

MÓDULO V: COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

Objetivo principal:

Describir las diferentes complicaciones de la Diabetes mellitus

Objetivos secundarios:

1. Describir las complicaciones macrovasculares de la Diabetes mellitus
2. Describir las complicaciones microvasculares de la Diabetes mellitus
3. Mostrar las repercusiones de las complicaciones de la Diabetes mellitus para la salud humana y los sistemas de salud

Índice de materias:

1. La Diabetes mellitus como un factor acelerador del daño arterial
2. Participación de la Diabetes mellitus en la ocurrencia de complicaciones de la microvasculatura
3. Participación de la Diabetes mellitus en la ocurrencia de complicaciones de la macrovasculatura
4. Repercusión de las complicaciones de la Diabetes mellitus para la salud humana y los sistemas de salud
5. Otras formas de presentación del daño de la DM: la polineuropatía periférica

1.LA DIABETES MELLITUS COMO UN FACTOR ACELERADOR DEL DAÑO ARTERIAL

Cualquiera sea la causa de la Diabetes mellitus (DM), **la resultante será siempre una hiperglucemia crónicamente mantenida en el tiempo**. Las posibles formas en las que el organismo humano puede lidiar exitosamente con esta hiperglucemia son pocas, y de efectividad limitada. En efecto, **la acumulación en la sangre de cantidades sin utilizar de glucosa puede conllevar a la conversión de esta en triglicéridos y su depósito en el tejido adiposo, de preferencia en el espesor de los órganos macizos como el hígado y los epiplones mayores.**¹⁻²

Sin embargo, la deposición de triglicéridos también puede ocurrir ectópicamente en el espesor del endotelio arterial.³ Por consiguiente, y solo por esta razón, la DM actúa como un **factor importante de daño arterial, y acelera geoméricamente la atero-esclerosis (esto es: la aparición de placas de ateromas en el endotelio arterial que parece ser por demás un proceso natural asociado al envejecimiento), y la arterioesclerosis (esto es: el propio envejecimiento arterial)**. Así, un paciente diabético adulto puede mostrar un árbol arterial tan dañado como un anciano no diabético.

No obstante, la deposición de triglicéridos en la placa ateromatosa endotelial no explicaría por sí sola el daño arterial que la DM causa. La hiperglucemia crónicamente mantenida desencadena un proceso de glucosilación no enzimática de las proteínas corporales y funcionales*. Dicha glucosilación contribuye al **daño de las proteínas** involucradas, y las "marca" para su catabolismo y consiguiente destrucción.⁴⁻⁵ Si estas proteínas son las que recubren el endotelio, entonces el endotelio de un paciente diabético es agredido continuamente por residuos de glucosa que se incorporan a las proteínas que se expresan en las células que componen el endotelio arterial, las dañan, y las inhabilitan en sus funciones. El daño de las proteínas endoteliales conduce inevitablemente a la **inflamación local y la aparición de endotelitis:**⁶ **un tercer factor de riesgo de daño arterial en el curso de la DM**. Los fenómenos inflamatorios locales dañan aún más la superficie endotelial, y crean las **condiciones propicias para la aparición de fenómenos trombóticos** que, de

* La tasa de progresión de la glucosilación no enzimática se puede estimar mediante la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

acumularse en el tiempo, culminarían en la oclusión de la luz arterial, y la supresión de la funcionalidad del vaso arterial, y con ello, del suministro de oxígeno y otros nutrientes hacia los tejidos distales al sitio de la oclusión.

La desregulación del metabolismo glucídico también conduce a la aparición de estados prooxidantes con la consiguiente hiperproducción de especies reactivas de oxígeno (EROS), las que, a su vez, agravan la inflamación local, la endotelitis, y complican la aterosclerosis.⁷

Todas estas fuerzas moleculares actúan mancomunadamente en el paciente diabético para provocar el envejecimiento acelerado, y a gran escala de todo el árbol arterial, y permite explicar (en parte) por qué la **DM es reconocida hoy como la principal causa de arterioesclerosis en el mundo.**⁸

Una vez que la placa ateromatosa está instalada, tiene vida propia.⁹⁻¹⁰ Con ello se quiere decir que la placa ateromatosa suele seguir creciendo mediante la incorporación de un número cada vez mayor de macrófagos cargados de triglicéridos[†] y residuos de fibrina. La placa de ateroma puede acumular calcio, lo que suprime la capacidad elástica de la arteria para responder a las diferencias de presión que se producen durante los ciclos alternantes de contracción-relajación del músculo cardíaco; y aumenta la fragilidad arterial. **Llegado un tamaño crítico, la placa fibrosada y calcificada se rompe, y sobreviene el daño macroscópico, que se manifestará según el órgano/sistema irrigado.**

2.PARTICIPACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS EN LA OCURRENCIA DE COMPLICACIONES DE LA MICROVASCULATURA

El alcance, la extensión, la magnitud y la repercusión de la DM sobre la arterioesclerosis dependerá del sistema/órgano irrigado. Para facilitar la comprensión de las complicaciones vasculares de la DM, se suele hablar de los daños que la DM conduce en la **microvasculatura** y la **macrovasculatura**.

Los daños de la **microvasculatura** se corresponden esencialmente con los **daños de los vasos que irrigan la retina del ojo y el aparato glomerular renal.**¹¹ La arterioesclerosis

[†] La placa ateromatosa se inicia con la colonización local y la acumulación de las células espumosas: macrófagos cargados de triglicéridos.

retiniana conduce inexorablemente a la ceguera y la pérdida de la visión[‡].¹²⁻¹³ Luego, **la retinopatía diabética** es una de las graves complicaciones de la DM, y **una de las principales causas de ceguera en el mundo**. Solo por ser diabético, el paciente tiene un riesgo 25 veces mayor respecto de aquellos no diabéticos de sufrir retinopatía diabética, y evolucionar hacia la ceguera.

La retinopatía diabética suele afectar entre el 5 – 10 % de los pacientes diabéticos.¹⁴ Se ha señalado que los pacientes DMT1 podrían exhibir un mayor riesgo que los DMT2 de sufrir de retinopatía diabética. Se ha reportado en una serie de pacientes diabéticos mexicanos una prevalencia de la retinopatía diabética del 32 %.¹⁵ **En España esta cifra pudiera rondar entre el 7 – 11 %**.¹⁶ Sin embargo, se han reportado prevalencias superiores en el país en pacientes diabéticos que en el momento de la inclusión en el estudio se presentaron con HbA1c elevadas e hiperglicemias crónicas.¹⁷

La retinopatía diabética comprende varias lesiones progresivas que afectan las capas del globo ocular, y las estructuras contenidas dentro de ellas, como el humor vítreo.¹⁸ Estas **lesiones** recorren desde **microaneurismas** (como la expresión más visible de la arterioesclerosis retiniana) y **edema de la mácula** (por fuga de líquido desde el vaso dañado hacia el exterior), hasta **hemorragias del vítreo, desprendimiento de la retina, neoproliferación de vasos sanguíneos** (lo cual deforma aún más la arquitectura retiniana), **glaucoma, y finalmente ceguera (parcial | total) y atrofia del globo ocular**.

La **nefropatía diabética** es otra de las graves complicaciones que la DM causa en la microvasculatura.¹⁹⁻²⁰ El daño arterial destruye completamente la arquitectura glomerular, y con ello, se pierde la capacidad de barrera natural que la membrana glomerular le opone a las proteínas de alto peso molecular y los elementos formes de la sangre[§]. Pero también la DM daña el aparato tubular del riñón, y con ello, la capacidad del riñón para reabsorber sustancias de interés para la economía, como el agua y minerales. **La nefropatía diabética es entonces una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) y pérdida de la función renal tanto en pacientes diabéticos, como a nivel global; y de inicio de terapias renales sustitutivas como la diálisis y el trasplante renal**. Se estima hoy en

[‡] El examen del fondo del ojo es entonces un recurso altamente efectivo para medir la progresión del daño arterial en un paciente diabético.

[§] La aparición de proteínas y hematíes en la orina de un paciente conocido como diabético es de mal pronóstico. Por eso es primordial el examen de la orina del paciente a intervalos regulares y durante la evolución de la enfermedad.

día que entre el **20 – 40 %** de los pacientes diabéticos evolucionará hacia una nefropatía diabética después de 15 años de evolución de la enfermedad diabética.²¹⁻²² No obstante, el riesgo de ocurrencia de la nefropatía diabética se incrementa, y el tiempo de latencia hasta la presentación de los síntomas se acorta, si la edad del paciente diabético es mayor de 65 años.²³

La ERC se establece ante un filtrado glomerular (estimado mayormente mediante la creatinina sérica) persistentemente disminuido $< 60 \text{ mL/minuto} \cdot \text{m}^2$ (durante 90 días como mínimo) de la superficie corporal del sujeto y/o presencia en la orina de proteínas (la albúmina la más emblemática), hematíes, y otros elementos naturalmente ausentes^{**}. **Si la ERC suele afectar al 10 % de la población mundial, los diabéticos tendrían un riesgo 3 veces mayor de padecerla.**²¹⁻²³

3.PARTICIPACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS EN LA OCURRENCIA DE COMPLICACIONES DE LA MACROVASCULATURA

Muchas veces el daño microvascular de la DM es silente, y el paciente suele evolucionar durante años con manifestaciones mínimas, o sino tolerables socialmente (lo que ciertamente implica pérdida de oportunidades para la intervención temprana y la prevención de la progresión hacia las formas graves e incapacitantes). Sin embargo, son las repercusiones de la DM en la **macrovasculatura las que constituyen el grueso de la atención médica por las complicaciones de la enfermedad diabética.**²⁴

El daño macrovascular se evidencia por los daños que ocurren en el **árbol coronario, el árbol cerebrovascular, y el árbol arterial periférico, en particular, de las extremidades inferiores.** Por consiguiente, el daño macrovascular suele conducir a las distintas formas de la enfermedad cardiovascular y la cardiopatía isquémica que recorren desde la **angina de pecho** hasta el **infarto agudo del miocardio**, y culminando en la **insuficiencia cardíaca crónica**;²⁵ las varias manifestaciones de la **enfermedad cerebrovascular**, que pueden expresarse como **accidentes cerebrales** agudos de tipo trombótico y/o hemorrágico, la isquemia cerebral transitoria, y la **demencia aterosclerótica**;²⁶ y la insuficiencia arterial periférica que puede causar **claudicación intermitente de la marcha, aneurisma**

^{**} El examen del fondo de ojo tiene como ganancia adicional que permite estimar también el impacto de la DM sobre la vasculatura renal.

deformante de los grandes vasos arteriales abdominales (la aorta) **y regionales** (las arterias femorales, ilíacas y poplíteas), **gangrena isquémica de las extremidades, úlcera plantar y pie diabético.**²⁷

4.REPERCUSIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS PARA LA SALUD HUMANA Y LOS SISTEMAS DE SALUD

De todo lo dicho en párrafos precedentes, es inmediata la gravedad de las repercusiones de la DM sobre el estado de salud de las personas, las comunidades y los países, así como el funcionamiento y la economía de los sistemas de salud. La enfermedad cardiovascular (ECaV) es la primera y principal causa de morbilidad y muerte en el mundo de hoy, y supera incluso a las repercusiones de todas las neoplasias juntas.²⁸ Cerca del 80 % de las muertes atribuidas en el mundo a las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) fueron causadas por la ECaV. La ECaV deja importantes secuelas de discapacidad e invalidismo, y puede obligar al paciente diabético a abandonar tempranamente el mundo laboral.

La enfermedad cerebrovascular (ECeV) también ocupa un lugar preponderante entre las primeras 5 causas globales de morbilidad y muerte.²⁹ Las secuelas son permanentes bajo la forma de hemiplejía (incluso cuadriplejía), trastornos del habla y la actividad cognitiva, lesiones permanentes e irreversibles del tallo encefálico, y dependencia permanente de otros para el cuidado, la higiene y la alimentación^{††}. Solo entre la cardiopatía isquémica y el accidente vascular encefálico pueden causar una de cada 4 muertos en el mundo.

En la actualidad más de 200 millones de personas en el mundo viven con enfermedad arterial periférica.³⁰⁻³¹ **Se estima que entre 20 – 40 millones de ellas padecerán de claudicación intermitente.** Muchos sufrirán la **amputación** de una de las (o las dos) **extremidades**. La insuficiencia arterial periférica indica un daño arterial tan grave que es probable que la quinta parte de estas personas morirá de enfermedad coronaria o cerebrovascular en algún momento dentro de los siguientes 10 años de vida.

^{††} “La escafandra y la mariposa” es el dramático testimonio del periodista y autor francés Jean-Dominique Bauby sobre el síndrome de “locked-in” (en español: síndrome del cautiverio): condición que sufrió como secuela después de un accidente cerebrovascular que eventualmente le causó la muerte.

En los pacientes diabéticos podrían ser más frecuentes los casos de **aneurismas deformantes de los territorios aorto-femoroiliaco-poplíteo**.³² La ruptura del aneurisma, la enfermedad trombótica local y a distancia, y la disección aguda de la arteria afectada, son todas complicaciones ulteriores de la insuficiencia arterial periférica que pueden constituirse en causa de muerte súbita, o emergencia quirúrgica que comporte un riesgo elevado de nuevas comorbilidades (como la dehiscencia de suturas, sangramientos postquirúrgicos e infecciones locales y sistémicas), y muerte.

El **pie diabético** es otra grave complicación arterial de la DM.³³⁻³⁵ El pie diabético resulta de la **combinación** de un **daño arterial crónico y extendido junto con trastornos neuropáticos** que causan en el paciente trastornos de la sensibilidad periférica y la respuesta al dolor. La lesión ulcerante es de difícil resolución debido a la isquemia y la denervación locales, y eventualmente evoluciona hacia la amputación del miembro agotadas todas las posibilidades terapéuticas^{††}. Pero el daño es tal en este momento de la evolución de la enfermedad arterial periférica que la amputación inicial suele ir seguida de otras hasta la pérdida de ambos miembros, y la muerte posterior a causa de un infarto cardio- o cerebrovascular.

De más está decir que el peso de todas estas **comorbilidades tiene un enorme impacto sobre la economía doméstica y familiar, y también de los sistemas de salud** y los países que los contienen.³⁶⁻³⁷ La DM comporta gastos incrementados en el monitoreo y autocuidado, y la adherencia a un régimen de prevención y control de las complicaciones. Sobre estos costos se superponen los propios de los chequeos de salud y las consultas médicas, las hospitalizaciones, la medicación específica y general (donde se incluyen los hipoglucemiantes y la insulino-terapia); y el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las complicaciones. **Estos sobrecostos afectan a todos los países del mundo sin distinción, generando situaciones de injusticia e inequidad en el acceso a los tratamientos y los cuidados de salud.**

†† Cuba cuenta con un tratamiento novedoso del pie diabético a base del factor de crecimiento epidérmico obtenido mediante tecnología recombinante. Con este tratamiento se ha logrado rescatar hasta la mitad de los pacientes con pie diabético en los que hubiera sido necesaria una amputación. Para más detalles: Consulte: **Fernández-Montequín, J. I., Betancourt, B. Y., Leyva-Gonzalez, G., Mola, E. L., Galán-Naranjo, K., Ramírez-Navas, M; et al.** (2009). Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *International wound journal*, 6(1), 67-72; **Gil, M. R., López-Mola, E., Álvarez, H., Hernández, A., Pérez, C., Yera, I; et al.** (2010). Experiences in the nationwide program for the integral care of the patient with diabetic foot ulcer using Heberprot-P. *Biotecnología Aplicada*, 27(2), 147-150.

5. OTRAS FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL DAÑO DE LA DM: LA POLINEUROPATÍA PERIFÉRICA

Las complicaciones vasculares de la DM se agravan aún más con la aparición de la **neuropatía diabética**.³⁸ La neuropatía diabética engloba las consecuencias de las afectaciones que la DM causa en la **síntesis de la mielina**: la vaina aislante de los axones neuronales, y que garantiza la transmisión a larga distancia de los impulsos nerviosos. La síntesis de la mielina se ve afectada en la DM por la ausencia (léase también desregulación) del tono insulínico^{§§}, la hiperglicemia crónica, el ambiente prooxidante y proinflamatorio, y la incapacidad de las vitaminas del complejo B y otros micronutrientes para participar efectivamente en la síntesis de las vainas de mielina.

La neuropatía diabética altera el umbral para el dolor del paciente diabético, exponiéndolo incrementalmente a **daños de la integridad de la piel y los tejidos periféricos que pueden eventualmente culminar en la úlcera plantar, el pie diabético, y la gangrena**.

No solo eso. La neuropatía diabética también puede causar **disautonomías** que se expresarían en el paciente como **trastornos de la deglución y la motilidad gastrointestinal, con la consiguiente aparición de disfagia y diarreas**.³⁹ Es evidente que todos estos trastornos neuropáticos afectarán en última instancia la calidad de vida y la autonomía y el validismo del paciente diabético, así como su capacidad para contener por sí mismo la progresión de las complicaciones.

Las disautonomías causadas por la DM también explicarían las singulares características que muestran algunos cuadros clínicos en el paciente. Así, por ejemplo, es **muy común que el infarto coronario sea sintomáticamente silente en los pacientes diabéticos**,⁴⁰ lo que ciertamente complicaría aún más la evolución de la enfermedad coronaria.

6. CONCLUSIONES

Independientemente de la causa de la hiperglucemia crónica, la DM afecta prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo humano. El endotelio arterial es la diana principal de la conjunción de eventos moleculares desencadenados por la hiperglucemia. La DM actúa

§§ Siempre se recuerda que la insulina es la hormona que sostiene el anabolismo celular y tisular.

entonces como un importante factor acelerador de la aterosclerosis. El daño arterial se puede manifestar en cualquier territorio vascular, y causar numerosas (y adicionales) comorbilidades y discapacidades. El costo del tratamiento de tales complicaciones puede ser desproporcionado para el paciente, los familiares, los sistemas de salud, los países, y la economía global.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Subramanian, S., & Chait, A. (2012). Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1821(5), 819-825.
2. Ou, H. Y., Wang, C. Y., Yang, Y. C., Chen, M. F., & Chang, C. J. (2013). The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PloS one*, 8(5), e62561.
3. Shulman, G. I. (2014). Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *New England Journal of Medicine*, 371(12), 1131-1141.
4. Brownlee, M., VLASSARA, H., & Cerami, A. (1984). Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Annals of internal medicine*, 101(4), 527-537.
5. Brownlee, M. (1995). The pathological implications of protein glycation. *Clinical and investigative medicine*, 18(4), 275-281.
6. Hermans MP. Diabetes and the endothelium. *Acta Clin Belg*. 2007 Mar-Apr;62(2):97-101. doi: 10.1179/acb.2007.017. PMID: 17547290.
7. Gillery P. Oxidative stress and protein glycation in diabetes mellitus. *Annales de biologie Clinique* 2006;64(4):309-14.
8. Kirpichnikov, D., & Sowers, J. R. (2001). Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. *Trends in endocrinology & metabolism*, 12(5), 225-230.
9. Nicholls, S. J., Tuzcu, E. M., Kalidindi, S., Wolski, K., Moon, K. W., Sipahi, I., ... & Nissen, S. E. (2008). Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(4), 255-262.
10. Filippo, C. D., Verza, M., Coppola, L., Rossi, F., D'Amico, M., & Marfella, R. (2007). Insulin resistance and postprandial hyperglycemia the bad companions in natural history of diabetes: effects on health of vascular tree. *Current diabetes reviews*, 3(4), 268-273.
11. Clark, M. G., Barrett, E. J., Wallis, M. G., Vincent, M. A., & Rattigan, S. (2002). The microvasculature in insulin resistance and type 2 diabetes. In *Seminars in vascular medicine* (Vol. 2, No. 01, pp. 021-032).
12. Porta, M. (1996). Endothelium: the main actor in the remodelling of the retinal microvasculature in diabetes. *Diabetologia*, 39(6), 739-744.

13. Cheung, C. Y., Ikram, M. K., Klein, R., & Wong, T. Y. (2015). The clinical implications of recent studies on the structure and function of the retinal microvasculature in diabetes. *Diabetologia*, 58(5), 871-885.
14. Williams, R., Airey, M., Baxter, H., Forrester, J. K. M., Kennedy-Martin, T., & Girach, A. (2004). Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye*, 18(10), 963-983.
15. Rull, J. A., Aguilar-Salinas, C. A., Rojas, R., Rios-Torres, J. M., Gómez-Pérez, F. J., & Olaiz, G. (2005). Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Archives of Medical Research*, 36(3), 188-196.
16. Salinero-Fort, M. A., San Andrés-Rebollo, F. J., de Burgos-Lunar, C., Arrieta-Blanco, F. J., Gomez-Campelo, P., & MADIABETES Group. (2013). Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One*, 8(10), e76417.
17. Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM (2003) Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complicat* 17(2): 78–81.
18. Zhong, Q., & Kowluru, R. A. (2011). Diabetic retinopathy and damage to mitochondrial structure and transport machinery. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(12), 8739-8746.
19. Ritz, E., & Stefanski, A. (1996). Diabetic nephropathy in type II diabetes. *American journal of kidney diseases*, 27(2), 167-194.
20. Andersen, A. R., Christiansen, J. S., Andersen, J. K., Kreiner, S., & Deckert, T. (1983). Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*, 25(6), 496-501.
21. Gheith, O., Farouk, N., Nampoory, N., Halim, M. A., & Al-Otaibi, T. (2016). Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *Journal of nephro pharmacology*, 5(1), 49.
22. Grace, B. S., Clayton, P., & McDonald, S. P. (2012). Increases in renal replacement therapy in Australia and New Zealand: understanding trends in diabetic nephropathy. *Nephrology*, 17(1), 76-84.
23. Blickle, J. F., Doucet, J., Krummel, T., & Hannedouche, T. (2007). Diabetic nephropathy in the elderly. *Diabetes & metabolism*, 33, S40-S55.
24. Ahmed, K. A. A., Muniandy, S., & Ismail, I. S. (2010). Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiologic view. *Biomedical Research-India*, 21(2), 147-155.

25. Bell, D. S. (1995). Diabetic cardiomyopathy: A unique entity or a complication of coronary artery disease?. *Diabetes care*, 18(5), 708-714.
26. Ergul, A., Kelly-Cobbs, A., Abdalla, M., & C Fagan, S. (2012). Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 12(2), 148-158.
27. Casadei, A., Floreani, M., Fanolla, A., Cosio, G., & Marchesi, M. (2003). Peripheral arterial disease in a population of type 2 diabetic patients: its correlation with diabetic microangiopathy and laboratory parameters. *Minerva cardioangiologica*, 51(3), 323-328.
28. Leon, B. M., & Maddox, T. M. (2015). Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World journal of diabetes*, 6(13), 1246.
29. De Kreutzenberg, S. V., Tiengo, A., & Avogaro, A. (2009). Cerebrovascular disease in diabetes mellitus: the role of carotid intima-media thickness. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19(9), 667-673.
30. Walters, D. P., Gatling, W., Mullee, M. A., & Hill, R. D. (1992). The prevalence, detection, and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English community. *Diabetic medicine*, 9(8), 710-715.
31. Barnes, J. A., Eid, M. A., Creager, M. A., & Goodney, P. P. (2020). Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(8), 1808-1817.
32. De Rango, P., Farchioni, L., Fiorucci, B., & Lenti, M. (2014). Diabetes and abdominal aortic aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 47(3), 243-261.
33. Shaw, J. E., & Boulton, A. J. (1997). The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetes*, 46(Supplement 2), S58-S61.
34. Margolis, D. J., Malay, D. S., Hoffstad, O. J., Leonard, C. E., MaCurdy, T., de Nava, K. L., ... & Siegel, K. L. (2011). Prevalence of diabetes, diabetic foot ulcer, and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008. En: *Data Points Publication Series [Internet]*. Agency for Healthcare Research and Quality. USA. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63602/>. Fecha de última visita: 6 de Noviembre del 2020.

35. Stoekenbroek, R. M., Lokin, J. L., Nielen, M. M., Stroes, E. S., & Koelemay, M. J. (2017). How common are foot problems among individuals with Diabetes? Diabetic foot ulcers in the Dutch population. *Diabetologia*, *60*(7), 1271-1275.
36. Susan van, D., Beulens, J. W., Yvonne T. van der, S., Grobbee, D. E., & Nealb, B. (2010). The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, *17*(1_suppl), s3-s8.
37. Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C., & Panton, U. H. (2018). Economic burden of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic review. *Value in Health*, *21*(7), 881-890.
38. Tesfaye, S., Boulton, A. J., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempner, P., ... & Bernardi, L. (2010). Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes care*, *33*(10), 2285-2293.
39. Erbas T. (2001). Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*, *68*(1), 1.
40. Maser, R. E., & Lenhard, M. J. (2005). Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(10), 5896-5903.