
LA DIABETES MELLITUS EN EL ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Dra. Vilma Alicia Boichuk, Dr. Jorge Oscar Kriskovich Jure, Dra. Gimena Vanina Rojas, Maria Lujan Valle

Resumen

La Diabetes Mellitus es un síndrome de repercusión multisistémica en donde se observa afectación tanto de la microcirculación como de la macrocirculación. Esta enfermedad se considera no sólo como un factor de riesgo coronario, sino que también como un antecedente de enfermedad cardiovascular, ya que los pacientes que padecen Diabetes Mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar infarto agudo de miocardio con menor supervivencia tanto a corto como a largo plazo, así como también se observó que presentan dislipidemia por disminución de las HDL y aumento de las LDL favoreciendo así la aterosclerosis y un estado procoagulante.

La Insuficiencia Cardíaca que presenta el paciente diabético es causada por la cardiopatía isquémica principalmente, pero también por la Miocardiopatía llegando en estadios avanzados a la disfunción diastólica y sistólica.

Si el paciente además presenta otras comorbilidades, éstas no se suman sino que se potencian, por lo que un buen control clínico y glucémico disminuirían el riesgo de hipertensión y de la dislipidemia, así como los procesos de esclerosis de las arterias, siendo de esta manera, controladas como advertidas, las complicaciones de esta enfermedad; porque los estudios complementarios presentan tanto a nivel social como económico un costo elevado, con disminución de la calidad de vida para el paciente.

Summary

The Mellitus Diabetes is a syndrome of multisystemic repercussion where microcirculation, as well as macrocirculation are affected. It is considered not only a factor of coronary risk, but also an antecedent of cardiovascular disease since the patients who suffer from Diabetes Mellitus have greater risks of developing acute infarct of myocardium with fewer chances of survival either in short or long term. It was also observed that they present dislipidemia by diminution of the HDL and increase of the LDL favouring in this way the atherosclerosis and procoagulating state.

The Cardiac Insufficiency that the diabetic patient presents is caused mainly by the ischemic cardiopathy and also by the miocardiopathy arriving in advanced periods to the diastolic and systolic malfunction.

Other comorbidities that the patients may present would not add altogether; instead they will strengthen each others. That's why a good clinical and glucemic control would diminish the risk of the hypertension and dislipidemia as well as of the processes of sclerosis in the arteries, being this control and awareness of the complications of this disease. The complementary studies presents both at social and economic level a high cost with decreasing quality of patients' life.

INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus es una enfermedad con elevada prevalencia, que se encuentra asociada a un aumento de la morbilidad.¹

Las complicaciones cardiovasculares de la Diabetes Mellitus han pasado a constituir la primera causa de muerte en esos pacientes.

Se han señalado formas específicas de enfermedades microvasculares en relación con la duración de la Diabetes Mellitus.

En los últimos años la Diabetes Mellitus ha comenzado a considerarse como un equivalente de enfermedad cardiovascular, es decir, se asume que el paciente con Diabetes Mellitus sin historia conocida de enfermedad cardiovascular tiene un riesgo equivalente al del paciente con estos antecedentes.²

El Infarto Agudo de Miocardio constituye la primera causa de deceso en diabéticos adultos, manifestándose de forma atípica en muchos casos. Por ejemplo, el dolor puede estar ausente

debido a la lesión de los nervios autónomos viscerales del Sistema Nervioso vegetativo.

Las manifestaciones macrovasculares de la Diabetes Mellitus son variadas e incluyen alteraciones de los lechos vasculares, en especial, cerebral, coronario, renal y periférico. Estas entidades conllevan un costo social y económico elevado que se traduce en disminución de la calidad de vida, un aumento de la morbilidad en una población económicamente activa, ausentismo laboral e incremento de los gastos en salud pública por la necesidad de estudios complementarios y procedimientos terapéuticos complejos.

En tanto que las complicaciones microangiopáticas comprenden la retinopatía diabética, cataratas, glaucoma, nefropatía y neuropatía diabética.³

El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos acerca de los efectos cardiovasculares de esta patología.

Se hizo una revisión de la literatura sobre la Diabetes Mellitus síndrome de repercusión multisistémica cuya acción sobre el corazón puede llevar a alteraciones de la función desencadenando fallo cardíaco congestivo.

EPIDEMIOLOGIA

El estudio de la epidemiología de la enfermedad cardiovascular comenzó con el estudio de Framingham iniciado en 1949, donde se evidenció que los diabéticos tuvieron una morbilidad y una mortalidad aumentada para todas las causas cardiovasculares. El riesgo relativo para desarrollar fallo cardíaco fue de 2,4 veces mayor en el hombre diabético y 5,1 veces mayor en la mujer diabética al compararlos con los sujetos no diabéticos. En particular, se observó un riesgo aumentado de desarrollo de fallo cardíaco en pacientes tratados con insulina. Se observó también que la enfermedad arterial coronaria silente es de 2 a 3 veces más frecuente entre los pacientes diabéticos. Se ha demostrado la existencia de cambios histológicos en el corazón de pacientes diabéticos jóvenes asintomáticos que tiene anomalías funcionales cardíacas sin enfermedad coronaria ni hipertensión arterial.^{4,5,6}

El riesgo relativo de desarrollar un Infarto Agudo de Miocardio es de 0,5 y 1,5 veces mayor en varones y mujeres con diabetes, respectivamente comparado con el de la población no diabética y el riesgo de muerte súbita es 1,5 y 3 más frecuente en varones y mujeres respectivamente.^{4,7}

Las mujeres diabéticas tienen hasta 4 veces más riesgo de un Infarto Agudo de Miocardio o muerte súbita hasta 4,5 más riesgo de desarrollar Enfermedad Cerebrovascular, y más del doble de riesgo de desarrollar Accidente Cerebrovascular que en las no diabéticas.^{4,8}

Además del riesgo aumentado de padecer Enfermedad Cerebrovascular que conlleva la Diabetes Mellitus los pacientes diabéticos que desarrollan un evento cardiovascular agudo tienen un pronóstico mucho peor que los no diabéticos. Los diabéticos que desarrollan un Infarto Agudo de Miocardio presentan una mayor incidencia de Insuficiencia Cardíaca y de shock cardiogénico en la fase aguda y una menor supervivencia a largo plazo.^{4,7,9}

Hafner y col publicaron los resultados de un estudio que más ha influido en la clasificación de la Diabetes Mellitus como un equivalente de enfermedad cardiovascular; durante 7 años fueron seguidos 1059 diabéticos tipo 2 de entre 45 y 64 años y 1373 sujetos no diabéticos y demostró una incidencia de Infarto Agudo de Miocardio de 18,8 y de 3,5 % en los individuos no diabéticos con y sin antecedentes de infarto agudo de miocardio respectivamente. En los diabéticos con y sin antecedentes de infarto de

miocardio la incidencia del mismo fue de 45 y 20,5%. El incremento de desarrollar un Infarto Agudo de Miocardio de los diabéticos se mantuvo tras ajustar las tasas por edad y sexo.^{4,10}

El hallazgo más sorprendente fue la similitud entre la tasa de eventos entre los diabéticos sin antecedentes de infarto y los no diabéticos con antecedentes de infarto previo.^{4,10}

El modelo de riesgo de Cox ajustado por edad, sexo, y los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, parámetros lipídicos) mostró un riesgo de eventos en los diabéticos sin infarto previo similar al de los pacientes no diabéticos con antecedentes de infarto, los autores concluyen que la Diabetes por sí sola se asocia a un incremento de 3 veces en la mortalidad por enfermedad coronaria.^{4,10}

DESARROLLO

Diabetes Mellitus y Dislipidemia¹¹

En la Diabetes Mellitus los valores circulantes de las lipoproteínas dependen de las cifras normales y de la acción de la insulina como el de la glucosa del plasma.

En la Diabetes Mellitus tipo 1 la hiperglucemia se acompaña de sólo una ligera elevación del colesterol LDL y de los Triacilglicéridos en el suero y poco o ningún cambio del colesterol HDL. Una vez corregida la hiperglucemia los valores de lipoproteínas son generalmente normales. Sin embargo en pacientes obesos con Diabetes Mellitus tipo 2 una dislipidemia diabética distintiva es característica del Síndrome de Resistencia a la Insulina, sus manifestaciones son: un valor elevado de Triacilglicéridos en el suero (300-400 mg/dl), colesterol HDL bajo (< 30 mg/dl) y una LDL densa, más pequeña cuya membrana lleva cantidades supranormales de colesterol libre.

Como un colesterol HDL bajo es característica predisponente importante de enfermedades macrovasculares, el término "dislipidemia" ha suplantado al término "hiperlipemia" que denota principalmente aumento de Triacilglicéridos.

La corrección de la obesidad y la hiperglucemia logra en muchos pacientes la normalización de las lipoproteínas.

Como los trastornos primarios del metabolismo de los lípidos pueden coexistir con la Diabetes Mellitus la presencia de anomalías lipídicas después de la restauración del peso corporal y glucemia a cifras normales debe incitar la práctica de estudios diagnósticos en búsqueda de una patología lipídica de base. La aterosclerosis abarca mayores territorios vasculares y aparece a menor edad que en los no diabéticos esto se debe posiblemente a la glucosilación de las lipoproteínas: las LDL glucosiladas no son reconocidas por el receptor de las LDL normales, por lo que su vida media en

plasma esta prolongada a la inversa de las HDL glucosiladas que se metabolizan más rápidamente que las HDL nativas.^{3,11}

Un cociente HDL/ LDL bajo favorece la aterosclerosis posiblemente porque hay menor transporte de salida de colesterol de las arterias y porque la disminución de la capacidad antioxidante de la enzima paraoxonasa asociada a las HDL acelera la formación de células espumosas/ placas. Este perfil es característico de los pacientes con Diabetes Mellitus.

Diabetes y Hemostasia

Otros factores posiblemente importantes son la mayor de adhesión de las plaquetas debidas quizás a la síntesis de tromboxano A₂ y a una menor síntesis de prostaciclina. Se ha publicado que la hiperglucemia aumenta la secreción de endotelina in vitro y que la formación de óxido nítrico está disminuida en la microcirculación coronaria de los seres humanos. La endotelina es un potente vasoconstrictor y posee acción mitógena sobre la musculatura lisa de los vasos, mientras el óxido nítrico en un gran vaso dilatador, ejerce efectos antimitogénicos sobre la musculatura vascular lisa e inhibe la agregación plaquetaria.^{1,2}

Al parecer la Diabetes Mellitus constituye un estado procoagulante donde los papeles fundamentales los desempeñan los niveles elevados del factor tisular y el déficit del inhibidor de tipo 1 de la vía del factor tisular. Los niveles del factor VIII y VI están elevados; hay una disminución de la fibrinólisis debida probablemente a la mayor concentración del inhibidor de tPA-1.²

Diabetes Mellitus y Tabaquismo³

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de cigarrillos potencia el riesgo de padecer alteraciones cardiovasculares en los pacientes diabéticos. Los mecanismos a través de los cuales el tabaco favorece la aterogénesis son la lesión del endotelio por CO circulante, el aumento del fibrinógeno, una disminución de la fibrinólisis el aumento de la concentración plasmática de lípidos y el aumento de la agregación plaquetaria provocada probablemente por un aumento de los niveles de catecolaminas circulantes.

Diabetes Mellitus e Hipertensión¹²

La Hipertensión Arterial es una complicación de la Diabetes Mellitus en todas las poblaciones cuya incidencia aumenta con la edad. Ambas son potentes factores de riesgo independientes para la enfermedad cardiovascular, pero su coexistencia potencia aún más el efecto deletéreo.

Se puede estimar que entre el 30-75 % de las complicaciones de la Diabetes Mellitus pueden ser atribuidas a la Hipertensión Arterial la cual es aproximadamente más común en pacientes diabéticos que en los no diabéticos.

Los pacientes diabéticos hipertensos difieren de aquellos no diabéticos en una mayor predisposición a la retención sódica por mayor reabsorción de sodio a nivel tubular renal y a un incremento de las respuestas presoras a niveles incrementados de la norepinefrina. La insulina y factores de crecimiento asociados provocan el crecimiento del endotelio vascular y del músculo liso causando de esta manera Hipertensión Arterial la cual se asocia entonces a: volumen plasmático aumentado, resistencia vascular periférica aumentada, baja actividad de la renina plasmática y otras anomalías del Sistema Renina Angiotensina. La hiperglucemia aumenta la osmolaridad del líquido extracelular con incremento del volumen plasmático. Esto explica porque el hecho de mantener una glucemia normal logra muchas veces el adecuado control de la Hipertensión Arterial. La actividad de la renina plasmática es normal o baja en los pacientes diabéticos hipertensos. Son determinantes de ello: el aumento del volumen del líquido extracelular y la disminución de la síntesis de la renina por las células yuxtaglomerulares.

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 a diferencia de los tipo 1, habitualmente ya desarrollaron Hipertensión Arterial en el momento del diagnóstico de Diabetes Mellitus, sugiriendo que las anormalidades hormonales y metabólicas asociadas con la Hipertensión Arterial pueden exacerbar la intolerancia a los glúcidos o que ambas condiciones están relacionadas a un mismo mecanismo patogénico subyacente.

La Hipertensión Arterial sistólica aislada es particularmente común en pacientes diabéticos tipo 2 y se atribuye a enfermedad macrovascular y la pérdida de compliance de las grandes arterias. La prevalencia de Hipertensión Arterial se ve positivamente afectada con la edad, la obesidad y la duración de la Diabetes sobre todo si la proteinuria está presente.

Miocardiopatía Diabética

El fallo cardíaco congestivo ocurre con mayor frecuencia en el paciente diabético que en el no diabético, ya que la Diabetes predispone a la Insuficiencia Cardíaca, con independencia de la cardiopatía isquémica o valvular subyacente. La miocardiopatía diabética es una causa más a tener en cuenta, sin embargo debe ponerse énfasis que la cardiopatía isquémica es la causa más importante de Insuficiencia Cardíaca Congestiva en el diabético. El rol preciso de la Diabetes Mellitus para el desarrollo de la miocardiopatía permanece en debate aunque se considera que el efecto sinérgico de la hipertensión y del trastorno crónico del metabolismo miocárdico con el consiguiente aumento de la oxidación de ácidos grasos libres y disminución de la utilización de la glucosa puede ser el responsable.¹³

La miocardiopatía diabética ocurre en ambos tipos de diabetes y esta alteración sugiere que la hiperglucemia y los cambios metabólicos asociados probablemente influyan en la patogenia de esta enfermedad. Comprende 5 elementos:^{14,15}

1. Macroangiopatía: Cambios bioquímicos y estructurales en la lámina media de la arterias coronarias extramurales.
2. Microangiopatía: Cambios histológicos en la pared de capilares y arteriolas intramurales pequeñas junto con la detección de microaneurismas y engrosamiento de la membrana basal capilar.
3. Cambios intersticiales: En el miocardio con acumulación de tejido conectivo y glicoproteínas.
4. Presencia de neuropatía autonómica cardíaca.
5. Disfunción de las células miocárdicas por desajustes metabólicos.

En etapas avanzadas se observan cambios irreversibles en el miocardio como: anomalías estructurales permanentes del colágeno por la glicosilación el aumento de la fibrosis miocárdica el compromiso de la musculatura lisa intramural y la existencia de neuropatía autonómica.^{14,16}

Estadios de la miocardiopatía diabética:

- I. Contractilidad miocárdica aumentada.
- II. Función diastólica y sistólica intactas.
- III. Función sistólica intacta con diastólica alterada.
- IV. Disfunción sistólica y diastólica.^{14,17}

Estudios no invasivos de la función cardíaca en diabéticos¹⁴

- I. ECG: Se ha evidenciado cambios no específicos como aumento en la duración de la onda P, cambios en el eje QRS, inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT.
- II. Ecocardiografía: Permite determinar parámetros morfológicos y funcionales cardíacos así como a alteraciones segmentarias de la motilidad de la pared miocárdica. Algunas de estas alteraciones encontradas en diabéticos son comentadas a continuación:
 1. Alteraciones de parámetros morfológicos: se han evidenciado mayor grosor de la pared ventricular posterior y del septum interventricular; dilatación ventricular izquierda; reducción en los volúmenes del ventrículo izquierdo; hipertrofia del ventrículo izquierdo.
 2. Alteraciones de la función sistólica: Aumento de la función sistólica (hipercontractilidad miocárdica ventricular) posiblemente en respuesta al aumento del tono simpático que se asocia con la hiperglucemia.

3. Alteraciones de la función diastólica: Las anomalías del llenado diastólico constituyen un signo temprano de disfunción ventricular izquierda que pueden preceder a las anomalías de la función sistólica. A menudo aparecen los síntomas de Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Con el ecocardiograma modo M se han encontrado las siguientes alteraciones: prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica y prolongación del período de llenado rápido.

4. Alteraciones que sugieren anomalía: Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo prolongado; tiempo de adaptación anormal; disminución de la velocidad y prolongación del llenado diastólico por rigidez del ventrículo izquierdo.

5. Ventriculografía con radionucleidos: Permiten obtener la imagen de la cavidades cardíacas con radioisótopos y estudiar la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo determinada con este proceder es una medida de contractilidad miocárdica. Se ha encontrado un aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en reposo durante los períodos de hiperglucemia (por aumento del tono simpático) como así también una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en diabéticos con cardiopatía autonómica diabética en comparación con aquellos sin esta alteración. Este procedimiento realizado durante el ejercicio dinámico es un test de alta sensibilidad para detectar anomalías de la función del ventrículo izquierdo, detectándose en muchos diabéticos una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida al ejercicio. También se ha utilizado para medir la función diastólica encontrándose disminución del llenado diastólico tanto en reposo como en respuesta al ejercicio en diabetes con neuropatía autónoma.

Estudios invasivos de la función cardíaca en pacientes diabéticos¹⁴

1. Arteriografía coronaria.
2. Cateterización cardíaca: demuestra llenado diastólico anormal con un aumento de la presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole con aumento del cociente P/V lo cual sugiere aumento de la rigidez de la pared ventricular, función sistólica anormal con hipoquinesia difusa del ventrículo izquierdo y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

3. *Estudios histológico*: demostró las siguientes alteraciones:

- Lesiones proliferativas en el endotelio de las pequeñas arterias y arteriolas en pacientes con Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial con filamentos PAS+ dentro de arterias intramurales.
- Depósitos PAS+ dentro de las arterias intramurales pequeñas y arteriolas en pacientes Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 sin Hipertensión Arterial.
- Hipertrofia miocárdica, fibrosis intersticial y proliferación subendotelial en arterias intramurales de pacientes que murieron por fallo cardíaco con arterias coronarias normales.
- Proliferación endotelial de vasos pequeños en pacientes diabéticos no hipertensos.
- Aneurismas saculares localizados en arteriolas y capilares similares a los observados en retina.
- Engrosamiento de la membrana basal capilar.

4. *Estudios por biopsias endomiocárdicas*:

- Fibrosis focal
- Proliferación de la íntima de arterias pequeñas
- Acumulación de colágeno en el intersticio
- Hipertrofia miocárdica
- Hipertrofia de la membrana basal capilar

Estudios complementarios que se deben solicitar a un paciente diabético^{3,17}

Sirven para evaluar signos de cardiopatía (HVI, dilatación aórtica, dilatación de cavidades)

- Rx de tórax
- ECG

Para la búsqueda de daño de órgano blanco

- Fondo de ojo y tonometría ocular
- Urea
- Creatinina
- Ionograma
- Orina completa
- Proteinuria de 24 horas
- Microalbuminuria

Para valoración de comorbilidad

- Hemograma
- Perfil lipídico completo

Sirven para seguimiento del tratamiento

- Glucemia
- Hemoglobina glicosilada

CONCLUSION

Como se ha podido observar la Diabetes Mellitus es un factor de riesgo importante en los trastornos cardiovasculares más teniendo en cuenta que se exponencia con los otros factores de riesgo como la obesidad, el trastorno dislipidémico y la Hipertensión Arterial. Como

demostraron diversos estudios publicados la Diabetes potencia el riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular ya sea Infarto Agudo de Miocardio o Insuficiencia Cardíaca Congestiva los cuales pueden conducir la muerte del paciente, asimismo se demostró que un buen control glucémico podría disminuir el riesgo a padecer alguno de éstos eventos y que el control estrictos de estos pacientes favorece la supervivencia de los mismos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Figueroa D, Reynals E. Diabetes Mellitus. En : Farreras PV, Rozman C. Medicina Interna . Ed. 13°. Madrid. Hacourt Brace. 1998: vol 2: 1933-1969.
- 2) Foster DW. Diabetes Mellitus. En: Braunwald E, Fauci TR, Hauser SL, Isselbacher KJ, Kasper DL, Longo DL y col. Harrison: Principios de Medicina Interna. Ed. 14°. México DF: Mc Graw Hill- Interamericana. 1998: vol 2: 2341-2365.
- 3) Nesto RW, Libby P. Diabetes Mellitus y Sistema Cardiovascular En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Cardiología. Ed. 6°. Filadelfia, Pensilvania: Marbán. 2004: vol 3: 2628-2651.
- 4) Juan HD, Bueno H. El Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Diabetes tipo 2. Rev. del CONAREC Sep. 2004 ;(20), 76: 182-188.
- 5) Elveback LR, Connolly DC, Melton LJ III. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minesota, VII: incidence, 1950 through 1982. Mayo Clin Proc. 1986; 61: 896- 900.
- 6) Zamora A, Marrugat J. Diabetes y enfermedades cardiovasculares (III). Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. Rev Esp Cardiol. 2002; 55: 751-762.
- 7) Hu FB, Stampfer MJ, Hafner SM; et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. Diabetes care. 2002; 25: 1129-1134.
- 8) Bueno H. Predicción clínica del pronóstico en el infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol. 1997; 50: 612-627.
- 9) Hafner SM, Lehto S, Roennema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med. 1998; 339:229-234.
- 10) Lorenzatti A. Impacto del manejo lipídico en el paciente con diabetes. 2° Congreso Virtual de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología. [en línea] 2001 [fecha de acceso 28 de febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.fac.org.ar/scvc/scviresp/espanol.htm>
- 11) American Association Diabetes. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care by American Association Diabetes. 2003; 26: S80-S82.
- 12) Timmis AD. Diabetic Heart Disease: Clinical considerations Heart. 2001; 85:463- 469.
- 13) Batista Alvarez ME, Licea Puig ME. Enfermedad muscular cardíaca diabética. Rev Cubana Endocrinol. 1998; 9 (2):132- 148.
- 14) Gotzsche O. Myocardial metabolism and function in diabetes. En: Belfiore F, Molinatti GM, Reaven GM. Tissue specific metabolic alterations in diabetes. Front Diabetes. 1990; 10: 32-39.
- 15) Uusitupa M, Mustonen JN, Airaksinen JKE. Diabetic Herat muscle disease. Ann Med. 1990; 22: 377-386.
- 16) Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (type 1) diabetic patients- one more puzzle of diabetic cardiopathy. Clin Cardiol. 1993; 16: 784-790.
- 17) De Armas HE, López González G, Pena Morgado E, Herrera Santos G, Herrera Santos D. Diabetes Mellitus, relación posible entre: Cardiopatía Isquémica y Vascular Periférica. Trocha de nodo de Infomed en Ciego de Avila. [en línea] 2004 january 23 [fecha de acceso 28 de febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.cav.sld.cu/opciones/articulos/Diabetes.htm>