

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 CON RETINOPATIA  
Y MICROALBUMINARIA DE LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR,  
CARTAGENA OCTUBRE 2009 –ABRIL 2010**

**JAIME SARMIENTO CALDERON**

**SONIA CARRILLO BELTRAN**

**FERMIN USTATE DUARTE**

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ  
ESCUELA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA  
CARTAGENA DE INDIAS, D.T. y C.**

**2010**

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 CON RETINOPATIA  
Y MICROALBUMINARIA DE LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR,  
CARTAGENA OCTUBRE 2009 –ABRIL 2010**

**JAIME SARMIENTO CALDERON**

**SONIA CARRILLO BELTRAN**

**FERMIN USTATE DUARTE**

**INFORME FINAL**

**Director de Tesis**

**Dr. Amaury Miguel Ariza Garcia**

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ  
ESCUELA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA  
CARTAGENA DE INDIAS, D.T. y C.**

**2010**

**Nota de aceptación:**

---

---

---

---

---

---

---

**Firma del Presidente del Jurado**

---

**Firma del Jurado**

---

**Firma del Jurado**



***Los autores dedican este trabajo a Dios, a sus familias y docentes quienes fueron su luz en el camino y el soporte para lograr las metas propuestas.***

## **Agradecimientos**

Agradecemos los aportes que los docentes del programa de Medicina Interna de la Universidad del Sinú, nos brindaron para la realización de este trabajo.

Así mismo, agradecemos a los trabajadores de la Clínica Cartagena del Mar por la colaboración en suministrarnos los datos necesarios para obtener los resultados del presente trabajo.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	
11	
1.1. Antecedentes Teóricos	14
1.1.1. Mecanismos Fisiopatológicos de las complicaciones Microvasculares de la Diabetes a partir de la Hiperglicemia	32
1.1.2. Retinopatía diabética	41
1.1.3. Nefropatía diabética	42
2. OBJETIVOS	43
2.1.1. OBJETIVO GENERAL	43
2.1.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	43
3. JUSTIFICACION	44
3.1. ALCANCES	44
3.2. LIMITACIONES	45
4. METODOLOGIA	46
4.1. TIPO DE ESTUDIO	46
4.2. POBLACION	46
4.3. MUESTRA	47
4.4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	47
4.5. PROTOCOLO DE INVESTIGACION	48
4.6. TECNICA DE ANALISIS	50
4.7. IMPLICACIONES ETICAS	51
5. RESULTADOS	52
6. DISCUSION	61
7. CONCLUSIONES	63

**LISTA DE TABLAS**

	Pág.
Tabla 1. Comparación los estudios UKPDS, DCCT y Kumamoto, sobre el manejo de Diabetes Mellitus tipos 1 y 2	25
Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de la diabetes ADA 2010	31
Tabla 3. Operacionalización de variables del trabajo de investigación: Caracterización De Pacientes Diabéticos Tipo 2 Con Retinopatía Y Microalbuminuria De La Clínica Cartagena Del Mar, Cartagena. Octubre 2009 Abril 2010	47
Tabla 4. Pacientes DM2 con microalbuminuria y grado de retinopatía por género	53
Tabla 5. Pacientes con DM2 con microalbuminuria y grado de retinopatía por edad	54
Tabla 6. Pacientes DM2 con retinopatía y microalbuminuria con antecedentes de Hipertensión vs Grado de retinopatía	55
Tabla 7. Distribución de los casos de pacientes DM2, retinopatía y microalbuminuria de acuerdo al IMC	56
Tabla 8. Retinopatía por rango de HbA1c	57
Tabla 9. Tiempo de Evolución de la Diabetes y grados de retinopatía	58
Tabla 10. Índice de Correlación de Spearman para los datos del grado de retinopatía y microalbuminuria en pacientes con DM2 de la Clínica Cartagena del Mar entre octubre de 2009 y abril de 2010.	60



## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Papiro de Ebers	14
Figura 2. Caracterización por Genero	52
Figura 3. Pacientes DM2 con microalbuminuria y grado de retinopatía por género	53
Figura 4. Pacientes con DM2 con microalbuminuria y grado de retinopatía por edad y género	54
Figura 5. Caracterización de pacientes DM2 con retinopatía y microalbuminuria por Hipertensión Arterial	55
Figura 6. Porcentaje de distribución de casos de pacientes con DM2, retinopatía y microalbuminuria de acuerdo al IMC	56
Figura 7. Caracterización por rango de HbA1c	57
Figura 8. Retinopatía por rango de HbA1c	58
Figura 9. Tiempo de Evolución de la Diabetes y grados de retinopatía	59

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación: caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del mar, Cartagena octubre 2009 abril 2010	70
Anexo B. Mapa conceptual del Marco Teórico del trabajo de investigación: CARACTERIZACION DE PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 CON RETINOPATIA Y MICROALBUMINURIA DE LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR, CARTAGENA OCTUBRE 2009 ABRIL 2010	71

## RESUMEN

**Antecedentes:** el objetivo de este estudio fue realizar la caracterización epidemiológica de pacientes con retinopatía diabética y microalbuminuria y su correlación en diabéticos tipo 2. **Metodología:** Se trata de un diseño epidemiológico observacional, descriptivo, de tipo transversal, retrospectivo en el que se revisaron 653 historias clínicas de pacientes adultos con diabetes tipo 2 de ambos sexos, que asistieron por consulta externa al servicio de oftalmología de la Clínica Cartagena del Mar, en el periodo comprendido entre octubre del 2009 y abril del 2010, seleccionándose 93 en los que se había documentado retinopatía diabética en fondo de ojo realizado por oftalmólogo certificado y que tenían una microalbuminuria cuantificada en orina con el analizador químico de orina clinitek 50 (Bayer,USA) y hemoglobina glicosilada en los tres meses previos o posteriores al diagnóstico de la retinopatía. Aplicando un instrumento de recolección de datos, se identificaron los datos generales y los factores de riesgo asociados como: edad, sexo, obesidad (IMC = peso/talla<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>), tensión arterial, tiempo de evolución de la diabetes. Datos tomados según protocolos de atención establecidos en la clínica por personal capacitado y avalados internacionalmente. **Resultados:** En este estudio se encontró una prevalencia de retinopatía y microalbuminaria del 14% en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en una proporción equivalente de hombres y mujeres, se presento una retinopatía temprana en un 71% de los pacientes, la edad de mayor presentación de retinopatía y microalbuminaria está entre los 56 a 65 años de edad, siendo la retinopatía en grados de mayor severidad en los hombres en una proporción de 2:1; es de resaltar que en esta población de pacientes no se encontró retinopatía proliferativa (grado 4), que es la de mayor severidad. El 69% de los pacientes con retinopatía y microalbuminuria, tenían asociada hipertensión arterial, de los cuales el 36% del total, se encontraba fuera de las metas de TA. El 76% presentaban sobrepeso y obesidad tipo I, solo se encontraba el 18% dentro de metas; el 70% de los pacientes presentaba HgA1c > 7, estando solo el 30% dentro de metas de glicemia. En general, la severidad de la retinopatía es directamente proporcional a la hemoglobina glicosilada. En los primeros 5 años de evolución de la enfermedad, un 29% ya tenía una retinopatía de leve a moderada y a los 10 años un 77,4% estaban comprometidos. Mediante la correlación de Spearman se pudo establecer que no hay una relación estadísticamente significativa entre el grado de retinopatía y el valor de microalbuminuria (p>0.69).

**Conclusión:** la caracterización epidemiológica nos permitió establecer que los pacientes estudiados tienen complicaciones asociadas al mal control metabólico de la diabetes, este estudio nos muestra que el impacto de las medidas actuales dista mucho de las metas establecidas por los comités de expertos a nivel internacional, generando un punto de partida para próximos estudios longitudinales y pretende hacer un llamado de atención acerca de la situación real de estos pacientes en nuestro medio.



## INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM) es una condición compleja en que el cuerpo es incapaz de controlar la cantidad de glucosa en la sangre, ya sea porque hay una ausencia de insulina o porque la insulina que se ha producido no es plenamente eficaz. Sin control la diabetes puede llevar a alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo de complicaciones a largo plazo que afectan múltiples sistemas del cuerpo.

En la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1), el páncreas produce insulina insuficiente, habitualmente se presenta con síntomas de cansancio extremo y sed excesiva, polifagia y de inicio tan rápido que el resultado puede llevar a situaciones de emergencia aguda. La hiperglucemia no controlada (aumento glucosa en la sangre) puede conducir a la cetoacidosis, una grave condición que puede causar una falla multisistémica y la muerte.

La diabetes mellitus (DM2) es una enfermedad metabólica multifactorial de evolución silenciosa, y de comportamiento crónico, en la que se conjugan factores hereditarios, ambientales, con factores propios del individuo; tiene causas complejas, incluyendo la sensibilidad reducida a la insulina circulante. Es más común y representa más del 80% de casos de diabetes, con más de 1 millón de personas diagnosticados en el Reino Unido. El inicio suele ser mucho más lento que el de la DM-1, y los pacientes pueden ser asintomáticos durante muchos años, algunos sólo consultan si surgen complicaciones.

La DM2 tiene una alta incidencia y prevalencia a nivel mundial, calculándose por estadísticas de la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en Inglés) que para el año 2030 existirán alrededor de 440 millones de personas afectadas por esta patología en el mundo y de ellas alrededor de 30 millones, un 6,75% corresponderá a la población de Centro y Suramérica, lo que supone un incremento del número de pacientes de pacientes afectados de 65% con relación a las estimaciones dadas para el año 2010, tal como aparece reportado en el *Diabetes Atlas, fourth edition* publicada en el año 2010.

Según los expertos de la Organización Mundial de la Salud, la tasa de incidencia más alta de diabetes en la región de América Latina y el Caribe corresponden a Jamaica, con 17,9%; Cuba se ubica en el segundo lugar con 14,8%. La tasa más

baja, 1,6%, se registra en una comunidad indígena aymará de una zona rural de Chile, La Federación Boliviana de la Diabetes informa de que el 12,5% de la población está afectada y otro 12,5 corre serios riesgos. La diabetes afecta también a la población de origen hispano que vive en Estados Unidos, grupo en el que se registran altos niveles de obesidad, un factor de riesgo para la aparición temprana de la diabetes. De igual forma la OMS, reporta que las enfermedades crónicas provocan actualmente 35 millones de muertes al año – o un 60% de todas las muertes en el mundo, de las cuales el 80% se producen en países de renta media y baja. (*Diabetes Atlas, fourth edition* 2010).

De acuerdo a la publicación de Barcelo en el 2003, *The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean*, ninguna otra enfermedad común no transmisible presenta tantas complicaciones relacionadas ni tanta comorbilidad como la diabetes, que supone de hecho un factor de riesgo para otras enfermedades. Los gastos en diabetes y sus complicaciones se estima alcancen los USD 8,1 mil millones en América Latina.

La diabetes una vez diagnosticada es de por vida. La perseverancia y la auto disciplina necesaria durante toda la subsistencia puede afectar incluso a las más robustas de las personas llevándolas hasta el límite de la depresión, el abandono o el rechazo familiar. Quienes cuidan de ellos también requieren de constancia y de la comprensión de su humanidad combinado con un optimismo cauteloso, para guiar a aquellos pacientes a través de los picos y valles de sus vidas.

Con el mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad se ha establecido que existe un grupo de complicaciones microvasculares dentro del cual se ubican la retinopatía y la nefropatía diabéticas, las cuales comparten mecanismos fisiopatogénicos, determinando así la presentación y el curso este padecimiento. Datos publicados por la IDF en el año 2006 estiman una prevalencia de Nefropatía y Retinopatía entre un 5 a 11% y un 30 a 60% respectivamente, de la población diabética americana, los cuales aparecen reportados en el *Diabetes Atlas, third edition* del año 2006, y por tanto puede afirmarse que la retinopatía diabética (RD) es la complicación microvascular más frecuente de los diabéticos, y una de las principales causas de ceguera adquirida en el mundo, como aparece en el estudio de Durruty y cols, publicado en el año 2000.

Hace más de una década el estudio norteamericano DCCT (1993), el inglés UKPDS (1998) y el japonés Kumamoto Study (1995) demostraron que el tratamiento intensificado de la DM2 al lograr el óptimo control de la homeostasis glicémica, previene y/o retrasa el desarrollo de las complicaciones microvasculares. Klein y Klein publican en 1998, que la elevación de 1% de la HbA1c determina 60% de aumento de la incidencia de retinopatía y nefropatía diabética y prácticamente 100% de progresión a retinopatía proliferativa. Se ha demostrado que la prevalencia de retinopatía y nefropatía aumenta progresivamente con la antigüedad de la DM y el mal control metabólico, como lo reporta Durruty y cols. en su estudio sobre retinopatía y microalbuminuria en el año 2000.

La retinopatía proliferativa se observa en el 8 -10% de los DM 2 a los 15 años de evolución de la diabetes y en el 25-30% de los DM1 en igual lapso. La alta frecuencia de retinopatía y la presencia de nefropatía incipiente al diagnóstico de DM2, se debe a que la diabetes se inicia 4 a 7 años antes del reconocimiento clínico. En los pacientes con DM1 diabetes mellitus insulino dependiente desarrollan nefropatía diabética en el 40% de los casos y hasta el 50% una forma severa de retinopatía diabética después de 20 años de evolución, siendo responsable de hasta un 30% de la ceguera en la población activa de los países industrializados. (Diabetes Atlas, 3th edition 2006)

A pesar de la publicación anual de avances en las áreas de fisiopatogenia y tratamiento, llama la atención que la literatura revisada aunque señala la incidencia de la albuminuria en los pacientes diabéticos tipo 2, no es concluyente respecto a la relación que se establece entre la retinopatía y la nefropatía o si existe algún grado de correlación entre los niveles de microalbuminuria y el grado de retinopatía en este grupo de pacientes, esta relación estrecha entre la presencia de microalbuminuria como marcador del daño renal en el diabético y la retinopatía que se ha postulado a través de la hipótesis de Steno (1989), donde el aumento de la excreción urinaria de albumina reflejaría un daño vascular generalizado.

Dado que estas son las complicaciones más importantes en DM2 y la forma de presentación de ellas obedece a mecanismos fisiopatológicos similares, con consecuencias deletéreas para el paciente a largo plazo (ceguera, enfermedad renal crónica terminal), su intervención es impactante por ser prevenibles y controlables cuando su diagnóstico es temprano. Por lo cual resultó de interés estudiar en nuestro medio la presentación y características epidemiológicas de los pacientes diabéticos con microalbuminuria y retinopatía en relación con factores modificables y no modificables, tales como género, edad, tiempo de evolución de

la enfermedad, tensión arterial, obesidad y control metabólico. De esta manera se generan los siguientes interrogantes ¿Cuál es el comportamiento real de las complicaciones: microalbuminuria y la retinopatía en pacientes adultos diabéticos tipo 2 en consulta externa de Oftalmología en la Clínica Cartagena del Mar? y ¿Existirá alguna correlación entre ellas?

## 1. MARCO TEORICO

### 1.1 ANTECEDENTES TEORICOS

Las primeras referencias de la diabetes las encontramos en el Papiro Ebers: la descripción clínica más temprana de esta enfermedad (Egipto, 1500 a.c. Figura1). Diez siglos después es encontrada en la India otra referencia, en el libro de Ayur Veda Súsruta, la antigua literatura hindú en los Vedas describe la orina pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas de los diabéticos, el padre de la medicina hindú describió la diabetes mellitus y llegó incluso a diferenciar una diabetes que se daba en los jóvenes que conducía a la muerte y otras que se daba en personas de una cierta edad. Demetrio de Apamea refinó el diagnóstico de la diabetes mellitus Apolonio de Memfis acuñó el término de diabetes (a partir de Día = Día " a través" y Betes = Betes "pasar") para definir un estado de debilidad, intensa sed y poliuria. Apolonio creía que era una forma de hidropesía.

Pablo de Aegina refinó más aún el diagnóstico de "dypsacus" (diabetes) asociada a un estado de debilidad de los riñones exceso de micción que conducía a la deshidratación. Prescribió un remedio a base de hierbas, endivias, lechuga y trébol en vivo tinto con decocciones de dátiles y mirto para beber en los primeros estadios de la enfermedad, seguido de cataplasmas a base de vinagre y aceite de rosas sobre los riñones. Previno sobre el uso de diuréticos pero permitió la venisección (sangría). Galeno pensaba que la diabetes era una enfermedad muy rara, utilizando términos alternativos como "diarrea urinosa" y "dypsacus" este último término para enfatizar la extrema sed asociada a la enfermedad. Arateus de Capadocia (81-138 DC), quién también describió el tétanos utilizó el término de diabetes ("sifón") por primera vez, para describir la condición que conducía a un aumento de cantidad de orina. Prescribió una dieta restringida y vino diluído y en los estados terminales opio y mandrágora.

**Figura 1. Papiro de Ebers.**



Describe a tres tipos de médicos en la sociedad egipcia: los sacerdotes de Sejmet, mediadores con la divinidad y conocedores de un amplio surtido de drogas, los médicos civiles (*sun-nu*), y los magos, capaces de realizar curaciones mágicas. Se recoge una sintomatología que recuerda a la diabetes y unos remedios a base de determinadas coccciones.  
Fuente: [\\_http://www.nlm.nih.gov/hmd/breath/breath\\_exhibit/MindBodySpirit/IBa18.html](http://www.nlm.nih.gov/hmd/breath/breath_exhibit/MindBodySpirit/IBa18.html)

Tal como describe Tattersall en el texto, *Diabetes in its historical and social context: The history of diabetes mellitus*, publicado por Black Well Science, en 2010, los siguientes son los hechos más importantes en la cronología histórica de la Diabetes.

Entre el 980-1037 el médico árabe Avicena destaca en la historia de la medicina por sus aportaciones; describe la diabetes, evaporiza la orina un diabético observando que esta dejaba un sabor a miel, habla de la existencia de hipoglucemias y ya recomendaba como tratamiento de estas las semillas de alholva y cedro ambas con propiedades hipoglucemiantes.

En el siglo XIII Feliche descubrió que el páncreas no era un trozo de carne como hasta entonces se había pensado, sino una víscera. Para el año 1493 nació en un pueblecito cercano a Zúrich Theophrastus Bombastus von Hohenheim, (Paracelso) afirmó que el riñón era inocente (al contrario de lo que Galeno dijo y era mayoritariamente aceptado) y que la diabetes se debía a una enfermedad de la sangre. Willis (1621-1725) comprobó el sabor dulce de la orina de los diabéticos, diferenciándola de la diabetes insípida. Rollo (1740-1809) describe ampliamente la enfermedad y algunas de sus complicaciones, incluyendo la neuropatía. Mathew Dobson en 1775 descubrió que el sabor dulce era por la presencia de azúcar en la orina, lo que le permitió desarrollar después métodos de análisis para medir esta presencia.

En 1778, Thomas Cawley realizó la autopsia a un diabético y observó que tenía un páncreas atrófico y múltiples cálculos implantados en el tejido pancreático, esta es la primera referencia fundamentada que relaciona la Diabetes Mellitus y el páncreas.

En Venezuela, Vargas escribe extensamente la historia clínica de Ramos, estableciendo claramente el diagnóstico de Diabetes, el 5 de Mayo de 1829. Bernard en 1848, descubre la función glucogénica del hígado. Langerhans (1869), descubre los islotes pancreáticos que llevan su nombre (Shuman, 1996). En 1874, Kussmaul describe la respiración profunda, acidótica en el coma diabético. Von

Mering y Minkowski, inducen diabetes experimental en animales mediante pancreatectomías.

En el año 1912, Maillard fue el primero en reportar la formación de sustancias de color marrón por la reacción no-enzimática entre azúcares y aminoácidos. Maillard denominó “melanoidinas” a los productos finales, los que adquirieron gran importancia en la industria alimentaria, ya que se ha llegado a demostrar que estas melanoidinas constituyen un componente esencial de los colores, olores, sabores y texturas de muchas comidas. Esta “reacción de Maillard” (sinónimo de glicosilación) no sólo ocurre en nuestras cocinas, sino que, como demostraron en 1981 Monnier y Cerami, también tiene lugar en el cuerpo humano, donde después de décadas llevan a la síntesis de proteínas irreversiblemente glicosiladas similares a las melanoidinas, denominadas “Productos Finales de Glicosilación Avanzada” (AGE, por sus siglas en inglés).

Los antidiabéticos tipo biguanida, incluyendo la fenformina y buformina, ya retiradas del mercado, tienen su origen histórico en una planta (*Galega officinalis*) conocida desde hace siglos en la medicina popular por su capacidad de reducir los efectos de la diabetes. En 1918 se redescubrió la utilidad de la planta como tratamiento hipoglucemiante, identificándose tres derivados de la guanidina: monoguanidinas (galegina), diguanidinas (sintalina) y biguanidas, formadas por la unión de dos moléculas de guanidina y la eliminación de un radical amino.

Hasta el año 1921, los diabéticos que hoy son llamados de tipo 1 morían de cetoacidosis a las pocas horas del diagnóstico, aunque unos pocos sobrevivían un poco más con desnutrición y debilidad progresivas, hasta morir 1-2 años después en caquexia extrema. En esos años la expectativa de vida al nacer de gran parte de la población mundial era de poco más de 40 años, de modo que muy pocas personas llegaban a tener la edad que hoy tenemos en los llamados pacientes Diabéticos tipo 2, enfermedad que comienza habitualmente después de ese período de tiempo. Ese mismo año Nicolás Paulesco describió una disminución espectacular de la glucosa en sangre y en orina en animales de experimentación tras la administración endovenosa de una solución de páncreas en agua destilada salada a la que denominó Pancreina.

Los canadienses Frederik Grant Banting (1891-1941) y Charles Herbert Best (1899-1978), con la colaboración de MacLeod (1876—1935) y J. B. Collip

obtuvieron un extracto pancreático que denominaron Isletina el cual reducía el azúcar sanguíneo. Banting y Best, descubren y purifican la insulina comenzando exitosamente su utilización clínica el 11 de enero en 1922, llevando a cabo el primer uso clínico del extracto, que posteriormente llamaron insulina, en un paciente diabético de 14 años de edad nombrado Leonard Thompson.

A partir de 1922 se desarrollan otros avances en el área terapéutica, la metformina fue descrita en la literatura científica por Emil Werner y James Bell en 1922, como un metabolito que aparece en la síntesis de N, N - dimetilguanidina.

Werner y Bell sintetizaron la dimetil-biguanida, en 1923. J. R. Murlin descubrió y nombro al glucagón. En 1924. Bernardo Houssay (1887-1971) observó que la hipofisectomía producía una extremada sensibilidad a la insulina y que mejoraba los resultados de los experimentos sobre la diabetes. En 1926 Jonh J. Abel (1857-1936) obtuvo la cristalización de la insulina y purificación para su extracción; Ernesto Roma (1887-1978) creó la primera asociación de diabéticos en Portugal, E. Frank y colaboradores estudiaron el uso de las biguanidas, en 1928. Depisch y Hasenohrl confirmaron la presencia de un factor neutralizante de la insulina en el suero de los pacientes diabéticos (anticuerpos). Para el año 1929 Kraus describió las lesiones histológicas del páncreas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

En 1929 Slotta y Tschesche descubrieron su acción de disminución de los niveles de glucosa en sangre de conejos, señalando que era el más potente de los análogos de la biguanida hasta entonces estudiado. Como ocurrió con otros análogos de la biguanida, los resultados de Slotta y Tschesche pasaron al olvido, eclipsados fundamentalmente por la insulina.

En 1932 Houssay y Biasotti provocan diabetes transitoria en un perro normal al que administran extracto hipofisario. Posteriormente en 1936. C. N. H. Long y F. D. W. Luckens observaron que la extirpación de la corteza suprarrenal en gatos despancreatizados atenúan la diabetes. Catorce años después de los hallazgos de Banting y Best, Hans Cristian Hagedorn (1888-1971) , B. N. Jensen (1889-1946) y B. Kraup en el Nordisk Laboratory en Dinamarca, consiguieron prolongar la acción de la insulina con la producción de la insulina de protamina – zinc (NPH), produciendo la primera insulina de depósito, en 1936, ese mismo año D. A. Scott

descubrió que los cristales de insulina se formaban fácilmente en presencia de zinc u otros metales.

Ese mismo año en 1936, Harold P. Himsworth demostró las diferencias bioquímicas entre la diabetes insulino dependiente (tipo 1) y no insulino dependiente (tipo 2) y Paul Kimmelstiel y Clifford Wilson describieron la glomeruloesclerosis en el paciente diabético. En 1937 Frank Young observó que un extracto crudo hipofisario administrado a un animal adulto producía diabetes. En 1939, Reiner y colaboradores obtuvieron la insulina globina.

Tan pronto como los primeros diabéticos comenzaron a ser tratados con inyecciones de insulina, una oleada de optimismo contagió a médicos, pacientes y familiares, y muchos pensaron que el problema de la Diabetes estaba resuelto para siempre. No ocurrió así.

Con el tiempo, el interés en la metformina reapareció al final de la década de 1940. Luego, en 1950 se demostró que la metformina, a diferencia de otros compuestos similares, no causaba una disminución en la presión arterial y la frecuencia cardíaca en los animales de experimentación. Ese mismo año, un prominente médico filipino, Eusebio Y. García, utilizó la metformina, que llamó «fluamina», para tratar la gripe y señaló que el medicamento lograba bajar los niveles de azúcar en sangre hasta límites fisiológicos en los pacientes tratados y sin toxicidad. García también le atribuyó a la metformina acciones bacteriostáticas, antivirales, antipalúdicas, antipiréticas y analgésicas.

Mientras entrenaba en el Hospital de la Pitié-Salpêtrière, el diabetólogo francés Jean Sterne, estudió las propiedades antihiper glucémicas de la galegina, un alcaloide aislado de la misma planta Galega officinalis, estructuralmente relacionada con la metformina, y que había sido usado como antidiabético previo a la aparición de las sintalinas. Posteriormente, mientras trabajaba en los laboratorios Aron en París, Sterne encontró motivación en el informe de García y trabajó en base a las bondades de la metformina sobre el azúcar en la sangre. Sterne fue el primero en usar la metformina en seres humanos como terapia para el tratamiento de la diabetes y acuñó el nombre de «glucofago» (comedor de glucosa) con el que nombró al fármaco y finalmente publicó sus resultados en 1957.

Por un lado, en los 75 años transcurridos desde 1921, la esperanza de vida al nacer aumentó a más de 70 años en extensas áreas del mundo, incrementando enormemente el número de diabéticos, y por otro lado, el tratamiento con insulina de los tipo 1 elevó su expectativa de vida cifras cercanas a las de la población general. Como resultado, al despuntar el siglo 21, se desencadenó la “Epidemia Global de Diabetes”, un fenómeno relacionado particularmente con la diabetes mellitus tipo 2 (no-insulinodependiente), y que está teniendo lugar tanto en países desarrollados como en desarrollo que hoy afecta alrededor de 300 millones de personas en el mundo, tal como lo describen varios autores de la IDF. (*Diabetes Atlas, thirth edition 2006*), asociado a este fenómeno se desencadena la emergencia de las "complicaciones crónicas" de la Diabetes, que antes de 1940 no se conocían, simplemente porque los diabéticos no vivían el tiempo suficiente para desarrollarlas.

Entre las décadas de 1940 y 1970, se sabía que las complicaciones crónicas existían, y que aparecían varios años después del diagnóstico de la Diabetes.

En 1942 M. J. Janbon y Auguste Loubatières describieron los efectos hipoglucemiantes de las sulfonilureas en pacientes con fiebre tifoidea. En 1946. Charles Kragenbuhl y Thomas Rosenberg obtuvieron la insulina neutra protamine Hagedorn e isofane. Hasta 1949. Conn describe hiperglucemia con la administración de ACTH.

En 1950 Se fundó la Federación Internacional de Diabetes Mellitus (IDF) en Amsterdam, Holanda.

Para el año 1955 Frederick Sanger demostró que la insulina se compone de 51 aminoácidos formando dos cadenas y conectadas por puentes disulfuros. Aparece la primera sulfonilurea: Carbutamida y en 1956. W. W. Bromer determino la secuencia del glucagón. Ese mismo año Grupos de E.U y Alemania usaron la tolbutamida y carbutamida para tratamiento de la diabetes; dándose otro hallazgo en el área de diagnóstico con los trabajos de Solomon Berson (1918-1972) y Rosalind Yallow en el desarrollo del inmunoanálisis. Joe Bornstein en colaboración con R. D. Lawrence fueron los pioneros en utilizar este método para el estudio de la diabetes. En 1957. G. Ungar comenzó a utilizar las Biguanidas (Fenformin) para el tratamiento de la diabetes. Luego de la

En el año de 1960 Se aisló por primera vez la insulina humana cristalizada del páncreas de un cadáver y se introdujo la fotocoagulación con láser en el tratamiento de la retinopatía diabética por G. Meyer. En 1961. Aparece la glibenclamida y cuatro años más tarde en 1965. H. Zahn y Meienhofer sintetizaron la insulina humana.

Otro avance significativo ocurre entre el 17 y 31 de diciembre de 1966 cuando Kelly y Lillehei realizan los dos primeros trasplantes simultáneos páncreas-riñón en pacientes diabéticos. Y en 1967 Nelly realiza trasplante de páncreas total, ese mismo año Dorald F. Steiner descubrió la proinsulina y en 1969 Dorothy Hodgkin descubrió la estructura tridimensional de la molécula de insulina. Es hasta 1970 cuando John Pickup en Londres comenzó a usar la infusión de insulina continua subcutánea, como tratamiento de los pacientes diabéticos.

Inicialmente, los médicos consideraron las complicaciones crónicas, con criterio algo fatalista, como parte de la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, en la década de los años '70 comenzaron a aparecer diversos estudios retrospectivos que correlacionaban la severidad de las complicaciones, con la mala calidad del control glicémico de los diabéticos.

Estas complicaciones, que comenzaron a conocerse 20 años después del descubrimiento de la insulina, emergieron como una "nueva" amenaza para la calidad de vida de los diabéticos, y constituyen hoy día problemas mayores de salud pública a nivel mundial, siendo responsables directas de la morbilidad más frecuente asociada a la diabetes tipo 2.

En el año 1971 Fierre Freychet identificó los receptores de la insulina, 1972. Leona Millar oficializa la educación como parte del tratamiento de la diabetes. Fue solo con la retirada de otras biguanidas en la década de 1970 que se difundió un amplio interés en la metformina. La metformina fue aprobada en Canadá en 1972, pero no recibió la aprobación por las autoridades pertinentes en los Estados Unidos sino hasta 1995.

En 1974, Gianfranco Botazzo y Deborah Doniach descubrieron los anticuerpos antiisletos pancreáticos, y para el mismo año, Nerup demostró la base genética de la diabetes mellitus. Entre 1976-1978, varios grupos de investigación europeos y estadounidenses comenzaron la introducción de las tiras reactivas para el automonitoreo de la glucosa en sangre. En 1978, L. Villakomaroff y colaboradores aislaron los genes responsables de la producción de proinsulina, año en el cual Sonken y Tattersall desarrollaron un sistema domiciliario para la monitorización de los niveles de glucemia.

Los avances en el campo de la insulinoterapia continuaron, en 1979, se utiliza la primera bomba de infusión de insulina en niños, y Goeddel y colaboradores elaboraron insulina humana a partir de métodos biosintéticos utilizando la *E. coli*.

Hasta 1979, la clasificación de la diabetes mellitus se basaba en la historia natural de la enfermedad, que teniendo como base la agregación familiar permitía identificar alteraciones tempranas, y detectar los sujetos en riesgo aún antes de que estuvieran afectados. La propuesta del Grupo Nacional de Datos de Diabetes (GNDD), fue publicada en 1979 bajo el nombre de Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus y Otras Categorías de Intolerancia a la Glucosa.

Este grupo, proponía una clasificación clínica, que conservaba una división semejante a la utilizada anteriormente: formas estables (diabetes mellitus no dependiente de insulina, NIDDM), e inestable o lábil (diabetes mellitus dependiente de insulina, IDDM) y señalaba otras subdivisiones, aquellas que requerían de un estímulo adicional (carga de glucosa o producción de hormonas diabetogénicas) para ser descubiertas, a saber, tolerancia anormal a la glucosa y diabetes gestacional. Además, en esta clasificación se incorpora una subdivisión de categorías de riesgo estadístico, no diagnósticas, que incluye a la alteración previa de tolerancia a la glucosa en aquellos pacientes que tuvieron diabetes o intolerancia a la glucosa y que en el momento de la evaluación no presentan alteraciones, y otra subdivisión conocida como alteración potencial de la tolerancia a la glucosa en aquellos sujetos con mayor riesgo de desarrollar diabetes (obesos, pacientes con historia familiar de diabetes, historia de complicaciones obstétricas tales como polihidramnios, toxemia, historia de productos macrosómicos, pacientes con anticuerpos a insulina o contra isletos a títulos altos o cuando se

trata de gemelos monocigotos de un diabético con DMNID o con haplotipos idénticos de hermanos con DMID).

Antes de esta propuesta, existían varios criterios de interpretación, en éstos, los niveles de glucosa requeridos para establecer diagnóstico de diabetes, no eran uniformes. Los más utilizados eran los de: Conn y Fajans, USPHS (United States Public Health Service) y el de la Clínica Joslin. Para los 3 grupos, el valor diagnóstico en ayuno, era igual o mayor de 110 mg/dL.

En 1980, se publicó el primer reporte técnico de la Organización Mundial de la Salud sobre diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus y fue actualizado en 1985.

Este grupo de consenso simplificó los criterios diagnósticos utilizados por el GNDD, eliminó los valores intermedios de la curva de tolerancia oral a la glucosa, y unificó los criterios para niños y adultos. Propuso una carga oral de 1.75 g/kg (hasta un máximo de 100 g) de glucosa. Aunque con estas modificaciones, se sacrificó sensibilidad, se ganó en especificidad y en la uniformidad de criterio en el estudio de pacientes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus, y ese mismo año, la insulina humana recombinante se utilizó por primera vez en ensayos clínicos con humanos.

En 1981, John Ireland y colaboradores introdujeron la pluma para la administración de la insulina y en 1984. La firma Hoechst de Alemania desarrolló la bomba de infusión de insulina más pequeña del mundo (H-Tron Hoechst).

De acuerdo a lo publicado por el Dr. Mogensen sobre la predicción de la nefropatía diabética en julio de 1984, el incremento de la excreción urinaria de proteína es la más temprana manifestación clínica de nefropatía diabética. Se estudió si la microalbuminuria (tasas de excreción urinaria de albúmina de 15 a 150 microgramos por minuto) podrían predecir el desarrollo de proteinuria en la diabetes tipo I, estudiándose también la influencia de la tasa de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y la presión arterial en el posterior desarrollo de proteinuria. Fueron analizados datos de cuarenta y cuatro pacientes que habían tenido diabetes de tipo I durante al menos siete años y que tenían tasas de excreción de albúmina por debajo de 150 microgramos por minuto y seguidos en

el tiempo desde 1969 hasta 1976, posteriormente 43 se retomaron en 1983. De los 14 que inicialmente tenían tasas de excreción de albúmina o por encima del 15 microgramos por minuto, 12 tenían proteinuria clínicamente detectable (más de 500 mg de proteína por 24 horas) o una tasa de excreción de albúmina por encima de 150 microgramos por minuto en el examen posterior. De los 29 que inicialmente tenían tasas de excreción de albúmina por debajo de 15 microgramos por minuto, ninguno tenía proteinuria clínicamente detectables en el examen posterior, aunque cuatro tenían microalbuminuria. Se estableció que aquellos cuyo estado avanzado hasta proteinuria clínicamente manifiesta habían elevado las tasas de filtración glomerular y la presión arterial de forma más alta en el examen inicial, que aquellos en los que la proteinuria no se desarrolló. Concluyéndose que la microalbuminuria predice el desarrollo de la nefropatía diabética y que las elevadas tasas de filtración glomerular y la presión creciente de la sangre también pueden contribuir a esta progresión.

1986. Se utilizó un proceso recombinante diferente a través de la *E. coli* para obtener insulina. También se empleó células de levaduras y de mamífero para este fin. Fue el primer producto farmacéutico fabricado por tecnología de ADN recombinante. Para el mismo año, Goldstein junto a sus colaboradores y dan a conocer la metodología y la aplicación clínica de la hemoglobina glucosilada. En 1986, se da a conocer la Glicacida, y en 1990, entra al mercado el primer fármaco del grupo de los inhibidores de glucosidasas intestinales: La Acarbosa.

En 1988 los Drs. Deckert, Feld-Rasmussen, Borch-Johnsen, y colaboradores, publicaron la hipótesis de Steno (The Steno hypothesis), en la revista *Diabetologia*, planteando que la albuminuria en la diabetes tipo 1 (insulino-dependiente), no es sólo una indicación de la enfermedad renal, sino un nuevo marcador de riesgo independiente de la retinopatía proliferativa y macroangiopatía, dada la coincidencia de la disfunción vascular generalizada causada por la albuminuria, con la consecuente expansión mesangial, la retinopatía proliferativa, y macroangiopatía severa; sugiriendo una causa común de la albuminuria y las complicaciones extrarrenales grave de la diabetes y asociada a ella, en la cual las enzimas implicadas en el metabolismo de los componentes aniónicos de la matriz extracelular (por ejemplo, proteoglicanos y heparán sulfato) vulnerables a la hiperglucemia, parecían constituir la causa principal de la albuminuria y las complicaciones asociadas, con la posibilidad de polimorfismos genéticos de enzimas como posiblemente la principal razón para la variación en la susceptibilidad entre los individuos afectados por la enfermedad.

El Día Mundial de la Diabetes (DMD) fue introducido por primera vez en 1991 para hacer frente a la escalada de la prevalencia mundial de diabetes. Desde entonces, ha crecido en popularidad y ahora reúne a cientos de miles de personas en más de 160 países, incluidos los empleados, líderes de opinión, profesionales de la salud, el público en general y las personas con diabetes.

El DMD se celebra cada año el 14 de noviembre. La fecha fue elegida ya que es el cumpleaños de Frederick Banting quien, junto con Charles Best, concibió por primera vez la idea que llevó al descubrimiento de la insulina en 1921. Cada año, el DMD de la Fundación Mundial de la Diabetes, en colaboración con Novo Nordisk, organiza la caminata mundial contra la diabetes, que es una fantástica oportunidad para aumentar la concienciación sobre la diabetes y poner foco en un estilo de vida activo.

Desde la aprobación de las Naciones Unidas (ONU) Resolución sobre la diabetes en diciembre de 2006, el Día Mundial de la Diabetes se ha convertido en un día de las Naciones Unidas. Esto significa que "la ONU invita a todos los Estados Miembros, las organizaciones pertinentes del sistema de las Naciones Unidas y otras organizaciones internacionales, así como la sociedad civil, incluidas las organizaciones no gubernamentales y el sector privado, para desarrollar actividades en el DMD de manera adecuada, a fin de aumentar la conciencia pública sobre la diabetes y las complicaciones conexas, así como sobre su prevención y atención, incluso mediante la educación y los medios de comunicación".

Desde 1992 se inicia una gran explosión de información concerniente a la fisiopatología de la diabetes mellitus y sus complicaciones micro y macrovasculares encontrando entre ellos apartes y revisiones como las de Larkins y Dunlop (1992), en la cual se revisa toda la fisiopatogenia de la enfermedad y sus posibles causas metabólicas centrándose en las cuatro posibles vías bioquímicas que unen a los cambios de la hiperglucemia en el riñón, que plausiblemente pueden vincularse a los cambios funcionales y estructurales que caracterizan a la nefropatía diabética. En lugar de ser independientes, hay varias posibles interacciones entre estas cuatro vías que pueden explicar la superposición de los efectos observados en los estudios que examinan las vías individuales, expresando el siguiente concepto: "...Como muchos de los pasos que se siguen sobre el metabolismo de la glucosa están sujetos a modificación por medios dietéticos y farmacológicos, el tratamiento más detallado de la secuencia patogénica llevando a daño tisular en la diabetes, debería permitir un enfoque lógico y eficaz para la prevención o tratamiento de sus complicaciones".

A partir de 1993, para confirmar la relación entre el control de la diabetes y la posibilidad de prevenir complicaciones, en Inglaterra, Japón y Estados Unidos, se generaron tres estudios clínicos, prospectivos, longitudinales, multicéntricos, aleatorios, controlados de reconocida importancia y trascendencia que confirmaron los beneficios del riguroso control de la glicemia en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2, quedando demostrado que el control estricto de la glicemia en diabéticos era capaz de reducir drásticamente la aparición de complicaciones crónicas: retinopatía, nefropatía y neuropatía, la tabla 1 expuesta en los párrafos subsiguientes, resume el diseño, los hallazgos y las conclusiones más relevantes de los tres estudios en forma comparativa

El “UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study”. (Estudio prospectivo en Diabetes en el Reino Unido). Es el protocolo clínico sobre diabetes más grande jamás llevado a cabo en el mundo, con una duración de más de 20 años, en el que se invirtieron más de 20 millones de libras esterlinas y se involucraron 23 centros de atención a pacientes, para incluir a más de 5,000 pacientes con DM tipo 2, con objeto de evaluar el impacto del control intensivo de la glicemia considerando 21 indicadores clínicos.

Tabla 1. Comparación los estudios UKPDS, DCCT y Kumamoto, sobre el manejo de Diabetes Mellitus tipos 1 y 2

Reino Unido UK	Norte América, USA y Canadá	Japón
United Kingdom Prospective Diabetes Study	The Diabetes Control and Complications Trial	Study on Optical Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients
Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido UKPDS	Estudio de control de complicaciones de DM DCCT	Estudio de control óptimo de DM Tipo 2 KUMAMOTO
DM Tipo 2	DM Tipo 1	DM Tipo 2
N = 5,000	N = 1,441	N = 110
Tiempo = 20 años	Tiempo = 10 años	Tiempo = 8 años
<b>Grupo 1</b> Tx intensivo con insulina >3xd Automonitoreo en sangre >1xd HbA1c trimestral Metas GBA < 120 mg/dl GPP < 180 mg/dl	<b>Grupo 1</b> Tx intensivo con insulina > 3xd  <b>Automonitoreo en sangre &gt; 1xd</b>  HbA1c trimestral Metas GBA < 120 mg/dl GPP < 180 mg/dl	<b>Grupo 1</b> Tx intensivo con insulina > 3xd Automonitoreo en sangre > 1xd HbA1c trimestral Metas GBA < 120 mg/dl GPP < 180 mg/dl
<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 2</b>

Tx Convencional con medicamentos orales	Tx convencional con insulina < 3xd Automonitoreo en sangre u orina < 1xd	Tx convencional con insulina < 3xd Automonitoreo en sangre u orina < 1xd
<b>Objetivo</b> Evaluar reducción de morbimortalidad, aplicando 21 parámetros de evaluación.	<b>Objetivo</b> Evaluar reducción de complicaciones vasculares Primarias: Ausentes al inicio del estudio. Secundarias: Presentes al inicio del estudio.	<b>Objetivo</b> Evaluar reducción de complicaciones vasculares Primarias: Ausentes al inicio del estudio. Secundarias: Presentes al inicio del estudio.
<b>Resultados</b> Grupo 1: Redujo HbA1c: 9.0% a 7% Grupo 2: Redujo HbA1c: 9.0% a 7.9%	<b>Resultados</b> Grupo 1: GBA = 155 mg/dl HbA1c = 7.1% Grupo 2: GBA = 231 mg/dl HbA1c = 9.0%	<b>Resultados</b> Grupo 1: GBA = 157 mg/dl GPP = 200 mg/dL HbA1c = 7.1% Grupo 2: GBA = 221 mg/dl GPP = 237 mg/dl HbA1c = 9.4%
<b>Clínica</b> Cada reducción de 1% de HbA1c Reduce morbilidad en 35% Reduce mortalidad en 25%	<b>Clínica</b> Tratamiento intensivo Redujo retinopatía en 76 % Redujo macro albuminuria 56 % Redujo micro albuminuria 35 %	<b>Clínica</b> Tratamiento intensivo Redujo retinopatía en 76 % Redujo macro albuminuria 100 % Redujo micro albuminuria 62 %

Para tal fin, los pacientes se dividieron en dos grupos, de los cuales los que estuvieron en el grupo constante, recibieron insulina de manera intensiva versus un tratamiento convencional con sulfonilureas para los que estuvieron en el grupo control. Los pacientes con sobrepeso fueron manejados con metformina. El "UKPDS" demostró que el control intensivo de la glicemia reduce la retinopatía en un 25%, la disminución de la agudeza visual en un 50%, la nefropatía en un 33%, y la muerte asociada a diabetes en un 30%. Se concluyó que la metformina es la droga de elección en pacientes obesos. UKPDS demostró de manera irrefutable que el tratamiento médico debe hacer énfasis en lograr la normalización de la glicemia y de la presión arterial a partir del momento en el que se establece el diagnóstico, ya que esta es la única manera en la que se logra mantener la salud del paciente y se evitan las complicaciones crónicas degenerativas. Gracias a los resultados de este estudio, ha quedado claro que la diabetes tipo 2 es una condición lentamente progresiva, que por ningún motivo puede ser considerada como una forma benigna de diabetes, por lo que deberá ser tomada en consideración de manera seria y responsable en beneficio de la salud del paciente.

El “DCCT”: The Diabetes Control and Complications Trial”. (Estudio de control de complicaciones de DM) mostró que, en gran parte, la fisiopatología de las tres complicaciones crónicas de la Diabetes tiene un punto en común para el origen de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía: la Hiperglicemia. Es la sumatoria de las elevaciones de la glicemia la que, a través de los años, va desencadenando procesos bioquímicos y físico-químicos en los tejidos, los que finalmente se manifiestan como los síntomas y signos clásicos de las complicaciones.

Se trata de un estudio realizado en los Estados Unidos y Canadá, en más de 1,400 pacientes durante aproximadamente diez años, el cual dio fin a décadas de controversia sobre la necesidad del control estricto de la glicemia en pacientes con DM tipo 1 (insulino-dependiente) al demostrar que el tratamiento intensivo reduce las complicaciones vasculares. DCCT consistió en dos estudios paralelos:

- a. Prevención Primaria: Pacientes sin evidencia de complicaciones al inicio del estudio.
- b. Prevención Secundaria: Pacientes con presencia de complicaciones al inicio del estudio.

Ambos grupos se subdividieron dos cohortes terapéuticas incluyendo: Detección y Tratamiento Convencional versus Detección y Tratamiento Intensivo de Hiperglicemia. Dentro de los hallazgos más significativos de DCCT está la demostración de que una reducción de los niveles de HbA1c del 2%, representa una reducción en la progresión de las complicaciones microangiopáticas de cuando menos un 50% en DM tipo 1, y mientras más cercana a lo normal se mantiene la glicemia y la hemoglobina glicosilada, mayor es el beneficio en la reducción de complicaciones y que el aumento peligroso de la glucemia puede ocurrir en el transcurso de algunos días, por lo que es importante mantener un control estricto de la glucemia, demostrando los enormes beneficios del buen control de la glicemia: reducción en la aparición de neuropatía (en 76%), nefropatía (en 56%) y retinopatía (en 60%).

En una fase más reciente publicada en 1999, denominada “EDIC: The “Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications” se pudo demostrar que el beneficio obtenido en DCCT no solo persiste sino que se amplifica durante los años, alcanzando mejoría del 80% al comparar a los pacientes de manejo intensivo con los de terapia convencional. Las nuevas recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) se han extendido a la diabetes tipo 2, por lo que ahora también recomiendan el tratamiento intensificado para estos pacientes, con la única diferencia de que el uso de insulina es optativo, basándose la terapia

en el uso de hipoglicemiantes orales, tratamiento de la hiperlipidemia, y de la hipertensión, dieta, control de peso y ejercicio, para minimizar el riesgo cardiovascular.

Kumamoto Study On Optimal Diabetes Control In Type 2 Diabetic Patients: (Estudio Kumamoto en control óptimo de la diabetes en pacientes diabéticos tipo 2). El objetivo del tercer estudio, el cual fue realizado en Japón, fue el de valorar si el control intensivo de la glicemia puede disminuir la severidad de las complicaciones vasculares en el paciente con DM tipo 2 sin evidencia de las mismas al inicio del estudio (Prevención Primaria) y con lesiones existentes al comenzar el protocolo (Prevención Secundaria). Para tal fin se llevó a cabo un estudio prospectivo de 8 años de duración en el que se incluyeron 110 pacientes en dos grupos. En el de prevención primaria se incluyeron 55 pacientes sin retinopatía previa y en el de prevención secundaria se incluyeron 55 pacientes con retinopatía simple. En forma aleatoria se subdividieron los grupos para darles manejo intensificado ( $>$  de 3 aplicaciones de insulina intermedia al día) versus tratamiento convencional ( $<$  de 2 aplicaciones diarias). Periódicamente se evaluó la evolución de las complicaciones vasculares durante los 8 años que duró el estudio haciendo énfasis en la retinopatía y neuropatía sobre la base de la conducción nerviosa en el nervio mediano y nefropatía en función de normo albuminuria, micro albuminuria y macro albuminuria. Los resultados demostraron que tanto en el grupo de prevención primaria como en el de prevención secundaria, la evolución de las complicaciones fue mayor en el del grupo con manejo convencional que con el de tratamiento intensificado ( $p < 0.05$ ). Sobre la base de este estudio se estableció que las metas terapéuticas para el Japón deben ser de HbA1c  $<$  6.5%, Glucosa Basal en Ayuno  $<$  110 mg/dl, y Glicemia Post Prandial de 2 - h  $<$  180 mg/dl.

Como resultado de estos estudios se ha establecido que los DM1 desarrollan con mayor frecuencia daño microvascular y los DM2 macrovascular, especialmente enfermedad coronaria, no estando exentos del desarrollo de daño combinado micro y macrovascular en ambos tipos de pacientes y planteando de esta manera estrategias de prevención, manejo y metas terapéuticas a alcanzar por medio del diagnóstico temprano y del tratamiento intensivo de la hiperglicemia, de la hiperlipidemia y de la hipertensión arterial, donde la educación del paciente, la dieta y el ejercicio físico juegan un papel fundamental, y el automonitoreo de la glicemia capilar del paciente es un factor decisivo en la toma de decisiones diarias que debe llevar a cabo el propio paciente. Es indispensable de acuerdo a los autores el establecimiento y alcance de metas terapéuticas rigurosas: Glicemia Basal en Ayunas (GBA)  $<$  110 mg/dl, Glicemia Post-prandial (GPP)  $<$  180 mg/dl,

HbA1c < 6.5%. La determinación trimestral de la HbA1c es un indicador sumamente confiable de la respuesta clínica y de la prevención de complicaciones.

La Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE) estableció un Subcomité en 1993 para desarrollar un programa de estandarización HbA1c, con objeto de lograr que los resultados reportaran resultados relevantes. En 1994, un año después de que se reportaron los resultados del DCCT, la ADA (American Diabetes Association) estableció las metas terapéuticas del control del paciente con DM, descrito por Genut en 1998. El Programa de Evaluación Externa de la Calidad del Colegio Americano de Patólogos (CAP) indicó la falta de comparabilidad de las metodologías empleadas en los laboratorios clínicos lo que en suma representa un severo problema para cumplir las recomendaciones mencionadas. De tal manera que en 1996 se estableció el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) logrando avances significativos ya que para el año 2000 en los EEUU se logró que el 78% de los laboratorios clínicos usaran métodos NGSP-Certificados; es evidente que la tendencia está creciendo sobre todo si se compara con 1993; cuando la cifra era tan sólo de 50%.

En 1995. Aparece una nueva sulfonilurea: Glimepirida. Y aparece una nueva familia de de compuestos orales hipoglucemiantes: tiazolidinedionas (troglitazona), 2 años más tarde son lanzadas al mercado la rosiglitazona y la pioglitazona.

En 1997 es publicada una propuesta de un comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la O.M.S. da a conocer los nuevos criterios de clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. Ese mismo año se introduce en el mercado la repaglinida, fármaco de un nuevo grupo de compuestos orales hipoglucemiantes (metiglinidas).

En el año 2000. La nateglinida es introducida como nuevo fármaco del grupo de las metiglinidas y es comercializada una sulfonilurea modificada: Glicazida MR (liberación prolongada).

Principios del siglo XXI. Se comienza a evaluar la aplicación de la terapia celular o regenerativa en los pacientes diabéticos.

En 2006. Sale al mercado la primera insulina inhalada (Exubera), la cual fue retirada del mercado un año después. Igualmente en 2006, se inicia la comercialización de un nuevo análogo de insulina Glulisina (Apidra) y ese mismo año se introduce un nuevo fármaco en el tratamiento de la diabetes: La Sitagliptina (inhibidores de la DPP-4)

En 2008 la ADA publica una actualización de los estándares y clasificación de la DM.

En 2009 Rosengren y colaboradores, identificaron una asociación entre un polimorfismo en el gen del receptor de  $\alpha$ 2a-adrenérgicos (ADRA2A) y una disminución de la capacidad de las células beta del páncreas para la liberación de insulina, como es reportado en un informe publicado por la Dra. Fiona Gribble en New England Journal of Medicine en enero de 2010.

En enero de 2010, es publicado un Nuevo reporte de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), "Standards of Medical Care in Diabetes—2010", constituyéndose en la guía reconocida a nivel internacional para la clasificación y manejo actualizado de la diabetes mellitus. (Diabetes care, vol 33, supplement 1, january 2010), del cual en los párrafos subsiguientes se extraen los siguientes apartes.

Teniendo en cuenta esta última publicación la Diabetes Mellitus se clasifica en cuatro clases clínicas:

Diabetes Tipo 1

Diabetes tipo 2

Otros tipos específicos de diabetes secundarios a otras causas como son por defectos genéticos de la función de la célula  $\beta$ , defectos genéticos de la función de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (incluyendo la

fibrosis quística) y la diabetes inducida por drogas o químicos (como en el caso de los tratamientos para SIDA o después de trasplantes de órganos)

Diabetes mellitus gestacional (DMG) diabetes diagnosticada durante el embarazo

Durante décadas, el diagnóstico de la diabetes se ha basado en la glucosa plasmática (GP) los criterios, definiendo los valores de GP ya sea en ayunas (GPA) o 2-h post carga de 75-g, y de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG).

En 1997, la primera reunión del Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus revisó los criterios diagnósticos mediante la asociación observada entre los niveles de glucosa y la presencia de retinopatía como el factor clave que permitan identificar el umbral de glucosa plasmática en ayunas y los niveles de 2-h postprandial. El Comité examinó los datos de tres estudios transversales epidemiológicos que evaluaron la retinopatía con la fotografía del fondo de ojo o por oftalmoscopia directa y la glucemia medida como la GPA, GP 2-h, y la HbA1c (A1C). Los estudios demostraron los niveles de glucemia por debajo del cual había poca prevalencia de la retinopatía y por encima del que el aumento de la prevalencia de la retinopatía se incrementaba de una manera aparentemente lineal.

Los deciles de la GPA, GP 2-h, y de A1C en que la retinopatía se empezó a aumentar era el mismo para cada medida dentro de cada de la población. El análisis ayudó a informar un punto de corte de diagnóstico de 126 mg / dl (7,0 mmol / l) para GPA y confirmó el diagnóstico de larga data valor GP 2-h de 200 mg/dl (11,1 mmol / l).

Hasta el año 2010 la ADA no había recomendado el uso de la A1C para el diagnóstico de la diabetes, en parte debido a la falta de normalización del ensayo. Sin embargo, los análisis de A1C ahora están muy normalizados, y sus resultados pueden aplicarse de manera uniforme tanto en el tiempo y según las poblaciones, tras una amplia revisión de la evidencia epidemiológica de estudios fundamentados y emergentes un comité de expertos internacional recomendó la utilización de la prueba de A1C para diagnosticar la diabetes con un umbral del 6,5%, y la ADA afirma esta decisión en el actual reporte. La prueba diagnóstica se

debe llevar a cabo utilizando un método de certificación del Programa de Normalización Nacional Glucohemoglobina (NGSP), aclarando además que por si sola la determinación de la A1C no es suficiente para hacer diagnóstico de la diabetes. (ADA, diabetes care 2010). Ver tabla 2.

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de la diabetes ADA 2010.

1. A1C $\geq$ 6.5% La prueba debería ser realizada en un laboratorio usando un método certificado por NGSP y estandarizado por el ensayo DCCT.*
O
2. GPA $\geq$ 126 mg/dl (7 mmol/l). Ayunas es definida como no ingesta calórica de por lo menos 8 horas.
O
3. GP 2h $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La prueba debe ser realizada como lo describe la OMS, usando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 gr de glucosa anhidrida disuelta en agua.
O
4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica, con glucosa plasmática al azar $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
*En ausencia de inequívoca hiperglicemia, criterios 1-3 deberían ser confirmados con la repetición de la prueba

Fuente: ADA. Diabetes Care, 33 (suppl. 1), pp.s11-s61.

### 1.1.1 Mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones microvasculares de la diabetes a partir de la hiperglicemia

Con el inicio de este siglo, han acontecido fundamentales avances en el conocimiento de la fisiopatogenia de las complicaciones microvasculares de la

diabetes, y a raíz de ello ya se ha impactado en las metas del control metabólico y en producción de nuevos fármacos, resultando fundamental que tanto médicos generales como especialistas dispongan del conocimiento de los mecanismos patogénicos que se detallan en los párrafos siguientes.

En la gran mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, no solo defecto genético ha sido dilucidado para explicar la etiología de este proceso, por lo que la enfermedad puede ser consecuencia de efectos combinados de las causas multigénicas complejas y afines como lo anota Codario en su libro Diabetes, prediabetes y síndrome metabólico. Describe el autor que en un pequeño porcentaje de individuos con causas monogénicas de la diabetes tipo 2, la herencia de dos genes mutantes de ambos padres o por herencia autosómica dominante son los responsables.

Estas causas monogénicas pueden originar:

1. Mal funcionamiento de la célula- $\beta$  con inicio de la diabetes en la juventud. Cinco tipos diferentes de genes afectados existen. Todos estos genes, excepto el gen de la glucoquinasa, que afecta a glicólisis, son factores de transcripción que afectan el desarrollo o la expresión génica a nivel de la célula  $\beta$ .
2. Mutaciones genéticas para la insulina que demuestran una excesiva proinsulina y moléculas defectuosas de insulina con reducida función en los tejidos diana.
3. Mutaciones del receptor de la insulina. Más de 50 mutaciones del receptor de insulina existen, con la participación tanto en la producción y función, incluyendo el síndrome de Leprechaunism, Rabson-Mendenhall, y el síndrome de resistencia severa a la insulina de tipo A.
4. La lipodistrofia con mutaciones en el gen LMNA y la proteína seipin.

A pesar de esta heterogeneidad genética, un fenotipo constante se manifiesta cuando la condición de enfermedad se desarrolla, caracterizado por lo siguientes:

1. Deterioro de la secreción de insulina.
2. Resistencia a la insulina.
3. El aumento de la producción de glucosa hepática, causada tanto por la glucogenólisis y mayor gluconeogénesis.

La regulación de la glucosa postprandial depende de la estimulación de la secreción de insulina con supresión posterior de la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis. La liberación de insulina, promueve la captación de glucosa en el músculo y los tejidos periféricos. El efecto de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa y la captación de glucosa muscular es más potente que el efecto de la hiperglucemia sola.

Los niveles de glucosa en ayunas son dependientes de la producción hepática de glucosa, de los niveles de insulina basal, de la sensibilidad a la insulina y el nivel y la duración de la glucosa postprandial anterior. Los niveles elevados de glucosa en ayunas causados por producción excesiva de glucosa hepática durante las horas de sueño (la medianoche hasta las 8 am) puede ser responsables de la mayoría de los incrementos en la hiperglucemia de un día de duración.

Después de una comida o una carga de glucosa, niveles elevados de glucosa estimulan la liberación de insulina de la célula  $\beta$ . La insulina secretada se une a los receptores de la superficie celular. El sitio de unión dentro de los receptores, cuenta con dos subunidades  $\alpha$  extracelular para unir a la insulina, transmitiéndose una señal a dos subunidades  $\beta$  idénticas a través de la membrana celular. Los pacientes diabéticos tipo 2 tienen una normal o ligeramente disminuida afinidad del receptor para la unión a la insulina. Después del proceso de enlace, la subunidad  $\beta$  es fosforilada, aumentándose la actividad de la tirosina quinasa e incrementándose la fosforilación de diversos sustratos proteicos endógenos. Esto da lugar a una secuencia en cascada de reacciones responsable de la síntesis de ARN, ADN, proteínas y enzimas intracelulares. La producción hepática de glucosa se suprime y la captación de glucosa por los tejidos periféricos, en particular el músculo esquelético y las células adiposas, es incrementado.

El transporte de la glucosa está limitado por la velocidad de eliminación global en condiciones fisiológicas normales. De los cinco tipos de transportadores de glucosa identificados, la proteína GLUT4 se conoce como transportador insulino-sensible. Este transportador se encuentra en altas concentraciones en células adiposas, músculo esquelético y el músculo cardíaco y es el principal responsable de la captación de glucosa y sus efectos. Las proteínas GLUT4 se encuentran en vesículas intracelulares y con el estímulo de la insulina, se translocan a la superficie celular y se insertan en la membrana plasmática. Esto hace que la glucosa entre en la célula. Los pacientes diabéticos tipo 2 por lo general tienen niveles normales de GLUT4 pero una disminución del transporte la glucosa. Esto puede indicar que existe un defecto en la translocación de los receptores GLUT4 a la superficie celular. Esta defectuosa vía de señalización entre el receptor y la estimulación del transporte de la glucosa resulta en resistencia a la insulina en estos pacientes.

La fisiopatología del daño morfológico y funcional de las complicaciones vasculares de la diabetes y su relación con la hiperglicemia, representa un reto tanto desde el punto de vista bioquímico como farmacológico. En Williams Textbook of Endocrinology (Brownlee et al., 2008), describen cuatro vías metabólicas a través de las cuales la hiperglicemia lleva, a través de los años, a las complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes cada una de las cuales se detalla a continuación.

1. Aumento del flujo de glucosa en la vía de los polioles: rol de la Aldosa Reductasa.
2. Activación inducida de las Isoformas de la Proteín Cinasa C (PKC).
3. Formación aumentada de los productos finales de la glicosilación avanzada.
4. Oxidación por Radicales Libres.

La relevancia de cada una de estas vías ha sido estudiada en animales de experimentación en los que por medio de la inhibición específica de cada una de ellas se puede prevenir diversas anomalías asociadas a la hiperglicemia. Está plenamente demostrado que los niveles aumentados de glucosa en forma persistente incrementan la glicosilación de las proteínas estructurales (como es el caso de la colágena y fibrina) y funcionales (como hemoglobina y albúmina) provocando un síndrome de envejecimiento prematuro. De manera simultánea, la

hiperglicemia es capaz de incrementar los niveles de radicales libres en cultivos celulares de endotelio de aorta. Este mecanismo resulta por demás interesante ya que actúa como activador y común denominador de los tres primeros por lo que se le puede considerar como un mecanismo unificador del daño. En este contexto, desde el punto de vista clínico, no ha sido descrito un solo marcador biológico capaz de evaluar este daño con suficiente sensibilidad y especificidad, aunque se considera que el equilibrio de los antioxidantes y de los radicales libres está involucrado.

#### 1. Aumento del flujo de glucosa en la vía de los polioles: rol de la Aldosa-Reductasa.

El aumento de la actividad de la enzima aldosa-reductasa, se presenta por incremento de la actividad de esta enzima que cataliza la reducción de hexosas, como la glucosa, a sorbitol. La Aldosa-Reductasa está presente en el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), riñón (podocitos, células mesangiales, epitelio tubular), y nervios periféricos (axones y células de Schwann). Cada vez que hay hiperglicemia, la Aldosa Reductasa transforma a la glucosa en sorbitol, y este último es metabolizado a fructosa a través de la Sorbitol-Deshidrogenasa. En este proceso ocurren cuatro fenómenos:

- (1) producción de sorbitol,
- (2) producción de fructosa,
- (3) disminución del NADPH, y
- (4) aumento del NADH.

El sorbitol mismo aumenta la presión osmótica intracelular, y dañaría a los tejidos por edema celular. Pero también, particularmente en las fibras nerviosas, el aumento del sorbitol bloquea el cotransportador  $\text{Na}^+/\text{Mioinositol}$ , haciendo disminuir el mioinositol y los fosfoinositósidos intracelulares, lo que causa una depleción de diacilglicerol. En el nervio, la disminución del diacilglicerol (DAG) frena la actividad de la ATPasa  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ , causando mayor edema axonal. La disminución del diacilglicerol ocurre exclusivamente en la neuropatía, pero no en la retinopatía ni en las nefropatías diabéticas, donde el diacilglicerol en realidad aumenta, según se verá más adelante. El aumento de la fructosa causa

fructosilación de las proteínas, un fenómeno muy similar a la glicosilación. El consumo de NADPH favorece por un lado el estrés oxidativo, al disminuir el cociente glutatión reducido / oxidado y el estrés oxidativo acelera la glicosilación. El aumento de la actividad de la ciclooxigenasa, también favorece la producción de PGE<sub>2</sub>, sumándose a uno de los efectos de la activación de la  $\beta_2$ -Protein Kinasa C. La baja del NADPH también aumenta la actividad de la vía de las pentosas, activando a su vez a la  $\beta_2$ -Protein Kinasa C. Finalmente, el aumento del NADH favorece la síntesis de diacilglicerol (DAG), lo que ocurre en la retinopatía y en la nefropatía, pero no en la neuropatía, como se había dicho anteriormente. El aumento del DAG también activa a la  $\beta_2$ -Protein Kinasa C.

En resumen, la activación de la Aldosa Reductasa no sólo produce daño celular por sí misma, sino que aumenta el daño producido por los otros dos mecanismos, -la activación de la  $\beta_2$ -Protein Kinasa C y la glicosilación proteica.

## 2. Activación inducida de las Isoformas de la Protein Kinasa C (PKC).

Esta vía incluye el aumento del Diacilglicerol (DAG) y de la Actividad de la  $\beta_2$ -Protein Kinasa C: Este mecanismo ocurre en la retinopatía y la nefropatía, pero, no es válido para lo que sucede en la neuropatía, ya que en este último caso el DAG está disminuido.

La Protein Kinasa C (PKC) es miembro de una familia de 11 isoenzimas que tienen en común el ser capaces de fosforilar las proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares. La isoforma  $\beta_2$  de la PKC aumenta su actividad en las células endoteliales de retina y riñón, cuando éstas son expuestas a la hiperglicemia. Esta activación ocurre porque la hiperglicemia produce un aumento en la síntesis de novo de diacilglicerol (DAG), que es un potente estimulador de esta enzima. El aumento de DAG activa principalmente las isoformas  $\beta$  y  $\delta$  de la PKC, pero se ha observado aumento en otras isoformas, como PKC- $\alpha$  y PKC- $\epsilon$  en la retina y las PKC  $\alpha$ -y PKC- $\delta$  en el glomérulo de las ratas diabéticas. El DAG, sus miméticos los ésteres de forbol y el oxígeno reactivo activan las isoformas de la PKC, desencadenando la liberación de iones de zinc. Las isoformas de la PKC también se pueden activar a través de la fosforilación de la tirosina de una forma no relacionada con la hidrólisis acoplada al receptor de los fosfolípidos de inositol. El efecto de la hiperglucemia sobre la fosforilación de la tirosina PKC aún no ha sido dilucidado. Este aumento en la síntesis de diacilglicerol a partir de hiperglicemia ocurre gracias a una activación en la vía de las pentosas, y a una mayor oferta de dihidroxiacetonfosfato (DHAP).

La Proteín Kinasa C- $\beta$ , a su vez, activa a la Fosfolipasa A2, aumentando así la producción de prostaglandina PGE2 y de Tromboxano A2. Estos últimos mediadores modifican drásticamente la permeabilidad endotelial y la respuesta a la Angiotensina II en el músculo liso vascular, y precisamente, los cambios en la permeabilidad endotelial y en la respuesta vasoconstrictora a la Angiotensina II son importantísimos en la génesis de la retinopatía y la nefropatía diabéticas.

En ensayos experimentales de diabetes precoz, se ha demostrado que la activación de las isoformas de PKC- $\beta$  interviene en las alteraciones del flujo sanguíneo retiniano y renal, probablemente deprimiendo la producción de óxido nítrico (NO) y aumentando la actividad de la endotelina-1.

La activación de la PKC inhibe también la expresión estimulada por la insulina de ARN mensajero (ARNm) de sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) por células endoteliales en cultivos. La hiperglucemia aumenta la actividad de la proteína cinasa inducida por mitógenos estimulada por la endotelina 1 en las células mesangiales glomerulares mediante la activación de las isoformas de PKC. Sin embargo, el aumento de la permeabilidad de las células endoteliales inducida por las concentraciones de glucosa en las células cultivadas está mediada por la activación de la PKC- $\beta$ . La activación de la PKC por niveles elevados de glucosa también induce la expresión del factor potenciador de permeabilidad (factor de crecimiento vascular endotelial VEGF) en las células del músculo liso.

Además de las alteraciones del flujo sanguíneo y de la permeabilidad, la activación de PKC contribuye al aumento de la acumulación de proteínas en la matriz microvascular al inducir la expresión de TGF- $\beta$ , fibronectina y colágeno tipo IV tanto en las células mesangiales cultivadas como en el glomérulo de ratas diabéticas, efecto mediado por la inhibición de la producción de NO. También se ha implicado a la activación de la PKC inducida por la hiperglicemia en la sobreexpresión del inhibidor de la fibrinólisis PAI-1 y en la activación del factor de transcripción pleiotrópico NF- $\kappa\beta$  en las células endoteliales en cultivo y en células de músculo liso vascular (Brownlee, 2008)

### 3. Formación aumentada de los productos finales de la glicosilación avanzada.

La glicosilación de proteínas puede dividirse en tres fases: iniciación, propagación y productos finales de glicosilación avanzada (AGE por sus siglas en inglés), como ha sido descrito por Jakus y Riestbrock en 2004.

La iniciación va desde la formación de la base de Schiff hasta el producto Amadori. En esta fase, la glucosa reacciona con los residuos epsilon-amino ( $\text{—NH}_3^+$ ) del aminoácido lisina, que asoman sobre la superficie de toda proteína. Se forma una base de Schiff, que es un conjugado de glucosa y proteína. Si la hiperglicemia persiste, en el curso de horas ésta se transforma en un “Producto Amadori”, que es más estable. Un ejemplo de producto Amadori es la hemoglobina glicosilada, donde la glucosa se combina con la globina, que es el componente proteico de la hemoglobina del glóbulo rojo. Dependiendo de si la hiperglicemia que lo causó se corrige o no, el producto Amadori tiene dos destinos. Si la glicemia se normaliza, entonces éste se desglicosila, desprendiendo una molécula de proteína sin daño alguno. Sin embargo, la glucosa desprendida del producto Amadori no vuelve a ser glucosa, según trabajos de Thornalley en 1999, sino que se transforma en radicales libres violentamente oxidantes (ver más adelante). En segundo lugar, si la hiperglicemia que generó el producto Amadori persistiera por años, entonces éste no se desglicosilaría, sino que sufriría nuevas reacciones oxidantes que veremos en la siguiente fase.

La fase de propagación parte con la formación de los dicarbonilos oxidantes (observe que no van unidos a una proteína) glioxal y de 3-deoxiglucosona, que son producto de la desglicosilación de parte del producto Amadori, y que son potentes agentes glicantes, capaces de catalizar nuevas reacciones de unión de glucosa a proteínas. En esta fase ocurren varias reacciones de glicooxidación proteica, todas ellas tendientes a formar productos de glicosilación que, como están unidos a una sola proteína, no forman puente entre dos de ellas (pirralina y N-carboximetil-lisina). La N-carboximetil-lisina puede formarse tanto a partir de la combinación de glioxal con proteína, como a partir de la acción oxidativa del glioxal y otros radicales libres sobre el producto Amadori que ha persistido de la fase anterior. (Thornalley, 1999).

La fase de AGE comienza en proteínas de larga vida, y en el curso de meses y años, el producto Amadori se reordena para formar compuestos de ketoaldehído que son mucho más estables (irreversibles). En presencia de hiperglicemia persistente por años— precisamente con la unión de la pirralina y de la N-carboximetil-lisina con una segunda proteína, formando “AGE no fluorescentes pero que forman puente”, llamados “puente DOLD” y “puente GOLD”. Al formarse estos puentes, se alteran irreversiblemente las estructuras terciaria y cuaternaria de las proteínas. Los puentes DOLD y GOLD no son los únicos AGE que se forman luego de décadas de hiperglicemia. También se generan AGE que forman puentes entre la lisina de una proteína con la arginina de otra. Entre ellos están “puente Glucosspano” y el “puente Pentosidina”. Este último es además

fluorescente, ya que emite luz visible al ser iluminado con luz ultravioleta. (Ahmed y Thornalley, 2007)

Por lo tanto los 'AGE', son proteínas que sufren una serie de cambios a consecuencia de este proceso:

- formación de puentes anormales entre péptidos,
- alteración de la estructura proteica secundaria y terciaria y
- alteraciones funcionales.

Entre las alteraciones funcionales de las proteínas se destaca el cambio en la permeabilidad de las membranas basales, fenómeno muy importante en las génesis de la retinopatía y la nefropatía diabéticas. La glicosilación del colágeno hace que ligamentos, cápsulas y aponeurosis pierdan elasticidad. En este punto, cabe recordar que, especialmente en condiciones de hiperglicemia, la glucosa puede también sufrir un proceso de "autooxidación intracelular" en presencia de un metal de transición, generando radicales libres y ketoaldehído. El mismo ketoaldehído actúa como propagador en la transformación de producto Amadori en AGE. De este modo, la autooxidación de la glucosa acelera aún más la glicosilación no enzimática de proteínas.

El destino de los AGEs en las personas diabéticas se encuentra a nivel de diferentes órganos, en el cristalino del ojo, las proteínas glicosiladas contribuyen a su opacificación y a la formación de cataratas. En los nervios periféricos, la glicosilación del componente proteico de la mielina hace a ésta apetecible para ser fagocitada por macrófagos que tienen receptores de AGE (RAGE), contribuyendo así a la génesis de la neuropatía diabética. A nivel renal la acumulación de los AGE generan el daño glomerular mediante la inducción de la apoptosis en células mesangiales glomerulares e induciendo transdiferenciación epitelio-miofibroblásticas a través de la ligadura del receptor RAGE-AGE, que en última instancia conduce a la fibrosis túbulo-intersticial.

#### 4. Oxidación por Radicales Libres.

Una cuarta vía de cómo la hiperglucemia causa complicaciones de la diabetes se ha formulado, en la cual la glucosa se desvía hacia la vía hexosamina. En esta vía, la fructosa-6-fosfato se desvía de la glucólisis para proveer sustratos para reacciones que requieren uridina difosfato-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc), tales como la síntesis de proteoglicanos y la formación de glicoproteínas ligadas a Oxígeno (Radicales libres). La inhibición de la enzima limitante de la velocidad en

la conversión de glucosa a la glucosamina, la glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT). Esta vía se ha demostrado previamente por desempeñar un papel importante en la hiperglucemia y la resistencia a la insulina inducida por grasas.

El descubrimiento de que cada uno de los cuatro mecanismos patogénicos, se refleja sobre un único proceso inducido por la hiperglucemia: el exceso de producción de superóxido por la cadena de transporte electrónico mitocondrial. La hiperglucemia aumenta la producción de radicales superóxido (ROS) en el interior de células endoteliales de aorta bovinas cultivadas. La oxidación de la glucosa intracelular se inicia con la glucólisis en el citoplasma, lo que genera NADH y piruvato. El NADH citoplásmico puede donar equivalentes de reducción a la cadena de transporte electrónico mitocondrial a través de dos sistemas de lanzadera, o puede reducir el piruvato a lactato, que sale de la célula para proporcionar sustrato para la gluconeogénesis hepática. El piruvato puede ser transportado a la mitocondria, donde es oxidado por el ácido tricarbóxico (TCA) para avanzar a producir CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, cuatro moléculas de NADH y una molécula de FADH<sub>2</sub>. A nivel Mitocondrial el NADH y FADH<sub>2</sub> (flavina adenina dinucleótido) proporcionan la energía para el trifosfato de adenosina (ATP) a través de la fosforilación oxidativa por la cadena de transporte electrónico.

El flujo de electrones a través de la cadena de transporte electrónico mitocondrial se realiza por cuatro complejos enzimáticos internos asociados a la membrana, además de la citocromo c transportador móvil ubiquinona. El NADH procede tanto de oxidación de la glucosa y la actividad mitocondrial citosólica, el TCA dona electrones a NADH:ubiquinona oxidorreductasa (Complejo I). El Complejo I en última instancia, transfiere sus electrones a la ubiquinona. La ubiquinona también puede ser reducida por los electrones donados por varias FADH<sub>2</sub> que contienen deshidrogenasas, incluyendo la succinato:ubiquinona oxidorreductasa (Complejo II) y la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa. Los electrones de la ubiquinona reducida se transfieren a la ubiquinol:citocromo-c oxidorreductasa (Complejo III) por el ubisemiquinona con la generación de radicales de ciclo Q. El transporte de electrones procede entonces del citocromo-c, del citocromo-c oxidasa (complejo IV), y, por último, del oxígeno molecular.

La transferencia de electrones a través de los complejos I, III, IV y genera un gradiente de protones que impulsa a la ATP sintasa (Complejo V). Cuando la diferencia de potencial electroquímico generado por este gradiente de protones es alta, la vida de los electrones generadores de superóxido y de intermediarios como

ubisemiquinona se prolonga. Parece que existe un valor umbral por encima del cual la producción de superóxido marcadamente mayor.

Los radicales libres son por definición, moléculas que tienen uno o más electrones no apareados, v. gr. anión superóxido, hidroxilo, los cuales disparan una serie de reacciones en cadena que pueden conducir a daño tisular, enfermedad sistémica o condicionar un envejecimiento prematuro (Piña-Garza, 1996). Los radicales libres son manejados en forma fisiológica por los sistemas antioxidantes, dentro de los que destacan:

a. Antioxidantes Primarios: previenen la formación de nuevos radicales libres

- Superóxido Dismutasa (SOD) convierte  $\text{-O}_2$  en Peróxido de Hidrogeno.

- Glutación Peroxidasa (Gpx) convierte Peróxido de Hidrógeno en moléculas inertes evitando que se transformen en radicales libres.

- Ferritina y Ceruloplasmina limitan la disponibilidad de  $\text{Fe}^{2+}$  necesario para la formación del radical  $\cdot\text{OH}$ .

b. Antioxidantes Secundarios: Previenen la formación de reacciones en cadena atrapando los radicales libres, formando compuestos estables que se llaman aductos.

- Vitaminas: Beta Carotenos A, C, E. - Otros Compuestos: Ácido Úrico, Bilirrubina y Albúmina.

c. Antioxidantes Terciarios: Reparar las biomoléculas dañadas por los radicales libres.

- Enzimas Reparadoras de DNA (Pol I y Pol III).

- Enzimas Mitocondriales (Citocromo P 450).

Estos resultados demuestran que los ROS intracelular inducidos por la hiperglicemia son producidos por el gradiente electroquímico de protones generado por la cadena de transporte electrónico mitocondrial. La sobreexpresión de la superóxido dismutasa de manganeso (MnSOD), la forma de esta enzima mitocondrial antioxidante, también evita el efecto de la hiperglucemia. La prevención de la producción de superóxido mitocondrial también previene totalmente la activación de la vía de los polioles, la formación de AGE, la PKC y la vía de hexosamina.

### 1.1.2 Retinopatía diabética

Sobre esta complicación crónica de la diabetes mellitus Martise (2010) señala que “está estrechamente relacionada con el daño que la hiperglicemia es capaz de hacer especialmente en los capilares de la retina.

Los pericitos retinales son los primeros en ser afectados, ya que acumulan sorbitol, pierden capacidad contráctil, y mueren. Simultáneamente, ocurre una vasodilatación capilar, que se debe en parte a la pérdida de pericitos, y en parte a la activación de la beta2 -Proteín Kinasa C con aumento de la permeabilidad capilar. Sin embargo, tienen que transcurrir 5 o más años desde el comienzo de la hiperglicemia para que esta permeabilidad aumentada de la membrana basal (glicosilación) produzca exudados céreos por exudación de lípidos y microhemorragias por grietas en los capilares. En este mismo momento comienzan a perderse las células endoteliales, debilitándose la pared capilar y dando origen a microaneurismas. Años después, la pérdida de células endoteliales llega a tal punto que se da origen a los “capilares acelulares”, simples tubos de membrana basal, obstruidos en parte por microtrombos originados en el interior de los microaneurismas. A partir de este momento hay isquemia en extensas áreas de la retina, produciéndose microinfartos que se ven en el oftalmoscopio como “exudados algodonosos”. Como respuesta a la isquemia, la retina secreta un “factor angiogénico”, que estimula la génesis de capilares de neoformación. Estos nuevos capilares son frágiles, y se rompen con gran facilidad, dando origen a hemorragias mayores en la retina primero, y en el cuerpo vítreo después. Es la hemorragia vítrea la responsable final de la ceguera en la mayoría de los diabéticos”(p.5).

### 1.1.3 Nefropatía diabética

Así mismo, Martise (2010) anota sobre la nefropatía diabética que “en los primeros años de la diabetes, la hiperglicemia produce cambios funcionales, como son la vasodilatación de las arteriolas aferente y eferente (Aldosa Reductasa y b2 -Proteín Kinasa C activadas), con aumento del flujo plasmático renal. Sin embargo, la activación de la b2 -Proteín Kinasa C hace que la vasodilatación sea mayor en la arteriola aferente que en la eferente, aumentando la presión de filtración y la filtración glomerular. Ya después de 5 años de diabetes, la hiperglicemia se ha traducido en cambios moleculares y estructurales. El engrosamiento de la pared de las arteriolas aferente y eferente (glicosilación) normaliza eventualmente el flujo plasmático renal, y la membrana basal glomerular se engruesa y aumenta su permeabilidad, apareciendo microalbuminuria primero (30-200 mg/24 horas), y macroalbuminuria después (>200 mg/24 horas). Simultáneamente las células mesangiales se multiplican (activación de beta2 -

Proteín Kinasa C) y aumenta la cantidad de matriz mesangial. En esta etapa el paciente tiene macroalbuminuria en el rango de síndrome nefrótico, con hipertensión arterial en casi todos los casos. Finalmente, la suma de matriz mesangial aumentada, más el engrosamiento de la membrana basal glomerular, van estrangulando a las asas capilares, reduciendo progresivamente el lumen de éstos. En esta situación sobreviene una progresiva disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular, que llevan al paciente a la insuficiencia renal terminal” (p.6).

La excreción de pequeñas cantidades de albúmina en la orina se denomina microalbuminuria, siendo su valor hasta 30 mcg/gr por minuto. Se ha comprobado que una eliminación mayor de 30 mcg por minuto, de forma mantenida por más de diez años, se considera factor de riesgo en pacientes portadores de DM, los que han progresado hacia una retinopatía y una insuficiencia renal. Se ha establecido además en estos pacientes que el daño retiniano y el de la nefropatía es lento, progresivo y proporcional a la excreción de albúmina.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Realizar la caracterización epidemiológica de la población adulta con diabetes mellitus tipo 2, con retinopatía diabética y microalbuminuria, que asistieron a la consulta externa de Oftalmología de la Clínica Cartagena del Mar en la ciudad de Cartagena entre octubre de 2009 y abril de 2010.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Establecer la población total de pacientes diabéticos tipo 2 que acudió a consulta en la institución objeto del estudio en el período de tiempo establecido.
- Establecer las características socio demográficas de los pacientes con retinopatía diabética y microalbuminuria en la clínica Cartagena del Mar.
- Determinar la proporción de pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria en la consulta externa de oftalmología de la Clínica Cartagena del Mar en la ciudad de Cartagena entre octubre de 2009 y abril de 2010.

- Establecer la existencia o no de correlación entre los grados de retinopatía diabética y el nivel de microalbuminuria determinado en la población objeto del estudio.

### 3. JUSTIFICACION

Existe evidencia que la microalbuminuria es un marcador de riesgo de mortalidad coronaria en los DM2 y de nefropatía y retinopatía en DM1 y DM2, postulándose que el aumento de la excreción urinaria de albúmina (EUA), reflejaría un daño vascular generalizado. En diferentes estudios se ha establecido que la microalbuminuria no sólo se asocia a retinopatía diabética, sino que es también un indicador de daño retiniano severo y de nefropatía incipiente.

Al realizar una búsqueda en diferentes bases de Datos internacionales, incluyendo *Pubmed, Proquest, Hinari, Ovid, y las revisiones del BMJ, y la Cochrane Library Plus*, es de anotar que a pesar de existir un gran número respecto a la microalbuminuria-nefropatía, sólo por excepción se ha considerado en esas investigaciones el estado de la retina. Este trabajo permitió realizar la caracterización epidemiológica y socio demográfica de los pacientes con retinopatía diabética y correlacionar el grado de esta patología con los niveles de microalbuminuria, teniendo en cuenta que estas dos complicaciones comparten la misma base fisiopatológica y que las manifestaciones de la una se relacionan estrechamente con las manifestaciones de la otra, lógicamente con diferentes grados de severidad, nos pareció de interés estudiar en nuestro medio, la asociación entre la presencia de microalbuminuria y la retinopatía en diabéticos

adultos y evaluar si existe una correlación entre ambas variables, y la influencia de esta última como marcador temprano de daño en el desarrollo de retinopatía.

Por lo cual resultó de interés estudiar en nuestro medio la presentación y características epidemiológicas de los pacientes diabéticos con microalbuminuria y retinopatía en relación con factores modificables y no modificables, tales como género, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, tensión arterial, obesidad y control metabólico.

### **3.1 ALCANCES**

El estudio fue diseñado con la finalidad de obtener información a nivel local, siendo necesaria la utilización de variables y definiciones de aplicación general, con el objeto de establecer un marco socio demográfico completo de la población evaluada.

Este trabajo de investigación aporta datos reales con respecto a la presentación de dos de las principales complicaciones microvasculares de la Diabetes en uno de los más reconocidos centros de atención oftalmológica de la ciudad, generando conocimientos epidemiológicos específicos de los pacientes de nuestra población del Caribe colombiano específicamente de Cartagena, proporcionando a la Universidad del Sinú y al Departamento de Medicina Interna, la facultad de entregar a la comunidad médica local y nacional un documento que logre suplir en parte la ausencia de información a nivel de nuestra región y del país.

Así mismo, mediante la correlación microalbuminuria retinopatía, se brinda a la comunidad médica general que labora de forma ambulatoria, una forma complementaria para la evaluación esta complicación oftalmológica, para detectar de forma temprana el porcentaje de pacientes que puede progresar a un mayor grado de complicaciones microvasculares en la evolución natural de su enfermedad, como lo son la ceguera y la falla renal crónica.

### **3.2 LIMITACIONES**

Debido a la falta de información en el ámbito local, nacional y de Latinoamérica con relación al evento en estudio se precisa que es un problema de salud global con datos limitados a publicaciones electrónicas o libros de texto y por tal no discute tasas de morbilidad, mortalidad, discapacidad, calidad de vida, años de vida perdidos por discapacidad, u otros.

Para el desarrollo de la investigación el personal y el presupuesto se limitó a los investigadores y a su aporte económico y sólo se pudieron dedicar 4 horas a la semana, a la investigación, debido a las ocupaciones académicas propias de cada rotación.

Debido al diseño del estudio se reconoce por parte de los investigadores la posibilidad de la existencia de sesgos de información, dado que los datos fueron obtenidos de los registros anotados en las historias clínicas de los pacientes seleccionados, por parte de personal médico y paramédico capacitado y entrenado, sin poderse controlar la calidad de estos datos.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO**

Para adelantar la presente investigación se propuso un diseño epidemiológico observacional, descriptivo, de tipo transversal (retrospectivo), en pacientes adultos con diabéticos mellitus tipo 2, de ambos sexos, que acudieron a la consulta externa de Oftalmología de la Clínica Cartagena del Mar, durante el período de octubre de 2009 a abril de 2010.

### **4.2 POBLACION**

La población objeto del presente estudio fueron todos los pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron por consulta externa al servicio de oftalmología de la Clínica Cartagena del Mar, en quienes se había establecido el diagnóstico reciente de retinopatía diabética, con microalbuminuria determinada por laboratorio clínico, durante el período comprendido entre el 1 de octubre de 2009 y el 30 de abril de 2010.

#### Criterios de inclusión

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con diagnóstico reciente de retinopatía diabética.

Pacientes con microalbuminuria tomada 3 meses antes o después del diagnóstico oftalmológico

#### Criterios de Exclusión

Pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica establecida

Pacientes diabéticos con proteinuria

Paciente diabético que se halla sometido a fotocoagulación macular o fotocoagulación difusa o panretiniana.

Paciente diabético con desgarro o desprendimiento de la retina

### 4.3 MUESTRA

Para efectos de la presente investigación se procedió a realizar el estudio con toda la población registrada en el período de tiempo comprendido entre el 1 de octubre de 2009 y el 30 de Abril de 2010, que cumpliera con los criterios de inclusión previamente definidos. (Muestreo por conveniencia)

### 4.4 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Las variables de interés de la presente investigación se operacionalizaron como se describe en la tabla 3.

**Tabla 3. Operacionalización de variables del trabajo de investigación: Caracterización De Pacientes Diabéticos Tipo 2 Con Retinopatía Y Microalbuminuria De La Clínica Cartagena Del Mar, Cartagena. Octubre 2009 Abril 2010**

No.	NOMBRE DE LA VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIZACION	NATURALEZA DE LA VARIABLE
1	Sexo	Nominal	masculino, Femenino	Cualitativa
2	Edad	de razón	Abierta	Cuantitativa
3	Barrio de residencia	Nominal	Abierta	Cualitativa
4	Procedencia	Nominal	urbana, Rural	Cualitativa
5	Tiempo de evolución desde el diagnóstico de diabetes	De razon	Abierta	Cuantitativa
6	Hipertensión arterial	Nominal	SI, NO	Cualitativa
7	Tiempo de evolución de HTA	De razon	Abierta	Cuantitativa
10	Tensión arterial sistólica	De razon	Abierta	Cuantitativa
11	Tensión arterial diastólica	De razon	Abierta	Cuantitativa
12	Peso	De razon	Abierta	Cuantitativa
13	Talla	De razon	Abierta	Cuantitativa
14	Índice de masa corporal	De razon	Abierta	Cuantitativa
15	Glucemia	De razon	Abierta	Cuantitativa
16	Hba1c	De razon	Abierta	Cuantitativa

<b>17</b>	MICROALBUMINURIA	De razon	Abierta	Cuantitativa
<b>18</b>	Grado de retinopatía	Ordinal	1,2,3,4	Cualitativa

Fuente: Sarmiento J. Carrillo S. Ustate F. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, Cartagena, 2010

#### **4.5 PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

Para la presente investigación se siguió el siguiente protocolo:

La recolección de la información se inicio con la autorización del funcionario encargado del servicio de fondo de ojo de la Clínica Cartagena del Mar, para la consulta de los registros de atención por parte de los investigadores. Durante una semana se identificaron 653 historias de pacientes adultos diabéticos, de ambos sexos atendidos en la Clínica Cartagena del Mar, se decidió tomar el periodo de tiempo desde octubre del 2009 dado que a partir de entonces se inicio la sistematización de las historias clínicas hasta completar un término de 6 meses.

Las dos semanas siguientes los investigadores acudieron al área de sistemas de la institución para iniciar la revisión de las historias clínicas, con el inconveniente de no operatividad del sistema, procediéndose entonces a la recolección de la información manualmente. Se revisaron las historias clínicas completas seleccionándose las historias de los pacientes con retinopatía diabética, se procede posteriormente a realizar la revisión de los datos de laboratorio clínico, aprovechando este acceso a la base de datos se detalla los antecedentes patológicos de los pacientes, diligenciándose el instrumento diseñado para la recolección de los datos, especificado en el anexo A, teniendo en cuenta, además los criterios de inclusión y de exclusión expuestos anteriormente. La fecha de los paraclínicos se seleccionó de acuerdo al periodo de tiempo en el cual se había realizado el diagnostico oftalmológico. De esta manera se identificaron un total de 93 pacientes (n=93), con diagnóstico de algún grado de retinopatía y por lo menos una determinación de microalbuminuria hasta 3 meses antes o después del diagnóstico oftalmológico, se identificaron datos generales y los factores de riesgo asociados con la retinopatía diabética como son: edad, sexo, el control de glucemia, la obesidad, hipertensión arterial asociada y tiempo de evolución de diagnóstico de diabetes.

Los datos de la exploración física fueron tomados de la historia clínica y registrados según los protocolos de atención de la institución, de la siguiente manera: la medición del peso corporal, teniendo en cuenta a la obesidad como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones en los pacientes con DM2; tomada con el paciente de pie, descalzo y en la parte central de la plataforma de la

báscula, con prendas ligeras, determinándose la medida en kilogramos (kg), se obtuvo la talla, bajo las mismas condiciones, de espaldas al talímetro y coincidiendo la línea media del cuerpo del paciente con la línea media del alímetro registrándola en metros; se calculó posteriormente el índice de masa corporal (IMC), con la fórmula:  $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y se ajustaron los valores a la clasificación de sobrepeso y obesidad aplicable tanto a hombres como mujeres en edad adulta propuesto por el comité de expertos de la organización mundial de la salud (OMS), el punto de corte para definir la obesidad es de un valor de  $IMC = 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ , Tipo I de 30 a  $34.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ , Tipo II de 35 a  $39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ , y tipo III  $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$  limitando el rango para la normalidad a valores de IMC entre 18,5 – 24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ , y el de sobrepeso a valores de IMC entre 25 – 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

Presión arterial o tensión arterial (Ta): la presión arterial se tomó del registro de historia clínica y fue tomada según protocolo de atención establecido en la clínica Cartagena del Mar, por personal entrenado y de acuerdo a los turnos establecidos por la coordinación de enfermería. La TA fue tomada en el brazo izquierdo en posición sentada, con un esfigmomanómetro estándar aneroide (hay tres disponibles en el servicio los cuales son calibrados aprox. cada 2 meses) usando la fase II de korotkoff como valor sistólico y la fase V como valor diastólico. Por los parámetros establecidos en el séptimo informe del comité nacional conjunto en prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial de los Estados Unidos, en el cual las metas de tensión arterial para los pacientes diabéticos son la tensión arterial sistólica menor de 130 mm Hg y la tensión arterial diastólica menor igual de 80 mm Hg, considerándose estas cifras como tensión arterial normal.

El control metabólico se determinó con base en las cifras de hba1c, e IMC.

En todos los pacientes se practico la evaluación del fondo de ojo bajo midriasis con tropicamida, realizado por un oftalmólogo certificado, con una lámpara de hendidura marca Zeiss a la cual se le realiza mantenimiento cada 6 meses. Se registró el reporte diagnóstico siendo clasificados los pacientes según el grado de retinopatía, de acuerdo a la clasificación del comité de prevención de ceguera de la apo/subcomité técnico de cabildeo de visión 2020 para Latinoamérica en:

- Grado 1. Retinopatía Temprana (Retinopatía Diabética de Fondo de Ojo o No Proliferativa Leve): Hay un aumento en la permeabilidad vascular

retiniana, la cual conduce a acumulación de líquidos en la retina. Microaneurismas, dilataciones puntiformes o saculares de capilares. Hemorragias puntiformes El acumulo de éstos origina oclusiones e isquemia; la isquemia resulta en la formación de vasos.

- Grado 2. Retinopatía diabética no proliferativa sin edema macular (Retinopatía No Proliferativa Moderada): Algunas hemorragias en flama: en el área de la mácula. Algunos exudados duros, agudeza visual no afectada, mayor que RD no proliferante leve pero menor que no proliferante severa
- Grado 3. Retinopatía diabética no proliferativa con edema macular (Retinopatía No Proliferativa Severa): 20 hemorragias intrarregionales en cada cuadrante retinal Rosarios venosos en 2 cuadrantes
- Grado 4. Retinopatía Diabética Proliferativa: Presencia de neovasos en retinal, papila, hemorragia preretinal o vítrea

Para el registro de la microalbuminuria se anotó el valor registrado en la historia del paciente. La microalbuminuria fue determinada en el laboratorio por radioinmunoensayo, o a través de la muestra determinar la presencia o ausencia de albúmina, utilizando las tiras reactivas Clinitek® 50 (Bayer, USA)

#### 4.6 **TECNICAS DE ANALISIS**

Teniendo en cuenta la operacionalización de variables realizada, todos los datos obtenidos de cada paciente, fueron llevados a su digitación en una plantilla de software de Microsoft Excel ®, verificándose la veracidad de la información mediante la revisión periódica de los mismos contra el soporte físico por parte de los investigadores, esto con el fin de facilitar y realizar la tabulación, evaluación y análisis estadístico.

El análisis estadístico y tabulación de los datos se realizó utilizando dos software de computación denominados Epi-info v3.5.1.0 del Centers for Disease Control

and Prevention (CDC de Atlanta) y el SPSS v18, contándose con el apoyo del área de investigaciones de la Universidad del Sinú, para la generación de las tablas de los resultados, mediante tutorías impartidas por parte de un docente con estudios de epidemiología, utilizándose para la elaboración de los gráficos de cada tabla el software de Microsoft Excel ® v2007.

#### **4.7 IMPLICACIONES ETICAS**

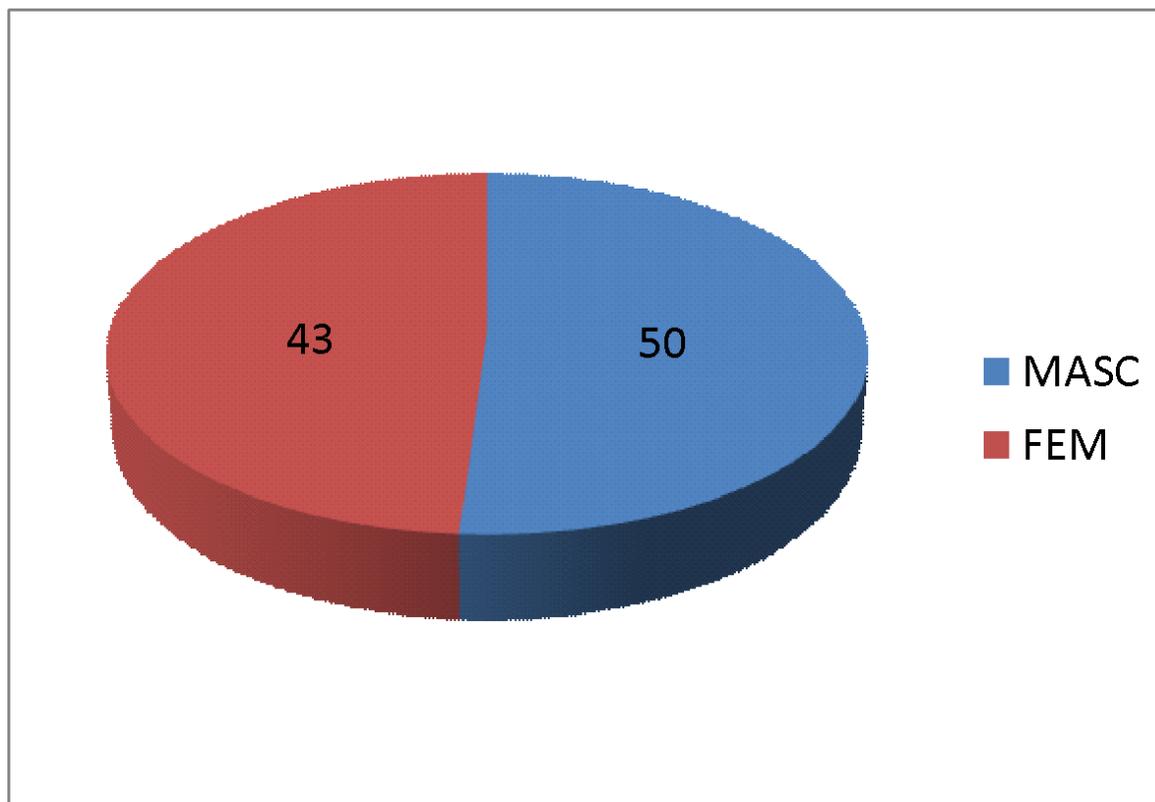
Para el presente estudio se tuvo como parámetro de regulación las disposiciones reglamentadas en la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de la Protección Social de Colombia, considerándose un estudio de Investigación sin riesgo en el cual se empleara la aplicación de un instrumento de recolección de datos y métodos de investigación documental sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada a los pacientes que participan en el estudio, y solo nos remitiremos a las historias clínicas para tal efecto.

## 5. RESULTADOS

Se hizo necesario establecer el total de la población de pacientes diabéticos tipo 2 que acudió a consulta en la institución objeto de estudio entre Octubre de 2009 y Abril de 2010, teniendo en cuenta que no existen en la literatura revisada a nivel local, regional o nacional datos estadísticos que indiquen la prevalencia o incidencia de la DM2 y sus complicaciones microvasculares en nuestro medio.

En este sentido, en el período establecido de la investigación fueron revisadas 653 historias de pacientes diabéticos atendidos en la consulta de oftalmología de la Clínica Cartagena del Mar y de estas se identificó un total a estudiar de 93 pacientes (n=93), al tener diagnóstico de algún grado de retinopatía y por lo menos una determinación de microalbuminuria, lo que corresponde a una prevalencia de retinopatía y microalbuminuria del 14% en los pacientes con DM2, en una proporción equivalente de hombres y mujeres. (Figura 2)

Figura 2. Caracterización por Género



Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

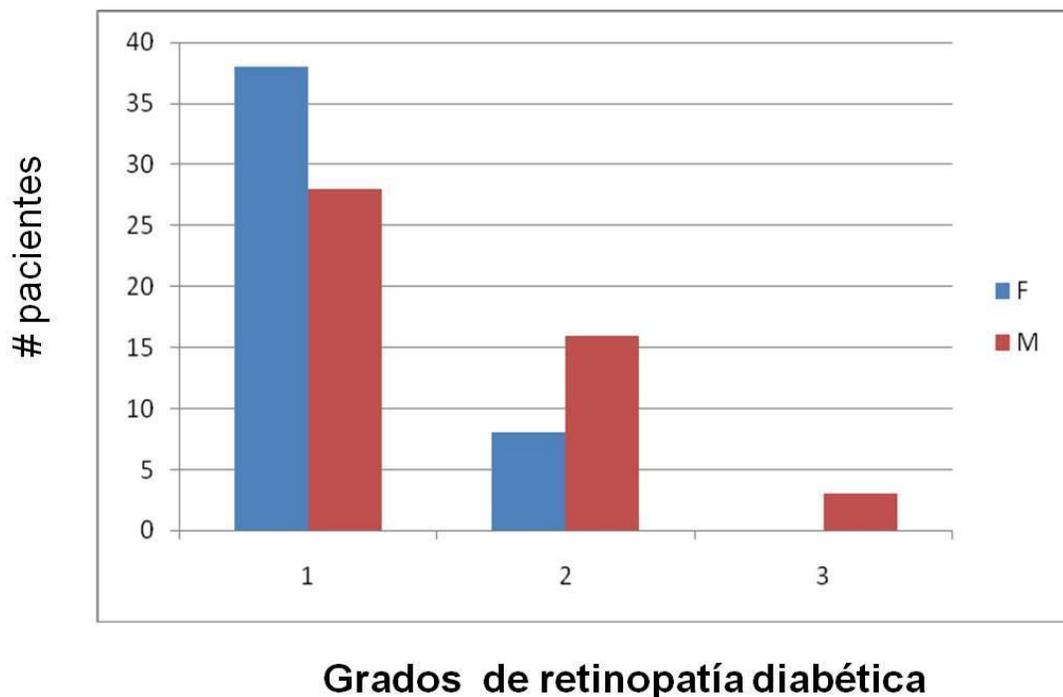
De esa población de 93 pacientes, se estableció que un 71% (n=66) presentó una retinopatía temprana (Tabla 4 y figura 3) sin una diferencia en la frecuencia de presentación entre hombres o mujeres, cabe anotar que la frecuencia de los mayores grados de retinopatía por otra parte si fue mayor en hombres que en mujeres, (relación 2:1 para el grado 2, y para el grado 3, el total de pacientes fueron hombres (n=3)).

Tabla 4. Pacientes DM2 con microalbuminuria y grado de retinopatía por género

RETINOPATÍA	F	M	Total general
1	38	28	66
2	8	16	24
3		3	3
Total general	46	47	93

Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

Figura 3. Pacientes DM2 con microalbuminuria y grado de retinopatía por género



Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

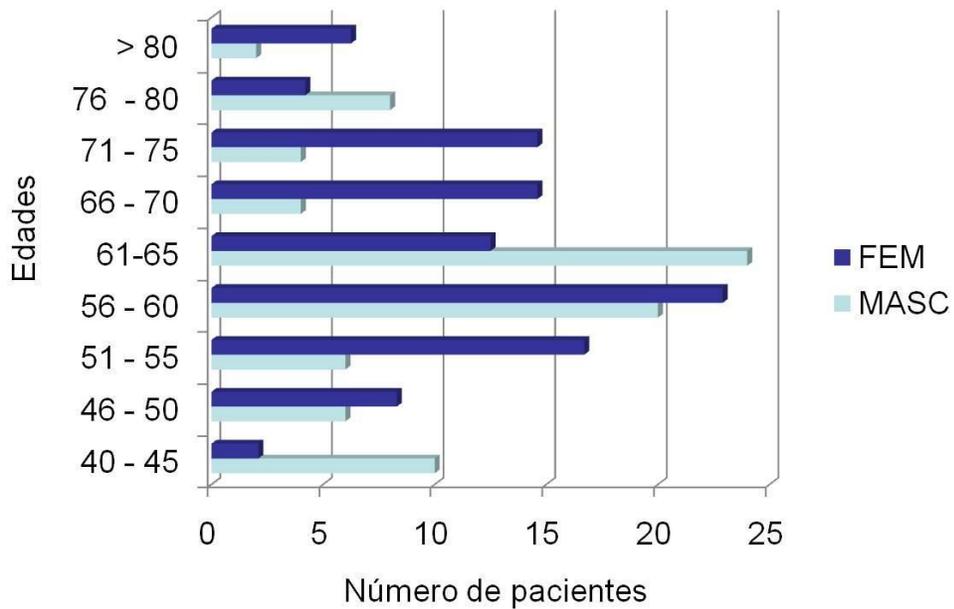
Las edades de los pacientes se distribuyeron por intervalos y se determinó que el 42% de pacientes evaluados se encontró entre los 56 a 65 años de vida y su distribución por géneros fue similar, el menor número de pacientes estuvo por encima de los 80 años y es de resaltar que en esta población no se encontró retinopatía grado 4, que es la de mayor severidad, (Tabla 5 y Figura 4).

Tabla 5. Pacientes con DM2 con microalbuminuria y grado de retinopatía por edad

RangoEdad	1	2	3	Total general
40-45	3	3		6
46-50	5	1	1	7
51-55	11	2		13
56-60	15	4	1	20
61-65	14	4	1	19
66-70	8	1		9
71-75	5	4		9
76-80	2	4		6
Mayor a 80	3	1		4
Total general	66	24	3	93

Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

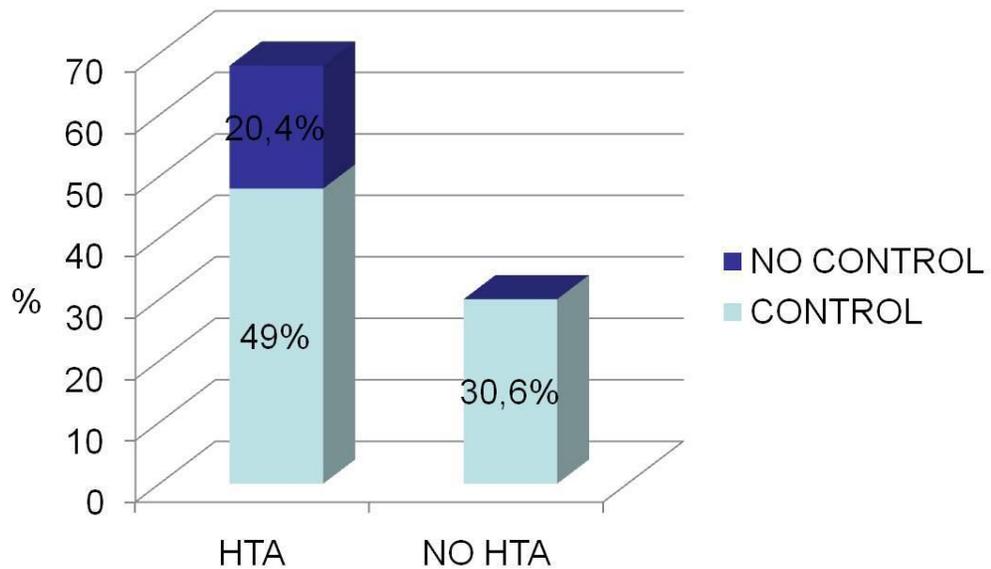
Figura 4. Pacientes con DM2 con microalbuminuria y grado de retinopatía por edad y género



Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

En la figura 5 podemos observar que el 69% de los pacientes con retinopatía y microalbuminuria tenían asociada hipertensión arterial, de los cuales el 36% del total se encontraba fuera de la meta establecida para la población diabética hipertensa, la cual es  $\leq 130/80$  mm de Hg.

Figura 5. Caracterización de pacientes DM2 con retinopatía y microalbuminuria vs Hipertensión Arterial



Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

De acuerdo a los datos obtenidos los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial presentan en un 72% mayor retinopatía que aquellos pacientes que no tienen este antecedente.

Tabla 6. Pacientes DM2 con retinopatía y microalbuminuria con antecedentes de Hipertensión vs Grado de retinopatía

Antece HTA	1	2	3	Total general
NO	21	5		26
SI	45	19	3	67
Total general	66	24	3	93

Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

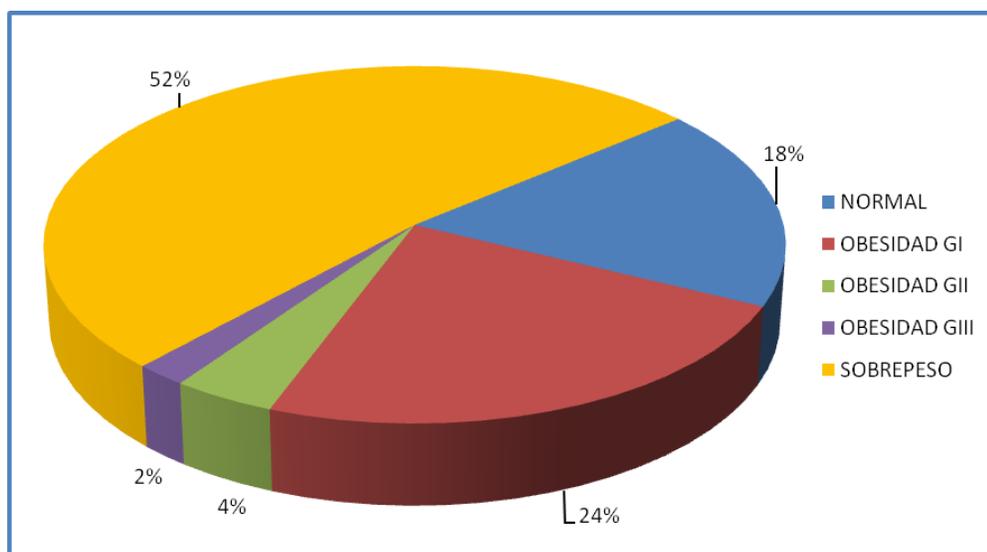
Por medio de los datos antropométricos se estableció la frecuencia de la obesidad y de las otras categorías del peso, en el total de pacientes atendidos, y los resultados de este análisis los podemos observar en la tabla 7 y figura 6. El 76% de los pacientes con retinopatía y microalbuminuria presentaban sobrepeso y obesidad tipo I y solo se encontraba un 18% de la población sobre metas.

Tabla 7. Distribución de los casos de pacientes DM2, retinopatía y microalbuminuria de acuerdo al IMC

IMCRangos	1	2	3	Total general
Normal	9	9		18
Sobrepeso	38	9	2	49
Obesidad T I	15	5	1	21
Obesidad T II	3	1		4
Obesidad T III	1			1
Total general	66	24	3	93

Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

Figura 6. Porcentaje de distribución de casos de pacientes con DM2, retinopatía y microalbuminuria de acuerdo al IMC



Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

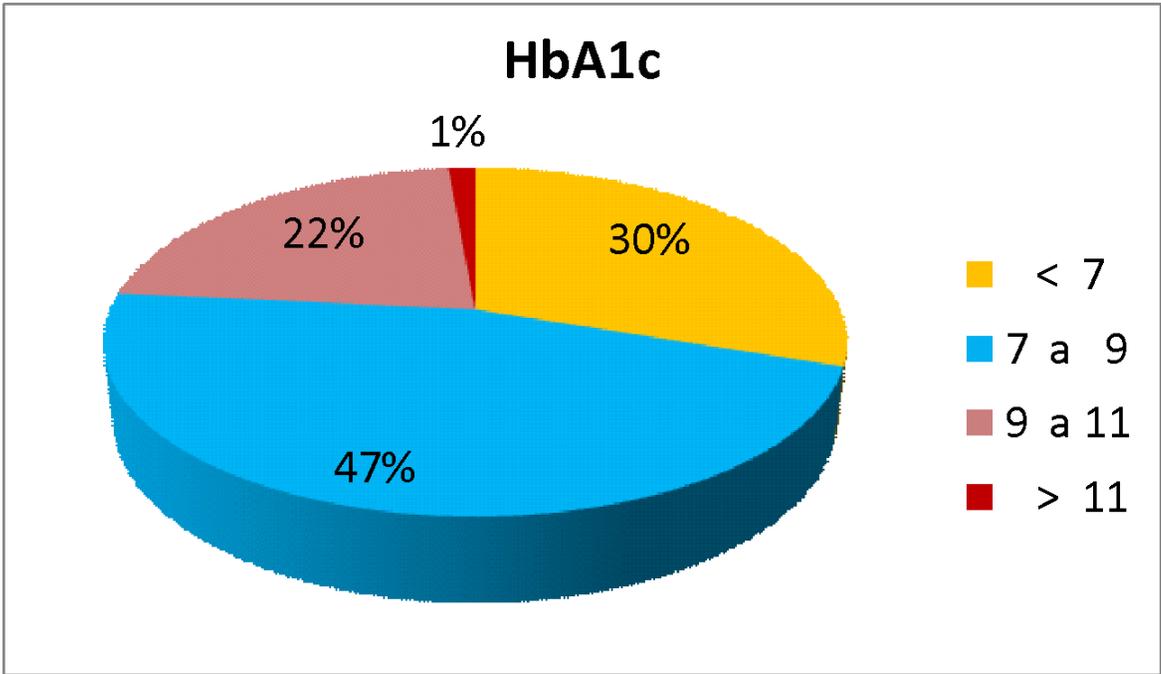
Al evaluar el control metabólico por medio de las metas de HbA1c pudo observarse que el 70% de los pacientes presentaba una hemoglobina glicosilada mayor a 7, estando solo el 30% en metas de glicemia, 5 de los pacientes no tenían datos de A1C. En general la severidad de la retinopatía es directamente proporcional a la hemoglobina glicosilada, como se expone en la tabla 8 y las figuras 7 y 8.

Tabla 8. Retinopatía por rango de HbA1c

HbA1c Rangos	1	2	3	Total general
<=7	25	3		28
>7-9	23	9	1	33
>9-11	13	6		19
>11	1	5	2	8
Total general	62	23	3	88

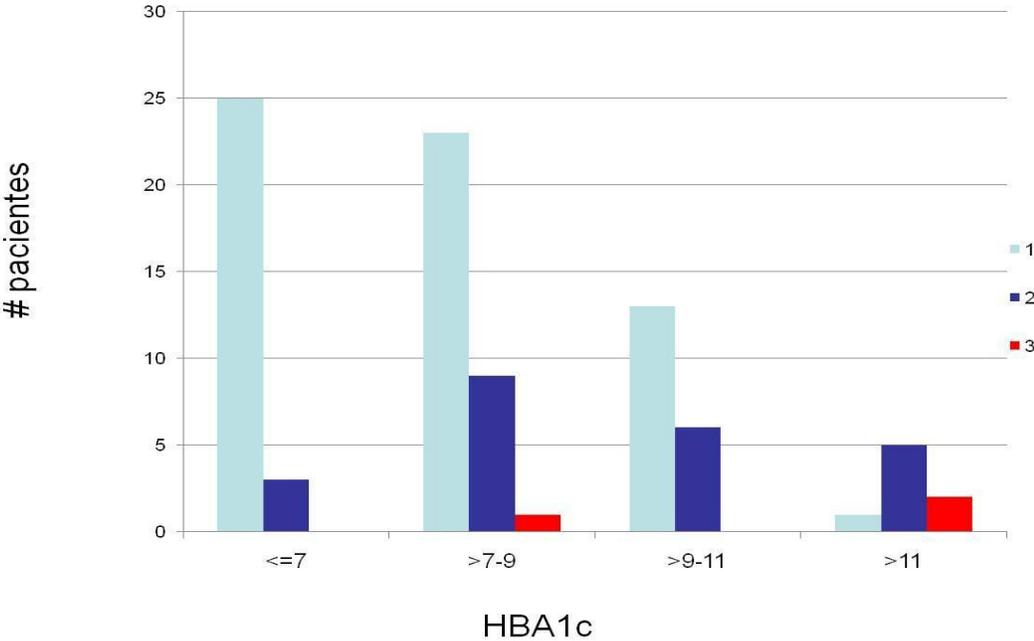
Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

Figura 7. Caracterización por rango de HbA1c



Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

Figura 8. Retinopatía por rango de HbA1c



Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

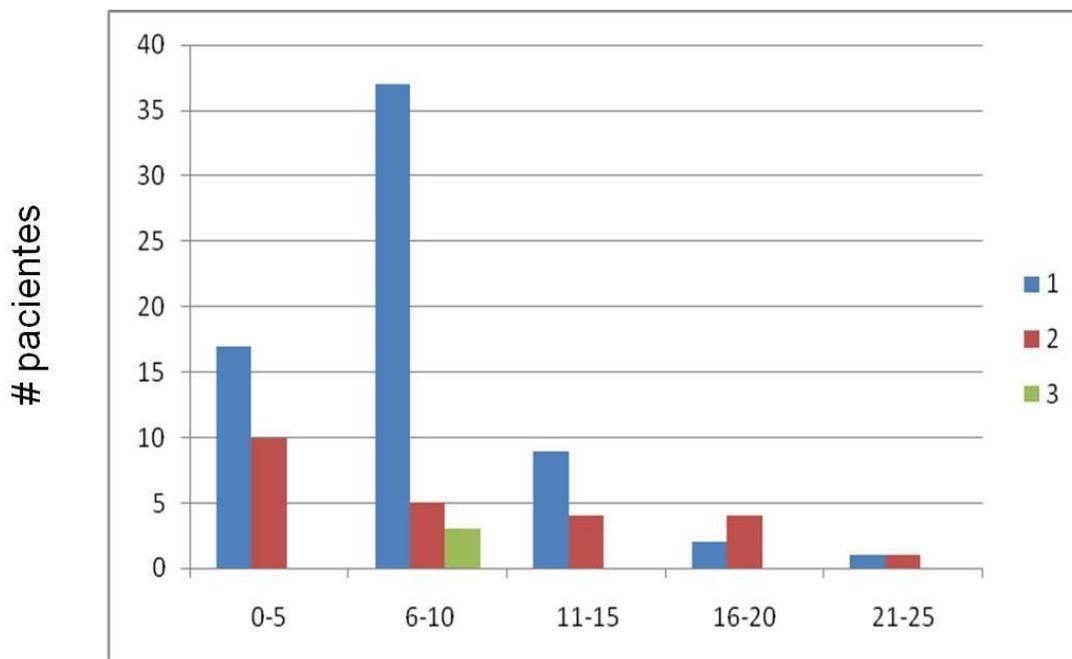
Se realizó el análisis de los datos entre el tiempo de evolución de la diabetes con la presencia de retinopatía. Se observó que en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad un 29% de los pacientes ya tienen retinopatía de leve a moderada, y a 10 años de evolución ya un 77,4% de los pacientes estaban comprometidos por la retinopatía, tal como puede observarse en la tabla 9 y la figura 9.

Tabla 9. Tiempo de Evolución de la Diabetes y grados de retinopatía

EvolucRetino /años	1	2	3	Total general
0-5	17	10		27
6-10	37	5	3	45
11-15	9	4		13
16-20	2	4		6
21-25	1	1		2
Total general	66	24	3	93

Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

Figura 9. Tiempo de Evolución de la Diabetes y grados de retinopatía



### Grados de retinopatía diabética

Fuente: Sarmiento J, Ustate F, Carrillo S. Caracterización de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía y microalbuminuria de la Clínica Cartagena del Mar, 2010

Los datos anteriores nos permitieron establecer tanto las características socio demográficas como la proporción de pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria que acudieron a la consulta externa de oftalmología de la Clínica Cartagena del Mar en la ciudad de Cartagena entre octubre de 2009 y abril de 2010.

Finalmente, de acuerdo al índice de correlación de Spearman evaluado entre una variable intervalar (microalbuminuria) y otra nominal (grado de retinopatía), luego de revisados los datos, se pudo establecer que no hay una relación estadísticamente significativa entre las variables con una  $p > 0.69$ ., independientemente del número de intervalos de microalbuminuria, tal como puede observarse en la tabla 10.

Tabla 10. Índice de Correlación de Spearman para los datos del grado de retinopatía y microalbuminuria en pacientes con DM2 de la Clínica Cartagena del Mar entre octubre de 2009 y abril de 2010.

		RetinoOrd			Total
		1	2	3	
Percentile Group of MICROALBUMINURIA	1	12	6	1	19
	2	12	6	0	18
	3	16	2	0	18
	4	13	6	1	20
	5	13	4	1	18
Total		66	24	3	93

**Symmetric Measures**

		Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Kendall's tau-c	-,033	,085	-,390	,696
	<b>Spearman Correlation</b>	<b>-,042</b>	<b>,110</b>	<b>-,400</b>	<b>.690<sup>c</sup></b>
Interval by Interval	Pearson's R	-,029	,113	-,273	.786 <sup>c</sup>
N of Valid Cases		93			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Estos datos son congruentes con la literatura dado que la correlación está establecida entre pacientes que tienen y no tienen microalbuminuria con la presencia de diferentes grados de retinopatía, toda la población estudiada presentaban ambas variables positivas.

## 6. DISCUSION

De los 93 casos evaluados con microalbuminuria, todos presentaron algún grado de retinopatía hallazgos que se encuentran en conjunción con lo publicado por otros investigadores y que confirman el hecho planteado por Boelter (2006) con relación a que todos los pacientes con retinopatía diabética de un mayor grado manifiestan a su vez un valores de microalbuminuria positivos, se establece también tal como fue planteado por Estacio (1998) que la edad de los pacientes y el tiempo de evolución de la diabetes es un factor determinante para la retinopatía, lo cual coincide con los resultados obtenidos en esta investigación, en la cual a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayores grados de retinopatía presentaban los pacientes.

Se estableció que en la población analizada ningún paciente presentó retinopatía grado 4, que es la de mayor severidad, y teniendo en cuenta que en nuestra investigación solo un 3% presentó una retinopatía grado 3, demuestra que se puede utilizar la determinación de microalbuminuria como un marcador temprano del daño microvascular a nivel de la retina.

Esta investigación demuestra que a pesar de no existir una marcada diferencia en cuanto a género, la presencia de complicaciones microvasculares como son la retinopatía y la microalbuminuria se asocian significativamente con mayor frecuencia y severidad al tiempo de evolución, tal como lo ha reportado en un estudio de seguimiento a dos años, Durruty y cols (2000), demostraron que los pacientes con microalbuminuria franca positiva, tienen una evolución desfavorable para manifestar retinopatía, significativamente superior a los pacientes normoalbuminúricos. (21.9% vs 5.3%,  $p < 0.05$ ).

Así mismo se comprobó en este estudio que la mayor severidad de la retinopatía se presentó en los hombres en una proporción de 2:1, lo cual puede estar relacionado con patrones socioculturales debido a que en nuestro medio los hombres consultan de formas más tardía a las instituciones de salud, y a menudo solo cuando se presentan complicaciones.

Con relación a la hipertensión arterial se encontró que dos tercios de la población estudiada tenían asociada esta comorbilidad, y los pacientes con el antecedente de HTA presente tenían retinopatía en un mayor número que los aquellos que no presentaban este antecedente.

Es importante destacar que la mayoría de los pacientes analizados no se encuentra dentro de las metas establecidas de control metabólico, de acuerdo a los resultados de HbA1c, la presión arterial e IMC, y que por el contrario se alejan de este valor lo que indica que es necesario lograr influir en el paciente diabético tipo 2 con o sin microalbuminuria a un cumplimiento más real y permanente que evite la descompensación metabólica, siendo esto posible solo a través de la puesta en marcha de un plan de fortalecimiento de la relación médico paciente que promueva en los pacientes profundos cambios en el estilo de vida, evitando el sedentarismo, promoviendo hábitos de alimentación saludable, y procurando una adecuada y oportuna terapéutica medicamentosa cuando este indicada, manteniendo así evaluaciones periódicas de los objetivos de control glicémico y del medio interno establecidos en la Guía de Manejo para la Diabetes Mellitus del Ministerio de la Protección Social de Colombia.

A su vez se hace necesario implementar dentro de los estudiantes en formación médica de pregrado y post-gradados médicos, la realización del fondo de ojo al momento de la evaluación del paciente diabético desde el mismo momento del diagnóstico y en cada cita de control con la finalidad de retardar la progresión o bien evitar la aparición de la retinopatía y con esto mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expresado y dadas las limitaciones encontradas para la realización de esta investigación, las cuales pueden ser solventadas desde el punto de vista técnico, económico y de información es importante dejar por sentado que se requiere la realización de nuevos estudios longitudinales y de seguimiento que permitan evaluar en el tiempo los pacientes diabéticos y hacerles el seguimiento necesario desde la consulta inicial de diagnóstico con la finalidad de detectar precozmente la aparición de la retinopatía en sus etapas tempranas evitando su progresión y desenlace en ceguera.

De la misma forma se establece que la determinación por el laboratorio clínico de la microalbuminuria se convierte en un aliado más en la búsqueda incesante de

herramientas, que permitan al Médico Internista y a los miles de médicos generales evitar la manifestación de las complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus tipo 2.

## 7. CONCLUSIONES

La caracterización socio demográfica y epidemiológica de los pacientes diabéticos tipo 2 objeto del estudio, permitió analizar datos reales de nuestra población y detectar el comportamiento de las diferentes variables y su relación con las principales complicaciones derivadas de esta patología como son la retinopatía y la microalbuminuria, demostrando que el estado de descompensación metabólica de los pacientes se relaciona directamente con un incremento en estas alteraciones microvasculares, permitiendo evidenciar el estado de abordaje, manejo y control del paciente diabético en la ciudad de Cartagena.

Se estableció que la población de pacientes diabéticos tipo 2 que acudió a la consulta externa de oftalmología de la Clínica Cartagena del Mar, fue de 653 pacientes en el período comprendido entre el 1 de octubre de 2009 y el 30 de Abril de 2010, de los cuales 93 pacientes fueron asignados al estudio al determinarse que cumplían con diagnóstico reciente de retinopatía y microalbuminuria.

Finalmente la presente investigación permite concluir que la microalbuminuria se asocia de forma lineal con la retinopatía en los pacientes diabéticos tipo 2, por lo que una prueba no invasiva realizada en el laboratorio clínico para medir la presencia de microalbuminuria en estos pacientes, aparte de ser utilizada como medio diagnóstico de daño renal precoz, sugiere además la presencia de retinopatía diabética.

Se concluye que en la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria y retinopatía del estudio no se encontraban dentro de las metas de control de acuerdo a los resultados de IMC, presión arterial y HbA1c, en los cuales se está a tiempo para implementar medidas para mejorar el control metabólico y llevarlos a metas a través de cambios de estilo de vida, la adecuada administración de medicamentos así como la evaluación periódica de los mismos con el fin de revertir la nefropatía incipiente y evitar la progresión de la retinopatía diabética, es pertinente considerar que estos tanto el fondo de ojo como la microalbuminuria se deben solicitar al inicio del diagnóstico de la enfermedad, según lo establecido en guías de manejo internacionales nuestro estudio solo el 3% se solicitó el examen oftalmológico en el primer año de evolución de la enfermedad.



## REFERENCIAS

- Ahmed, Thornalley, P.J. (2007). Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diab obes metab*, 9, pp. 233-45.
- American Diabetes Association. (2010). Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care*, 33 (suppl. 1), pp.s11-s61
- Arteaga A, Maíz A., Olmos P. y Velasco N. (1997). Manual de Diabetes y Enfermedades Metabólicas. Chile: Escuela de Medicina. P. Universidad Católica de Chile.
- Barcelo, A., Aedo, C., Rajpathak S., et al. (2003). The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull WHO*, 81. pp.19-27
- Barría Von B, F. (2005). Programa de Salud Ocular en Chile. Solución Integral a la Atención Oftalmológica propuesta por la Sociedad Chilena de Oftalmología en el año 2003. *Arch. Chil. Oftalmol*, 62 (1-2). pp.15-20
- Besser, G.M., Bodansky, H.J., Cudworth, A.G. (1988) Diabetes. An Illustrated Text. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. pp. 25.5.
- Bloomgarden, Z.T. (1999). American Diabetes Association Annual Meeting. Nephropathy and Retinopathy. *Diabetes Care* 22. pp. 640-4.
- Boelter, M.C., Gross, J.L., Canani, L.H., Costa, L.A., Lisboa, H.R., Tres, G.S., et al. (2006). Proliferative Diabetic Retinopathy is Associated with Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. *Braz J Med Biol Res*. 39. pp.1033-9
- Brownlee, M., Aiello, L., Cooper, M. et als. (2008). Complications of Diabetes Mellitus. 11 ed. En: Kronenberg. Williams Textbook of Endocrinology. (2008) Philadelphia: Elsevier. Pp. 1431-1465
- Chobanian, A. Bakris, G. Black, H. Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC 7).(2003).Hypertension, 42:1206–1252 Disponible en CIME Fundación FEMEBA: <http://www.femeba.org.ar/fundacion/>
- Codario, R. A. (2005). Pathophysiology of Type 2 Diabetes. En: Codario, R.A. (Ed.) *Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome: The Primary Guide to Diagnosis and Management*. Totowa: Humana Press.

Cheung, N., Wang, J., Wong, T., Mitchell, P., Klein., R. (2007). Relationship of Hemoglobin A1c with the Presence and Severity of Retinopathy upon Initial Screening of Type II Diabetes Mellitus. *American Journal of Ophthalmology*, 144, Issue 4, pp. 639-640.

Deckert, T., Kofoed-Enevoldsen, A., Norgaard, K., Borch-Johnsen, K., Feldt-Rasmussen, B., & Jensen, T. (1992) Microalbuminuria. Implications for micro and macrovascular disease. *Diabetes Care*, 15. pp. 1181-92.

Deckert, T., Feld-Rasmussen, B., Borch-Johnsen, K., Jensen, T., Kofoed-Enevoldsen, A. (1989). Albuminuria reflects widespread vascular damage: The Steno hypothesis. *Diabetologia*, 32. pp. 219-26.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). 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*. 329. pp.977–86.

Durruty, A., P. et als. (2000, Octubre). Evaluación del compromiso retinal en diabéticos tipo 2 microalbuminúricos. *Rev. méd. Chile*, (128) 10. pp.1085-1092.

Estacio, R.O., McFarling, E., Biggerstaff, S., Jeffers, B.W., Johnson, D., Schrier, R.W. (1998). Overt Albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis*. 31. pp. 947-53

Ferris, F.L., Davis, M.D., Aiello, L.M. (1999). Treatment of diabetic retinopathy. *N Engl Med*, 341. pp. 667-78

Gall, M.A., Rossing, P., Skott, P., Damsbo, P., Vaag, A., Bech, K., et al. (1991). Prevalence of micro and macro albuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in european type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients *Diabetologia*, 34. pp. 655-61.

Genuth, S. M. (1998). The role of the National Diabetes Advisory Board in diabetes management. *Diabetes care*, 17(1). pp. 28-31.

Graue, E. (2006). Oftalmología: En la práctica de la medicina en general. 2a. Ed. México: McGraw-Hill.

Gribble Fiona M., Phil. D. (2010).  $\alpha$ 2A-Adrenergic Receptors and Type 2 Diabetes. *N engl j med*, 362, pp. 361-362.

Guba, S.C., Fink, L.M., Fonseca, V. (1996). Hyperhomocysteinemia: An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. *Am J Clin Pathol*, 05, pp. 709-722.

Harris, M.I., Klein, R., Welborn, T.A., Knudman, M.W. (1992). Onset of NIDDM occurs at least 4-7 year before clinical diagnosis. *Diabetes Care*, 15, pp. 815-9.

IDF Atlas, 3th edition, 2006

Jakus, V., Rietbrock, N. (2004). Advanced glycation endproducts and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res*, 53, pp. 131-42.

Klein, R., Klein, B. (1998). Relation of glicemic control to diabetic complications and health outcomes. *Diabetes Care*, 21 (Suppl 3). pp. C 39-C43.

Klein, R., Klein, B., Moss, S.E., Davis, M.D., DeMets, D.L. (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthal*, 102, pp. 527-32.

Klein, R., Klein, B., Moss, S.E. (1993). Prevalence of microalbuminuria in older onset diabetes. *Diabetes Care*, 16, pp. 1325-9.

Larkins, R.J., Dunlop, M.E. (1992). The link between hyperglycaemia and diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 35, pp. 499-504.

Lunetta, M., Infantone, L., Calogero, A.E., Infantone, E. (1998). Increased urinary albumin excretion is a marker of risk for retinopathy and coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*; 40, pp. 45-5.

Manaviat, M.R., Afkhami, M., Shoja, M.S. (2004). Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patient. *BMC Ophthalmology*, pp.4-9. Recuperado de <http://www.biomedcentral.com/1471-2415/4/9>

Martise, J. (2010). Complicaciones cronicas de la diabetes mellitus. Chile: Universidad Católica de Chile. Recuperado de [http://cursos.puc.cl/meb203b-1/almacen/1277657875\\_jmartise\\_sec4\\_pos0.doc](http://cursos.puc.cl/meb203b-1/almacen/1277657875_jmartise_sec4_pos0.doc)

Mathiesen, E.R., Ronn, B., Storm, B., Foght, H., Deckert, T. (1995). The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10 year prospective study. *Diabet Med*, 12, p.p.482-7

MINSAP. (1994). Guía Terapéutica para la Atención Primaria de Salud. Ciudad Habana: José Martí.

Mogensen, C.E., Christensen, C.K. (1984). Predicting diabetic nephropathy in insulin- dependent diabetic patients. *N Engl J Med*, 311, pp. 89-93.

Monnier, V.M., Cerami, A. (1981). Nonenzymatic browning in vivo: Possible process for aging in long-lived proteins. *Science*, 211, pp. 491-4.

Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., Kojima, Y., Furuyoshi, N., Shichiri, M. (1995). (Kumamoto study). Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 28, pp.103–117.

ONU. (2006, 20 December). Resolution adopted by the General Assembly 61/225. World Diabetes Day. 83rd plenary meeting.

Papiro de Ebers. Disponible en:

[http://www.nlm.nih.gov/hmd/breath/breath\\_exhibit/MindBodySpirit/IIBa18.html](http://www.nlm.nih.gov/hmd/breath/breath_exhibit/MindBodySpirit/IIBa18.html)

Piña-Garza. (1996). Los Radicales Libres. *Gaceta Médica de México*. pp.132:183.

Porte Jr., D., Schwartz, M.W. (1996). Diabetes complications: Why is glucose potentially toxic? *Science*, 272, pp. 699-700.

Rohlfing, C. L., Little, R. R., Wiedmeyer, H. M. (1985). The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clinical Chemistry. International Journal of Laboratory Medicine and Molecular Diagnostics*, 47(11), pp.1992-2001

Shaw, J.E., Sicree, R.A., Zimmet, P.Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 Diabetes Atlas. 4a. Ed. *Diabetes research and clinical practice*, 87, pp. 4-14.

Stein, J.H., McBride, P.E. (1998). Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening and treatment. *Arch Int Med*, 158, pp.1301-1306.

Tattersall, R. Farlane, L.A., Bliss, M., Jackson, J.G.L, Williams, G. (2010). Diabetes in its historical and social context: The history of diabetes mellitus. En: Pickup JC, Williams G, editors. Textbook of diabetes. (Ed.) 4a.Ed. Oxford: Black Well Science, pp. 1.1.1-1.1.21

Taylor, R.H., Jones, H.S., Dodson, P.M., Hamilton, A.P., Kritzinger, E.E. (1997). Diabetic eye disease: a natural history study. *Eye*, 11, pp. 547-53.

The EDIC research group. (1999). Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care*, 22:99–111.

Thornalle, P.J., Langborg, A., Minhas, H.S. (1999). Formation of Glyoxal, Methylglyoxal And 3-Deoxyglucosone In The Glycation Of Proteins By Glucose. *Biochem J*, 344, pp. 109-16.

United Kingdom. Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 33. (1998). Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 352, pp. 837-53.

Verdaguer, T.J., Vicencio, C., Zúñiga, C., Molina, E. y Grupo Panamericano y chileno del Día D. (2001). Tamizaje para retinopatía Diabética en Latinoamérica (Día D). Resultados. *Arch. Chil. Oftalmol*, 58 (1-2), pp.39-44.

Wilkinson, C.P., Ferris, F.L., Klein, R.E., Lee, P.P., Agardh, C.D., Davis M. Dills, D., Kampik, A., Pararajasegaram, R., Verdaguer, J.T. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110, pp.1677-82

Wirta, O.R., Pasternack, A., Mustonen, J., Laippala, P., Lahde, Y. (1999). Retinopathy is independently related to microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol*, 51, pp. 329-34.

Wirta O.R., Pasternack, A.I, Oksa, H.H., Mustonen, J.T., Koivula, T.A., Helin, H.J., et al. (1995). Occurrence of late complications in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 9, pp. 177 - 85.

Wolff, S.P., Dean, R.T. (1987). Glucose autooxidation and protein modification. *Biochem. J.*, 245, pp. 243-250.

Wolff, S.P. (1993). Transition metals and oxidative stress in the complications of diabetes. En: Gries, F.A., and Wessel, K., editors. (Ed.). The role of anti-oxidants in diabetes mellitus. Frankfurt am Main: Universimed Verlag. pp. 82.

World Health Organization. (1985). Diabetes Mellitus: Report of a WHO study group. Geneva: WHO. Technical Report Series 727.

Zahr, M., García de los Ríos, M., Mella, I., y Carrasco, E. (1983). ¿Existe asociación entre retinopatía diabética?. *Rev Méd Chile*, 111, pp.235-40.

Zimmet, P., McCarty, D. (1995). The NIDDM Epidemic: Global Estimates and Projection-A Look Into The Crystal Ball. *IDF Bulletin*, 40, pp. 8-16.

Zimmet, P., Alberti K., Shaw, J. (2001). Global And Societal Implications Of The Diabetes Epidemic. *Nature*, 414, pp. 782-6.

---

## **ANEXOS**

**ANEXO A.**

**INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS DEL TRABAJO DE  
INVESTIGACION: CARACTERIZACION DE PACIENTES DIABETICOS TIPO 2  
CON RETINOPATIA Y MICROALBUMINURIA DE LA CLINICA CARTAGENA  
DEL MAR, CARTAGENA OCTUBRE 2009 ABRIL 2010**

No. Identificación: \_\_\_\_\_

1. Sexo: M ( ) F ( )

2. Edad (años): \_\_\_\_\_

3. Barrio de Residencia: \_\_\_\_\_

4. Procedencia: Urbana ( ) Rural ( )

5. Tiempo de evolución desde el Diagnóstico de Diabetes (años): \_\_\_\_\_

6. Antecedente de Hipertensión Arterial: Si ( ) No ( )

7. Tiempo de evolución de Hipertensión Arterial: \_\_\_\_\_ Años.

8. Frecuencia cardiaca (latidos/min): \_\_\_\_\_

9. Frecuencia respiratoria (resp/min): \_\_\_\_\_

10. Tensión arterial sistólica (mmHg): \_\_\_\_\_

11. Tensión arterial diastólica (mmHg): \_\_\_\_\_

12. Peso (Kg): \_\_\_\_\_

13. Talla (cm): \_\_\_\_\_

14. Índice de masa corporal- IMC (kg/m<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_

15. Glucemia en ayunas: \_\_\_\_\_

16. HbA1c:

17. Microalbuminuria: \_\_\_\_\_

18. Grado de Retinopatía: 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

### ANEXO B.

Mapa conceptual del Marco Teórico del trabajo de investigación:  
CARACTERIZACION DE PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 CON  
RETINOPATIA Y MICROALBUMINURIA DE LA CLINICA CARTAGENA  
DEL MAR, CARTAGENA OCTUBRE 2009 ABRIL 2010

