1, 2 y otros tipos específicos de diabetes. El individuo atraviesa fases que van desde tolerancia normal a la glucosa, pasando por alteración en la tolerancia a la glucosa, hasta diabetes manifiesta. Las flechas indican que en algunos tipos de diabetes las variaciones en la tolerancia a la glucosa pueden ser bidireccionales *Adaptada de American Diabetes Association, 2007.*

## Diagnóstico de Diabetes Mellitus

Por décadas, el diagnóstico de diabetes se ha basado en la curva de tolerancia a la glucosa con una carga de 75 g. En 1997 se llegó a un acuerdo para el diagnóstico de la enfermedad, los cuales son los niveles de glucosa sérica en ayuno  $\geq 126$  mg/dl ( 7 mmol/l), un nivel de glucosa casual  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) asociado a este último la presencia de síntomas de la enfermedad y la curva de tolerancia a la glucosa.

Después de la estandarización de la medición de HbA1c, el Comité Experto Internacional recomendó el uso de HbA1c para el diagnóstico de la enfermedad, siendo los niveles de HbA1c  $\geq 6.5\%$  y la ADA confirmó esta decisión utilizando el método certificado “National Glycohemoglobin Standardization Program” (NGSP), sin embargo se tiene que dar importancia a los falsos positivos que esta pudiera presentar como lo es que el estudio no se haga con el método certificado, pacientes con anemia o hemoglobinopatías. <sup>(4)</sup>

**Tabla 2. Criterios diagnóstico de Diabetes**

- 
1. HbA1C  $\geq 6.5\%$ . El estudio se debe realizar utilizando el método NGSP certificado y estandarizado  
○
  2. Glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (7.0 mmol/l), definido el ayuno como la ausencia de ingestión durante al menos 8 horas.  
○
  3. Glucosa plasmática a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) durante una prueba de tolerancia a la glucosa, realizada como se describe en el World Health Organization, utilizando una carga de 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua.  
○
  4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia , una glucosa sanguínea casual  $\geq 200$  g/dl (11.1 mmol/l).

---

\*En la ausencia de hiperglucemia y descompensación metabólica aguda, deberán confirmarse estos criterios mediante la repetición de estos. *Adaptado de Diabetes Care, 2010.*

## Antecedentes de la Hemoglobina Glucosilada

La determinación de la glucosilación no enzimática de las proteínas sanguíneas establecida mediante las concentraciones de hemoglobina glucosilada ha demostrado ser un parámetro objetivo del control glucémico a través de un tiempo determinado, condicionando un envejecimiento prematuro dependiente del aumento en la glucosilación de las proteínas y del riesgo de aterosclerosis por alteraciones en

el metabolismo de las proteínas relacionado con el grado de control de la glucemia y de los lípidos <sup>(9)</sup>

La hemoglobina total presenta tres tipos séricos los cuales son la hemoglobina A, hemoglobina A2 y hemoglobina F. La hemoglobina A es la más importante, la cual en porcentaje es el 97% del total. De la Hemoglobina A, existen otros subgrupos, también conocidos como fracciones menores (HbA1a, HbA1b y HbA1c), las cuales se diferencian entre sí de acuerdo con la velocidad de movimiento durante el proceso de electroforesis. <sup>(10)</sup>

La Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) es el componente más abundante de los eritrocitos, esta formada por la condensación del grupo amino la porción N-terminal de las cadenas  $\beta$  de la Hb A. Ha sido estudiada la glucosilación de esta proteína, siendo formada lentamente en los 120 días de vida media del eritrocito, probablemente por un proceso no enzimático, siendo una relación proporcional con los niveles de glucosa sérica más altos, existiendo mayor glucosilación de la hemoglobina.

Sin embargo los niveles de la HbA1c no están relacionados con los últimos 120 días anteriores al día que fue tomada la muestra, los cambios recientes en la glucemia del paciente se encuentran sobrerrepresentados en la hemoglobina glucosilada ya que los estudios clínicos sugieren que un paciente tendrá 50% de su HbA1c formada en el mes previo a la toma de la muestra; el 25% en el mes previo a éste y 25% en los meses dos y tres previos. <sup>(11, 12)</sup>

Siendo los niveles de la hemoglobina glucosilada correlacionados con los niveles de glucemia en sangre de las últimas 6 a 10 semanas, teniendo importancia clínica en el monitoreo del control de los pacientes con Diabetes Mellitus. <sup>(13)</sup>

### **Consenso internacional para la medición de HbA1c**

Hay múltiples métodos siendo más de 30 los que pueden realizar este análisis (cromatografía, mediciones isoeléctricas, inmunoensayos, etc.). Sin embargo debido a la disparidad de resultados en la HbA1c se decidió la estandarización de este estudio estableciendo parámetros que fueron aprobados por la American Diabetes Association (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes (EASD), la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) y la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) siendo escogido el método de la IFCC como método único y válido para estandarizar de forma global los niveles de HbA1c, siendo que los resultados deben presentarse con mmol/mol junto al porcentaje (unidades NGSP, presentadas en porcentaje), así los niveles en porcentaje representan el valor medio de la glucosa sérica. <sup>(14, 15)</sup>

### **Complicaciones de la enfermedad**

Las complicaciones de la enfermedad son muchas, mostrándose la asociación importante entre el descontrol glucémico (hiperglucemia crónica) y las complicaciones micro y macrovasculares, siendo la retinopatía, la amputación de miembros pélvicos, las enfermedades cardiovasculares y la insuficiencia renal las más comunes, por tanto los costos asociados a tratamiento de complicaciones son una importante carga para los servicios de salud (sector público, social y privado). Por tal motivo es de importancia categórica el diagnóstico oportuno de la enfermedad, así como el inicio de tratamiento de forma temprana.

Es importante señalar que durante las décadas de 1920 y 1930 las complicaciones de la Diabetes Mellitus eran raras, pero a partir de 1960 empezaron a surgir como importante problema de salud pública, en gran medida debido a una mayor sobrevivencia de los pacientes.

En la actualidad la Diabetes Mellitus es la principal causa de amputación de miembros inferiores y de insuficiencia renal en los Estados Unidos de Norteamérica. Siendo también la principal causa de ceguera en la población económicamente activa y una de las principales causas de discapacidad, mortalidad prematura y otros problemas de salud agudos y crónicos, como cetoacidosis diabética, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. <sup>(16)</sup>

Por tal razón que no se debe de sobreestimar el control en la hiperglucemia, los efectos directos e indirectos en la vasculatura son la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Las complicaciones son divididas en macrovasculares (enfermedad coronaria, insuficiencia arterial periférica y evento vascular cerebral) y las complicaciones microvasculares (nefropatía diabética, neuropatía y retinopatía).

## **Complicaciones microvasculares de Diabetes Mellitus**

### **Retinopatía Diabética**

La retinopatía diabética es la complicación más común de la diabetes. Es responsable de aproximadamente 10,000 nuevos casos de ceguera cada año en Estados Unidos únicamente. El riesgo de desarrollar retinopatía u otras complicaciones microvasculares depende de la duración y severidad de la hiperglucemia. El desarrollo de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 también se vio relacionada con la severidad de la hiperglucemia y la presencia de hipertensión en el estudio UKPDS y la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con evidencia de desarrollo de retinopatía tienen aproximadamente el diagnóstico de 20 años de esta enfermedad. La retinopatía diabética puede empezar a desarrollarse tan temprano como 7 años antes del diagnóstico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. <sup>(5,17)</sup>

Existen algunas teorías que se creen que pudieran participar en el desarrollo de las complicaciones. La aldosa reductasa es la enzima inicial en la vía intracelular de los polioles. Esta vía involucra la conversión de la glucosa a sorbitol. Los niveles altos de glucosa en sangre, aumentan el paso de moléculas de azúcar hacia la vía de los polioles lo que ocasiona la acumulación de sorbitol intracelular. La acumulación de sorbitol genera alteraciones osmóticas lo que se postula que pudiera ser lo que ocasiona el desarrollo de las complicaciones microvasculares incluyendo la retinopatía diabética. <sup>(18-20)</sup>

Las células también pueden sufrir lesión por las glucoproteínas. Las concentraciones altas de glucosa pueden promover la formación de productos glucosilados mediante una glucosilación no enzimática. Estas sustancias en estudios de animales se han encontrado que se encuentran asociados con la formación de microaneurismas y la pérdida de pericitos. <sup>(18)</sup>

El estrés oxidativo juega un rol importante en el daño celular generado por la hiperglucemia. Siendo que los niveles altos de glucosa en sangre pueden estimular la producción de radicales libres. Estudios en animales sugieren que el tratamiento con antioxidantes como la vitamina E, puede atenuar la alteración en la función vascular, sin embargo el tratamiento con antioxidantes no ha mostrado que altere el desarrollo en la progresión de retinopatía u otra complicación microvascular. <sup>(18, 21)</sup>

También se ha postulado que los factores de crecimiento que incluyen el factor de crecimiento del endotelio vascular, la hormona de crecimiento, el factor de transformación  $\beta$  de crecimiento, pueden jugar un rol importante en el desarrollo de retinopatía diabética, siendo que se encuentra su producción aumentada, probablemente en respuesta a hipoxia. En modelos animales la supresión en la producción de estos factores está asociado con menor progresión de retinopatía. <sup>(17,18, 22)</sup>

## Clasificación de retinopatía

La retinopatía diabética está clasificada como proliferativa y no-proliferativa. La retinopatía no proliferativa incluye ciertas características como son pequeñas hemorragias en capas, también se observan el depósito de lípidos que ocurre de manera típica en los márgenes de los puntos hemorrágicos. Los microaneurismas de manera frecuente son el primer signo de la retinopatía.



**Figura 5. Retinopatía diabética no proliferativa.** Se observa incipiente exudación lipídica (flechas) y algún microaneurisma aislado. Es importante destacar la relación arteria-vena disminuida.

La retinopatía proliferativa se caracteriza por la formación de nuevos vasos en la superficie de la retina y puede generar hemorragia vítrea. La presencia de manchas algodonosas en la retina puede ser signo de retinopatía proliferativa. Si la proliferación continua la presencia de ceguera puede ocurrir x hemorragia vítrea si el paciente no recibe tratamiento preventivo con fotocoagulación láser. <sup>(23)</sup>



**Figura 6. Retinopatía diabética proliferativa.** Se observa como consecuencia hemorragias diseminadas, exudados amarillos y neovascularización. Este paciente tiene vasos neoformados que proliferan desde el disco óptico y que requieren fotocoagulación panretiniana con láser.

## Nefropatía diabética

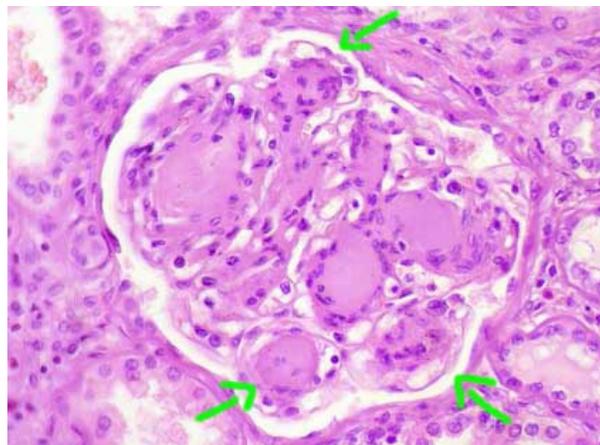
La nefropatía diabética es la causa principal de falla renal en Estados Unidos. La nefropatía diabética es definida como proteinuria mayor a 500 mg en 24 horas, pero es precedida por microalbuminuria.

La microalbuminuria está definida por la excreción de 30-299 mg/ 24 horas. Sin la intervención médica, los pacientes con Diabetes y microalbuminuria de forma típica progresan a proteinuria y por tanto nefropatía diabética. Esta progresión ocurre en diabetes mellitus tipo 1 y 2.

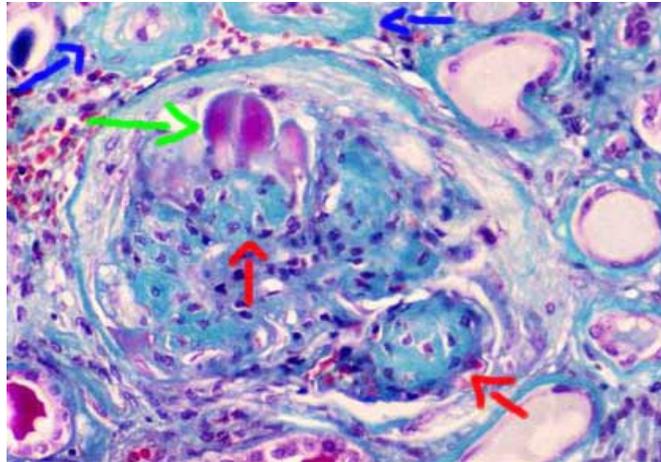
Por lo menos 7% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan microalbuminuria al momento del diagnóstico. <sup>(24)</sup> En el estudio Prospectivo de las Complicaciones de Diabetes en Europa se observó la incidencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 en 12% de los pacientes durante un periodo de 7 años. <sup>(24,25)</sup>

En el estudio UKPDS se observó una incidencia de microalbuminuria en 2% de los casos al año en pacientes con diabetes tipo 2 y en un 25% de los pacientes 10 años después del diagnóstico en pacientes con diabetes tipo 1 <sup>(24,26)</sup>

Los cambios patológicos en el riñón incluyen el aumento de la membrana basal glomerular, la formación de microaneurismas, la formación de nódulos mesangiales (cuerpos de Kimmelsteil-Wilson) y otros cambios.



**Figura 7.** Glomérulo con lesiones nodulares de Kimmelsteil-Wilson.

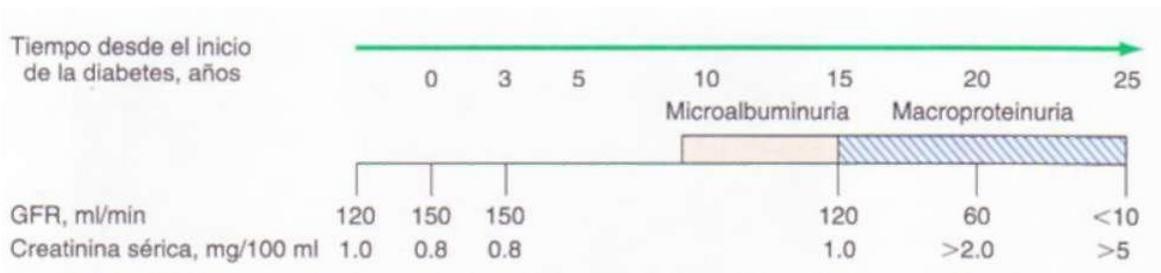


**Figura 8.** Las lesiones exudativas de la nefropatía diabética incluyen hialinosis glomerular (flecha verde), varios nódulos de Kimmelstiel-Wilson (flecha roja), además de túbulos atróficos con basales gruesas (flecha azul).

El estudio de screening para el diagnóstico de microalbuminuria o nefropatía diabética se realiza con la recolección de orina en 24 horas. Se debe tener en cuenta que la presencia de falsos positivos pueden ser debidos a distintas condiciones como lo es infección de vías urinarias, ejercicio y hematuria. El tratamiento inicial de la nefropatía diabética es la prevención al igual que en las otras complicaciones de la diabetes. Existe una asociación importante entre los niveles de HbA1c y el riesgo de nefropatía diabética, por lo que los pacientes con diabetes deberán de tener control de los niveles de glucemia para prevenir y controlar la nefropatía diabética. <sup>(7,24,26)</sup>. El tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) no ha mostrado que previene el desarrollo de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin embargo si ha mostrado que disminuye el riesgo del desarrollo de nefropatía y eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. <sup>(7, 27)</sup>

Es importante también el tratamiento con medicamentos antihipertensivos. Se ha demostrado que el tratamiento con IECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) no sólo controla la presión arterial, puede también disminuir la presión intraglomerular, ambos medicamentos han demostrado que disminuyen el riesgo de progresión de microalbuminuria, entre un 60- 70%. Estos medicamentos por tanto son recomendados como tratamiento farmacológico de primera línea en el tratamiento de microalbuminuria, aún en pacientes que no presenta hipertensión. <sup>(24)</sup>

También se ha observado que el tratamiento combinado de IECA y ARA II tiene un efecto renoprotector adicional, sin embargo se debe de tener un control en los niveles de creatinina ya que se puede en ocasiones presentar una elevación de ésta y se debe también evaluar niveles de potasio debido al riesgo de hiperkalemia. Si existe aumento en los niveles de creatinina se deberá de realizar una evaluación para descartar estenosis renal bilateral. <sup>(24, 28)</sup>

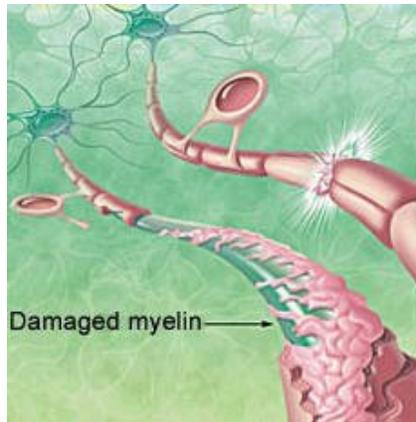


**Figura 9. Evolución temporal en el desarrollo de nefropatía diabética.** Se observan las relaciones entre el tiempo desde el comienzo de la diabetes, la tasa de filtración glomerular y la creatinina sérica. *Adaptada de RA Defronzo, en Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, 3er. Ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.*

### Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es reconocida por la ADA como la presencia de síntomas o signos de alteración en la función de nervios periféricos en pacientes con diabetes siempre y cuando se excluyan otras causas. <sup>(29)</sup> El riesgo de desarrollo de neuropatía diabética es proporcional a la magnitud y duración de la hiperglucemia, y algunos individuos presentan atribuciones genéticas que afectan la predisposición de desarrollar estas complicaciones.

La causa principal del daño en nervios periféricos no se conoce bien pero se relaciona a la acumulación en la vía de los polioles de sorbitol y estrés oxidativo. La neuropatía diabética se puede manifestar en distintas formas que incluyen sensitiva, focal/multifocal y neuropatía autonómica. Más del 80% de las amputaciones ocurren después de la presencia de úlceras o heridas que resultan muchas veces de neuropatía diabética <sup>(30)</sup>.



**Figura 10. Neuropatía diabética.** Se observa daño en la mielina

La polineuropatía crónica sensitiva y motora distal y simétrica es la forma más común de neuropatía en diabetes. De forma típica los pacientes presentan dolor tipo urente y/o dolor tipo eléctrico, aunque en muchas ocasiones presentan hipoestésias. Los pacientes que presentan dolor, éste puede ser mayor durante las noches. El examen físico cuando el paciente presenta hipoestésias es la ausencia de sensibilidad superficial, vibración y temperatura. La alteración en el examen físico tiene una sensibilidad mayor al 87% para detectar esta afección.

La neuropatía autonómica causa también importante morbilidad, también cierta mortalidad en pacientes con diabetes. Los síntomas pueden manifestarse como gastroparesia, constipación, diarrea, anhidrosis, disfunción vesical, disfunción eréctil, intolerancia al ejercicio, taquicardia e isquemia al miocardio silente.

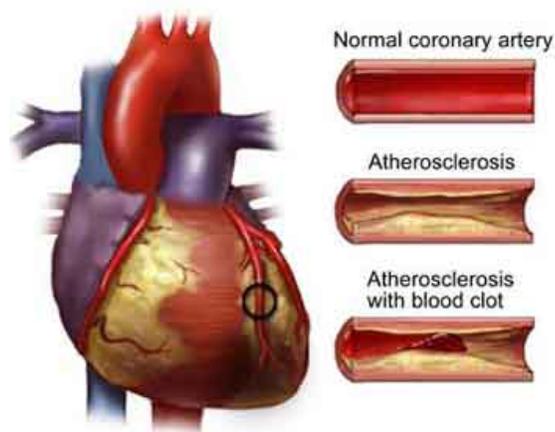
No existe tratamiento específico para la neuropatía diabética, aunque hay múltiples medicamentos para tratar los síntomas, sin embargo sólo la duloxetina y la pregabalina tienen indicación en el tratamiento de neuropatía diabética periférica.<sup>(30)</sup>

### **Complicaciones macrovasculares de Diabetes**

La patología central de la enfermedad macrovascular en la Diabetes es el proceso de aterosclerosis, que se genera de la inflamación crónica y daño en las paredes de las arterias en la periferia o en el sistema vascular coronario. En respuesta al daño

endotelial e inflamación, las partículas de lípidos oxidados provenientes de la acumulación de partículas de LDL se acumulan en la pared de las arterias. La Angiotensina II puede estimular la oxidación de esas partículas. Los monocitos infiltran la pared arterial y se diferencian en macrófagos los cuales se acumulan en lípidos oxidados para formar células espumosas. Las células espumosas estimulan la proliferación de macrófagos y la atracción de linfocitos T, estos últimos inducen la proliferación de músculo liso en la pared arterial y la acumulación de colágeno. La producción neta en el proceso es la formación de lesiones ateroscleróticas ricas en lípidos con una capa fibrosa. La ruptura de esta lesión conduce a un infarto agudo vascular <sup>(31)</sup>

Además de la formación de ateroma, existe una evidencia importante de adhesión plaquetaria e hipercoagulabilidad en la diabetes tipo 2. La alteración en la formación de óxido nítrico y la formación aumentada de radicales libres en las plaquetas, así como la alteración en la regulación de calcio pueden promover la agregación plaquetaria. La elevación en el factor inhibidor de plasminógeno tipo 1 puede generar la alteración en la fibrinólisis. La combinación en el aumento de la coagulabilidad y la alteración en la fibrinólisis aumentan el riesgo de oclusión vascular y eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. <sup>(32)</sup> Siendo la enfermedad cardiovascular la primera causa de muerte en pacientes con diabetes tipo 1 y 2. <sup>(33, 34)</sup>



**Figura 11. Enfermedad cardiovascular.** Se observa la formación de lesiones ateroscleróticas con la consecuente formación de un coágulo.

La Diabetes Mellitus tipo 2 ocurre de forma típica en un cuadro de síndrome metabólico, el cual incluye obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia y aumento en la coagulabilidad, por lo cual existen importantes factores de riesgo independientes para riesgo de enfermedad isquémica, evento vascular cerebral y muerte. <sup>(35)</sup>

La diabetes es un predictor independiente de evento vascular cerebral como lo es también la enfermedad coronaria <sup>(36)</sup>. Siendo que los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tienen un riesgo aumentado de 150- 400% de evento vascular cerebral.



**Figura 12. Evento vascular cerebral.** La diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente de EVC

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 también tienen un riesgo desproporcional de enfermedad coronaria, teniendo un riesgo de mortalidad mayor para una enfermedad cardíaca de tipo isquémico en todas las edades comparado con los pacientes de la población general. <sup>(32)</sup>

### **Efecto en el control de la HbA1c**

En el estudio prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido en pacientes con Diabetes Mellitus se valoró y se relacionó el tratamiento intensivo que retrasa la presentación y progresión de las complicaciones relacionadas, esto produjo que el estudio prospectivo del Reino Unido (UKPDS) así como otros estudios de gran relevancia llegarán a la conclusión que la hemoglobina glucosilada fuera utilizada para vigilar el control de la glucemia.

Se analizó la evolución de más de 5 000 diabéticos de tipo 2 durante más de 10 años. Este estudio empleó muchas pautas de tratamiento y vigiló el efecto del control intensivo de la glucemia y del tratamiento de los factores de riesgo sobre el desarrollo de las complicaciones diabéticas. Se distribuyó de manera aleatoria a pacientes recién diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 en: 1) tratamiento intensivo con diversas combinaciones de insulina, una sulfonilurea o metformina; 2) tratamiento ordinario con modificación de la dieta y farmacoterapia a fin de evitar los síntomas. Además, se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para que recibieran diferentes regímenes de tratamiento antihipertensivo. Los sujetos de la rama de tratamiento intensivo lograron una HbA1C de 7.0% comparados con el 7.9% de los sometidos a tratamiento ordinario. El UKPDS demostró que cada punto porcentual de reducción de la A1C disminuye 35% las complicaciones microvasculares.

Uno de los principales descubrimientos del UKPDS fue que un control estricto de la presión arterial reducía en grado significativo tanto las complicaciones macrovasculares como las microvasculares. De hecho, los efectos beneficiosos del control de la presión arterial fueron superiores a los del control de la glucemia. La reducción de la presión arterial a objetivos moderados (144/82 mmHg) abatió el riesgo de muerte relacionada con DM, Evento Vascular Cerebral, criterios de valoración microvasculares, retinopatía e insuficiencia cardíaca (reducciones de riesgo de entre 32 y 56%). Este mismo estudio encontró la reducción de infarto agudo al miocardio en un 15% de los pacientes no obesos que recibían sulfonilureas e insulina, y 33% de reducción en pacientes obesos que recibían metformina; así

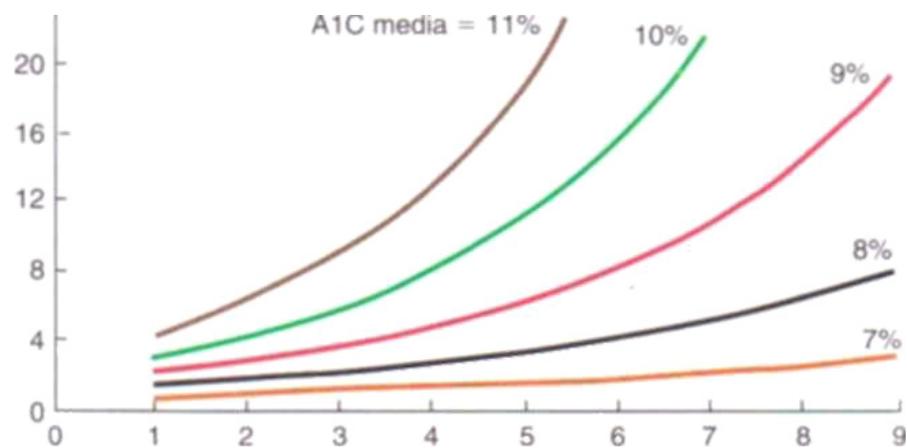
como una reducción de retinopatía en 25% en el grupo de control intensivo, reducción de nefropatía en 33% y la muerte asociada a diabetes en 35%.<sup>(5)</sup> También se realizó un pequeño estudio de pacientes japoneses con diabetes tipo 2, llamado estudio de Kumamoto, este estudio se realizó en Japón en 110 pacientes, en donde su objetivo fue el de valorar si el control intensivo de la glucemia puede disminuir la severidad de las complicaciones vasculares, se distribuyó de manera aleatoria pacientes con control intensivo de la glucemia y tratamiento ordinario, donde se encontraron reducciones similares de los riesgos de retinopatía y nefropatía. Estos resultados demostraron la eficacia de la mejora en el control de la glucemia en individuos de diferente origen étnico, que probablemente tienen distinta etiología de la Diabetes Mellitus. Sobre la base de este estudio se estableció que las metas terapéuticas para el Japón deben ser de HbA1c < 6.5%.<sup>(48)</sup>

De manera similar el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), realizó un estudio comparativo entre pacientes que tuvieron un promedio de HbA1c de 6.4% contra pacientes que tuvieron 7.5%, en donde se obtuvo una reducción del 24% de infarto agudo al miocardio en comparación con el otro grupo, sin embargo el estudio se concluyó de manera prematura debido al aumento de la mortalidad en los pacientes con control intensivo<sup>(6)</sup>

El estudio de Complicaciones y control de la Diabetes (DCCT) fue un estudio realizado entre 1983 y 1993, este estudio mostró que manteniendo los niveles de glucosa sérica en casi niveles normales lentifica la progresión del daño en los órganos blanco como son la retinopatía, nefropatía y neuropatía, de hecho demostró que cualquier sustancial disminución en los niveles de glucosa sérica puede ayudar, hasta en pacientes que han tenido una historia de mal control de la enfermedad. Este estudio (DCCT) involucro 1,441 voluntarios, entre los 13 a los 39 años, con Diabetes Mellitus tipo 1 en 29 centros médicos de Estados Unidos de América y Canadá, los voluntarios fueron pacientes con diagnóstico de Diabetes, por lo menos durante un año, pero no mayor a 15 años, se requirió también que ninguno de ellos tuviera signos tempranos de retinopatía. Se compararon los efectos del control estándar de los niveles de glucosa sérica contra un control intensivo de ésta. Este

estudio comparó los niveles de HbA1c entre ambos grupos, siendo los del cuidado intensivo niveles de HbA1c igual o menor a 6%, con evidencia de la reducción del riesgo de retinopatía en el 76% de los casos, nefropatía en el 54% de los casos y neuropatía en el 60% de los casos. Entre otros hallazgos significativos, se demostró que una reducción de los niveles de HbA1c de 2%, representa una reducción en la progresión de las complicaciones microvasculares de cuando menos 50% en diabetes tipo 1. <sup>(7)</sup>

Al término del estudio DCCT se continuaron estudiando al 90% de los participantes, el estudio que continuo valorando a estos pacientes llamado Epidemiología de las complicaciones e intervenciones de la Diabetes (EDIC) evaluó la incidencia y predictores de enfermedad cardiovascular como infarto al miocardio, evento vascular cerebral o bien los pacientes que requirieron cirugía de corazón, así como pacientes que presentaron nefropatía, retinopatía y neuropatía, observando que se redujo el riesgo de 42% de cualquier evento cardiovascular y disminución del 57% en eventos como Infarto Agudo al Miocardio, Evento Vascular Cerebral, o muerte por otras causas de origen cardiovascular. Demostrando que el beneficio obtenido en el DCCT no sólo persiste, sino que se amplifica durante los años, alcanzando mejoría de 80% al comparar a los pacientes de manejo intensivo con los de terapia convencional. <sup>(7,8)</sup>



**Figura 13. Relación entre el control glucémico y la duración de la diabetes con la retinopatía diabética.** En el eje de las x se observa la duración del seguimiento en años en los pacientes, en el eje de las y se observa la velocidad de progresión de retinopatía. *Adaptado de The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Diabetes 44: 968, 1995.*

### **III. Metodología del estudio**

#### **1. TITULO.**

Estudio descriptivo sobre Diabetes, sus complicaciones y su relación con variables epidemiológicas en pacientes del Hospital Español.

#### **2. Tipo de investigación:**

Epidemiológica, estudio de tipo casos y controles retrospectivo

#### **3. INVESTIGADORES:**

3.1 Investigador Responsable.

3.2. Investigador Principal.

#### **4. SEDE.**

División de Medicina Interna del Hospital Español

#### **5. ANTECEDENTES.**

La diabetes es una enfermedad que tiene grandes repercusiones en la salud de la población mexicana.<sup>(2)</sup> Actualmente es una enfermedad incurable pero que con el adecuado control y tratamiento se retrasa la aparición de complicaciones que pueden ser mortales.<sup>(7)</sup> Se estima que el 8% de la población mexicana padece de esta enfermedad.<sup>(37)</sup> El descontrol glucémico provoca un alto nivel de la glucosilación de algunas proteínas entre ellas la hemoglobina, la medición de esta glucosilación por ser lenta y no enzimática representan el control de la glucemia en las 6-8 semanas anteriores a su medición.<sup>(11)</sup> El UKPDS en 1998 analizó la evolución de más de 5 000 diabéticos de tipo 2 durante más de 10 años. Este estudio empleó muchas pautas de tratamiento y vigiló el efecto del control intensivo de la glucemia y del tratamiento de los factores de riesgo sobre el desarrollo de las complicaciones diabéticas. El UKPDS demostró que cada punto porcentual de reducción de la A1C disminuye 35% las complicaciones microvasculares.<sup>(5)</sup>

En otro estudio llevado a cabo en 1993 DCCT (*The Diabetic Control and Complications Trial Research Group*) demostró que existe una correlación entre los niveles de hemoglobina glucosilada y el riesgo de complicaciones de esta enfermedad, el inconveniente que se presentó en este estudio es que la medición de la hemoglobina glucosilada no se encontraba estandarizada entre los diferentes centros que participaron en el estudio.<sup>(5,7)</sup> Este problema actualmente se encuentra resuelto ya que en el 2007 la ADA (American Diabetes Association) acordó que se deben estandarizar en todo el mundo los valores de referencia de la hemoglobina glucosilada en base al método de referencia de la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica).<sup>(15)</sup> Con esto se pudo obtener la correlación que existe entre los niveles promedio de glucosa con los niveles de hemoglobina glucosilada como se puede apreciar en el siguiente cuadro.<sup>(38)</sup>

HbA1c%	mg/dl	mmol/l
6	130	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

Tomado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S112-54

En el estudio realizado DCCT demostró una reducción del número de complicaciones con el tratamiento intensivo, la reducción fue la siguiente:<sup>(8)</sup>

- Retinopatía 76%
- Proteinuria 54%
- Neuropatía 60%

En este estudio se encontró que el principal determinante de las complicaciones fue el nivel de glucosa y los niveles de hemoglobina glucosilada. Esto correspondía a cualquier valor anormal de hemoglobina glucosilada, otro hallazgo importante fue el hecho de que no existía un valor de hemoglobina glucosilada umbral por debajo del cual no existiera riesgo de progresión de las complicaciones.<sup>(8)</sup>

Otro aspecto fundamental encontrado por Lachin y cols al analizar los datos del estudio DCCT fue que la variabilidad en los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada son los que favorecen la aparición de las complicaciones indicando que las fluctuaciones de la glucosa son las responsables del riesgo de complicaciones.<sup>(39)</sup>

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Como se observa en la literatura mundial y nacional el papel de la hemoglobina glucosilada y de otros factores como predictores de complicaciones no está del todo claro, ya que si bien es cierto que existe evidencia que comprueba que existe esta relación con el desarrollo de complicaciones también existe un gran debate mundial, pero por ser una prueba que evidencia el control metabólico en un periodo más largo es posible que como factor predictor de complicaciones desempeñe un papel más importante del que se le ha atribuido hasta el momento.

## **7. JUSTIFICACIÓN.**

Esta investigación es importante pues contribuye con el acervo de evidencia del papel de la hemoglobina glucosilada y otros factores que pueden predecir el desarrollo de complicaciones de la diabetes, esto es importante por que la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones diferentes a la de nuestro hospital, misma que si bien no representa a México, representa una población especial compuesta por muchos pacientes de origen o descendencia Española que bajo la influencia de los hábitos de nuestro país, desarrollan esta enfermedad que posee una muy alta prevalencia en México

## **8. OBJETIVO.**

Determinar el papel de la hemoglobina glucosilada y otros posibles factores de riesgo mediante la búsqueda de su relación con la presencia de complicaciones de Diabetes Mellitus.

## **9. DISEÑO.**

9. 1. Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, abierto

9.2. Participación del investigador.

Observacional. El observador no modifica el fenómeno.

9.3. Tiempo en que suceden los eventos.

a) Retrospectivo. Considera hechos ya sucedidos y obtiene datos de expedientes clínicos.

## **10. MATERIALES Y MÉTODO.**

10.1. Análisis

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de Diabetes que acudieron para su atención al Hospital Español entre el 2002 y el 2009, se obtuvo del expediente de los pacientes, los resultados sobre sus características demográficas, clínicas y resultados de exámenes de laboratorio, con lo cual se construyó una base de datos usando el programa SPSS versión 15 para determinar la estadística descriptiva, posteriormente se realizó un análisis del riesgo de complicaciones con el programa EMB calc. versión 2.1. Se determinó por medio de la prueba de chi cuadrada la significancia estadística en los casos en los que se buscó la correlación de algunas variables cuantitativas vs. cualitativas o se determinó dicha correlación por el método de Pearson cuando las variables a comparar fueran cuantitativas.

10.2 Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:

Secuencial: Los casos se integran a los grupos conforme se van presentando

## 11. CRITERIOS DE SELECCIÓN

11.1. Criterios de Inclusión. Todos los pacientes que cumplan con lo siguientes criterios:

- Edad mayor a 18 años
- Sexo masculino y femenino
- Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 y 2
- Con expediente completo
- Cuento con autorización del comité de investigación y bioética de la revisión de su expediente.

11.2. Criterios de exclusión. Se excluirán a:

- Todos los pacientes con diagnóstico diferente de Diabetes Mellitus
- Pacientes con expediente incompleto

## 12. Definición de variables

Variable	Escala (intervalo, ordinal, Binomial)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, Binomial)
Edad	Intervalo	Dieta	Binomial
Peso	Intervalo	Biguanidas	Binomial
Estatura	Intervalo	Sulfonilureas	Binomial
IMC	Intervalo	TZDs	Binomial
Sexo	Binomial	i- DPP IV	Binomial
DM	Binomial	Insulina	Binomial
Años con Diabetes	Intervalo	Proteinuria	Binomial
Hemoglobina glucosilada	Intervalo	Nefropatía	Binomial
Variación de hemoglobina glucosilada	Intervalo	Neuropatía	Binomial
Glucemia	Intervalo	Cardiopatía	Binomial
Colesterol	Intervalo	Hiperlipidemia o Dislipidemia	Binomial
Triglicéridos	Intervalo	Hiperuricemia	Binomial
HDL	Intervalo	Enfermedad Tiroidea	Binomial
LDL	Intervalo	Numero de complicaciones	Intervalo
Ácido úrico	Intervalo	Numero de medicamentos usados	Intervalo
		Numero de enfermedades concomitantes.	Intervalo

12.1: Definición operacional de las variables:

**Edad:** Número de años cumplidos.

**Peso:** Número de kilogramos de un paciente

**Estatura:** Número de metros que mide un paciente

**IMC:** Resultado de Peso sobre estatura en metros al cuadrado

**Sexo:** Genero del paciente masculino o femenino

**DM:** Tipo de diabetes que padece el paciente (1 o 2)

**Años con Diabetes:** Número de años que un paciente tiene con el diagnóstico de Diabetes

**Hemoglobina glucosilada:** Porcentaje de glucosilación de la proteína (hemoglobina) que representa el control de la glucemia en 3 meses previos.

**Variación de Hemoglobina glucosilada:** Diferencia entre la hemoglobina al final del estudio y al inicio del estudio

**Glucemia.** Nivel de glucosa expresado en mg/dl.

**Colesterol:** Nivel en sangre periférica de colesterol expresado en mg/dl

**Triglicéridos:** Nivel en sangre periférica de triglicéridos expresado en mg/dl

**HDL:** Nivel en sangre periférica de colesterol HDL expresado en mg/dl

**LDL:** Nivel en sangre periférica de colesterol LDL expresado en mg/dl

**Ácido úrico:** Nivel en sangre periférica de ácido úrico expresado en mg/dl

**Dieta:** Referencia del paciente consumir lo indicado por un médico o nutriólogo para el adecuado control de su trastorno metabólico.

**Biguanidas:** Uso de metformina para el control del trastorno metabólico del paciente.

**Sulfonilureas:** Uso de algún medicamento perteneciente a este grupo para el control del trastorno metabólico del paciente.

**i-DPP4:** Uso de algún medicamento perteneciente a este grupo para el control del trastorno metabólico del paciente.

**Tiazolidinedionas:** Uso de algún medicamento perteneciente a este grupo para el control del trastorno metabólico del paciente.

**Insulina:** Uso de algún tipo de insulina para el control del trastorno metabólico del paciente.

**Proteinuria:** La proteinuria es la presencia de proteína en la orina superior a 150 mg en la orina de 24 horas

**Nefropatía:** Se refiere a daño o a presencia de enfermedad del riñón, considerado por Química Sanguínea, Filtración Glomerular o Proteinuria.

**Retinopatía:** Se refiere a una complicación de la retina secundaria a Diabetes que está causada por el deterioro o neoformación vasos sanguíneos que irrigan la retina.

**Neuropatía:** Se refiere a una complicación frecuente de la Diabetes en la cual se presenta daño a los nervios como resultado de los altos niveles de glucosa en la sangre.

**Cardiopatía:** es una designación para un conjunto de síndromes íntimamente relacionados, en donde hay un desequilibrio entre el suministro de oxígeno y sustratos con la demanda cardíaca

**Hiperlipidemia o Dislipidemia:** Se refiere al término para los niveles altos de colesterol y triglicéridos en la sangre.

**Hiperuricemia:** Se refiere al término para los niveles altos de ácido úrico en la sangre.

**Enfermedad tiroidea:** Presencia de algún trastorno que involucre a la glándula tiroides, ya sea hiper o hipotiroidismo.

**Número de complicaciones:** Suma de complicaciones (Proteinuria, Nefropatía, Retinopatía, Neuropatía, Cardiopatía y Dislipidemia).

**Número de medicamentos usados:** Suma de medicamentos usados para el tratamiento de la Diabetes del paciente

**Número de enfermedades concomitantes:** Suma de enfermedades que acompañan a la Diabetes presentes en el mismo paciente.

### **13. Calendario.**

- 1.- Revisión bibliográfica 1 mes.
- 2.- Elaboración del protocolo: 1 mes.
- 3.- Obtención de la información. 4 meses.
- 4.- Procesamiento y análisis de los datos. 2 meses.
- 5.- Elaboración del informe técnico final. 1 mes.
- 6.- Divulgación de los resultados. 2 semanas.

Fecha de inicio: Octubre del 2009. Fecha de terminación: Junio del 2010.

### **14. RECURSOS**

14. 1. Recursos Humanos.

Investigador: Cinthia Ramírez Buenrostro

Actividad: Obtención de datos, revisión bibliográfica y análisis de los resultados.

Número de horas por semana: 5 horas por semana.

#### 14.2. Otros Recursos:

- Se necesitará acceso al expediente clínico de los pacientes que acuden al servicio de Medicina Interna del Hospital Español.
- Se necesitará una computadora, impresora, hojas.

### **15. VALIDACIÓN DE DATOS.**

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

Se realizará un análisis bivariado para determinar si existe correlación entre las diversas variables cuantitativas analizadas

### **16. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en:

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la ley general en materia de investigación en salud donde considera este tipo de estudios como:
  - Investigación sin riesgo.
  - Todos los datos serán manejados en forma confidencial

#### IV. RESULTADOS

Se analizaron un total de 778 expedientes de pacientes provenientes de la consulta externa y hospitalizados con el diagnóstico de diabetes, de los cuales el 2.5% tenía diabetes tipo 1, mientras que el 97.5% restante tenía el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (gráfica 1). El 50.9% de los pacientes era del sexo femenino mientras que el 49.1% restante era del sexo masculino. Los pacientes tuvieron una edad promedio de  $64.5 \pm 13.8$  (13-96) años, un peso promedio de  $75.9 \pm 17.7$  (38-142) kilogramos, una estatura promedio de  $1.66 \pm 9.5$  (1.4-1.9) metros, un Índice de masa corporal promedio de  $27.3 \pm 5.5$  (13.1-50.7), un promedio de  $9.3 \pm 7.4$  (0-40) años con diagnóstico de diabetes, como se observa en la tabla 1.

En cuanto a los exámenes de laboratorio se encontró que los pacientes tuvieron un promedio de  $7.5 \pm 1.9\%$  (4-19.8) de hemoglobina glucosilada inicial, una media de  $6.8 \pm 1.1\%$  (4-13.4) de hemoglobina glucosilada promedio, una glucemia promedio de  $122.9 \pm 43.4$  (65-426) mg/dl, colesterol promedio de  $182.5 \pm 39.4$  (77-350), colesterol HDL de  $45.4 \pm 14.9$  (7-125), colesterol LDL de  $105.6 \pm 35.3$  (31-234), Triglicéridos de  $167.8 \pm 156.1$  (34-2300) y ácido úrico de  $5.6 \pm 1.5$  (1-11.4) como se puede apreciar en la tabla 2.

De estos pacientes el 98.6 % afirmó estar bajo dieta para diabético, en cuanto al tratamiento el 70.2% de los pacientes tomaba metformina, el 52.1% tomaba alguna sulfonilurea, el 13.4% tomaba un i-DPP-4, el 4% tomaba tiazolidinedionas y el 19% en tratamiento con insulina. En lo que respecta a las complicaciones la Proteinuria se presentó en el 14.4% de los pacientes, Nefropatía en el 10.5%, Neuropatía en el 27% y Retinopatía en el 21.9% de los pacientes.

En cuanto a las enfermedades concomitantes tenemos que el 55.9% tenía Hipertensión Arterial Sistémica, el 15.1% padecía de Cardiopatía Isquémica, el 10.1% de enfermedad tiroidea, el 14.7% de Hiperuricemia y el 59.1% de Hiperlipidemia.

## **1. Análisis del Riesgo de complicaciones:**

### **Edad**

La edad mayor a 40 años como factor de riesgo resultó ser significativa para nefropatía ( $p < 0.001$ ), retinopatía ( $p = 0.05$ ), cardiopatía ( $p = 0.025$ ) e hiperlipidemia ( $p = 0.026$ ), mientras que no fue significativa para proteinuria y neuropatía (tabla 3).

### **Peso**

Un peso mayor a 70 kg se asoció significativamente como factor de riesgo para nefropatía ( $p < 0.001$ ), retinopatía ( $p = 0.027$ ) y cardiopatía ( $p = 0.025$ ) pero no para hiperlipidemia, neuropatía y proteinuria (tabla 4).

### **Años con DM**

Un paciente con más de 10 años con el diagnóstico de diabetes tiene un riesgo significativamente mayor de tener todas las complicaciones: proteinuria ( $p < 0.001$ ), neuropatía ( $p < 0.001$ ), nefropatía ( $p < 0.001$ ), retinopatía ( $p < 0.001$ ), cardiopatía ( $p < 0.001$ ) e hiperlipidemia ( $p = 0.002$ ) (tabla 5).

### **Hemoglobina glucosilada al inicio del estudio**

Un paciente con una hemoglobina glucosilada mayor a 7 al inicio del estudio tiene un riesgo significativamente mayor de proteinuria ( $p < 0.001$ ), nefropatía ( $p < 0.001$ ), neuropatía ( $p < 0.001$ ), retinopatía ( $p < 0.001$ ), y cardiopatía ( $p = 0.027$ ), pero no de hiperlipidemia (tabla 6).

### **Hemoglobina glucosilada al final del estudio**

Un paciente con una hemoglobina glucosilada mayor a 7 al final del estudio tiene un riesgo significativamente mayor de nefropatía ( $p < 0.001$ ), neuropatía ( $p < 0.001$ ), retinopatía ( $p < 0.001$ ), cardiopatía ( $p < 0.001$ ) e hiperlipidemia ( $p = 0.008$ ), pero no de proteinuria (tabla 7).

## **Glucemia**

Un paciente con una glucemia mayor a 126 mg/dl tiene un riesgo significativamente mayor de presentar proteinuria ( $p < 0.001$ ), neuropatía ( $p = 0.016$ ), nefropatía ( $p < 0.001$ ) y retinopatía ( $p = 0.05$ ), este riesgo no se incrementó para cardiopatía e hiperlipidemia (tabla 8).

## **Índice de masa corporal**

Un índice de masa corporal mayor a 25 resultó ser un factor de riesgo significativamente mayor para hiperlipidemia ( $p = 0.023$ ) y proteinuria ( $p < 0.001$ ), pero no para las otras complicaciones como neuropatía, nefropatía, retinopatía y cardiopatía (tabla 9).

## **Sexo**

Los pacientes del sexo masculino presentaron un riesgo significativamente mayor de proteinuria ( $p = 0.041$ ), y neuropatía ( $p = 0.037$ ), mientras que el riesgo de nefropatía, retinopatía, cardiopatía e hiperlipidemia resultó no ser significativamente mayor en pacientes de ambos sexos (tabla 10).

## **2. Correlaciones**

### **Correlaciones de la Hemoglobina glucosilada al inicio y al final del estudio**

Por medio del método de correlación de Pearson se determinó la relación que existe entre las variables cuantitativas evaluadas y se encontró lo siguiente:

La Hemoglobina glucosilada inicial tiene una correlación significativa con el nivel de glucemia ( $p = 0.001$ ), nivel de hemoglobina glucosilada final ( $p < 0.001$ ), colesterol ( $p = 0.013$ ) y ácido úrico ( $p = 0.009$ ) pero no tuvo relación con las variables HDL ( $p = 0.079$ ), triglicéridos ( $p = 0.059$ ) y LDL ( $p = 0.806$ ) (gráfica 3-9).

La Hemoglobina glucosilada final tiene correlación significativa con la hemoglobina glucosilada inicial ( $p < 0.001$ ), colesterol ( $p = 0.013$ ) y glucemia ( $p < 0.001$ ), no tuvo relación con el nivel de triglicéridos ( $p = 0.059$ ), HDL ( $p = 0.082$ ), LDL ( $p = 0.266$ ) y ácido úrico ( $p = 0.061$ ) (gráfica 10-15).

### **Variación de la hemoglobina glucosilada**

Se determinó la variación que existió entre la hemoglobina glucosilada al final del estudio y el valor de la hemoglobina glucosilada al inicio del estudio.

El promedio de la variación de hemoglobina glucosilada fue de  $0.76 \pm 1.6$  (-4-14.2), y se evaluó si los pacientes con una variación mayor a 5 tuvieron mayor riesgo de presentar complicaciones y su correlación con los valores de las variables cuantitativas como colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, ácido úrico y glucemia.

Se encontró que la variación de la hemoglobina glucosilada tuvo una relación significativa ( $p < 0.05$ ) con el nivel de glucemia, el nivel de triglicéridos y el número de medicamentos usados, pero no se encontró correlación con el nivel de colesterol, HDL, LDL, ácido úrico, número de enfermedades concomitantes y el número de complicaciones. (gráfica 16)

### **Número de enfermedades concomitantes**

Se determinó que el número de enfermedades concomitantes promedio fue de  $0.6 \pm 1.14$  (0-4) y se evaluó si los pacientes con un número mayor a 2 enfermedades concomitantes tuvieron un mayor riesgo de presentar complicaciones y su correlación con los valores de las variables cuantitativas como colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, ácido úrico y glucemia.

Se encontró que el número de enfermedades concomitantes tuvo una relación significativa ( $p < 0.05$ ) con el número de complicaciones, glucemia, hemoglobina glucosilada al inicio y al final, triglicéridos, HDL y ácido úrico pero no tuvo correlación con el nivel de colesterol, LDL, variación de hemoglobina glucosilada y el número de medicamentos usados.

El tener más de dos enfermedades concomitantes eleva significativamente ( $p < 0.001$ ) el riesgo de todas las complicaciones evaluadas (Tabla 11).

### **Número de medicamentos usados**

Se determinó que el número de medicamentos usados para el tratamiento de la diabetes al mismo tiempo por los paciente fue de  $1.55 \pm 0.8$  (0-4) se evaluó si los pacientes con un número mayor a 2 medicamentos usados tuvieron un mayor riesgo de presentar complicaciones y su correlación con los valores de las variables cuantitativas como colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, ácido úrico y glucemia.

Se encontró que el número de medicamentos usados tuvo una correlación significativa ( $p < 0.05$ ) con el nivel de glucemia, el nivel de hemoglobina glucosilada al inicio y al final, triglicéridos, HDL, ácido úrico, variación de la hemoglobina glucosilada, pero no se encontró correlación con el número de complicaciones, colesterol, LDL y el número de enfermedades concomitantes.

El uso de más de 2 medicamentos para el tratamiento de la diabetes se correlaciona con la elevación significativa del riesgo de proteinuria ( $p = 0.019$ ) e hiperlipidemia ( $p = 0.029$ ) pero no se correlaciona con la elevación del riesgo de las demás complicaciones evaluadas en el presente estudio (Tabla 12)

### **Número de complicaciones**

Se determinó que el número de complicaciones promedio que sufría un paciente fue de  $0.6 \pm 1.14$  (0-4) y se evaluó su correlación con los valores de las variables cuantitativas como colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, ácido úrico y glucemia.

Se encontró una correlación significativa ( $p < 0.05$ ) entre el número de complicaciones y el nivel de glucemia, hemoglobina glucosilada inicial, hemoglobina glucosilada final y el número de enfermedades concomitantes.

No se encontró correlación entre el número de complicaciones y el colesterol, el nivel de triglicéridos, HDL, LDL, ácido úrico, variación de hemoglobina glucosilada y el número de medicamentos usados.

### 3. TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de la población n=778

Diabetes tipo 1	2.5% (20 pacientes)
Diabetes tipo 2	97.5%(758 pacientes)
Sexo femenino	50.9% (396 pacientes)
Sexo masculino	49.1% (382 pacientes)
Edad	64.5±13.8 (13-96) años
Peso	75.9±17.7 (38-142)kilogramos
Estatura	1.66±9.5 (1.4-1.9)metros
IMC	27.3±5.5 (13.1-50.7)
Años con diagnóstico	9.3±7.4 (0-40) años

Tabla 2. Resultados de los exámenes de laboratorio

Hemoglobina glucosilada inicial	7.5±1.9%(4-19.8)
Hemoglobina glucosilada final	6.8±1.1%(4-13.4)
Glucemia	122.9±43.4 (65-426) mg/dl,
Colesterol	182.5±39.4 (77-350)
Colesterol HDL	45.4±14.9 (7-125)
Colesterol LDL	105.6±35.3 (31-234)
Triglicéridos	167.8±156.1 (34-2300)
Ácido úrico	5.6±1.5 (1-11.4)

Tabla 3. Riesgo de complicaciones en pacientes con Edad mayor a 40 años

	RR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Proteinuria	1.4	0.5-3.6	0.239	0.625
Neuropatía	1.7	0.5-5.6	0.42	0.515
Nefropatía	6.5	2.21-22	11.6	<0.001*
Retinopatía	6.5	1.5-2.7	7.7	0.05*
Cardiopatía	8.2	1.11-60.4	4.9	0.025*
Hiperlipidemia	2.12	1.1-3.4	4.49	0.026*

\*Valor de p significativo<0.05

Tabla 4. Riesgo de complicaciones en pacientes con peso mayor a 70 kilogramos

	RR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Proteinuria	1.12	0.7-1.7	0.11	0.74
Neuropatía	1.68	0.9-2.5	3.4	0.064
Nefropatía	3.47	2.48-4.6	55.2	<0.001*
Retinopatía	1.5	1-2.1	4.9	0.027*
Cardiopatía	1.84	1.1-3	5	0.025*
Hiperlipidemia	1.26	0.8-1.7	1.5	0.22

\*Valor de p significativo<0.05

Tabla 5. Riesgo de complicaciones en pacientes con >10 años con Diabetes

	RR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Proteinuria	6.09	3.8-9.7	64.82	<0.001*
Neuropatía	13.79	9.5-20.3	105	<0.001*
Nefropatía	13.9	9.5-20.3	22	<0.001*
Retinopatía	10.17	12.4-29.6	236	<0.001*
Cardiopatía	5.49	3.3-8.9	51.2	<0.001*
Hiperlipidemia	1.86	1.25-2.74	9.2	0.002*

\*Valor de p significativo<0.05

Tabla 6. Riesgo de complicaciones en pacientes con Hemoglobina glucosilada >7 al inicio del estudio

	RR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Proteinuria	5.3	3.1-9.3	40.4	<0.001*
Neuropatía	6.05	3.2-4.4	37.7	<0.001*
Nefropatía	3.21	2.2-4.5	43.3	<0.001*
Retinopatía	4.27	2.8-6.4	53.1	<0.001*
Cardiopatía	1.79	1.09-2.9	4.8	0.027*
Hiperlipidemia	1.14	0.79-1.5	0.28	0.597

\*Valor de p significativo<0.05

Tabla 7. Riesgo de complicaciones en pacientes con Hemoglobina glucosilada >7 al final del estudio

	RR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Proteinuria	1.45	0.9-2.3	2.07	0.15
Neuropatía	3.018	1.8-4.9	2.07	<0.001*
Nefropatía	2.74	1.9-3.8	32.4	<0.001*
Retinopatía	2.56	1.77-3.7	25.2	<0.001*
Cardiopatía	2.52	1.52-4.1	99.15	<0.001*
Hiperlipidemia	2.52	1.16-2.4	7.06	0.008*

\*Valor de p significativo<0.05

Tabla 8. Riesgo de complicaciones en pacientes con Glucemia mayor a 126mg/dl

	RR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Proteinuria	4.2	2.68-6.7	40.3	<0.001*
Neuropatía	1.8	1.14-2.9	5.8	0.016*
Nefropatía	1	1.5-3.3	19	<0.001*
Retinopatía	2.33	1.58-27.4	7.77	0.05*
Cardiopatía	1.02	0.6-1.6	0.001	0.972
Hiperlipidemia	0.7	0.4-1.07	2.3	0.125

\*Valor de p significativo<0.05

Tabla 9. Riesgo de complicaciones en pacientes con IMC mayor a 25

	RR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Proteinuria	0.235	0.14-0.36	36.97	<0.001*
Neuropatía	1.6	0.9-3	2.3	0.126
Nefropatía	1.13	0.7-1.6	0.35	0.554
Retinopatía	1.01	0.7-1.4	6	0.975
Cardiopatía	1.7	1-2.9	3.6	0.057
Hiperlipidemia	1.5	1.07-2.22	5.13	0.023*

\*Valor de p significativo<0.05

Tabla 10. Riesgo de complicaciones en pacientes del sexo masculino

	RR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Proteinuria	0.6	0.38-0.95	4.19	0.041*
Neuropatía	0.58	0.36-0.94	4.3	0.037*
Nefropatía	0.76	0.55-1.05	2.49	0.119
Retinopatía	0.86	0.611-1.2	0.57	0.447
Cardiopatía	0.7	0.47-1.21	1.09	0.297
Hiperlipidemia	1.1	0.7-1.55	0.246	0.618

\*Valor de p significativo<0.05

Tabla 11. Riesgo de complicaciones en pacientes con > 2 Enfermedades concomitantes

	RR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Proteinuria	4.08	2.47-6.7	31.8	<0.001*
Neuropatía	7.295	4.38-12.14	69.8	<0.001*
Nefropatía	5.5	3.5-8.6	65.3	<0.001*
Retinopatía	7.1	4.4-10.9	85	<0.001*
Cardiopatía	57.3	29.9-109.7	260	<0.001*
Hiperlipidemia	48.6	11.8-199.5	75.4	<0.001*

\*Valor de p significativo<0.05

Tabla 12. Riesgo de complicaciones en pacientes con >2 Medicamentos

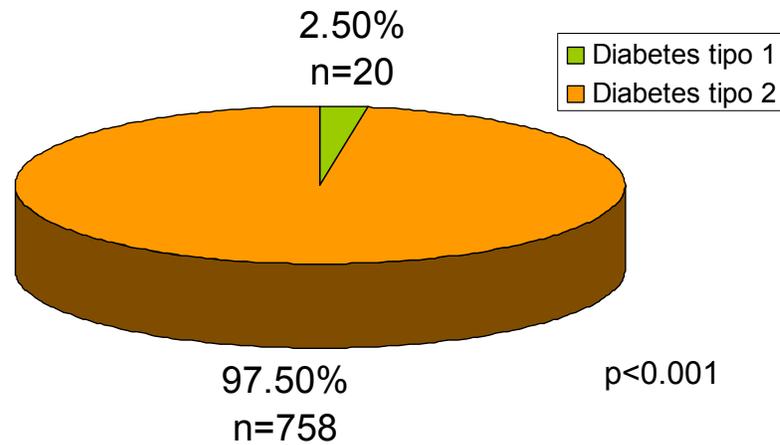
	RR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Proteinuria	0.574	0.36-0.8	5.49	0.019*
Neuropatía	1.25	0.6-2.4	0.231	0.631
Nefropatía	1.22	0.75-1.98	0.478	0.489
Retinopatía	1.05	0.62-1.7	0.003	0.953
Cardiopatía	0.587	0.27-1.2	1.44	0.23
Hiperlipidemia	1.82	1-3	4.765	0.029*

\*Valor de p significativo<0.05

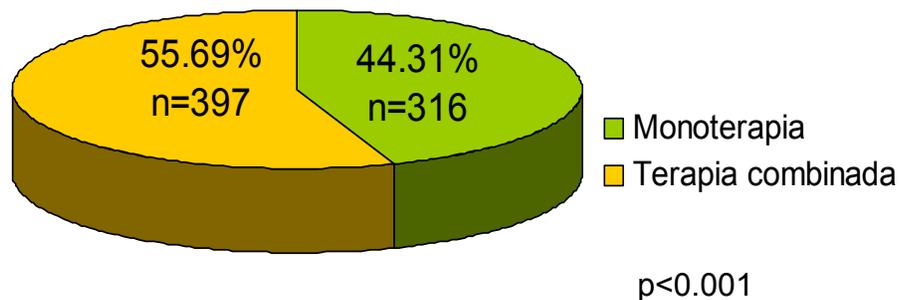
Tabla 13. Comparación entre los resultados de los exámenes de laboratorio

	Nuestro estudio	Carolina y cols. 2008	Case y cols.2006	Oyarzabal y cols. 1998
Hemoglobina glucosilada	6.8±1.1%(4-13.4)	-	-	8.22±1.41
Glucemia mg/dl,	122.9±43.4 (65-426)	117.87±33.2	81.70±12.75	-
Colesterol total mg/dl	182.5±39.4 (77-350)	213.78 ±37.16	151.69±24.16	170.15±26.15
Colesterol HDL mg/dl	45.4±14.9 (7-125)	43.48±14.54	36.63±8.07	47.44±13.18
Colesterol LDL mg/dl	105.6±35.3 (31-234)	133.66±31.44	87.41±18.31	110.74±23.32
Triglicéridos mg/dl	167.8±156.1 (34-2300)	174.20±87.41	113.32±79.32	58.85±23.35
Ácido úrico mg/dl	5.6±1.5 (1-11.4)	-	4.12±0.80	-

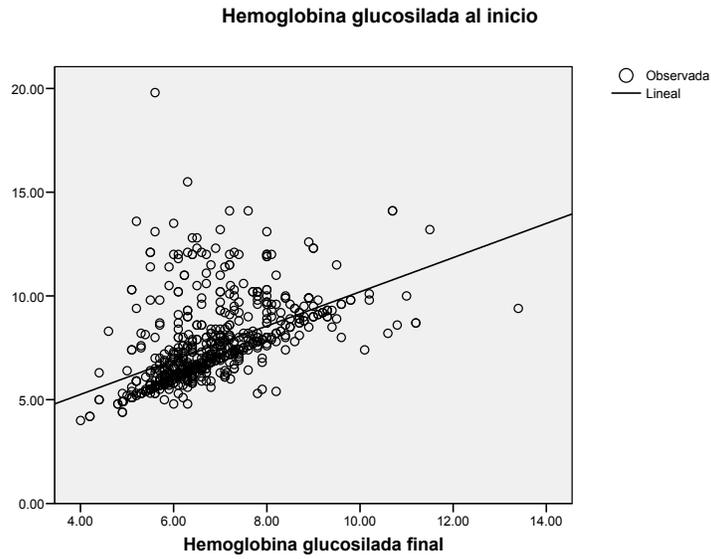
#### 4. GRÁFICAS



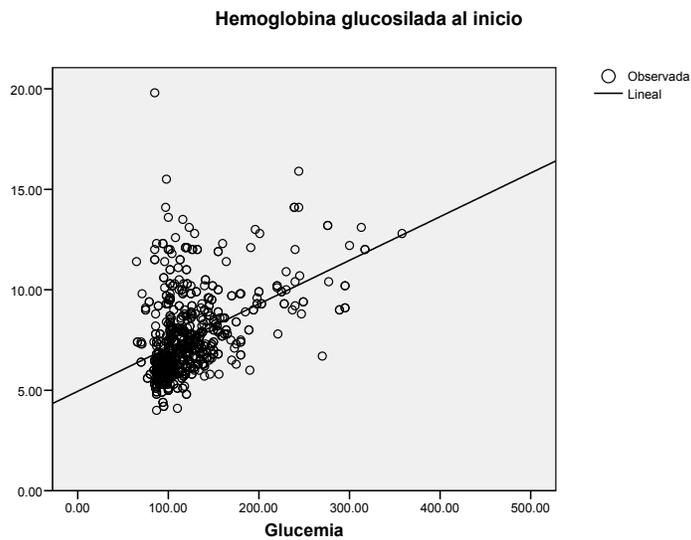
Gráfica 1. En esta Gráfica se observa en que existió una proporción significativamente mayor ( $p<0.001$ ) por medio del método de cálculo de valores z de pacientes con diabetes tipo 2 vs. Diabetes tipo 1



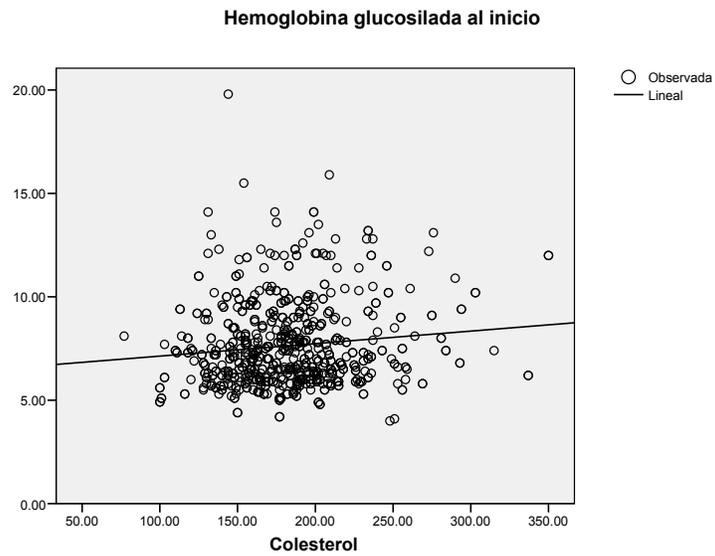
Gráfica 2. En esta Gráfica se observan la proporción de los pacientes que recibieron solo un medicamento para su tratamiento (Monoterapia) y la proporción de los que recibieron más de un medicamento (Terapia combinada), obteniéndose que es existe una diferencia estadísticamente ( $p<0.001$ ) mayor en los pacientes que recibieron terapia combinada.



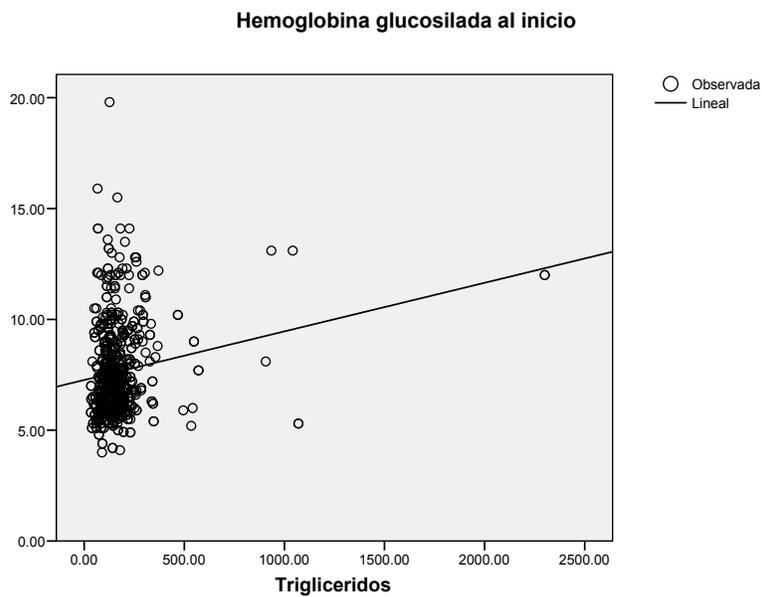
Gráfica 3. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al inicio y la hemoglobina glucosilada al final,  $r=0.508$ ,  $p<0.001$ .



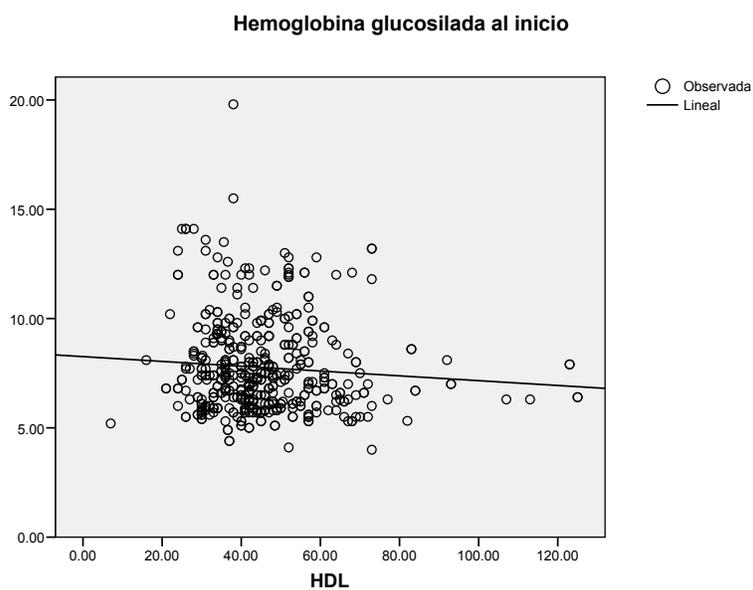
Gráfica 4. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al inicio y la glucemia,  $r=0.417$ ,  $p=0.001$



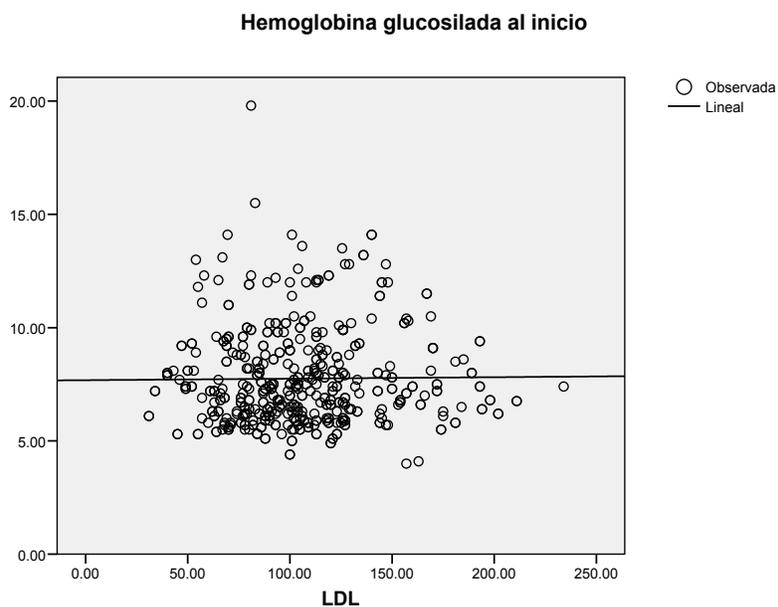
Gráfica 5. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al inicio y el nivel de colesterol total,  $r=0.098$ ,  $p=0.013$



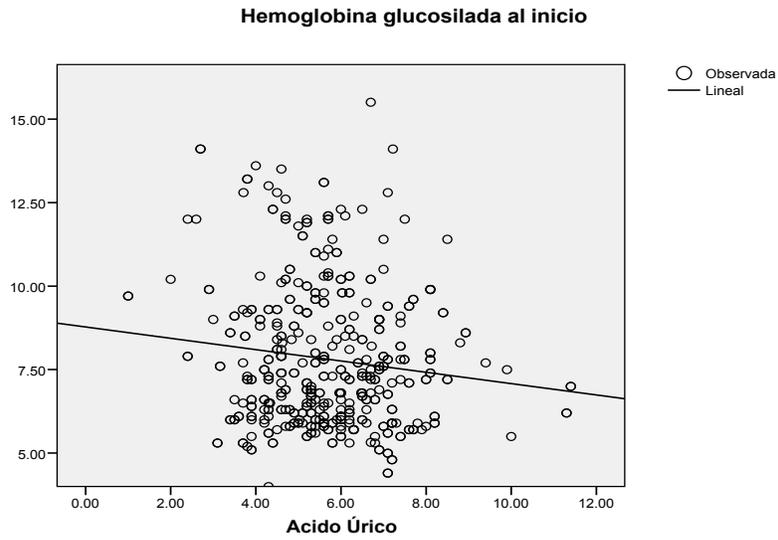
Gráfica 6. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al inicio y el nivel de Triglicéridos,  $r=0.075$ ,  $p=0.059$ .



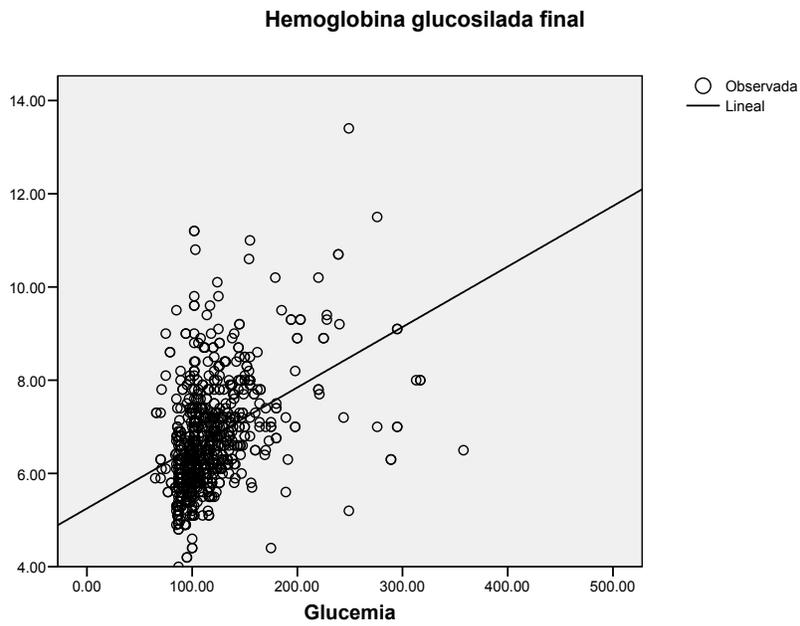
Gráfica 7. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al inicio y el nivel de HDL,  $r=0.079$ ,  $p=0.079$ .



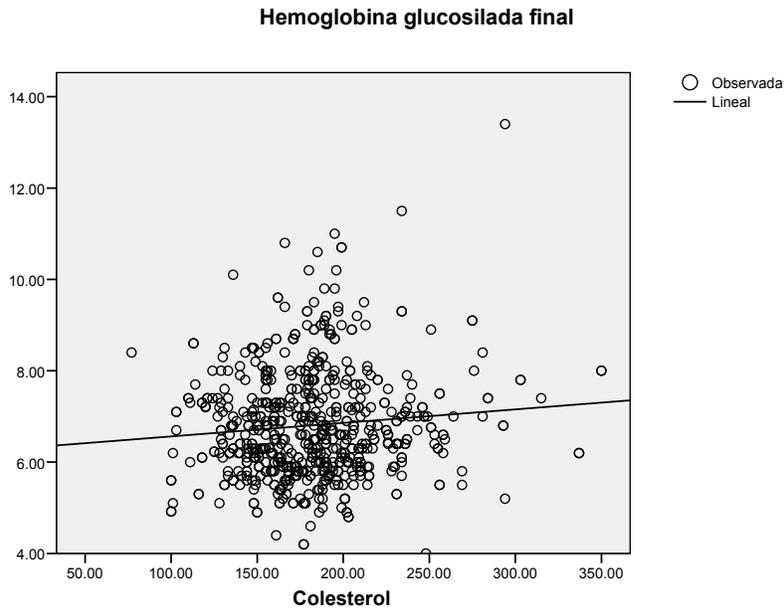
Gráfica 8. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al inicio y el nivel de LDL,  $r=0.011$ ,  $p=0.806$



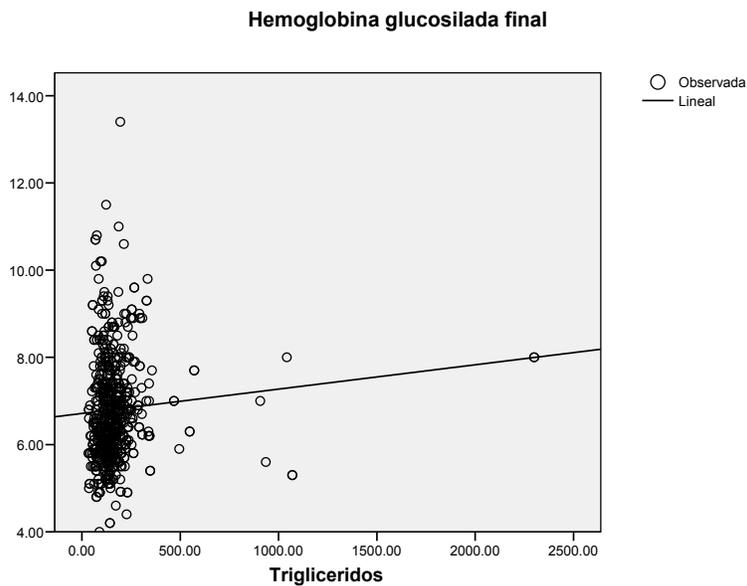
Gráfica 9. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al inicio y el nivel de Ácido úrico,  $r=0.123$ ,  $p=0.009$



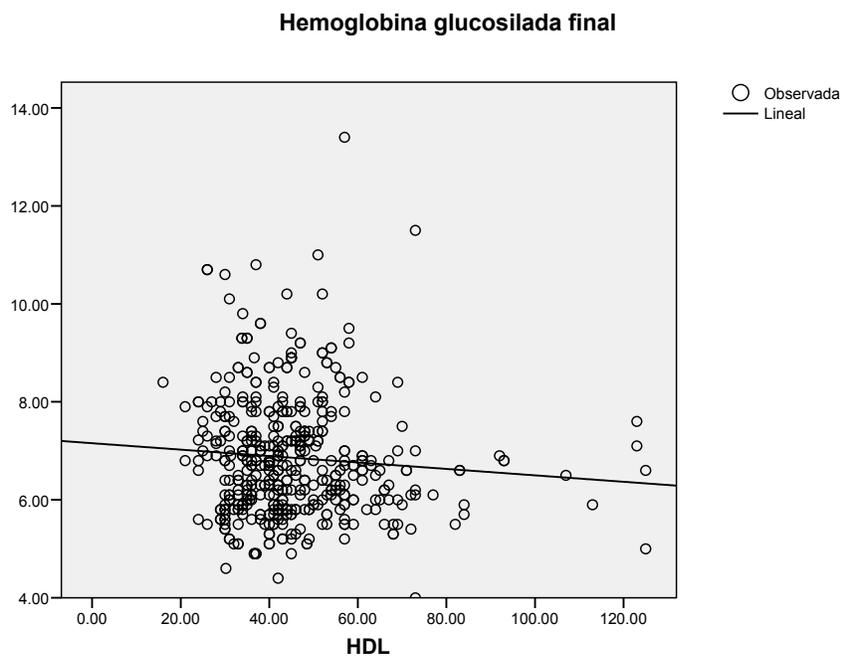
Gráfica 10. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al final y la Glucemia,  $r=0.417$ ,  $p<0.001$



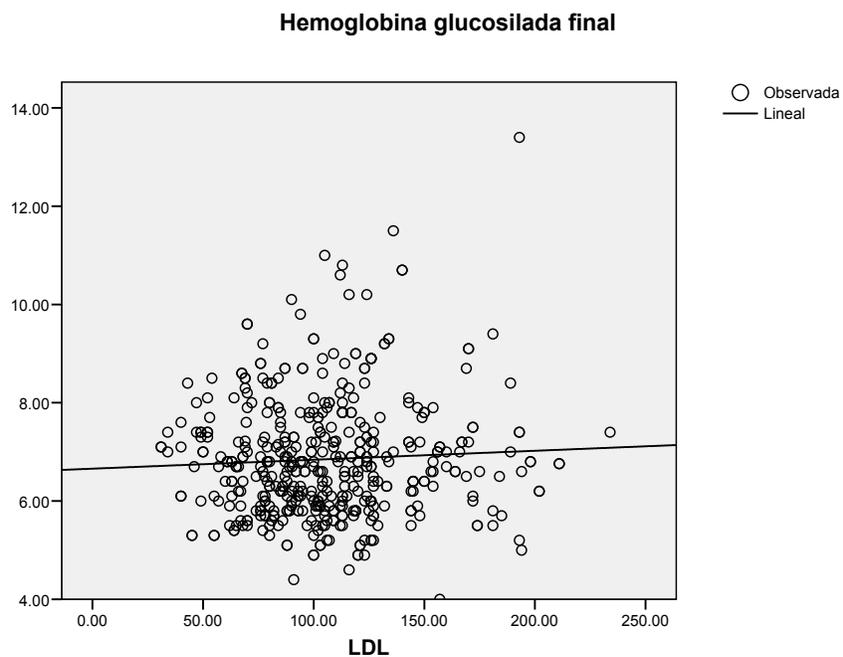
Gráfica 11. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al final y el nivel de colesterol,  $r=0.098$ ,  $p=0.013$



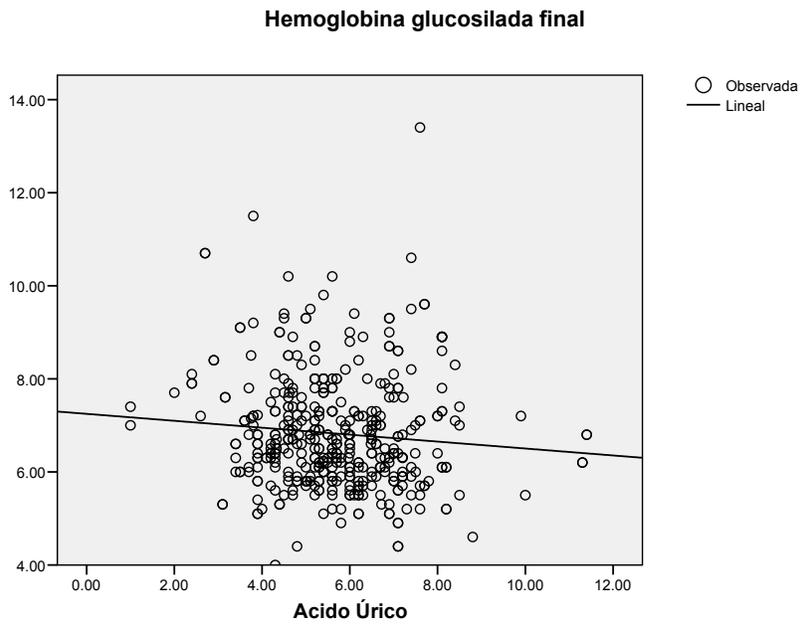
Gráfica 12. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al final y el nivel de Triglicéridos,  $r=0.075$ ,  $p=0.059$



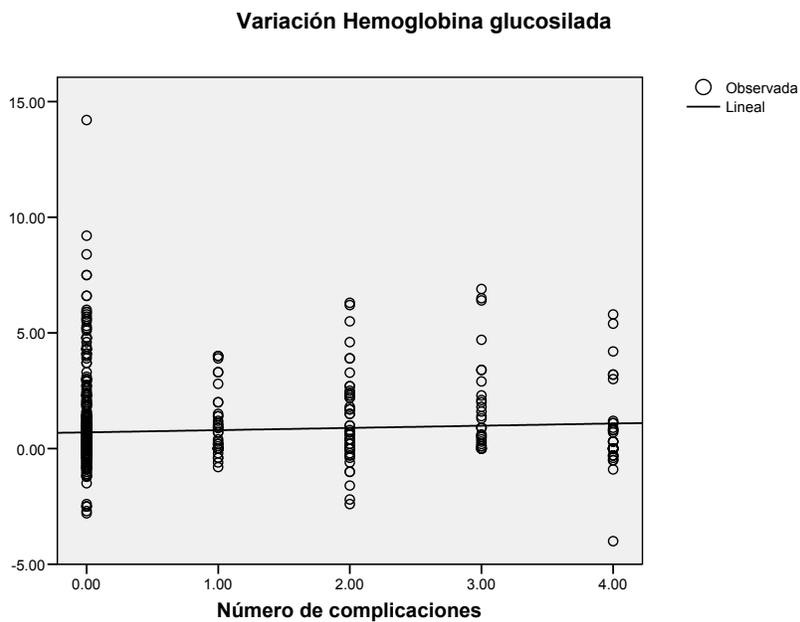
Gráfica 13. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al final y el nivel de HDL,  $r=0.081$ ,  $p=0.082$ .



Gráfica 14. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al final y el nivel de LDL,  $r=0.053$ ,  $p=0.266$



Gráfica 15. En esta Gráfica se observa en la correlación lineal que existe entre la hemoglobina glucosilada al final y el nivel de Ácido úrico,  $r=0.092$ ,  $p=0.061$ .



Gráfica 16. En esta Gráfica se observa que no existe correlación lineal entre la Variación de hemoglobina glucosilada al inicio y al final del estudio y el número de complicaciones,  $r=0.004$ ,  $p=0.082$ .

## 5. DISCUSIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que se encuentra en aumento sobre todo en países en desarrollo según la Organización Panamericana de la Salud (OPS).<sup>(40)</sup>

Esta enfermedad se caracteriza por la hiperglicemia, y el riesgo de presentarla se incrementa con diversos factores de riesgo como la obesidad y el sedentarismo.<sup>(41)</sup>

Existen estudios que relacionan la hiperglicemia con el desarrollo de las complicaciones indicando que con el tratamiento se reduce la aparición de complicaciones como Retinopatía Diabética, neuropatía y nefropatía.<sup>(16)</sup>

Nuestros resultados demostraron que la edad promedio de los pacientes incluidos en este estudio fue por arriba de los 50 años lo cual ya había sido observado por otros autores como Martín-Borge y cols 2007<sup>(42)</sup> en cuyo estudio la edad promedio era de 59 años, a su vez en el estudio de Chuang y cols, 2006<sup>(43)</sup> se demostró que la edad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de las complicaciones de la diabetes. Nuestro estudio demostró que el riesgo de Nefropatía, Retinopatía, Cardiopatía e Hiperlipidemia se incrementa en pacientes con edad mayor a 40 años.

En nuestro estudio se encontró que el peso promedio de nuestros pacientes es por arriba de 70 kilogramos y un IMC arriba de 25, lo cual corresponde con los reportado por Carolina y cols, 2008 en donde se encontró que la mayoría de los pacientes en este estudio que habla sobre factores de riesgo y Diabetes Mellitus se encontraba en sobrepeso.<sup>(44)</sup>

En nuestro estudio se estudiaron las variables que evalúan el control metabólico de los pacientes con Diabetes, se encontró que los valores encontrados en nuestro estudio son muy parecidos a los encontrados por Carolina y cols, 2008<sup>(45)</sup> y Oyarzabal y cols, 1998<sup>(46)</sup>, pero fueron diferentes a los encontrados por Case y cols., 2006<sup>(47)</sup> ya que este estudio se realizó en una población de Indios Waraos en Venezuela que es una población que contrasta con la estudiada por nosotros, el

estudio realizado por este grupo concluye que esta población presenta un bajo riesgo de diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares, lo cual puede ser atribuido a sus hábitos alimenticios e intensa actividad física por lo que es de esperarse que sus resultados de las variables estudiadas difieran a las de nuestro estudio lo cual comprueba varias cosas como el hecho de la participación de la dieta, la actividad física y la raza en el desarrollo de esta enfermedad y sus complicaciones (Tabla 14.). En nuestro estudio se observó que los pacientes con más de 10 años con diagnóstico de diabetes tiene un riesgo significativamente mayor de presentar todas las complicaciones evaluadas en este estudio, en el estudio de Chaung y cols, 2006<sup>43</sup> se encontró que los pacientes con más de 30 años con diagnóstico de diabetes tienen un porcentaje mayor de algunas complicaciones como retinopatía pero incluyen cardiopatía y Evento Vascular Cerebral, pero el riesgo no fue significativo en las otras complicaciones como neuropatía y nefropatía, esto se puede deber a que en nuestro país el diagnóstico de esta enfermedad se realiza cuando ya existen complicaciones pues suelen evolucionar en forma asintomática.<sup>(47)</sup>

La hemoglobina glucosilada es un parámetro que actualmente ha ganado bastante reconocimiento para el seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus pero aun no se conoce su relación con el desarrollo de las complicaciones, por ser un parámetro que mide la glucosilación de las proteínas se ha propuesto la *tesis* de que es un parámetro que mejor predice la aparición de este tipo de complicaciones, este aspecto ha sido evaluado por diversos autores entre ellos Chuang quien evaluó el riesgo de complicaciones y los niveles de hemoglobina glucosilada, en este estudio se encontró que los niveles elevados de este parámetro se correlaciona con el desarrollo de neuropatía y pie diabético pero no con retinopatía y otras complicaciones macro y microvasculares, esto último contrasta con lo encontrado con nuestro estudio en donde los niveles de hemoglobina glucosilada al inicio del estudio elevaron significativamente el riesgo de todas las complicaciones evaluadas. Con respecto a la neuropatía, en nuestro estudio se encontró un riesgo mayor (3) con respecto a lo encontrado en el estudio del otro grupo que fue de 1.3, estas diferencias pueden tener su origen en que las poblaciones evaluadas son muy

diferentes ya que la nuestra es una población española con hábitos de la población mexicana y la otra es una población asiática con hábitos distintos.

Otro aspecto fundamental que fue evaluado en este estudio y en el estudio DCCT realizado por Lachin y cols, 2008 fue la variabilidad en los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada ya que en este último estudio se propone que esta variabilidad es la que favorece la aparición de las complicaciones, en nuestro estudio se evaluó el riesgo de complicaciones cuando la variación del porcentaje de hemoglobina glucosilada fue mayor a 5 encontrándose que este factor de riesgo solo incrementa el riesgo de Hiperlipidemia por lo que con nuestros datos podemos decir que no concordamos con lo propuesto por Lachin y cols. 2008. En lo que si concordamos con este autor es que la hemoglobina glucosilada si es una herramienta que nos ayuda a conocer el riesgo que un paciente tiene de desarrollar alguna complicación relacionada a este trastorno metabólico.

Otro aspecto que evaluamos en nuestro estudio fue que tanto la presencia de enfermedades concomitantes influía en el riesgo de complicaciones en pacientes con diabetes, aquí se encontró que la presencia de más de 2 enfermedades concomitantes eleva el riesgo de todas las complicaciones, esto se puede deber a que la presencia de daño endotelial y de un aumento en la viscosidad sanguínea, así como los cambios en las proteínas debido a la hiperglucemia aumenta el daño a nivel de la micro y macrovasculatura, por lo que este hallazgo era algo esperado.<sup>(40)</sup>

Otro aspecto importante fue el tratamiento y de este el número de medicamentos utilizados para el control del trastorno metabólico pues entre más medicamentos usados es menor el control de la enfermedad, lo cual se comprobó en nuestro estudio en donde se encontró que el uso de más de 2 medicamentos aumentaba el riesgo de proteinuria y dislipidemia, esto puede ser debido no directamente a los medicamentos si no a que los pacientes con un mayor descontrol necesitan usar una cantidad mayor de medicamentos, por lo que seria un indicador indirecto de descontrol metabólico.

En nuestro estudio el peso de los pacientes en el desarrollo de complicaciones, tuvo importancia únicamente en el desarrollo nefropatía, retinopatía y cardiopatía en donde el sexo masculino resulto ser el más perjudicado para proteinuria y neuropatía, en el estudio de Chuang y cols donde se evaluó este rubro no se encontró que el género tuviere mayor relevancia en el desarrollo de complicaciones, en nuestro estudio no se puede atribuir este fenómeno a la variabilidad del peso entre sexos en la población evaluada ya que la mayoría de los pacientes evaluados en nuestro estudio fueron mujeres, pero a pesar de esto nuestro estudio fue realizado en un solo centro mientras que el estudio de Asia fue multicentrico por lo que los hallazgos de este estudio pueden tener mayor validez externa a comparación de los nuestros.

A pesar de sus limitaciones este estudio confirma el hecho de que existen factores que predicen la aparición de complicaciones entre ellos y el que más importancia tuvo en nuestro estudio fue el valor de la hemoglobina glucosilada al inicio y al final del estudio así como la presencia de más de dos enfermedades concomitantes.

## 6. CONCLUSIONES

- La hemoglobina glucosilada al inicio y al final del estudio mayor a 7%, incrementa significativamente el riesgo de presentar complicaciones.
- La evolución mayor a 10 años de la diabetes incrementa significativamente el riesgo de presentar complicaciones.
- La presencia de más de 2 enfermedades concomitantes incrementa significativamente el riesgo de presentar complicaciones.
- La variación entre la hemoglobina hemoglobina glucosilada al inicio y al final del estudio no correlaciona con el riesgo de presentar complicaciones.
- Al aumentar la edad de los pacientes se incrementa el riesgo de presentar nefropatía, retinopatía, cardiopatía y dislipidemia.

## V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Diabetes Atlas, second edition. Brussels: International Diabetes Federation 2003.
2. Wild S, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
3. Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad en México: *Muertes registradas en el año 2000*. *Salud Pública Mex* 2002; 44:266-82.
4. ADA. *Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2010; 33; Suppl 1: s62-69.
5. 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* 1998;352: 837-53.
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
8. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group\* *Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes*. *N Eng J Med* 2005; 353: 2643-53.
9. Terrés Speziale A. *Confiabilidad y aplicabilidad de los nuevos criterios internacionales para el diagnóstico de diabetes mellitus*. *Rev Mex Patol Clin* 2002;49(4):212-20.
10. Schroter W. *Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus*. *Eur J Pediatr* 1980;134:95-8.
11. Bunn HF et al. *The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo*. *J Clin Invest*. 1976 Jun; 57(6):1652-9.

12. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. *Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications*. Clin Chem 1986; 32(10 Suppl):B64-70.
13. McDonald JM, Davis JE. *Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus*. Hum Pathol. 1979 May;10(3):279-91.
14. John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I. *HbA1c Standardization: History, Science and Politics*. Clin Biochem Rev 2007; 28:163-68.
15. Sacks DB; ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. *Global Harmonization of Hemoglobin A1c*. Clin Chem 2005; 51:681-3.
16. Escobedo, Verdin. *Incidencia y letalidad de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes mellitus en México*. Salud Publica Mex 1996; 38: 236-242.
17. Keenan HA, et al. *Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study*. Diabetes Care 2007; 30:1995-1997.
18. Fong DS, et al. *Diabetic retinopathy*. Diabetes Care 2004; 27: 2540– 2553.
19. Gabbay KH. *Hyperglycemia, polyol metabolism and complications of diabetes mellitus*. Annu Rev Med 1975; 26: 521–536.
20. Gabbay KH. *Aldose reductase inhibition in the treatment of diabetic neuropathy: where are we in 2004?* Curr Diab Rep 2004; 4:405–408.
21. Kunisaki M, et al. *Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerolprotein kinase C pathway*. Am J Physiol 1995; 269:E239–E246.
22. Aiello LP, et al. *Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins*. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:10457-10461.
23. Watkins PJ. *Retinopathy*. BMJ 2003; 326:924–926.
24. Gross JL, et al. *Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment*. Diabetes Care 2005; 28:164–176.
25. Chaturvedi N et al. *Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemc threshold*. Kidney Int 2001; 60:219– 227.

26. Adler AI et al. *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)*. *Kidney Int* 2003; 63: 225–232.
27. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. *Lancet* 2000;355:253–259.
28. Rossing K et al. *Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial*. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268-2274.
29. American Diabetes Association: *Standards of medical care in diabetes—2007* [Position Statement]. *Diabetes Care* 2007; 30:S4–S41.
30. Boulton AJ et al. *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care* 2005; 28:956–962.
31. Boyle PJ. *Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators*. *Am J Med* 2007; 120:S12–S17.
32. Beckman JA, et al. *Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management*. *JAMA* 2002; 287:2570– 2581.
33. Laing SP et al. *Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes*. *Diabetologia* 2003; 46:760–765.
34. Paterson AD et al. *The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study*. *Diabetes Care* 2007; 30: 2107-2112.
35. Almdal T, et al. *The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up*. *Arch Intern Med* 2004; 164:1422-1426.
36. Lehto S, et al. *Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes*. *Stroke* 1996; 27:63–68.

37. Modificación a la Norma Oficial Mexicana (NOM-015-ssa2-1994) para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus en la Atención Primaria para quedar como Norma Oficial Mexicana (NOM-015-SSA2-1994) para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes.
38. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 1:S112-54.
39. Lachin JM, Genuth S, Nathan diabetes mellitus, Zinman B, Rutledge BN, DCCT/EDIC Research Group. *Effect of Glycemic Exposure on the Risk of Microvascular. Complications in the Diabetes Control and Complications Trial.* Diabetes 2008; 57: 995-1001.
40. World Health Organization. WHO/FAO Expert Consultation. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases.* Geneva: World Health Organization/Food and Agriculture Organization; 2003.
41. Pilger D, Santos H, Fino MD, Caetano MF, Faus MJ, et al. *Detección de pacientes con diabetes tipo 2 no diagnosticada con factores de riesgo en farmacias comunitarias de Portugal.* Ars Pharm 2007;48(4):384-397.
42. Martín-Borge V, et al. *Factores de riesgo y pie diabético.* Ann Med Int (Madrid) 2007; 24(6):263-66.
43. Chuang LM, Soegondo S, Soewondo P, Young-Seol K, Mohamed M, et al. *Comparisons of the outcomes on control, type of management and complications status in early onset and the late onset type 2 diabetes in Asia.* Diabet Res Clin Pract 2006;71: 146-155.
44. Craolino IDR, Molena- Fernández CA, Tasca RS, Marcon SS, Cuman RKN. *Factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.* Rev Latino-am Enfermegem 2008;16 (2):1-7.
45. Oyarzabal M et al. *Detección precoz de complicaciones en la diabetes mellitus tipo 1.* Anales Sis San Navarra 1998;21(Suppl 3):103-11.
46. Case C, Palma A, Brito S, Lares M, Pérez E. *Factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2 en indios Waraos del Delta Amacuro Venezuela.* Interciencia 2006; 31(4):309-11.

47. Salama I. Sánchez GA. *Factores de riesgo y complicaciones crónica en el diagnóstico reciente de la diabetes mellitus tipo 2*. Rev Cubana Endocrinol 2001;12(2):76-81.
48. Shichiri M. *Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2000; 23 (2): B21-B29.