

# COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS

---

José Luis Verhelst Solano\*

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica caracterizada por anormalidades metabólicas que tienen en la hiperglicemia su denominador común. Esta enfermedad, requiere del cuidado médico continuo y de un gran compromiso del paciente en su autocontrol para prevenir las complicaciones agudas de la enfermedad y reducir el riesgo de las complicaciones que pueden sobrevenir a largo plazo, causa de gran morbilidad y de mortalidad prematura. Mientras algunos pacientes nunca presentan complicaciones, otros las desarrollan en el curso temprano de su enfermedad, y la gran mayoría las presentan quince a veinte años después de la aparición de la hiperglicemia; es raro encontrar un paciente ya con complicaciones crónicas al momento del diagnóstico de la enfermedad.

Las complicaciones tardías de la DM, representan una gran variedad de cuadros clínicos, relacionados con el compromiso de la pared arterial de pequeños vasos (microangiopatía), de grandes vasos (macroangiopatía) y del sistema nervioso periférico. Aunque se supone que los altos niveles de glucosa y las alteraciones relacionadas son las responsables del daño vascular, el mecanismo fisiopatológico exacto por el cual lo causan permanece desconocido; sin embargo, se han esbozado una serie de hipótesis que buscan dar respuesta a este punto y de las que se hará una muy somera referencia en esta revisión. Existe también alguna evidencia relacionada con el papel protector o de predisposición que puede jugar en estas manifestaciones el componente genético del individuo afectado.

Esta revisión, centrada fundamentalmente en la prevención y tratamiento de las complicaciones crónicas de la DM, pretende recopilar la evidencia clínica y epidemiológica existente al respecto y aportar luces que orienten nuestra práctica diaria en lo que es un compromiso ineludible e inaplazable: el cuidado integral de nuestros pacientes diabéticos.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus, hiperglicemia, retinopatía diabética, nefropatía, hipertensión arterial, neuropatía diabética, dislipidemia, enfermedad coronaria.*

---

\* Médico Internista, Universidad del Cauca. Docente Departamento de Medicina Interna. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

## COMPLICACIONES MICROVASCULARES

### Consideraciones fisiopatológicas

La asociación existente entre enfermedad microvascular y neuropatía con la diabetes y la relación entre estas complicaciones y la duración de la enfermedad, sugieren que en la hiperglicemia y las alteraciones metabólicas asociadas, está el factor causal del daño vascular. De hecho, el estudio DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) demostró que la incidencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía, puede reducirse con el tratamiento intensivo de la hiperglicemia.

Los tejidos de los órganos blanco de la diabetes, son permeables a la glucosa; en presencia de hiperglicemia persistente, aumenta el depósito intracelular de glucosa y sus metabolitos a nivel de retina, riñón y nervios. Los mecanismos de daño microvascular debido a la hiperglicemia incluyen el depósito intracelular de polioles a través de la vía de la aldosa reductasa y de productos finales de glicosilación avanzada(1). La aldosa-reductasa cataliza la reducción de glucosa a sorbitol, el depósito intracelular de sorbitol, inhibe competitivamente la síntesis de mioinositol que es básico para el metabolismo de los fosfoinositoles y por lo tanto para la actividad de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa. El otro mecanismo de daño propuesto resulta de la reacción no enzimática entre la glucosa intracelular y los grupos amino de las proteínas, formándose los productos tempranos de la glicosilación conocidos como productos Amadori que por reacciones de deshidratación y fragmentación se transforman en productos estables covalentes llamados productos finales de glicosilación avanzada(2).

Existe alguna evidencia, confirmada en modelos experimentales, del papel promotor de daño vascular que juegan algunas hormonas como la hormona del crecimiento y los esteroides sexuales y las alteraciones en las propiedades reológicas y de coagulación de la sangre, que serían elementos clave en el desarrollo de este proceso(3). En el año 2001, fue publicado el estudio europeo de complicaciones en diabetes mellitus EURO-DIAB, que se desarrolló basado en la hipótesis que considera que el aumento en los reactantes de fase aguda en sangre, se relaciona directamente con la presencia de daño micro y macrovascular en diabetes tipo 1. El estudio evaluó específicamente las concentraciones de ácido siálico, demostrando que las concentraciones elevadas de este

reactante de fase aguda, se correlacionan estrechamente con el desarrollo de nefropatía y retinopatía en diabéticos tipo 1, no así con enfermedad macrovascular(4). En neuropatía específicamente, se propone que el depósito de sorbitol y de productos finales de glicosilación avanzada produce pérdida de fibras nerviosas, degeneración walleriana y regeneración cicatrizal de las fibras con la consecuente reducción en la neuroconducción(1). En retinopatía el daño final que es la isquemia retiniana, se produce por los cambios estructurales en la vascularidad retiniana, las alteraciones en la barrera hematorretinal y los cambios hemodinámicos y venoclusivos resultantes de la glicosilación irreversible de las proteínas, de la peroxidación de los lípidos y la activación de radicales libres (5). En el riñón, idénticos mecanismos fisiopatológicos llevan a engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión de la matriz mesangial y engrosamiento de la membrana basal tubular con el consecuente deterioro de la función renal.(6)

### Medidas preventivas y de intervención

#### *Tratamiento intensivo.*

En el año de 1993, se publicó el estudio DCCT, el cual buscaba demostrar que la terapia intensiva para el control glicémico en pacientes con DM tipo 1 podría reducir la incidencia de nefropatía, neuropatía y retinopatía. Luego de aproximadamente 10 años de seguimiento a 1441 pacientes se logró demostrar:

- En pacientes con mínima retinopatía y albuminuria, el tratamiento intensivo redujo la progresión de la retinopatía en un 54% y de la nefropatía en cerca de un 60%
- Para pacientes sin retinopatía al inicio del estudio se redujo el riesgo de desarrollarla en un 76.
- La necesidad de tratamiento con láser a los pacientes con retinopatía se redujo en un 47%.
- Para todos los grupos analizados disminuyó la incidencia de eventos cardiovasculares y de neuropatía.
- La incidencia de hipoglucemia severa se triplicó en el grupo de intervención que también se vio afectado por ganancia de peso.

El beneficio del tratamiento intensivo para pacientes con DM tipo 2 lo demostró el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) en reducción de la incidencia de complicaciones microvasculares, tal como se demostró en DM1. (1,7,8,9,10,13).

### ***Interferencia con los mecanismos fisiopatológicos***

Existen algunos estudios de tipo experimental, que buscan reducir el depósito de polioles y de productos finales de glicosilación avanzada, como una alternativa para controlar la progresión del daño microvascular. Estos estudios incluyen inhibidores clínicos de la aldosa reductasa y la aminoguanidina que interfiere la glicosilación no enzimática y reduce el depósito de productos de glicosilación avanzada. Aún se está evaluando el efecto final sobre la proteinuria, la progresión del daño renal y el curso de la retinopatía y nefropatía. En general estas son consideraciones farmacológicas para aquellos pacientes en quienes las metas del control glicémico destinadas al control de las complicaciones crónicas, sean difíciles de obtener. (1,2,11)

### **Retinopatía diabética**

La retinopatía está estrechamente relacionada con la duración de la diabetes y es la principal causa de nuevos casos de ceguera en la población adulta entre los 20 y los 74 años de edad. El riesgo de retinopatía proliferativa para pacientes con diabetes tipo 1, luego de 20 años del diagnóstico se acerca al 40%, en tanto que es de un 20% en iguales circunstancias para diabéticos tipo 2.(1)

Además de la hiperglicemia, existen otros factores que pueden agravar el curso de la retinopatía diabética: la nefropatía en diabetes se asocia siempre a retinopatía, la hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo de edema macular y retinopatía proliferativa, y durante el embarazo y el primer año de puerperio, la retinopatía diabética se puede agravar transitoriamente.(12)

### ***Prevención y recomendaciones generales.***

- Existen claras evidencias, aportadas fundamentalmente por el estudio DCCT que sostienen el óptimo control glicémico como medida fundamental para reducir el riesgo y la progresión de retinopatía diabética. Es necesario tener en cuenta que todos los estudios coinciden en el hecho que el control glicémico estricto empeora inicialmente el cuadro, fundamentalmente por la aparición de exudados blandos, cuadro que luego mejora para obtener los beneficios finales a largo plazo.
- El riesgo y la progresión de retinopatía se reduce con el control óptimo de la presión arterial.
- La aspirina y los antiagregantes plaquetarios en general no mejoran el curso ni el pronóstico de la retinopatía diabética, sin embargo, tampoco son causa de hemorragia a ese nivel.

- Los inhibidores de la aldosa reductasa no previenen la progresión de la retinopatía temprana (1,12).

### **Diagnóstico precoz. Detección y tamizaje de pacientes**

Todos los pacientes diabéticos deben ser evaluados en forma rutinaria en búsqueda de retinopatía, aún en ausencia de síntomas visuales.

- La evaluación debe hacerse previa dilatación de la pupila e idealmente por un oftalmólogo u optómetra con experiencia en el área. Para diabéticos tipo 1, idealmente 5 años después del diagnóstico. Para diabéticos tipo 2, la evaluación inicial debe ser lo más cercana posible al momento del diagnóstico.
- El seguimiento para los pacientes luego de la primera evaluación debe ser anual por un oftalmólogo u optómetra con experiencia en el área o más frecuentemente si se detecta progresión de la retinopatía.
- Las mujeres diabéticas que se embarazan o planean un embarazo pueden empeorar su retinopatía durante el embarazo y deben tener un seguimiento estricto y frecuente hasta el primer año postparto. Estas consideraciones no aplican para la mujer con DM gestacional, pues en ellas no aumenta el riesgo de retinopatía.(12)

### ***Tratamiento***

El tratamiento de la retinopatía diabética y el edema macular es más exitoso si se inicia antes de cualquier deterioro por mínimo que sea, en la capacidad visual. El éxito de las medidas terapéuticas se centra básicamente en evitar el deterioro del compromiso visual más que en lograr la recuperación de la visión perdida.

La fotocoagulación con láser, reduce la pérdida de la agudeza visual en pacientes con características de alto riesgo. En este sentido, la conducta más apropiada es remitir lo más pronto posible al oftalmólogo a los pacientes con edema macular, con cualquier grado retinopatía proliferativa o con retinopatía no proliferativa severa.(12)

### **Nefropatía diabética**

Afecta al 20 -40% de todos los pacientes diabéticos y constituye la principal causa aislada de enfermedad renal en estado terminal. La hiperglicemia es el marcador fundamental de daño renal, conduciendo a hipertensión glomerular, depósito de proteínas en el mesangio, esclerosis glomerular y finalmente falla renal. La glicosilación no enzimática así como anomalías en las lipoproteínas también juegan

un papel clave en el desarrollo de la enfermedad, igual consideración se hace respecto al papel que tiene el fibrinógeno en el desarrollo de nefropatía y enfermedad vascular periférica.(14), (15)

La microalbuminuria en el rango de 30 a 299 mg/24 horas es el marcador más precoz de nefropatía en DM tipo 1 y es el predictor fundamental para el desarrollo de nefropatía en DM tipo 2. Los pacientes que progresan a macroalbuminuria son los que comúnmente progresan a falla renal terminal. Existen varios métodos para medir microalbuminuria, sin embargo, el más recomendado es la relación albúmina-creatinina en una muestra aislada de orina. Para confirmar el diagnóstico, deben practicarse por lo menos dos o tres tomas en un intervalo de seis meses(12).

#### **Prevención y recomendaciones generales.**

- El control óptimo de la glicemia reduce el riesgo o retarda la progresión de la nefropatía (DCCT).
- El control óptimo de la hipertensión arterial reduce el riesgo o retarda la progresión de la nefropatía (UKPDS).
- La restricción proteica puede retardar el progreso de la nefropatía en diabéticos en quienes la enfermedad progresa a pesar de un adecuado control glicémico y de la presión arterial.
- Deben evitarse todos los nefrotóxicos.
- Las estrategias experimentales como la aminoguanidina y el ponalrestat aun están en estudio, los análisis preliminares los muestran carentes de efecto benéfico en nefropatía.

#### **Diagnóstico precoz. Detección y tamizaje de pacientes**

La búsqueda de albúmina en orina, debe ser practicada a todo paciente con DM tipo 2 al momento del diagnóstico y a los pacientes con DM tipo 1 con 5 o más años de evolución de su enfermedad. A todos los diabéticos debe hacerseles seguimiento anual en busca de microalbuminuria. El test no debe practicarse después de ejercicio físico o durante complicaciones agudas de la diabetes o en presencia de infección del tracto urinario.

#### **Tratamiento**

- En pacientes con diabetes tipo 1, con o sin hipertensión y en presencia de cualquier grado de microalbuminuria, los inhibidores de la ECA retardan el progreso de la nefropatía.
- En pacientes diabéticos tipo 2 en iguales circunstancias, los inhibidores de la ECA son tan efectivos como los bloqueadores de receptores de angiotensina.

- En pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria e insuficiencia renal con creatinina  $> 1.5$ , los bloqueadores de receptores de angiotensina pueden retardar e incluso revertir la progresión de la nefropatía.
- Iniciar restricción proteica en la dieta a menos de 0.8 g/kg/día en presencia de nefropatía.
- En pacientes diabéticos bajo tratamiento con inhibidores de la ECA o bloqueadores de receptores de angiotensina, deben medirse periódicamente los niveles de potasio en prevención de la hiperkalemia.
- Remitir al nefrólogo o al médico experto en diabetes cuando la depuración de creatinina sea  $< 60$  ml/min, en presencia de hiperkalemia o cuando existan dificultades para el control adecuado de la glicemia y la presión arterial.

#### **Neuropatía diabética**

La neuropatía diabética es una de las complicaciones más comunes de la DM y se presenta con un gran espectro clínico. La neuropatía simétrica distal y la polineuropatía constituyen la forma de presentación más común. El dolor, el estado de postración y el riesgo de amputaciones constituyen sus principales secuelas. Está claramente demostrado que la hiperglicemia crónica por depósito de sorbitol y de productos de glicosilación avanzada, es la principal responsable del daño neurológico y que este aumenta proporcionalmente a la duración de la hiperglicemia, igualmente existe disfunción neurológica en los estados agudos de hiperglicemia (16, 17, 18).

#### **Prevención y recomendaciones generales**

La única medida preventiva eficaz es el óptimo control glicémico. El DCCT, demostró una disminución del 60% en la ocurrencia de neuropatía clínica. Debemos recordar que las amputaciones y las úlceras en el pie son las consecuencias más comunes y devastadoras en nefropatía diabética. Este riesgo aumenta en quienes tienen diabetes de más de 10 años de evolución, pobre control glicémico, sexo masculino y que cursan con otras complicaciones ya sean retinianas, renales o macrovasculares. Igualmente constituyen factor de riesgo las deformidades óseas, las enfermedades ungueales severas, la presencia de zonas de presión y la historia previa de úlceras o amputaciones.

#### **Tratamiento**

Estudios experimentales con Sorbinil y Tolrestat, inhibidores ambos de la aldosa reductasa, muestran patrones de mejoría en la neuroconducción y regeneración axonal, al tiempo que disminuyen el dolor; sin embargo, ninguna de estas drogas está aprobada para el uso clínico.

- En neuropatía periférica sintomática, las drogas de elección en el control del dolor son los antidepresivos tricíclicos y fundamentalmente la Amitriptilina. Anticonvulsivantes como la Carbamazepina, la Fenitoína y el Gabapentín son menos eficaces, especialmente en presencia de disestesias, la Capsaicina tópica reduce notoriamente el dolor local, mientras que no se recomiendan de entrada los analgésicos narcóticos ni los antiinflamatorios no esteroideos básicamente por el potencial efecto de adicción y el poder nefrotóxico en presencia de nefropatía respectivamente.
- En presencia de gastroparesia por disautonomía, pueden ser útiles en su orden la Metoclopramida, la Eritromicina y la Cisaprida.
- Si el paciente hace frecuentes diarreas por enteropatía están indicadas las tetraciclinas y el Difenoxilato.
- Frente a la hipotensión ortostática se recomienda aumentar la ingesta de sal, uso de medias de gradiente y el uso de Fludrocortisona.
- El manejo por un equipo multidisciplinario es imprescindible en el enfoque de pacientes con úlceras o pies a riesgo de sufrirlas.

## COMPLICACIONES MACROVASCULARES

### Consideraciones generales

La etiología de la enfermedad cardiovascular es compleja y multifactorial: anormalidades en la función endotelial y del músculo liso vascular, trastornos en la coagulación y en la fibrinólisis, producción de factores de crecimiento, citoquinas, moléculas de adhesión y radicales libres, juegan un papel preponderante en el desarrollo de este padecimiento. Junto a los denominados factores de riesgo mayores, la diabetes es un agente causal de primera línea en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en general. Obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes o intolerancia a los hidratos de carbono son padecimientos que frecuentemente concurren en una misma persona, determinando el síndrome metabólico o de insulinoresistencia, que incrementa en seis veces el riesgo de mortalidad de origen cardiovascular, respecto a la población sana.

El mecanismo básico por el cual la hiperglicemia produce daño macrovascular, es similar al descrito previamente en complicaciones microvasculares. El aumento en la producción de radicales libres como producto de la hiperglicemia, puede llevar a aterosclerosis por los siguientes mecanismos:

- Peroxidación de las lipoproteínas de baja densidad, moléculas altamente aterogénicas.
- Oxidación del fibrinógeno con el consecuente efecto procoagulante.
- Incremento en la activación de las plaquetas y en la producción de matriz de colágeno.
- Disminución en la producción de óxido nítrico (19,20,21).

### Estrategias de intervención

- El estudio UKPDS, que efectuó seguimiento a cerca de 5000 pacientes a lo largo de 10 años, demostró que el tratamiento intensivo de la DM logra reducir la incidencia de infarto de miocardio en un 16%, comparado con el grupo que es sometido a tratamiento convencional.
- El estudio DIGAMI evaluó el tratamiento intensivo con insulina en infusión continua a pacientes diabéticos con infarto de miocardio. Este estudio incluyó 620 pacientes y un promedio de seguimiento de 3.4 años, demostrando finalmente una reducción de la mortalidad de origen cardiovascular en un 28%.
- Numerosos estudios epidemiológicos sustentan el papel de la hiperglicemia posprandial y en ayunas como variable independiente y continua en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, aún en niveles de intolerancia a la glucosa, siendo la hiperglicemia posprandial especialmente importante en sujetos no diabéticos. Dado que la hiperglicemia posprandial aparece en forma más precoz que la alteración en ayunas, muchos autores recomiendan hoy la búsqueda y tratamiento precoz de esta alteración(19).

### Detección y seguimiento de factores de riesgo cardiovascular

Todos los estudios demuestran la importancia de controlar los factores de riesgo para prevenir o detener la progresión de la enfermedad cardiovascular. La diabetes es un factor de riesgo independiente para este padecimiento que a su vez es la mayor causa de mortalidad en pacientes diabéticos; dado que frecuentemente coexiste con otros de los llamados factores de riesgo mayores, es importante resaltar los puntos específicos de control respecto a cada uno de ellos.

### Hipertensión arterial

- Los pacientes diabéticos deben ser tratados para mantener una PAS > 130 y una PAD < 80.
- La terapia no farmacológica debe ser parte fundamental en el manejo de los pacientes.

- La terapia farmacológica debe realizarse idealmente con inhibidores de la ECA, beta-bloqueadores y diuréticos.
- Los bloqueadores de receptores de angiotensina son una alternativa frente a intolerancia a inhibidores de la ECA.
- De acuerdo a la clínica del paciente otro tipo de medicamentos antihipertensivos pueden ser una alternativa.
- En presencia de falla renal y microalbuminuria se deben seguir las recomendaciones ya descritas en nefropatía.
- Deben iniciarse inhibidores de la ECA si no están contraindicados en pacientes mayores de 55 años de edad con o sin hipertensión y que tengan otros factores de riesgo cardiovascular asociados.
- Pacientes que han sufrido IAM la adición de betabloqueadores reduce notoriamente la mortalidad.
- Pacientes con hipertensión y nefropatía que no toleren inhibidores de la ECA o bloqueadores de los Receptores de Angiotensina se benefician de calcioantagonistas no dihidropiridínicos o betabloqueadores.

#### **Dislipidemia.**

- Debe propenderse por mantener el colesterol LDL <100mg/dl, Triglicéridos <150 mg/dl y HDL >40 mg/dl.
- A pacientes diabéticos adultos debe medírseles el perfil lipídico anualmente, incluso cada 2 años si se mantienen en las metas de bajo riesgo, o más frecuentemente si se necesita ajustar a las metas propuestas.
- En niños mayores de dos años de edad, el control debe hacerse después del diagnóstico y cuando la diabetes esté controlada. Si los valores son de bajo riesgo, no hay otros factores de riesgo ni historia familiar de dislipidemia, el control puede hacerse cada 5 años.
- La terapia médica destinada a aumentar la actividad física, disminuir el peso, la ingesta de colesterol y grasas en general debe ser parte integral y permanente en todo el proceso del tratamiento.
- La terapia farmacológica se inicia en pacientes que no alcanzan las metas con la terapia médica.
- Las estatinas constituyen la primera línea para disminuir las LDL.
- Los fibratos pueden disminuir la progresión de enfermedad cardiovascular en pacientes con HDL bajo.
- Es plausible la combinación de estatinas con fibratos o niacina, siempre y cuando se esté atento a la aparición y control de efectos indeseables.

#### **Antiagregantes plaquetarios**

- Debe usarse aspirina en todo adulto diabético con enfermedad macrovascular, la dosis varía de 75 a 325 mg/día.

- Debe considerarse su uso como prevención primaria en todo adulto diabético mayor de 40 años y con uno o más factores de riesgo cardiovascular.
- No usar ASA en menores de 21 años por el riesgo de desarrollar síndrome de Reye.

#### **Tabaquismo**

Debe estimularse a los pacientes diabéticos para la cesación total del consumo de tabaco.

#### **Enfermedad coronaria**

Comparados con sujetos no diabéticos, los diabéticos tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria y de re-estenosis después de angioplastia más stent. Al menos anualmente, se deben seguir los factores de riesgo para enfermedad coronaria en el paciente diabético. Estos incluyen: hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, historia familiar positiva para enfermedad coronaria y presencia de micro o macroalbuminuria. En enfermedad coronaria se recomienda:

- Practicar prueba de esfuerzo, eco estrés o prueba de perfusión por imágenes a todo paciente diabético con síntomas típicos o atípicos de enfermedad coronaria, con EKG anormal en reposo, con historia de enfermedad oclusiva carotídea o arterial periférica, pacientes mayores de 35 años con vida sedentaria y que planean iniciar un plan vigoroso de ejercicio y finalmente en quienes tienen más de dos factores de riesgo adicionales a la diabetes.
- Remitir tan pronto como sea posible al cardiólogo a los pacientes con síntomas y signos sugestivos de enfermedad coronaria o a quienes tienen un test no invasivo positivo.
- Recordar que la Metformina está contraindicada en pacientes con falla cardíaca congestiva y que las tiazolidindionas pueden empeorar el curso de la misma por el potencial poder que tienen para retener líquidos.
- La tiazolidindionas muestran a nivel experimental un efecto antiaterogénico al activar la expresión de receptores PPAR-gamma(21).

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Prevention and Treatment of the complications of diabetes mellitus. *New England Journal Of Medicine*. Mayo 4, 1995.
2. **Friedman E.A.** Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic

- complications. *Diabetes Care* [Medline]. 1999. Vol. 22 (Supl2): B65-71.
3. **Squadrito G, Cucinotta D.** The late complications of diabetes mellitus. *Ann Ital Med Int.* 1991 Vol. (1Pt2):126-36 [PubMed].
  4. **Crook M.A.** Relationship between plasma sialic acid concentration and microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes: the EURODIAB complications study. *Diabetes Care* [nlm- Medline] 2001. Vol. 24 (2): 316-322.
  5. Modern understanding of the pathogenesis of preproliferative diabetic retinopathy. Abstract [PubMed] 2003.
  6. Diabetes Mellitus; Microvascular basement membrane alterations are a hallmark of diabetic disease. *Health and Medicine Week.* Atlanta: Aug 25, 2003: 183 [Proquest general reference].
  7. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care: ADA: Clinical Practice.* Alexandria: 2002. Vol. 25: s25-s27.
  8. The glucose control and diabetes complications. *The Lancet*, Jul 93;: 342, Health Module pg. 129.
  9. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care: ADA: Clinical Practice.* Alexandria: 2002. Vol. 25: s28-s32.
  10. **Jakob R.** Optimal blood glucose control during 18 years pre-serves peripheral nerve function in patients with 30 years duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care* Alexandria: 2003. Vol. 26 (8): 2400.
  11. **Taylor K, David M.** Diabetes control and complications: A coming for AGE. *The Lancet*. London: Feb 24, 1996. Vol. 347 (9000), (1pp).
  12. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care: ADA: Clinical Practice* Alexandria. Jan 2002. Vol. 25: s33-s49 (17pp)
  13. **Ceriello A.** New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to causal antioxidant therapy. *Diabetes Care.* Alexandria: 2003. Vol. 26 (5): 1589-1596.
  14. **Hideki U.** Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* Alexandria: 2003. Vol. 26 (5): 1530-1534.
  15. DCCT/EDIC cohort. Fibrinogen is a marker for nephropathy and peripheral vascular disease in type 1 diabetes: Studies of plasma fibrinogen and fibrinogen gene polymorphism in the DCCT/EDIC cohort. *Diabetes Care.* Alexandria. 2003. Vol. 26 (5), 1439-1448.
  16. **Poncelet A.N.** Diabetic polyneuropathy: Risk factors, patterns of presentation, diagnosis and treatment. *Geriatrics:* 2003. Vol. 58: (6), 16-18; 24-25; 30.
  17. **Vinik A.I.** Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care.* Alexandria: 2003. Vol 26 (5): 1553-1579.
  18. Diabetic Neuropathy; Diabetic polyneuropathy presentation and treatment reviewed. *Diabetes Week.* Atlanta: Aug 11, 2003:14.
  19. **Gerich J.E.** Clinical significance, pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia. *Archives of Internal Medicine.* Chicago: 2003. Vol. 163 (11): 1306.
  20. IGF-1 and macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care.* May 2003. Vol. 26 (5): 2pp
  21. **Hsueh W.A.** Control of vascular cell proliferation and migration for PPAR-gamma: a new approach to the macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care.* [nlm-Medline] 2001. Vol. 24 (2): 392-397

Correspondencia

joseluv@col2,telecom.com.co