

## COMPLICACIONES CRÓNICAS EN DIABÉTICOS Y SU ASOCIACIÓN CON NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA, TIEMPO DE EVOLUCIÓN E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

### CHRONIC COMPLICATIONS IN DIABETICS AND ITS ASSOCIATION WITH GLYCOSYLATED HAEMOGLOBIN LEVELS, TIME OF EVOLUTION AND ARTERIAL HYPERTENSION

EVELIN FLORES<sup>1</sup>, MARÍA GUTIÉRREZ<sup>1</sup>, ANIBAL LOBO<sup>1</sup>, ALEJANDRO VELÁSQUEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Dpto. de Bioanálisis, Lab. Histología

<sup>2</sup>Lab. Clínico del Hospital Dr. Agustín Hernández, Juangriego, Nueva Esparta.

#### RESUMEN

La diabetes mellitus conlleva al desarrollo de complicaciones, representando las causas más importantes de morbilidad y mortalidad asociadas a esta enfermedad. La presente investigación tuvo como objetivo determinar la frecuencia de complicaciones y su asociación con niveles de hemoglobina glicosilada, tiempo de evolución de la diabetes mellitus e hipertensión arterial en pacientes diabéticos que asistieron al hospital "Dr. Agustín Hernández" de la ciudad de Juangriego, estado Nueva Esparta. Se incluyó un total de 60 pacientes diabéticos, encontrándose que el 31,67% de los pacientes estudiados padecían de complicaciones crónicas, siendo las más frecuentes la neuropatía y la retinopatía, cada una con 6 casos (26,09%). La mayoría de los pacientes con complicaciones (22/23) estuvieron acompañados de niveles de HbA1 por encima del 8%. El tiempo de diagnóstico de la diabetes y la presencia de complicaciones crónicas presentaron una correlación estadística muy significativa ( $p=0,0002$ ), observándose una mayor frecuencia de complicaciones en pacientes con un tiempo de diagnóstico superior a 10 años. No se halló correlación estadística significativa entre la hipertensión arterial y la presencia de complicaciones. Se concluye que la población diabética de Juangriego presenta un porcentaje significativo de pacientes con complicaciones, siendo las formas crónicas las únicas observadas, lo que indica que estos pacientes requieren de un mejor control e inclusión de la prueba de HbA1.

**PALABRAS CLAVES:** Hemoglobina glicosilada, complicaciones crónicas, tiempo de evolución de la diabetes, hipertensión arterial.

#### ABSTRACT

The diabetes mellitus it carries to the development of complications, representing the most important causes of morbidity and mortality associated this disease. The purpose of the present investigation was to determine the frequency of complications and its association with levels of glycosylated haemoglobin, time of evolution of the diabetes mellitus and arterial hypertension in diabetic patients attending hospital "Dr Agustín Hernandez" of the Juangriego city, New Esparta state. A total of 60 diabetic patients was included, where the 31,67% of the studied patients suffered chronic complications, neuropathy and the retinopathy were the most frequent, each one with 6 cases (26,09%). Most of the patients with complications (22/23) were accompanied of levels of HbA1 over 8%. The time of diagnosis of the diabetes and the presence of chronic complications presented very significant a statistical correlation ( $p=0,0002$ ), being more frequency of complications in patients with a time of diagnosis greater to 10 years. Arterial hypertension had not significant statistical correlation with the presence of complications. We conclude that the diabetic population of Juangriego present a significant percentage of patients with chronic complications, which indicates that these patients require of a better control and inclusion of the test of HbA1.

**KEY WORDS:** Glycosylated haemoglobin, chronic complications, time of evolution of the diabetes, arterial hypertension.

La diabetes mellitus es un importante problema de salud pública responsable a largo plazo de complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía, nefropatía y

neuropatía) y macrovasculares (enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad cerebrovascular y pie diabético) que representan las principales causas de morbilidad y

mortalidad. El desarrollo y progresión de complicaciones diabéticas está estrechamente asociada al grado de control glicérico (Ozmen y Boyvada 2003; Khuwaja *et al.* 2004). Se sabe que la determinación de hemoglobina glicosilada es una valiosa ayuda para proyectar la glicemia y predecir el riesgo de desarrollo de complicaciones crónicas en la diabetes (Klein *et al.* 1994; Shera *et al.* 2004).

Con base en estudios a largo plazo se sabe que la génesis de dichas complicaciones depende directamente de los niveles de glucosa en sangre, mantenidos por el paciente a lo largo del tiempo. En la misma intervienen dos procesos metabólicos como son la hiperglicemia celular y la glicosilación no enzimática de la hemoglobina. Esta última se ha podido cuantificar por medio de ensayos para determinar los niveles de hemoglobina glicosilada (Cotran *et al.* 2000).

Diversos estudios han tratado de demostrar la importancia de incorporar la evaluación de la hemoglobina glicosilada como prueba de rutina en el control de los pacientes diabéticos, para así disminuir la incidencia de complicaciones en éstos; sin embargo, su uso ha sido limitado hasta ahora, dado a ello, el siguiente trabajo pretende dar un aporte más en el tratamiento y cuidado del paciente diabético, valorando como ha sido el control en ellos en base a la evaluación de la hemoglobina glicosilada y presencia de complicaciones, de modo que la presente investigación tuvo como objetivo determinar las complicaciones presentadas por pacientes diabéticos de la ciudad de Juangriego y asociarlas con niveles de hemoglobina glicosilada, tiempo de evolución de la diabetes mellitus e hipertensión arterial.

La muestra "El grupo experimental" estuvo constituido por un total de 60 pacientes, 36 mujeres y 24 hombres con edades comprendidas entre 25 y 83 años diagnosticados como diabéticos, los cuales asistieron a la consulta de medicina interna del hospital tipo I "Dr. Agustín Hernández" de la ciudad de Juangriego, estado Nueva Esparta, durante el período comprendido entre marzo y octubre del año 2003. Igualmente, se incluyeron 30 individuos (control) aparentemente sanos (no diabéticos), 20 mujeres y 10 hombres con edades comprendidas entre 20 y 71 años tomados de la población de la ciudad de Juangriego.

Los pacientes fueron sometidos a un protocolo para conocer datos personales y clínicos, previa autorización, exponiéndose en ésta la naturaleza de la investigación, el tipo de muestras a estudiar, los análisis a realizar, dando a conocer al paciente que el estudio se llevaría

a cabo bajo los principios de la declaración de Helsinki (De Abajo 2001).

Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1) se determinaron por cromatografía de intercambio catiónico, usando el KIT de la casa comercial TECO DIAGNOSTICS, S.A. EE.UU (Teco Diagnostics, 2003). Para ello a cada paciente y control se le extrajo en condiciones de ayunas un volumen de 5 ml de sangre venosa por punción con jeringas estériles descartables, con el fin de obtener el suero. Posteriormente, luego de 3 meses, se le tomó una segunda muestra sanguínea, para determinar la posible existencia de alguna variación (Kaplan y Pesce, 1991).

El análisis estadístico incluyó la construcción de tablas para expresar la distribución porcentual. Para determinar la variabilidad de los valores de HbA1 en la primera y segunda toma de los pacientes diabéticos y población control, se aplicó el análisis de diferencias de medias para datos pareados, lo cual permitió evaluar la técnica y establecer los valores de referencias para la población en estudio. La asociación de las complicaciones crónicas con niveles de hemoglobina glicosilada, tiempo de evolución e hipertensión se evaluó a través de un análisis de correlación de múltiples variables. El programa estadístico aplicado fue STATGRAPHICS PLUS 5.0.

En la población diabética estudiada el 98,33% presentó diabetes tipo 2. En la tabla 1 se dan los resultados de las determinaciones de hemoglobina glicosilada (HbA1) comparando el grupo experimental con el grupo control para la primera y segunda toma de muestras. La población control arrojó intervalos de un 95% de confianza de  $7,14 \pm 0,157$  (6,98-7,29) para la primera toma y  $7,25 \pm 0,158$  (7,092-7,408) para la segunda toma, ajustándose los mismos a los valores de referencia del Kit de HbA1 usado (6,5-8,0%). Con el análisis de diferencias de medias para datos pareados se verificó que no existía diferencias estadísticas significativas ( $p=0,292$ ;  $p>0,05$ ) entre las medias de los valores de HbA1 de la primera y segunda toma de muestras en los pacientes control. Mientras que en la población experimental se observó intervalos de un 95% de confianza de  $9,27 \pm 0,318$  (8,95- 9,59) para la primera toma y  $8,80 \pm 0,227$  (8,57- 9,03) para la segunda toma, revelando que se encontraban fuera de los valores de referencia de la prueba. El análisis de diferencias de medias para datos pareados del grupo experimental reflejó una diferencia estadística altamente significativa ( $p=0,0002$ ;  $p<0,001$ ).

Tabla 1. Resumen estadístico del análisis de diferencias de medias para datos pareados, para los niveles de HbA1 (%) de la primera y segunda toma en pacientes control y diabéticos del Hospital tipo I “Dr. Agustín Hernández”. Juangriego, estado Nueva Esparta. Marzo- octubre 2003

Parámetro	Grupo	n	Vmin	Vmax	X	S	t	p
HbA1 1	C	30	6,5	7,8	7,14	0,41	-	-
HbA1 1	E	60	6,7	12,8	9,27	1,23	-	-
HbA1 2	C	30	6,4	8,0	7,25	0,42	-	-
HbA1 2	E	60	7,1	12,3	8,80	0,87	-	-
HbA11- HbA1 2	C	30	1,1	1,3	-0,11	0,56	-1,07	0,292 ns
HbA11- HbA1 2	E	60	1,3	3,0	0,47	0,92	3,94	0,0002***

n: número de individuos; Vmin: valor mínimo; Vmax: valor máximo; X: media; S: desviación estándar; t: t estadístico de prueba; ns: p>0,05 (no significativo); \*\*\* p<0,01 (muy significativo); C: grupo control; E: grupo experimental; HbA1 1: Valores de HbA1 en la primera toma; HbA1 2: Valores de HbA1 en la segunda toma; HbA1 1- HbA1 2: diferencia de medias para datos pareados entre niveles de HbA1 primera y segunda toma.

De los 60 pacientes diabéticos, un total de 19 (31,67%) manifestaron complicaciones crónicas, de los cuales 15 tuvieron un sólo tipo de complicación y 4 pacientes dos tipos de complicaciones simultáneas, para un total de 23 complicaciones presentadas en el grupo de pacientes estudiados. La neuropatía y retinopatía fueron las más frecuentes, con 6 casos (26,09%) cada una, seguida por el pie diabético con 4 casos (17,40%) (Figura1). La mayoría de los pacientes con complicaciones (22/23) estuvieron acompañados de niveles de HbA1 por encima del 8,0% (Figura 2).

El tiempo de evolución de la diabetes y la presencia de complicaciones presentó una correlación estadística muy significativa (p<0,01), destacándose que a mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus mayor es la frecuencia de aparición de complicaciones (Tabla 2). El pie diabético apareció en individuos con un tiempo de evolución menor a 5 años. Las complicaciones microvasculares, como neuropatía, retinopatía y neuropatía, se manifestaron en pacientes con tiempo de evolución de 5 a 10 años y se incrementan sus frecuencias en pacientes con tiempo de diagnóstico mayor a 10 años (Figura 3).

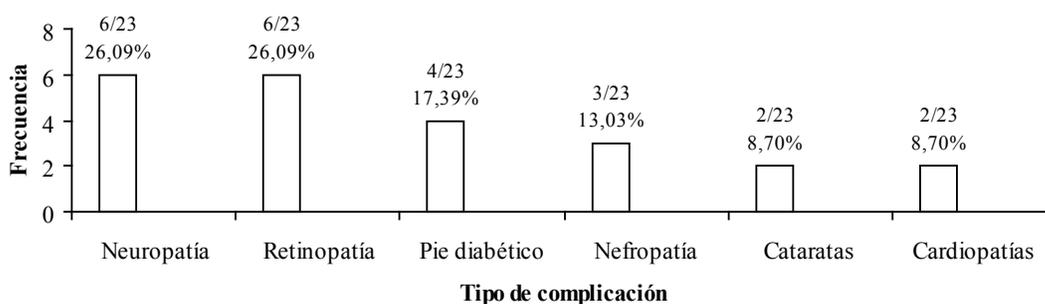


Figura 1. Gráfica de frecuencia de complicaciones crónicas presentadas en pacientes diabéticos del Hospital tipo I “Dr. Agustín Hernández”, Juangriego, estado Nueva Esparta. Marzo- octubre 2003

Tabla 2. Distribución de frecuencias entre pacientes diabéticos sin complicaciones y con complicaciones según tiempo de evolución de diagnóstico de la diabetes, en pacientes del Hospital tipo I “Dr Agustín Hernández”. Juangriego, estado Nueva Esparta. Marzo-octubre 2003.

Años	Sin complicaciones		Con complicaciones		Total	
	n	%	n	%	n	%
< 5	19	31,67	1	1,67	20	33,32
5-10	14	23,33	7	11,66	21	35,00
> 10	8	13,33	11	18,34	19	31,67
Total	41	68,33	19	31,67	60	100,00

p=0,0002\*\*\*

\*\*\*: p< 0,01 (muy significativo)

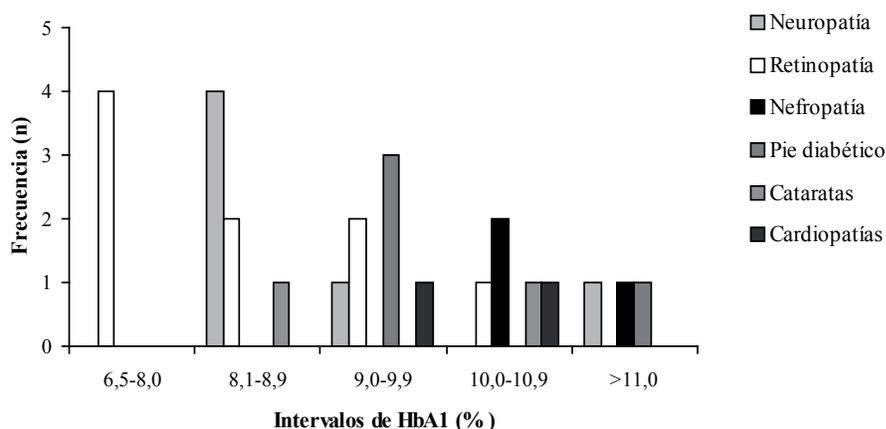


Figura 2. Gráfica de frecuencia por intervalos de HbA1 y tipo de complicación en pacientes diabéticos del Hospital tipo I “Dr. Agustín Hernández”. Juangriego, estado Nueva Esparta. Marzo- octubre 2003

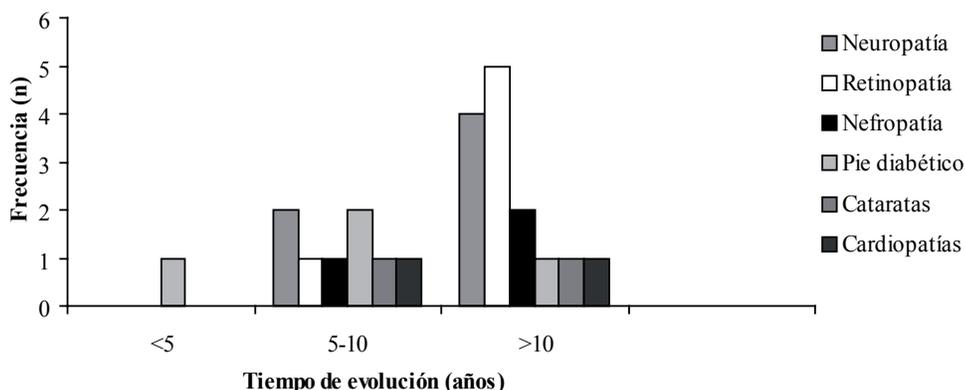


Figura 3. Gráfica de frecuencia por tiempo de evolución y tipo de complicación en pacientes diabéticos del Hospital tipo I “Dr. Agustín Hernández”. Juangriego, estado Nueva Esparta. Marzo- octubre 2003

La presencia de complicaciones en pacientes diabéticos no mostró correlación con la hipertensión arterial ( $p=0,2489$ ) (tabla 3). No obstante, la hipertensión fue más frecuente en pacientes con cardiopatías, 2/2 (100,00%) y complicaciones

microvasculares como neuropatía, 4/6 (66,67%), y retinopatía, 3/6 (50,00%), mientras que en los pacientes con nefropatía y pie diabético fue menos frecuente con 1/3 (33,33%) y 1/4 (25,00%), respectivamente (figura 4).

Tabla 3. Distribución de frecuencias por presencia de complicaciones crónicas e hipertensión arterial, en pacientes diabéticos del Hospital tipo I “Dr. Agustín Hernández”. Juangriego, estado Nueva Esparta. Marzo- octubre 2003

Presencia de complicaciones crónicas	Hipertensión arterial				Total	
	Sí		No		n	%
	n	%	n	%		
Sí	9	15,00	10	16,67	19	31,67
No	13	21,67	28	46,67	41	68,33
Total	22	36,67	38	63,33	60	100,00

$p=0,2489$ ns

ns: no significativo ( $p > 0,05$ )

Complicaciones crónicas en diabéticos y su asociación con ...

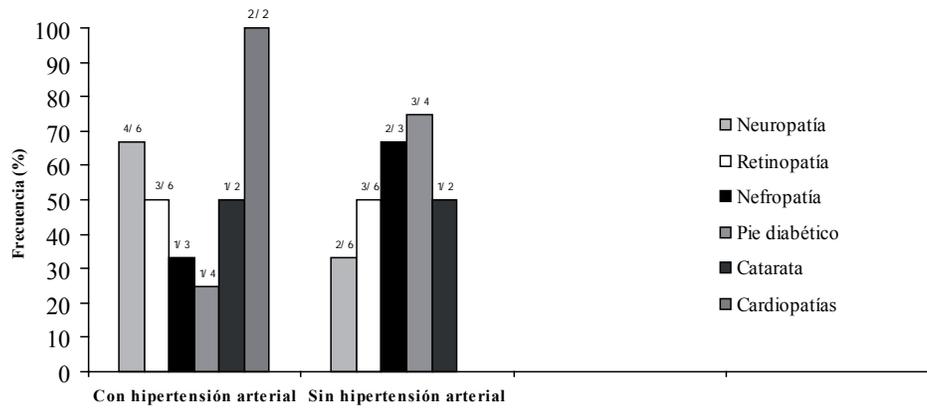


Figura 4. Gráfica de frecuencia por hipertensión arterial y tipo de complicación en pacientes diabéticos del Hospital tipo I "Dr. Agustín Hernández". Juangriego, estado Nueva Esparta. Marzo- octubre 2003

Se halló asociación estadística muy significativa entre la hipertensión arterial con el tiempo de evolución de la diabetes ( $p=0,0015$ ), siendo más frecuente en pacientes con niveles de HbA1 iguales o mayores a 9,0% (Tabla 4 y Figura 5).

Tabla 4. Distribución de frecuencias por tiempo de evolución e hipertensión arterial, en pacientes diabéticos del Hospital tipo I "Dr. Agustín Hernández". Juangriego, estado Nueva Esparta. Marzo- octubre 2003

Años	Presencia de hipertensión				Total	
	Sí		No		n	%
	n	%	n	%		
< 5	1	1,67	19	31,67	20	33,33
5-10	11	18,33	10	16,67	21	35,00
>10	10	16,67	9	15,00	19	31,67
Total	22	36,67	38	63,33	60	100,00

$p=0,0015^{***}$

\*\*\*:  $p < 0,01$  (muy significativo)

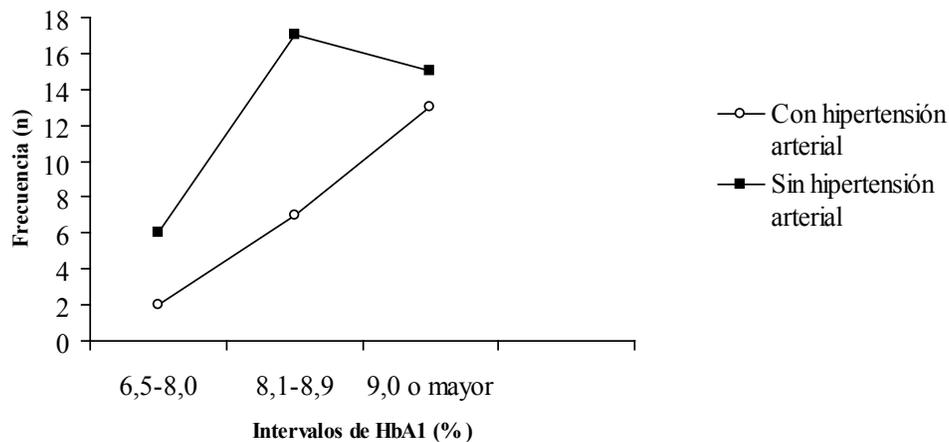


Figura 5. Gráfica de frecuencia por intervalos de HbA1 e hipertensión arterial en pacientes diabéticos del Hospital tipo I "Dr. Agustín Hernández". Juangriego, estado Nueva Esparta. Marzo- octubre 2003

Recientes investigaciones han demostrado una mayor frecuencia de complicaciones microvasculares tanto en diabéticos tipo I como en tipo II, observándose asociación muy significativa con niveles elevados de hemoglobina glicosilada (mayor al 8,0%) y tiempo de evolución de la diabetes mellitus. Es difícil establecer una causalidad ya que son muchas y diferentes las circunstancias asociadas con la aparición de complicaciones crónicas; sin embargo, también se ha relacionado con hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, niveles séricos de triglicéridos y obesidad (Ebeling y Koivisto 1997; Shera *et al.* 2004). En el presente estudio las complicaciones microvasculares (neuropatía, retinopatía y nefropatía) fueron las más frecuentes, 15/23, apareciendo las mismas en individuos con valores de hemoglobina glicosilada > 8,0% y siendo más frecuentes en pacientes con más de 10 años de evolución.

La retinopatía diabética es la más frecuente y precoz de las complicaciones crónicas. Su frecuencia guarda relación directa con la antigüedad de la diabetes y al pobre control diabético (Saum *et al.* 2002). La neuropatía diabética es la más polimorfa, heterogénea y menos sistematizada de las complicaciones crónicas de la diabetes, características que hacen difícil conocer su prevalencia con exactitud. Estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de la neuropatía es inicialmente baja y aumenta en un 40% a los 20 años. Se ha evidenciado que pacientes con un año de evolución con diabetes mellitus muestran afección desmielinizante, con predominio en extremidades inferiores, mientras que el daño axonal es más evidente en los pacientes con más de 10 años de evolución, y muestran predominancia en las extremidades inferiores (Segovia *et al.* 2003). Se estima que aproximadamente el 10% de los pacientes diabéticos desarrollan úlceras de los pies en cualquier momento de su vida y que entre 20 y 25% de los ingresos hospitalarios de los diabéticos obedecen a complicaciones del pie. En el presente estudio la frecuencia de pie diabético fue baja apareciendo en pacientes con valores de hemoglobina glicosilada > 9,0% y manifestándose en diabéticos con un tiempo de evolución menor a 5 años.

Kosek *et al.* (2003) en un estudio sobre complicaciones crónicas y factores de riesgos en diabéticos tipo 1 determinaron que los factores de riesgos que se correlacionaron con la aparición de la enfermedad fue el tiempo de evolución y la hipertensión arterial, asimismo observaron que en los pacientes con microangiopatía, neuropatía y enfermedad de las arterias coronarias los

componentes del síndrome metabólico como obesidad, hipertensión y dislipidemia estaban presentes, los cuales contribuyen con la resistencia a la insulina y en la patogénesis de estas complicaciones.

Shera *et al.* (2004) manifiestan que la cardiopatía y las complicaciones microvasculares presentaron una asociación estadística significativa con la hipertensión arterial. Del mismo modo, Canton *et al.* (2004), hallaron asociación estadística significativa entre la retinopatía y la neuropatía con presión arterial alta. En el presente estudio la presencia de complicaciones no se correlacionó con la hipertensión arterial; sin embargo, se encontró que en los pacientes con cardiopatía, neuropatía y retinopatía la frecuencia de hipertensión fue mayor, mientras que en los pacientes con nefropatía y pie diabético la hipertensión fue menos frecuente.

Se concluye que la población diabética de Juangriego presenta un porcentaje significativo de pacientes con complicaciones, siendo las formas crónicas las únicas observadas y el tiempo de evolución de la enfermedad un factor predisponente. La hipertensión arterial no fue un factor de riesgo en la aparición de complicaciones crónicas, mientras que la hipertensión puede ser una consecuencia de la diabetes por un mal control glicémico, lo que indica que estos pacientes requieren de un mejor control e inclusión de la prueba de HbA1 que permitirá ajustar su tratamiento y disminuir las complicaciones crónicas y aparición de la hipertensión arterial a largo plazo.

## AGRADECIMIENTO

Se agradece al personal médico y de laboratorio del Hospital tipo I "Dr. Agustín Hernández" que contribuyó con la realización del presente trabajo, especialmente a los licenciados Diocelina González, Nildre Suárez, Ana Celina Marcano y Humberto Mora.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CANTON A.; FERNANDEZ M.; CONGET I.; CARRERAS G.; CASTELL C.; TRESSERRAS R. 2004. Type 1 diabetes mellitus in Catalonia: chronic complications and metabolic control ten years after onset. *Med Sci Monit.* 10(5):CR185-90.
- COTRAN R.; KUMAR V.; COLLINS T. 2000. *Patología Funcional y Estructural.* Ed. Mc Graw-Hill-Interamericana Editores. Madrid, España. pp. 346.

- DE ABAJO F. 2001. La Declaración de Helsinki VI. Rev. Esp. Salud Pública. 75:407-420.
- EBELING P.; KOIVISTO V. 1997. Occurrence and interrelationships of complications in insulin-dependent diabetes in Finland. Acta Diabetol. 34(1):33-38.
- KAPLAN L.; PESCE A. 1991. Química clínica. Editorial Médica Panamericana. Argentina, Buenos Aires. pp. 1739
- KHUWAJA A.; RAFIQUE G.; WHITE F.; AZAM S. 2004. Macrovascular complications and their associated factors among persons with type 2 diabetes in Karachi, Pakistan--a multi-center study. J. Pak. Med. Assoc. 54(2):60-66.
- KLEIN R.; KLEIN B.; MOSS S.; CRUICKSHANKS K. 1994. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch. Intern. Med. 154(19):2169-2178.
- KOZEK E.; GORSKA A.; FROSS K.; MARCINOWSKA A.; CITKOWSKA A.; SIERADZKI J. 2003. Chronic complications and risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus--retrospective analysis. Przegl. Lek. 60(12):773-777.
- OZMEN, B.; BOYVADA, S. 2003. The relationship between self-monitoring of blood glucose control and glycosylated haemoglobin in patients with type 2 diabetes with and without diabetic retinopathy. J Diabet. Complicat. 17(3):128-134.
- SAUM S.; THOMAS E., LEWIS A.; CROFT P. 2002. The effect of diabetic control on the incidence of, and changes in, retinopathy in type 2 non-insulin dependent diabetic patients. Br. J. Gen. Pract. 52(476):214-216.
- SEGOVIA S.; GALVÁN J.; BARRÓN E.; RINZA M. 2003. Evolución y cambios electrofisiológicos en pacientes diabéticos. R.E.S.P.Y.N. Edición Especial No.2.
- SHERA A.; JAWAD F.; MAQSOOD A.; JAMAL S.; AZFAR M.; AHMED, U. 2004. Prevalence of chronic complications and associated factors in type 2