

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**RELACION ENTRE PERIARTRITIS ESCAPULO
HUMERAL Y METABOLISMO HIDROCARBONADO**

TESIS DOCTORAL

M^aGloria García-Consuegra Sánchez-Canacho

Marzo de 1995

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**RELACION ENTRE PERIARTRITIS ESCAPULO
HUMERAL Y METABOLISMO HIDROCARBONADO**

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

por

M^a Gloria García-Consuegra Sánchez-Camacho

Director: Prof.Dr. Antonio Pozuelo González

Codirector: Dr. Angel Puras Tellaeché

Madrid, Marzo de 1995



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

ANTONIO POZUELO GONZALEZ, Profesor Titular de Medicina Interna de la Universidad Complutense de Madrid, Hospital Doce de Octubre y ANGEL PURAS TELLAECHÉ, Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid,

INFORMAN:

Que la tesis doctoral: "Relación entre periartritis escápulo-humeral y metabolismo hidrocarbonado", ha sido realizada por doña María Gloria García-Consuegra Sánchez-Camacho, bajo nuestra dirección y supervisión, y reúne los requisitos de interés y calidad científica exigidos para proceder a su lectura en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Fdo. Prof. Dr. Antonio Pozuelo González
NIF 1.464.824-F

Fdo. Dr. Angel Puras Tellaeché
NIF 276.695-M

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. ANTONIO POZUELO GONZALEZ por la dirección del presente trabajo y las facilidades concedidas.

Al Dr. Angel Puras Tellaeché por la confianza y apoyo que en todo momento me ha prestado y por el esfuerzo dedicado a este trabajo.

A Don Santiago Pérez Pascual y al Dr. Emeterio Pina Hurtado, del Servicio de Oftalmología del Hospital General de Albacete, por su colaboración en el examen de los pacientes.

Al Dr. Javier Solera Santos, Jefe de la Unidad de Investigación del Hospital General de Albacete, por su inestimable ayuda en el tratamiento estadístico de los datos.

A todo el personal de las Secciones de Reumatología y Endocrinología por su cooperación en la realización del trabajo.

Por último, quiero extender mi agradecimiento a todos los que de alguna manera han contribuido al desarrollo de este trabajo.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. Generalidades.....	1
2. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.	
Conceptos y clasificación.....	4
2.1. Clasificación.....	4
2.2. Diabetes mellitus.....	4
2.2.1. Concepto. Diagnóstico.....	4
2.2.2. Terminología.....	5
2.2.3. Epidemiología.....	6
2.2.4. Patología pancreática.....	7
2.2.5. Genética y etiología.....	7
2.3. Intolerancia hidrocarbonada.....	8
2.4. Diabetes gestacional.....	9
2.5. Diabetes secundarias.....	10
2.6. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.....	10
2.6.1. Anomalías cardiovasculares.....	10
2.6.2. Neuropatía.....	11
2.6.3. Nefropatía.....	12
2.6.4. Retinopatía.....	14
2.6.5. Patogenia de las complicaciones crónicas.....	15
3. Diabetes mellitus. Manifestaciones musculoesqueléticas.....	20
3.1. Introducción.....	20
3.2. Alteraciones óseas y articulares.....	20
3.2.1. Osteoporosis.....	20
3.2.2. Artrosis.....	22
3.2.3. Hiperostosis idiopática difusa.....	22
3.2.4. Condrocálcinosis.....	22
3.2.5. Gota.....	22
3.2.6. Neuroartropatía diabética.....	23
3.3. Alteraciones de partes blandas.....	24
3.3.1. Síndrome del túnel carpiano.....	24
3.3.2. Distrofia simpáticorefleja.....	24

3.3.3. Contractura de Dupuytrén.....	25
3.3.4. Tenosinovitis de los flexores.....	26
3.3.5. Limitación de la movilidad articular.....	27
3.3.6. Periartritis escapulo humeral.....	28
4. Periartritis escapulo humeral.....	30
4.1. Introduccion.....	30
4.2. Recuerdo anatómico del hombro.....	30
4.3. Clasificación.....	35
4.3.1. Tendinitis de los rotadores.....	35
4.3.2. Tendinitis cálcica.....	39
4.3.3. Capsulitis retráctil.....	40
5. Reumatismo de partes blandas y metabolismo hidrocarbonado.	
Antecedentes y estado actual del tema.....	46
II. JUSTIFICACION.....	51
III. OBJETIVOS.....	54
IV. MATERIAL Y METODOS.....	56
1. Ambito del estudio.....	57
2. Tipo de estudios.....	57
3. Estudio de periartritis escapulo humeral idiopática.....	59
3.1. Sujetos del estudio. Criterios de selección.....	59
3.2. Protocolo de estudio.....	60
4. Estudio de manifestaciones musculoesqueléticas en diabetes mellitus.....	63
4.1. Sujetos del estudio. Criterios de selección.....	63
4.2. Protocolo de estudio.....	63

5. Metodología.....	66
5.1. Datos clínicos.....	66
5.2. Técnicas de laboratorio.....	67
5.3. Datos radiológicos.....	70
5.4. Seguimiento.....	70

6. Análisis y tratamiento estadístico de los datos.....	72
---	----

V. RESULTADOS.

1. Estudio de periartritis idiopática.....	76
1.1. Características generales de la población.....	76
1.2. Otras variables analizadas.....	78
1.3. Datos de laboratorio.....	80
1.4. Radiología.....	82
1.5. Descripción de las alteraciones del metabolismo	

hidrocarbonado.....	83
1.6. Características de la periartritis.....	91
1.7. Análisis bivariante.....	94
1.8. Análisis multivariante.....	101

2. Estudio descriptivo de diabetes mellitus.....	108
2.1. Características generales de la población.....	108
2.2. Características específicas de la diabetes.....	109
2.3. Datos de laboratorio.....	114
2.4. Reumatismo de partes blandas en diabetes mellitus....	115
2.5. Características de la periartritis.....	118
2.6. Análisis bivariante.....	121
2.7. Análisis multivariante.....	128

VI. DISCUSION.

1. Estudio de periartritis idiopática.....	135
1.1. Análisis de las características clínicas	135
1.2. Análisis de las determinaciones analíticas.....	140

1.3. Análisis de los hallazgos radiológicos.....	141
1.4. Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.....	142
1.5. Características de la periartritis.....	145
1.6. Etiopatogenia.....	147
2. Análisis de las manifestaciones musculoesqueléticas en diabetes mellitus.....	151
2.1. Frecuencia del reumatismo de partes blandas.....	151
2.2. Limitación de la movilidad articular.....	151
2.3. Contractura de Dupuytrén.....	153
2.4. Asociación de manifestaciones musculoesqueléticas....	153
2.5. Características de la periartritis.....	154
2.5.1. Análisis de las características clínicas.....	155
2.5.2. Análisis de las determinaciones analíticas.....	158
2.5.3. Análisis de los datos radiológicos.....	159
2.5.4. Asociación con otras manifestacioes	
musculoesqueléticas.....	159
2.5.5. Patogenia de la periartritis en la diabetes....	160
2.5.6. Consideraciones sobre la periartritis idiopática y la asociada a diabetes.....	162
VII. CONCLUSIONES.....	165
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	167

I. INTRODUCCION

1. GENERALIDADES.

La diabetes mellitus es una enfermedad conocida desde tiempos remotos, cuya prevalencia aumenta de día en día. Desde el descubrimiento de la insulina, a principios de siglo, la mortalidad por las complicaciones agudas de la enfermedad ha disminuido, siendo éste el principal factor del aumento de su prevalencia (1).

El cambio en los hábitos dietéticos, el sedentarismo, el envejecimiento y el mayor uso de fármacos hiperglucemiantes también contribuyen a dicho aumento (2).

La mayor esperanza de vida de los pacientes diabéticos favorece el desarrollo de las complicaciones crónicas. La arteriopatía o la nefropatía, ponen en peligro la vida del paciente. La retinopatía o la neuropatía, producen una importante limitación funcional.

Las manifestaciones musculoesqueléticas de la diabetes no han sido reconocidas hasta hace un siglo (3), y aunque no han despertado el mismo interés que el resto de las complicaciones crónicas, empobrecen la calidad de vida del paciente, pudiendo producir severas limitaciones funcionales (3).

Una cuestión importante en la terapia de la diabetes es si la hiperglucemia o las alteraciones asociadas, son las que causan o aceleran el desarrollo de complicaciones a largo plazo, o si por el contrario, éstas están determinadas por factores genéticos independientes de la hiperglucemia.

Una evidencia de que el ambiente metabólico puede causar las complicaciones a largo plazo, se basa en la observación de que riñones de donantes sin diabetes ni

historia familiar de diabetes desarrollan lesiones características de nefropatía diabética en huéspedes normales, varios años después del trasplante (4).

Por otro lado, factores adicionales, probablemente genéticos, pueden jugar un papel. El hecho de que personas diabéticas con décadas de mal control, escapen a las complicaciones crónicas, y el que otras las desarrollen antes del hallazgo de hiperglucemia, va a favor de esta teoría (4).

Las hipótesis patogénicas sobre la producción de las manifestaciones musculoesqueléticas se han desarrollado después que las de otras complicaciones crónicas. El origen de estas alteraciones se explica actualmente por mecanismos similares a los atribuidos a otras manifestaciones crónicas, aunque es un tema debatido (5).

La periartrosis de hombro es una condición caracterizada por limitación dolorosa de la articulación glenohumeral. Su prevalencia varía según el grupo de edad estudiado, pero oscila desde un 7% en grupos de 30 a 35 años hasta un 27 % en el de 50 a 60 años (6).

La impotencia funcional que origina, puede no recuperarse, siendo motivo frecuente de bajas e incapacidades laborales.

La periartrosis de hombro puede acompañar a diversas enfermedades, entre ellas la diabetes mellitus, o puede presentarse aislada. En el último caso, puede permanecer como un evento aislado, o bien ser el síntoma inicial de otra enfermedad más severa (7).

En algunos pacientes con periartritis idiopática se han encontrado anomalías del metabolismo hidrocarbonado, menos severas que las de la diabetes (8,9). Se desconoce si estas alteraciones son el paso previo a una diabetes franca o si tienen otro significado.

Tampoco se sabe si la periartritis idiopática es similar a la observada en diabetes mellitus, tanto en cuanto a historia natural como a patogenia o a tratamiento.

Si el estricto control de la hiperglucemia puede prevenir el desarrollo de periartritis o de las demás manifestaciones musculoesqueléticas, asociadas a anomalías del metabolismo hidrocarbonado, es un hecho ignorado.

El presente trabajo pretende ser un primer paso en el estudio de la relación entre metabolismo hidrocarbonado y periartritis de hombro, valorando los posibles factores diferenciales con la periartritis idiopática. También puede ser un primer paso en el estudio de otras manifestaciones musculoesqueléticas asociadas a diabetes, profundizando en sus posibles mecanismos patogénicos y tratamiento.

2. ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO. CONCEPTOS Y CLASIFICACION.

Bajo este epígrafe se comentan las principales anomalías del metabolismo hidrocarbonado que cursan con hiperglucemia. Estas anomalías están determinadas por defectos en la secreción de insulina o en las acciones de la misma.

2.1 CLASIFICACION.

Las principales alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son:

1. Diabetes tipo I o insulino dependiente.
2. Diabetes tipo II o no insulino dependiente.
3. Intolerancia hidrocarbonada.
4. Diabetes gestacional.
5. Diabetes secundarias.

2.2. DIABETES MELLITUS.

2.2.1. CONCEPTO. DIAGNOSTICO.

El término diabetes mellitus agrupa un conjunto de enfermedades que cursan con hiperglucemia. Se caracteriza por un déficit absoluto o relativo de insulina o por una acción inadecuada de la misma, así como por complicaciones a largo plazo en múltiples órganos (10).

Los criterios utilizados para diagnosticar diabetes fueron unificados en 1979, por el "National Diabetes Data Group" (NDDG) (11), siendo revisados en 1985 (12). Estos criterios resumidos son los siguientes:

1.- Concentración de glucosa plasmática en ayunas > 140 mg/dl, en más de una ocasión.

2.- Tras una sobrecarga oral con 75 g. de glucosa: concentración de glucosa plasmática > 200 mg/dl., a las 2 horas y, en algún otro momento, entre 0 y 2 horas.

Si el valor a las 2 horas está entre 140 y 200 mg/dl. y cualquier valor intermedio es > 200 mg/dl se realiza un diagnóstico de tolerancia alterada a la glucosa.

2.2.2. TERMINOLOGIA.

El término diabetes tipo I se usa a menudo como sinónimo de insulín dependiente (DMID) y el II de no insulín dependiente (DMNID). Sin embargo, estos términos no son equivalentes siempre (3).

La clasificación en tipo I y tipo II se refiere al mecanismo patogénico. La diabetes tipo I se origina por un mecanismo autoinmune que produce destrucción del páncreas. Se demuestran anticuerpos antiisletos en sangre periférica (13,14,15). La diabetes tipo II no se origina por un mecanismo autoinmune. No hay anticuerpos en sangre periférica (16).

El término insulín dependiente y no insulín dependiente expresa la dependencia de insulina que tiene el paciente para evitar un estado de cetoacidosis (4,10,16,17,18,)

Algunos pacientes con una diabetes aparentemente no insulín dependiente desarrollan una diabetes con tendencia a la cetoacidosis. El perfil de estas personas es el de sujetos no obesos que expresan antígenos HLA asociados con susceptibilidad a la diabetes tipo I y que presentan anticuerpos antiisletos en sangre. Por tanto el término insulín dependiente y no insulín dependiente debe ser un

término fisiológico, referido a la necesidad de insulina para evitar la cetoacidosis (10).

Muchos pacientes clasificados como no insulino dependientes requieren insulina para el control de la hiperglucemia, aunque no desarrollan cetoacidosis si se retira la insulina (10)

Anteriormente se clasificaba a los pacientes por la edad de comienzo de la enfermedad. Si ésta se iniciaba antes de los 30 años se denominaba diabetes juvenil, y se correspondía con la diabetes tipo I. Si se iniciaba después, diabetes del adulto, y se correspondía con la diabetes tipo II. La presencia de algunos pacientes con edad de comienzo superior a los 40 años, con evidencia de destrucción autoinmune del páncreas, y la de otros con diabetes inicial por debajo de los 30, que se comportaban como diabéticos de comienzo tardío, hizo dehechar esta clasificación (3). Los jóvenes que cursaban con diabetes no insulino dependiente se clasificaban como diabéticos tipo MODY (maturity-onset diabetes in the young). Estos jóvenes suelen tener familiares con diabetes tipo II (19,20).

2.2.3. EPIDEMIOLOGIA.

La verdadera prevalencia de la diabetes es difícil de establecer, sobre todo por la diversidad de criterios utilizados en la literatura para realizar el diagnóstico. La incidencia de diabetes varía con la raza y factores higiénico-dietéticos y aumenta con la edad (21).

Siguiendo las pautas establecidas por la NDDG, en EEUU se ha estimado una prevalencia de DM del 6,6% y de intolerancia hidrocarbonada del 11,2% (3).

En España no existen estudios sistematizados de prevalencia que puedan dar unas cifras válidas y homogéneas para todo el Estado (22). Recientemente, Goday y Serrano-Rios (23) han publicado una revisión de los datos epidemiológicos sobre diabetes en España. Ellos realizan un cálculo , en función de los valores de incidencia y prevalencia descritos en la literatura y del censo poblacional de 1986, y estiman una prevalencia de diabetes conocida del 3,7% y de diabetes conocida e ignorada del 5,5%. Existe un claro predominio femenino y un aumento de diabetes con la edad. Los autores encuentran similitud con los datos publicados en EE.UU. y Europa .

2.2.4. PATOLOGIA PANCREATICA.

La lesión predominante de la diabetes de tipo I, de larga duración, es la ausencia de células beta en los islotes (24,25). A pesar de esta pérdida celular, persisten muchos islotes, denominados pseudoatróficos, que contienen células A, productoras de glucagón; células D, productoras de somatostatina, y células PP, productoras de polipeptido pancreático. Se observa infiltración linfocítica en los islotes que contienen células beta residuales.

En la diabetes tipo II el páncreas presenta anormalidades mínimas. En general, la morfología pancreática y de las células de los islotes es normal. Hay una reducción de un 20-30 % en la masa de células beta. Muchos pacientes muestran depósito de "amiloide" en los islotes (26). El significado de estos depósitos es desconocido.

2.2.5. GENETICA Y ETIOLOGIA.

La diabetes de tipo I se desarrolla en individuos con predisposición genética ligada al sistema HLA. Se ha

asociado a los antígenos B8, B15, DR3 y DR4 (27).

Los factores genéticos aislados no producen diabetes. Se necesitan factores ambientales, que actuando sobre individuos predispuestos, son capaces de desencadenar una respuesta autoinmune dirigida contra las células pancreáticas (17).

La diabetes de tipo II también responde a una influencia genética, pero no situada en el sistema HLA. Se la ha relacionado con defectos estructurales de los genes de la insulina y de los receptores de insulina (20,28,29). Cerca del 70% de los pacientes con diabetes de tipo II son obesos, lo cual sugiere que en este tipo de diabetes existiría un trastorno de la regulación del apetito o del gasto de energía. Existen evidencias claras de resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, aunque se desconoce su mecanismo de producción (30,31).

2.3. INTOLERANCIA HIDROCARBONADA.

Hay personas que presentan glucemias basales en niveles superiores a los normales, pero inferiores a los de la diabetes mellitus definida. Si tras una sobrecarga oral de 75 grs de glucosa, el valor de la glucemia a las 2 horas, se sitúa entre 140 y 200 mg/dl, y cualquier otro valor intermedio entre 0 y 2 horas es igual o superior a 200 mg/dl, se realiza un diagnóstico de intolerancia hidrocárbonada (11,12).

Diversos factores pueden modificar los resultados de las sobrecargas orales de glucosa (32), como son:

1. - Dieta pobre en carbohidratos.
2. - Obesidad.

3. - Inactividad física.
4. - Estrés agudo o crónico.
5. - Fármacos. Los más conocidos son:
 - Diuréticos: tiacídicos y furosemina.
 - Propranolol.
 - Hormonas: esteroides, tiroxina, anticonceptivos.
 - Difenhidantoína, haloperidol, carbonato de litio, antidepresivos tricíclicos
6. - Edad (a partir de los 50 años la glucemia aumenta 10mg/dl por década).

Los pacientes con un compromiso de la tolerancia a la glucosa deben diferenciarse de los diabéticos de tipo II, pues sólo un pequeño porcentaje de personas desarrolla diabetes franca, si transcurre un periodo de tiempo suficiente o aparecen factores estresantes. Por otra parte, el trastorno de la tolerancia a la glucosa no se asocia con las complicaciones de la enfermedad a largo plazo, exceptuando la macroangiopatía (1).

2.4. DIABETES GESTACIONAL.

Algunas mujeres, sin antecedentes de anomalías del metabolismo de los carbohidratos pueden mostrar alteraciones de la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus manifiesta durante el embarazo. Por ello, en las embarazadas sin diabetes comprobada, es aconsejable la realización de sobrecargas de glucosa en la primera semana y a las 24 de embarazo. El diagnóstico de diabetes gestacional se realiza si tras sobrecarga de 100 grs de glucosa oral, los valores de glucemia superan 190 mg/dl a la hora, 165 mg/dl a las 2 horas y 145 mg/dl a las 3 horas (11,12).

2.5. DIABETES SECUNDARIAS.

Las diabetes secundarias son aquellas en que hay un trastorno subyacente que ocasiona la hiperglucemia. Procesos como estrés agudo, enfermedad o cirugía pancreática, fármacos hiperglucemiantes y enfermedades endocrinas o genéticas, que producen alteraciones en la secreción de insulina o un antagonismo de su acción son capaces de generar una diabetes mellitus secundaria (4,16,17,18).

2.6. COMPLICACIONES CRONICAS DE LA DIABETES MELLITUS.

El paciente diabetico es susceptible a una serie de complicaciones que causan morbilidad y mortalidad prematura. Algunos pacientes nunca desarrollan estas complicaciones y otros lo hacen precozmente, pero la gran mayoría de los síntomas aparecen 15 o 20 años despues de la hiperglucemia franca (10). Un paciente dado puede experimentar una o varias complicaciones simultaneamente

2.6.1. ANOMALIAS CARDIOVASCULARES.

Los pacientes diabéticos desarrollan arterioesclerosis de mayor extensión y más precozmente que la población general (33). A ello pueden contribuir las alteraciones lipídicas. Los diabéticos suelen tener, en promedio, aumentado el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminuido el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumentados los triglicéridos. Otro factor de potencial importancia es el aumento de la adherencia plaquetar observada en diabéticos (34).

Las lesiones arterioescleróticas pueden producir síntomas.

a varios niveles. Pueden causar claudicación intermitente y gangrena (35), y en los hombres, impotencia orgánica de origen vascular. Son frecuentes la cardiopatía isquémica (36) y los accidentes cerebrovasculares.

La diabetes puede asociarse a una forma específica de miocardiopatía (37). Estos pacientes presentan una fracción de eyección reducida y menor contractilidad ventricular izquierda (38). Desde el punto de vista patológico existen fibrosis miocárdica, membranas basales capilares engrosadas y microaneurismas en arteriolas y vénulas.

2.6.2. NEUROPATIA.

La afectación del sistema nervioso por la diabetes se reconoce desde hace varios siglos. Lo mismo que en la mayoría de las otras complicaciones, la prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad, de tal forma que a los 25 años puede alcanzar el 50% (16).

Aunque se discute la patogenia exacta de la neuropatía, es probable que en el desarrollo de estos trastornos intervengan anomalías metabólicas y vasculares (39,40).

Se ha implicado la vía de los polioles en la producción de lesiones neuronales (41). La secuencia de acontecimientos podría ser la siguiente: la hiperglucemia aumenta el contenido de sorbitol intracelular, que , a su vez, disminuye la concentración de mioinositol en los axones y en las células de Schwann y, secundariamente, la actividad de la proteína quinasa y de la Na⁺ K⁺ ATP-asa. Se produce una disfunción nerviosa inicial y un daño estructural posterior (41,42).

La microangiopatía ha sido propuesta como un elemento importante de las mononeuropatías diabéticas (43). Los vasos interneurales muestran una mayor estenosis, hialinización y material PAS+ y la macroangiopatía puede afectar la irrigación sanguínea de los órganos, simulando un compromiso neural.

Los síndromes clínicos de la neuropatía diabética pueden comprometer al sistema nervioso periférico, al sistema nervioso autónomo y a la médula espinal (44).

La afectación más común es una polineuropatía simétrica distal, cuya anatomía patológica muestra degeneración segmentaria o axónica y atrofia de las fibras musculares. Puede haber mononeuritis o multineuritis, en cualquier territorio espinal o craneal (43), y radiculopatía, que es una forma infrecuente de neuropatía. La neuropatía autonómica puede afectar el tracto genitourinario, el gastrointestinal, el sistema cardiovascular, y el sistema termorregulador del cuerpo (45). La amiotrofia diabética es una forma específica de compromiso neural, más común en el diabético de tipo II, Se caracteriza por un dolor asimétrico, debilidad y atrofia en el muslo o en la cintura pelviana. La biopsia muscular revela atrofia y la electromiografía es compatible con denervación.

Raras veces, la diabetes afecta a la médula espinal y al sistema nervioso central, pero este compromiso casi siempre es indirecto a causa de la insuficiencia vascular.

2.6.3. NEFROPATÍA.

La enfermedad renal es una causa importante de morbilidad y mortalidad en la diabetes. La incidencia de nefropatía es máxima entre los 15 y 17 años desde la realización del

diagnóstico (aproximadamente 2% cada año) y, después declina a razón del 0,5 a 1% por año (4).

La nefropatía diabética presenta dos patrones patológicos diferentes: difuso y nodular, que pueden o no coexistir. La forma difusa es la más frecuente. Se caracteriza por aumento de la membrana basal glomerular y engrosamiento mesangial generalizado. En la forma nodular, grandes acúmulos de material PAS+ se depositan en la perifería de los penachos glomerulares, lesión denominada de Kimmelstiel-Wilson. Puede haber hialinización de las arteriolas aferentes y eferentes, gotas hialinas en la cápsula de Bowman, acúmulos de fibrina, y oclusión de los glomérulos. Los depósitos de albúmina y otras proteínas ocurren tanto en los glomérulos como en los túbulos. Las anomalías histológicas no se correlacionan con la alteración clínica (46).

Durante periodos de hasta 10 ó 15 años, la nefropatía puede ser funcionalmente silente. Al comienzo de la diabetes los riñones están hiperfuncionantes. Posteriormente aparece microproteinuria (47). La eliminación persistente de proteínas superior a 50 mg/día es predictivo de macroproteinuria. Cuando ello ocurre hay una disminución progresiva de la función renal, con caída de la filtración glomerular de 1 ml/min./mes. El síndrome nefrótico puede ocurrir antes que la insuficiencia renal (47,48,49).

El mecanismo patogénico de la nefropatía diabética es desconocido. Existen evidencias acerca de la influencia de la carga genética del paciente en su desarrollo (50,51). La anomalía inicial observada es una hiperperfusión renal crónica (52,53), que puede ser una respuesta frente a la hipoxia renal (54,55). Posteriormente el engrosamiento de las membranas basales y de la matriz mesangial, junto con

cambios cualitativos y cuantitativos en su composición, producen una disminución del flujo glomerular e insuficiencia renal (56,57,58).

2.6.4. RETINOPATIA.

La retinopatía diabética se ha convertido en una de las causas más importantes de ceguera en el mundo occidental. Afecta prácticamente al total de los pacientes con una evolución de la enfermedad superior a 30 años (59,60).

La gran variabilidad de la evolución de la retinopatía en distintos individuos, sugiere que ésta es consecuencia de una hiperglucemia mantenida durante años y modificada por factores genéticos o adquiridos (61).

El mecanismo exacto responsable de la retinopatía diabética es desconocido (62). Se ha implicado la vía de los polioles. La aldosa reductasa ha sido encontrada en las células epiteliales del cristalino, en los pericitos retinianos y en las células de Schwann (63), y se le ha atribuido un papel importante en la génesis de cataratas y de retinopatía. También parece implicada en las alteraciones de la membrana basal capilar.

Algunos autores (64,65), han encontrado una importante reducción en la prevalencia y severidad de lesiones similares a las de la retinopatía diabética, en perros galactosémicos, cuando se administraba sorbinil, un inhibidor de la enzima aldosa reductasa.

Diversos factores observados en diabéticos, como el engrosamiento de la membrana basal, el aumento de la adhesividad y agregabilidad plaquetar, el aumento de la viscosidad sanguínea, los cambios eritrocitarios (aumento

complicaciones diabéticas puede no ser homogénea, y se aboga cada vez más por un origen multifactorial (70).

Se han postulado varios mecanismos en la producción de estas complicaciones . Los más estudiados son:

1. GLICOSILACION NO ENZIMATICA DE LAS PROTEINAS.

En presencia de elevadas concentraciones de glucosa, las proteínas sufren un proceso de glicosilación no enzimática. Esta alteración cambia irreversiblemente la estructura de la proteína, pudiendo alterar su función (71,72)

Los productos avanzados de esta reacción se caracterizan por un aumento del número de enlaces covalentes, lo que los hace muy resistentes a la degradación enzimática (73).

En diabetes con repercusión visceral se ha demostrado un acúmulo de estos productos avanzados (74,75). Actualmente los conocimientos acerca de su estructura y localización les conceden un papel específico en la patogénesis de las complicaciones diabéticas (76).

Los estudios inmunohistoquímicos revelan que estos productos se encuentran localizados predominantemente en la matriz extracelular esclerosada de tejidos glomerulares y arteriulares (77) . También se han encontrado en proteínas del cristalino y en proteínas de turnover rápido como las proteínas plasmáticas (76).

En la matriz extracelular pueden producir aumento de la cantidad de colágeno tipo IV y de fibronectina , y disminución de la de heparán sulfato y de la de laminina (66,71,78). Puede afectarse la adhesión celular, el

crecimiento y el acúmulo de matriz.

Los productos glicosilados pueden alterar la función celular interactuando con receptores específicos sobre macrófagos y células endoteliales induciendo la formación de citoquinas, interleukina 1 y factor de necrosis tumoral. Estos mecanismos pueden jugar un importante papel en la patogénesis de aterosclerosis, nefropatía y enfermedad tromboembólica (71,75).

El DNA y las proteínas nucleares pueden también resultar dañados (71)

La modificación de las proteínas de la membrana de los hematíes puede disminuir su deformabilidad, contribuyendo a la isquemia renal y retiniana (79,80).

La glicosilación de las proteínas de la mielina puede alterar la conducción nerviosa (81)

Los productos avanzados de la glicosilación no enzimática han sido propuestos como un factor importante en la enfermedad macrovascular (82). La LDL glicada no es reconocida por el receptor normal para LDL, y su vida media plasmática aumenta. Por el contrario, la HDL glicada se elimina más rápidamente que la HDL nativa. El colágeno glicado tiene una afinidad 2 ó 3 veces superior que el colágeno normal por la LDL. La aterosclerosis acelerada de la diabetes podría referirse al efecto combinado de la LDL glicada que no se une normalmente a los receptores de LDL, pero que podría unirse en mayor cantidad de la normal al colágeno glicosilado de los vasos sanguíneos y otros tejidos. La HDL disfuncional podría contribuir disminuyendo la extracción del colesterol de los sitios afectados.

La inhibición farmacológica de la formación de estos productos, mediante guanidina u otros inhibidores, previene o mejora la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas, en modelos animales (71,75) .

2. VIA DE LOS POLIOLES.

En presencia de elevadas concentraciones de azúcares, la enzima aldosa reductasa, transforma el azúcar en alcohol. Así, la glucosa se transforma en sorbitol y la galactosa en dulcitol. El sorbitol puede oxidarse a fructosa, con producción de NADPH, por la enzima sorbitol deshidrogenasa (41). Estos alcoholes alcanzan una gran concentración intracelular. Las fuerzas osmóticas favorecen la difusión pasiva del agua al interior, resultando una alteración del balance hidroelectrolítico y daño celular. Además se produce disminución de la concentración de mioinositol y disminución de la actividad de la proteína quinasa C y de ATPas-Na⁺ -K⁺ de la membrana plasmática (41,42)

Los polioles se han implicado en la producción de cataratas (83), retinopatía (65), neuropatía (40) y enfermedad aórtica (84).

Los inhibidores de la enzima aldosa reductasa suprimen las consecuencias metabólicas adversas del acúmulo de polioles, déficit de mioinositol, y disfunción del sistema Na⁺ -K⁺-ATPasa., en animales de experimentación (85,86)

La glicosilación no enzimática de las proteínas y la vía de los polioles pueden ser dos mecanismos relacionados. Se sabe que la fructosa generada desde el sorbitol puede unirse no enzimáticamente a las proteínas y que la fluorescencia del colágeno de animales diabéticos, disminuye por inhibidores de la aldosa reductasa (87). Es

posible que la vía activada de los polioles pueda contribuir significativamente a la glicosilación no enzimática de las proteínas.

3. HIPOTESIS HEMODINAMICA.

Se ha postulado que el aumento del flujo sanguíneo puede jugar un papel de iniciador de las complicaciones diabéticas, posiblemente por aumento de la filtración de macromoléculas que funcionan como toxinas tisulares.. Hay evidencias acerca del papel de la hiperperfusión en la nefropatía diabética, pero las hipótesis hemodinámicas no parecen tan atractivas como las dos primeras (52,88,89)

3. DIABETES MELLITUS. MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS.

3.1. INTRODUCCION.

Hay una serie de manifestaciones musculoesqueléticas que inciden en los pacientes diabeticos con mayor frecuencia que en las personas sanas. No todas las asociaciones clásicamente descritas se han demostrado, lo que quizás sea debido tanto a la elevada prevalencia de dichas manifestaciones como a la de la diabetes mellitus en la poblacion general (3,90,91,92,93).

Las manifestaciones reumáticas asociadas a diabetes mellitus pueden agruparse en aquellas que afectan a huesos y articulaciones y en las que afectan a tejidos blandos.

Dentro del primer grupo están: osteoporosis, artrosis, hiperostosis vertebral difusa, condrocalcinosis, gota y neuroartropatia diabetica. En el segundo: síndrome del tunel carpiano, distrofia simpatico refleja, contractura de Dupuytren, tenosinovitis de los flexores, limitacion de la movilidad articular y periartrosis escapulo humeral.

3.2. ALTERACIONES OSEAS Y ARTICULARES.

3.2.1. OSTEOPOROSIS.

La disminucion del contenido mineral óseo, determinado mediante densitometría de absorción fotónica, y la disminucion de masa ósea, obtenida por medición del grosor radiológico de la cortical del 2º metacarpiano, parecen ser un dato reconocido de la diabetes insulino dependiente (94), aunque algunos estudios, bien controlados, prospectivos y retrospectivos, demuestran resultados

controvertidos (95). En diabetes no insulino dependiente, los resultados son menos claros (46). Existe acuerdo en que la pérdida de masa ósea es más importante en diabéticos jóvenes que en diabéticos adultos respecto a controles (96).

Los mecanismos de la osteopenia diabética no están bien aclarados y pueden ser debidos al déficit insulínico, a la hiperglucemia o a la interrelación de estos y otros factores (93).

La insulina es una hormona osteoformadora. Ejerce su acción directamente sobre el osteoblasto. Aumenta la síntesis de colágeno y de glucosaminoglicanos óseos (97,98,99,100), y favorece la incorporación de calcio en el hueso. Por tanto estimula tanto la formación de la matriz ósea como su mineralización. Por otra parte la insulina ejerce su acción de un modo indirecto, estimulando la formación de somatomedinas, que intervienen en la formación ósea, principalmente durante el crecimiento (100). Todos estos factores podrían explicar la disminución de masa ósea por déficit insulínico.

Algunos autores sugieren que el mecanismo de producción de la osteopenia es la pérdida de masa ósea, pues se ha demostrado en diabetes un aumento de la excreción de calcio urinario que se corrige con el control adecuado de la glucemia (101). Esta hipercalciuria podría ser debida al efecto osmótico de la glucosuria. Por otra parte, los diversos estudios sobre la homeostasis del calcio, no demuestran alteraciones (96). Todo ello sugiere que la osteopenia de la diabetes se debe más a una disminución de la formación ósea que a un aumento de su reabsorción.

3.2.2. ARTROSIS.

La relación entre artrosis y diabetes se sugiere por la destrucción acelerada del cartílago articular en los hamsters chinos diabéticos (102) y en las ratas con diabetes inducida por estreptozocina (103). En la diabetes hay disminución del crecimiento del cartílago, de la formación de proteoglicanos sulfatados y del tamaño de los agregados de proteoglicanos de alto peso molecular (90). La artrosis es más común en los pacientes con diabetes mellitus tipo II que en los controles de la misma edad, pero la falta de controles obesos cuestiona esta asociación (104).

3.2.3. HIPEROSTOSIS IDIOPATICA DIFUSA.

Se asocia a personas obesas con diabetes mellitus tipo II, En una serie (105), el 13% de 510 diabéticos presentaron esta alteración, y, en el grupo de edad entre 60 y 69 años, la presentaban el 21% de los diabéticos frente al 4% de los controles.

También se han demostrado otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en personas con hiperostosis, entre ellas una respuesta de insulina anormal frente a la hiperglucemia inducida (91,93).

3.2.4. CONDRICALCINOSIS.

Es una enfermedad producida por el depósito intraarticular de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado. Es más frecuente en personas de mediana y avanzada edad, igual

que la diabetes mellitus, a la que inicialmente se asoció. McCarty y colaboradores (106), en un ensayo controlado, realizaron un test de tolerancia a la glucosa en 28 pacientes con pseudogota y en 22 controles y no encontraron diferencias.

3.2.5. GOTA.

Entre diabetes e hiperuricemia no se ha demostrado otra asociación que la mayor incidencia de ambas en la obesidad. Existe además correlación entre la hiperlipemia de la diabetes y la hiperuricemia (91,92,93,107).

3.2.6. NEUROARTROPATIA DIABETICA.

Actualmente la diabetes es la causa más frecuente de neuroartropatía (91). Acontece en individuos con diabetes de larga evolución y grave afectación sensorial de los pies. Las articulaciones mediotarsianas son las que se afectan más a menudo, seguidas de tobillos, rodillas, columna lumbar y, raramente, miembros superiores. Suele presentarse como hinchazón indolora de las articulaciones afectas con deformidad progresiva de las mismas.

Radiológicamente se observa osteoporosis moteada en estadios iniciales, seguida de resorción de los extremos óseos. Puede haber una osteolisis dramática de los huesos del antepie, que aparecen secundariamente escleróticos y con zonas de fragmentación perióstica (108).

La osteomielitis puede ser una complicación en pacientes con neuropatía y vasculopatía periférica.

3.3. ALTERACIONES DE PARTES BLANDAS.

3.3.1. SINDROME DEL TUNEL CARPIANO.

La compresión del nervio mediano en el túnel carpiano es la más frecuente de las neuropatías por atrapamiento nervioso.

El dolor y parestesias de los 3 ó 4 primeros dedos de las manos, de predominio nocturno, constituyen la forma habitual de presentación clínica. El síndrome puede progresar y producir pérdida de fuerza y sensibilidad en el territorio del nervio.

Cualquier causa que produzca compromiso de espacio en el túnel carpiano puede inducir la sintomatología. Se asocia principalmente a traumatismos, enfermedades del colágeno y alteraciones hormonales (109).

Phalen identificó la diabetes mellitus como la enfermedad sistémica asociada con más frecuencia al síndrome del túnel carpiano (110) Aunque ello no se confirma en otras series (109), la incidencia de diabetes en pacientes con este síndrome oscila del 7 al 15% (3-109).

El mecanismo de producción no parece depender de un fenómeno de compresión del nervio mediano, sino de isquemia de los vasa nervorum (43).

3.3.2. DISTROFIA SIMPATICO REFLEJA.

La distrofia simpático refleja es un síndrome de limitación dolorosa de una articulación que puede extenderse a toda la extremidad. Su etiología no está

clara aunque se atribuye a una disfunción del sistema nervioso autónomo (111).

Cuando se asocia a diabetes mellitus suele localizarse en extremidades superiores. El síndrome hombro-mano pasa, en su evolución, por tres fases:

- Inicialmente se produce una periartrosis de hombro que precede, acompaña o sigue a una inflamación difusa de la mano con hipersudoración.
- En el siguiente estadio remiten la tumefacción e inestabilidad motora, apareciendo las primeras contracturas y lesiones tróficas cutáneas.
- Por último, tras semanas o meses, predominan las atrofas y contracturas de los dedos en flexión, de diversa gravedad. Puede producirse un "hombro congelado".

En la patogenia de este síndrome puede estar implicada la disautonomía de la diabetes (112).

Las radiografías de alta resolución demuestran tumefacción difusa de los tejidos blandos, desmineralización periarticular y reabsorción del hueso cortical, particularmente intensa a nivel de la superficie endóstica, lo que ofrece un aspecto moteado. En la gammagrafía con radioisótopos se aprecia hipercaptación en la mano afecta (113).

3.3.3. CONTRACTURA DE DUPUYTREN.

La enfermedad de Dupuytren consiste en un engrosamiento y acortamiento de la fascia palmar por fibrosis excesiva de la misma. Aparecen nódulos fibrosos en la palma de la mano, a nivel de los tendones flexores del 4º y 5º dedos, que pueden producir contractura en flexión (114).

Este tejido fibrótico ha sido objeto de estudios microscópicos y bioquímicos. El contenido total de colágeno está aumentado, y aproximadamente el 25% del colágeno es tipo III, que no está presente normalmente en la fascia. El contenido de hidroxilisina está aumentado así como el número de enlaces covalentes. Estas observaciones sugieren la existencia de anomalías del colágeno en esta fascia. De interés adicional es la presencia de miofibroblastos (células contráctiles tipo músculo liso) en los nódulos. Se ha hipotetizado que la contracción de la fascia se refiere a la presencia de estas células contráctiles. Estas células pueden ser responsables del aumento de colágeno (114,115).

La prevalencia de la contractura de Dupuytren en la diabetes varía desde el 1,6 al 63 % en diferentes series; la mayoría de los autores están de acuerdo en que tiende a producirse en los sujetos de más edad y en los que tienen una enfermedad de mayor duración (3,90). Afecta a los dedos 3º y 4º y suele acompañarse de fibrosis en las almohadillas de los nudillos.

3.3.4. TENOSINOVITIS DE LOS FLEXORES.

Ocurre por la proliferación del tejido fibroso en la vaina tendinosa a su paso por anillos o sobre prominencias óseas como las superficies flexoras de las cabezas de los metacarpianos o falanges. Puede advertirse una sensación de resorte doloroso al mover el segmento hipertrofiado a través del anillo estrechado, pudiendo llegar a bloquearse la flexión (116).

En varios trabajos se ha demostrado mayor incidencia de diabetes en pacientes con tenosinovitis de los flexores que en la población general (117,118).

3.3.5. LIMITACION DE LA MOVILIDAD ARTICULAR.

En la década de los 50 comenzó a hablarse de esta entidad en sujetos jóvenes (90). Rosenbloom y colaboradores (119) llamaron la atención sobre la asociación entre las complicaciones microvasculares de la diabetes y la presencia de limitación de la movilidad articular.

Su prevalencia oscila del 4 al 70% (90), y puede ocurrir en individuos de cualquier edad y sexo. Además de en diabetes juvenil, donde se describió inicialmente, se presenta en diabetes no insulino dependiente, con frecuencia similar (5).

Clínicamente, el síndrome de limitación de la movilidad articular, se caracteriza por contracturas, que se desarrollan inicialmente en las manos. El paciente es incapaz de extender completamente las palmas de las manos y las muñecas, maniobra conocida como "del rezo", y presenta resistencia a la movilidad pasiva completa. Puede afectar a grandes articulaciones, incluyendo codos, hombros, rodillas e incluso esqueleto axial. Existe pérdida de habilidad para desarrollar movimientos finos con las manos y pérdida de movilidad a otros niveles.

Puede haber engrosamiento cutáneo similar al de la esclerodermia, denominada pseudoesclerodermia diabética, que se produce en el dorso de las manos, pudiendo sobrepasar las metacarpofalángicas. También puede afectar a los pies. La anatomía patológica muestra un acúmulo de colágeno en la dermis inferior. Se diferencia de la esclerodermia por la preservación de los anejos dérmicos y por la anormal disposición del colágeno (119,120,121,122,123).

La limitación de movilidad articular no se asocia a

parámetros como el sexo del paciente, los requerimientos de insulina o la calidad del control glucémico. La mayoría de los autores está de acuerdo en que se relaciona con la duración de la diabetes y la presencia de complicaciones microvasculares del tipo de la nefropatía y la retinopatía (119,120)

La patología microvascular puede ser la base de esta alteración, a pesar de que los estudios realizados para probar esta teoría no han sido demostrativos. Los estudios con microscopio óptico, en capilares del lecho ungueal, no encontraron alteraciones en diabéticos comparados con controles. Sin embargo, las técnicas más complejas y elaboradas como la videomicroscopía con fluoresceína, han evidenciado una pérdida de proteínas de los capilares, aunque ello no se relacionó ni con la presencia de retinopatía ni con las alteraciones morfológicas del lecho ungueal (3,5).

El adecuado control metabólico ha revertido las contracturas en algunos pacientes (123,124).

3.3.6. PERIARTRITIS ESCAPULOHUMERAL.

La relación entre periartritis escápulohumeral y diabetes mellitus es un hecho ampliamente demostrado (9,125, 126,127,128,129,130,131).

Bridgman (126) encontró un 10,8% de periartritis en un grupo de 800 diabéticos. Otros autores que han estudiado la asociación, han encontrado periartritis de hombro en un 10-20% de los diabéticos, en comparación a un 5% en la población general.

La periartritis de hombro en las personas diabéticas cursa con dolor de hombro con o sin restricción de la movilidad. Tras un periodo de tiempo variable puede recuperarse completamente o puede dejar una limitación funcional persistente con o sin dolor (128).

Afecta por igual a varones y a mujeres, a partir de la 5ª década de la vida. En más de la tercera parte de los casos la afección es bilateral (126,128).

El diagnóstico se realiza en base a la sospecha clínica, normalidad de los datos de laboratorio (132) y radiología. Las radiografías de hombros pueden mostrar una articulación glenohumeral normal, signos de tendinitis cálcica (133,134) ó signos de capsulitis adhesiva.

Parece existir una relación entre la duración de la diabetes y la incidencia de periartritis. Sólo Bridgman (126) demostró una relación entre la severidad de la diabetes y la incidencia de periartritis.

De este apartado se amplía información en el capítulo de periartritis idiopática.

4. PERIARTRITIS ESCAPULOHUMERAL.

4.1. INTRODUCCION.

El término periartritis escápulohumeral se refiere a la limitación dolorosa de la articulación glenohumeral de origen periarticular y engloba diversas entidades patológicas que tienen datos clínicos superponibles (7,112,135,136,137,138,139,140,141).

Duplay (141), en 1872, describió por primera vez los hombros dolorosos y rígidos, sugiriendo que la patología de estos hombros estaba ligada a los tejidos periarticulares .

Neviaser (140), en 1945, publicó los primeros datos patológicos de la entidad, basándose en exploraciones quirúrgicas y en autopsias.

Más tarde, la aplicación de técnicas de imagen y la artroscopia han permitido clarificar las entidades que concurren bajo esta definición (142,143,144,145).

4.2. RECUERDO ANATOMICO DEL HOMBRO.

El movimiento del brazo sobre el tronco está originado por las acciones combinadas de un conjunto de articulaciones que se denominan cintura escapular (146).

La expresión "articulación del hombro" suele referirse a la articulación glenohumeral, que es solamente una de las que forman el complejo del hombro.

Las articulaciones que componen la cintura escapular son: glenohumeral, escapulotorácica, acromioclavicular y esternoclavicular.

1. ARTICULACION GLENOHUMERAL.

Esta articulación también se denomina escapulohumeral. Las partes óseas que la componen son la cabeza humeral y la cavidad glenoidea del omóplato (147).

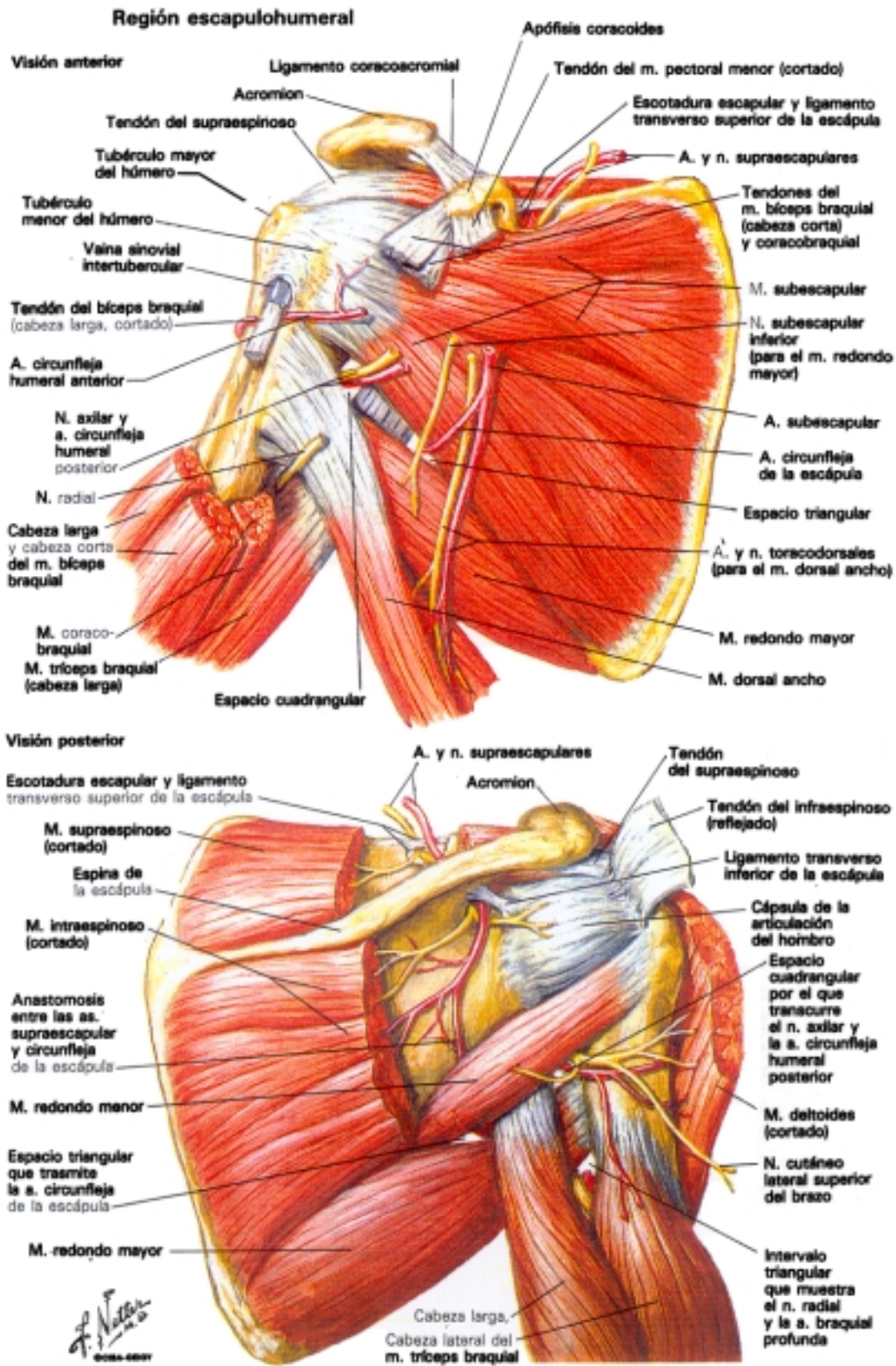
La cápsula de la articulación glenohumeral forma un manguito cilíndrico y laxo, que se fija alrededor del rodete glenoideo y del cuello anatómico del húmero. La porción anterior de la cápsula está reforzada por los ligamentos glenohumerales, que son en realidad pliegues horizontales de dicha porción anterior.

Los movimientos importantes de la articulación glenohumeral son realizados por los músculos del manguito de los rotadores. A través de su inserción en el húmero, actúan como rotadores y se alternan con el músculo deltoides para abducir el brazo. También mantienen pasivamente el húmero en su posición anatómica.

Los músculos que comprende el manguito rotador son el supraespinoso, el infraespinoso, el redondo menor y el subescapular (147,148,149). (Lámina 1).

1.- Músculo Supraespinoso: Ocupa la fosa supraespinosa de la escápula. Se origina en los 2/3 mediales de las paredes óseas de dicha fosa y en la densa fascia que cubre el músculo. El tendón se forma dentro del músculo, convergiendo sobre él las fibras musculares de todos los lados. Se une profundamente con la cápsula de la articulación del hombro y se inserta en el troquíter humeral.

Lámina 1. Tomado de Netter FH.(147)



El músculo supraespinoso actúa conjuntamente con el deltoides en los primeros 90 ° de abducción, pero es ineficaz más allá de este punto.

Está inervado por el nervio supraescapular (C5,C6), que también inerva al músculo infraespinoso.

2.- Músculo Infraespinoso: Se origina en la fosa infraespinosa de la escápula, y en la fascia infraespinosa suprayacente. El tendón surge de dentro del músculo y se inserta en el troquíter. En profundidad sus fibras se unen con las de la cápsula articular.

Es el principal rotador lateral del hombro,

3.- Músculo Redondo Menor: Se origina en los 2/3 superiores del borde lateral de la escápula y en el tabique intermuscular adyacente. Se inserta en el troquíter, en el cuello quirúrgico del húmero y en la cápsula articular. Está cubierto por la fascia del infraespinoso y a veces es inseparable de este músculo. Se contrae con él en la rotación lateral del húmero. Está inervado por el nervio axilar.

4.- Músculo Subescapular: Es el más anterior y el más interno del manguito. Se origina en la superficie torácica de la escápula y se inserta en el troquíter.

Es el principal rotador medial del brazo. También actúa como extensor cuando el brazo está a lo largo del costado o flexionado. Está inervado por los nervios subescapulares superior e inferior.

La inserción tendinosa del manguito es un tendón conjunto de los cuatro músculos anteriores.

Otro músculo importante en esta articulación es:

5.- Musculo Deltoides: Se origina en el tercio lateral de la clavícula, borde lateral del acromion y espina de la escápula. Todos los fascículos convergen para insertarse en la tuberosidad deltoidea del húmero.

El músculo deltoides es el principal abductor del húmero. El músculo supraespinoso participa en toda la abducción hasta 90°, pero , a partir de ahí, es el deltoides el que realiza la abducción.

La porción clavicular ayuda a la flexión y rotación medial del brazo, mientras que la porción escapular ayuda a la extensión y rotación lateral.

Profunda a la porción central del músculo se halla la bolsa subacromial o subdeltoidea. Esta bolsa, limitada en su parte inferior por el tendón del supraespinoso, se extiende hasta el acromion y el ligamento coracoacromial. Su misión es facilitar el movimiento del músculo deltoides sobre la cápsula articular y los tendones.

2. ARTICULACION TORACOESCAPULAR.

La escápula se desliza sobre la pared torácica a través del conjunto articular toracoescapular. Este deslizamiento se produce primordialmente por dos músculos, el trapecio y el serrato mayor. El movimiento se transmite a la articulación acromioclavicular, produciendo la rotación de la clavícula y la elevación de la articulación esternoclavicular

3. ARTICULACION ACROMIOCLAVICULAR.

Esta articulación es plana y conecta el extremo externo de la clavícula con la porción anterointerna del acromion.

4. ARTICULACION ESTERNOCLAVICULAR.

Está formada por el extremo esternal de la clavícula que se adhiere a la porción superoexterna del mango del esternón y cartílago de la primera costilla.

Esta articulación estabiliza la clavícula contra la acción muscular y actúa como fulcro para los movimientos de la cintura escapular.

La elevación del brazo requiere la conjunción de la articulación glenohumeral y la rotación escapular, que a su vez está determinada por la rotación y elevación clavicular (146).

4.3. CLASIFICACION.

Pueden producir periartritis de hombro las siguientes entidades:

- Tendinitis de los rotadores.
- Tendinitis cálcica.
- Capsulitis retráctil.
- Tendinitis bicipital.

4.3.1. TENDINITIS DE LOS ROTADORES.

La mayoría de las condiciones no traumáticas del hombro están causadas por tendinitis del manguito de los rotadores (7,137,150,151).

ETIOLOGÍA.

El tendón supraespinoso es muy susceptible a la

degeneración y rotura tendinosa. Se han sugerido diversos factores para explicar este hecho.

El más estudiado es el del atrapamiento tendinoso crónico o síndrome de impingement: la elevación del hombro puede producir compresión del tendón supraespinoso bajo la porción anterior del acromion, el ligamento coracoacromial y la articulación acromioclavicular, a lo que se denomina síndrome de "impingement". Dada la estrecha relación anatómica entre la bolsa subacromial, el tendón de los rotadores y la cabeza larga del bíceps, este síndrome puede dañar a cualquiera de ellos (152,153).

Neer (152), ha descrito los diferentes estadios de esta alteración. El proceso representa sucesivamente inflamación, degeneración y fisuración o rotura del manguito de los rotadores .

Los tres estadios del atrapamiento son:

- I : Edema y hemorragia: Normalmente ocurre en individuos menores de 25 años, que realizan actividades que producen repetidamente la elevación del brazo por encima de la cabeza.

- II: Fibrosis y tendinitis: Representa la respuesta biológica de fibrosis y engrosamiento tendinoso a episodios repetidos de atrapamiento mecánico. Este estadio se observa en individuos activos, entre 25 y 40 años.

- III: Rotura tendinosa y cambios óseos: Este estadio representa la rotura tendinosa progresiva tras atrapamientos repetidos. Los pacientes tienen grados variables de debilidad, crepitación y atrofia del supraespinoso, dependiendo de la extensión y cronicidad de la rotura.

Según Neer (152), la incidencia de roturas tendinosas completas en más de 500 cadáveres, es menor del 5%. El autor atribuye la producción de dichas lesiones a variaciones anatómicas del acromion.

Otros factores implicados en la degeneración del tendón de los rotadores son :

- Cambios en la composición de la matriz extracelular, probablemente en relación con el envejecimiento (107,109).

- Hipoxia tisular. El daño tendinoso se produce fundamentalmente en la "zona crítica". La irrigación del tendón supraespinoso se produce a través de vasos procedentes de la cabeza humeral y de los músculos rotadores. Existe una zona "crítica", con menor flujo sanguíneo, correspondiente a la anastomosis de estos vasos. El flujo es mínimo en la abducción del brazo (157).

La degeneración del tendón supraespinoso probablemente es multifactorial, concurriendo uno o varios de los factores descritos (155,156,158).

CLINICA.

El dato predominante de la tendinitis degenerativa es el dolor. Puede ser súbito e incapacitante o sordo. Puede estar focalizado en el extremo anterior del acromion o difuminarse alrededor de la porción anterior y posterior del acromion y bolsa subdeltoidea (7,137,150,151)

Para explorarlo se pide al paciente que realice la abducción del brazo hasta 180°. Para evitar el dolor que se produce en algún punto de la maniobra, el paciente levanta el brazo en elevación y rotación. El dolor se

inicia a los pocos grados de comenzar el movimiento y desaparece a medida que finaliza la abducción.

DIAGNOSTICO.

Se basa en datos clínicos y radiológicos. Los datos analíticos son normales.

La radiología en estadios precoces no muestra anomalías. A medida que la enfermedad progresa, puede haber esclerosis y formación de quistes en acromion y troquíter. Puede haber un espolón acromial lateral que representa la contractura del ligamento coracoacromial.

Los datos radiológicos tardíos incluyen pinzamiento del espacio acromiohumeral, subluxación superior de la cabeza humeral en relación a la glenoides y cambios erosivos del acromion anterior (142).

La artrografía y la resonancia magnética son útiles en el diagnóstico diferencial y estadio del proceso (144).

TRATAMIENTO.

La elección de la terapia y, frecuentemente, su resultado es función del estadio. Inicialmente debe realizarse un tratamiento conservador que contenga un programa de terapia física y ocupacional, además de un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y/o infiltraciones locales de esteroides (159,160).

En caso de atrapamiento crónico, dolor intratable ó alteración funcional, el tratamiento es quirúrgico (7,161)

4.3.2. TENDINITIS CALCICA.

La tendinitis calcica es una condición dolorosa del manguito de los rotadores asociada con el depósito de sales de calcio, primariamente hidroxapatita (162,163,164).

Es más frecuente en personas mayores de 30 años y en mujeres (162,164). Ocurre fundamentalmente en el hombro derecho, pero hay al menos un 6% de bilateralidad (162).

Codman (137), localizó la calcificación en el tendón del supraespinoso, y describió los síntomas y la historia natural del proceso, que incluye degeneración del tendón supraespinoso, calcificación y eventual rotura.

PATOGENIA.

La patogénesis de la tendinitis cálcica se reconoce como un proceso degenerativo con calcificación secundaria de las fibras tendinosas (162,163,166). La localización del calcio en el tendón supraespinoso puede ser debida a la mayor susceptibilidad a la degeneración de este tendón, por atrapamiento crónico (162,166), o por isquemia tendinosa en su "zona crítica" (157).

El estímulo para la calcificación ha sido objeto de considerable estudio. Steinbrocker (139) postuló que el proceso comienza con fragmentación y necrosis de las fibras tendinosas con formación secundaria de una masa de fibrina rodeada por leucocitos que sirve como núcleo para la calcificación. Uthoff y colaboradores (165) postularon que el estímulo inicial para el depósito de calcio es la hipoxia, pues restableciendo la perfusión y tensión de oxígeno normales del tejido, el calcio podría

reabsorberse y el tendón volver a su situación normal.

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la tendinitis cálcica depende de su presentación clínica y de la presencia de atrapamiento asociado. Estos pacientes pueden tener una reacción inflamatoria aguda que recuerda a la gota. En este caso se tratará con AINEs o con infiltración local de esteroides. En casos de calcificación productora de bloqueo mecánico, puede ser necesaria una limpieza quirúrgica con extracción de la calcificación. Si hay atrapamiento asociado, el tratamiento dependerá del estadio, pudiendo indicarse acromioplasta abierta, bursectomía subacromial y descompresión (7,159,166).

4.3.3. CAPSULITIS RETRÁCTIL.

La capsulitis retráctil, capsulitis adhesiva u hombro congelado (167) es una condición caracterizada por dolor e impotencia funcional del hombro en todos los planos de movimiento, secundaria a contractura de la cápsula articular.

Duplay describió la entidad por primera vez en 1872 (141). Codman (136) se refirió a ella, como un proceso "difícil de definir, de tratar y de explicar desde el punto de vista patológico".

EPIDEMIOLOGIA.

Lundberg (168) estudió una población escandinava de alto riesgo y estimó una incidencia de capsulitis retráctil de al menos un 2% anual. Afecta a mujeres más que a varones

y ocurre típicamente en la 5ª-6ª décadas de la vida. La afectación puede ser bilateral (135,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178)

ETIOLOGIA.

La etiología del hombro congelado aún no ha sido aclarada. La mayoría de los casos se presenta de forma insidiosa y sin ningún desencadenante aparente. Puede ser el resultado final de una tendinitis degenerativa o cálcica de los rotadores, de tendinitis bicipital y de artritis glenohumeral (7).

También se ha asociado a traumatismos en el hombro, cirugía torácica, cervicopatía, infarto de miocardio, patología intracraneal, infección pulmonar, neoplasia pulmonar, hipo e hipertiroidismo, y uso de anticonvulsivantes (135,152,172,179,180,181).

Según Kozin (171), el factor común de estas situaciones es un periodo de dolor, movilidad restringida o ambos.

Hay una asociación más alta de lo normal entre capsulitis retráctil y diabetes mellitus (9,125,126,127,128,129,130,131). La incidencia del hombro congelado en la población general oscila entre 2 y 5%, mientras que en los individuos con diabetes es 10-20% (174)

PATOLOGIA.

La anatomía patológica fue descrita en 1945 por Neviasser (140). Inicialmente hay una reacción inflamatoria en la cápsula y en la sinovial y después se producen adherencias capsulares. Estas descripciones sólo son representativas de los últimos estadios de los casos severos.

Recientemente, las investigaciones artroscópicas han proporcionado una mejor perspectiva tanto de los estadios precoces como de los finales. Neviasser y Neviasser (135), han destacado cuatro estadios de la enfermedad:

- I ó preadhesivo: Hay una reacción inflamatoria sinovial fibrinosa.
- II: La sinovial está enrojecida y engrosada y pueden verse adherencias capsulares.
- III: La sinovial es solamente rosada y menos abundante que en el II. La cápsula se ha reducido de tamaño y la cabeza humeral permanece adherida a la glenoides y al tendón bicipital.
- IV. Las adherencias capsulares son maduras y muy restrictivas. No hay sinovitis.

Lundberg (168) no encontró proceso inflamatorio, sino una fibroplasia capsular similar a la de la contractura de Dupuytren, y disminución de la masa ósea de la cabeza humeral (168,182).

PATOGENIA.

Se han postulado diversos mecanismos para explicar la patogenia del hombro congelado:

La teoría más aceptada es la de la producción de una inflamación musculotendinosa o tenosinovial que da lugar a la formación de adherencias y engrosamiento capsular (136,137,140). El mismo proceso que causa hipertrofia sinovial e hipervascularidad podría producir adherencias y obliteración capsular, pudiendo progresar a una contractura de la cápsula y de los ligamentos coracohumerales (151)

La inmovilización puede contribuir al desarrollo del proceso (171), pero no se ha demostrado que por sí sola sea capaz de producirlo.

Los mecanismos inmunes también podrían jugar un papel en la patogénesis. Macnab (150), basándose en experimentos con implantes de tendones de conejo, propuso la existencia de una reacción autoinmune en el tendón supraespinoso como factor iniciador del proceso.

Fibromatosis. Es posible que un proceso inflamatorio iniciado en la sinovial o en el tendón de los rotadores resulte en inflamación severa de la cápsula y en una anormal reparación y fibrosis. Lundberg (183), examinó las cápsulas de los hombros congelados de 14 pacientes y demostró un aumento del contenido total de glicosaminoglicanos. Estos cambios reflejan una transformación fibrótica característica de una reacción reparadora.

Neuropatía autonómica: la capsulitis retráctil podría ser una forma frustrada de distrofia simpaticorefleja (136).

CLINICA.

El paciente refiere dolor de hombro, generalmente localizado en la region deltoidea. El dolor suele aumentar con los movimientos y es más severo por la noche, dificultando el sueño. Al examinar la movilidad, se observa que los movimientos activos y pasivos de la articulación glenohumeral son dolorosos y estan restringidos (7).

Muchos autores consideran el hombro congelado como una enfermedad autolimitada con recuperación espontánea. Esto

no siempre es así. En 1975, Reeves publicó un estudio cuidadosamente documentado de la historia natural del hombro congelado (177). Se identificaron tres estadios secuenciales:

- a) periodo inicial, doloroso, de 10 a 36 semanas de duración.
- b) periodo intermedio, rígido, caracterizado por movilidad restringida, de 4 a 12 meses.
- c) periodo de recuperación, de 5 a 24 meses o más.

La duración media de la sintomatología de estos pacientes fue de 30 meses. Reeves observó que la duración del periodo de recuperación se correspondía con la del periodo doloroso.

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico del hombro congelado se basa en la historia clínica y el examen físico.

En la mayoría de los casos los datos de laboratorio son normales, y las radiografías son más útiles para descartar otros trastornos del hombro que para diagnosticar específicamente este proceso. Las radiografías en proyección AP pueden ser normales o mostrar cambios osteoporóticos, degenerativos, disminución del espacio subacromial, depósitos de calcio o desarrollo de quistes, en los casos de larga duración (7,142).

El diagnóstico definitivo se realizará mediante artrografía, resonancia nuclear magnética o artroscopia (144,145).

TRATAMIENTO.

No existe una opinión unánime acerca del método más adecuado de tratamiento, aunque todos los utilizados persiguen la restauración de la movilidad del hombro sin dolor (112,174).

La elección del tratamiento se basa en la severidad del proceso patológico, indicado por el dolor e incapacidad funcional del paciente.

Para eliminar el dolor pueden utilizarse analgésicos simples, antitinflamatorios no esteroideos, infiltraciones locales de esteroideos o TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation)(7,159).

Los ejercicios de la cintura escapular, pasivos o activos, según el estadio intentarán recuperar la movilidad perdida (160).

Otros tratamientos utilizados son: distensión capsular por introducción de contraste artrográfico, manipulación del hombro bajo anestesia general o artrotomía quirúrgica (7,169,176).

5. REUMATISMO DE PARTES BLANDAS Y METABOLISMO HIDROCARBONADO. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

La asociación de enfermedades reumáticas específicas con la diabetes mellitus es un hecho reconocido desde hace tiempo. Sin embargo han sido menos enfatizadas que las nefrológicas, neurológicas, oftalmológicas y cardiovasculares.

A finales del siglo pasado se describió la enfermedad de Dupuytren. En 1904 , en Alemania, se relacionó a esta enfermedad con la diabetes mellitus (93). En 1953, Schneider propuso que el engrosamiento de la fascia palmar en pacientes diabéticos se debía a cambios vasculares (184), sin que esta hipótesis, aún vigente, haya podido demostrarse.

Lundbaeck, en 1957, describió 5 pacientes diabéticos con contracturas de la fascia palmar y, aunque probablemente describiera contracturas de Dupuytrén, a partir de ahí comenzó a hablarse del síndrome de limitación de la movilidad articular, como se lo conoce en la actualidad. En los años 70, Jung y cols. (185), y Grgic y cols.(186) describen series de diabéticos juveniles con esta alteración. Posteriormente Rosebloom y cols.(119), describen la asociación de esta manifestación músculoesquelética con las complicaciones microvasculares de la diabetes, convirtiéndola en un marcador de riesgo microvascular. En los años 80 se publican diversos trabajos acerca de esta asociación, con resultados controvertidos (120,187.188)

En 1970, Phalen (110) publica una serie de pacientes afectos de síndrome del túnel carpiano y encuentra diabetes mellitus en 63 de 379 pacientes. Esta es quizás,

la serie con mayor incidencia de diabetes asociada a síndrome del túnel carpiano, referida en la literatura.

Mackenzie (189), en 1975, encuentra diabetes en 1/3 de 63 pacientes con tenosinovitis múltiple de los flexores. Leden y cols. (117), en 1985, realizan un test de sobrecarga oral de glucosa a 39 pacientes con tenosinovitis de flexores idiopática y a 44 pacientes con tenosinovitis de flexores secundaria a enfermedades reumáticas conocidas, y encuentran una alteración de este test en el 23% del grupo de casos y en el 4,5% del grupo control.

La relación entre hiperglucemia y limitación dolorosa de la articulación glenohumeral fue referida por Laul, en 1967 (190), que estudió 40 casos de periartritis de hombro y encontró 36 con glucemia basal mayor de 135 mg/dl. Bridgman (126), en 1972, estudió la incidencia de periartritis de hombro en 800 diabéticos y 600 controles, y obtuvo unos resultados de 10,8% en diabetes frente a 2,3% en controles. Diversos estudios han corroborado después la asociación de periartritis con diabetes. Sin embargo, los intentos para relacionar esta entidad con otras complicaciones diabéticas o para esclarecer su patogenia no han sido concluyentes.

Una vez conocida la historia natural de las alteraciones de partes blandas asociadas a la diabetes mellitus, las investigaciones se centran actualmente en el conocimiento de los mecanismos patogénicos que las inducen, y en la búsqueda de terapias preventivas de su desarrollo y progreso.

La mayoría de los autores supone que las manifestaciones musculoesqueléticas de partes blandas observadas en

pacientes diabéticos están causadas por los mismos mecanismos patogénicos.

Se han barajado algunas hipótesis para explicar todas estas alteraciones. Las más aceptadas actualmente son:

1. ALTERACION DE LA ULTRAESTRUCTURA DEL COLAGENO..

En presencia de hiperglucemia se produce un aumento de la glicosilación no enzimática del colágeno. Se produce un aumento de los dobles enlaces entre monómeros de colágeno, lo que lo hace más resistente a la degradación enzimática, (71,132). Este fenómeno se ha observado también en el cabello. Se ha demostrado que la glicosilación capilar aumentada se correlaciona con las concentraciones de hemoglobina glicosilada de la diabetes(187). Sin embargo, no ha podido demostrarse ninguna asociación entre la concentración de hemoglobina glicosilada y la limitación de la movilidad articular. Ello podría deberse a los diferentes índices de degradación metabólica de la hemoglobina en comparación con el colágeno.

Hamlim y cols.(173), también observaron una resistencia aumentada de la digestión enzimática del colágeno de tendón diafragmático de tres diabéticos juveniles. Schnider y Kohn (192) estudiaron la digestión enzimática del colágeno cutáneo de diabéticos y de controles. Observaron un aumento de la fracción insoluble del colágeno de diabéticos respecto a controles de su edad. Este hecho era similar al que ocurría con el envejecimiento (73). Los estudios sobre colágeno tendinoso humano revelan una disminución de la susceptibilidad a colagenasa y un aumento de la glicosilación, en relación con la edad, fenómenos muy marcados en diabéticos. Tanto la formación de dobles enlaces, que ocurre en el

envejecimiento, como la glicosilación de las proteínas, comprometen al grupo E-amino de la lisina. En diabéticos está aumentada la actividad de la enzima lisino oxidasa que es importante en la formación de dobles enlaces de colágeno. Si hay hiperglucemia en periodos de síntesis de colágeno, como durante el crecimiento o reparación celular, es posible que la lisina y la hidroxilisina sean glicosiladas más que deaminadas y se forme un colágeno anormal que pueda estar involucrado en las complicaciones de la diabetes mellitus.

2. HIDRATACION AUMENTADA DEL COLAGENO.

Un posible mecanismo de las alteraciones diabéticas es la hidratación excesiva del tejido conectivo. En la contractura de Dupuytren se ha demostrado este fenómeno (96). Eaton y colaboradores (193), administraron sorbinil, un inhibidor de la enzima aldosa reductasa, a 3 pacientes diabéticos que desarrollaron contracturas en manos, y éstas mejoraron. Los autores sugieren que el aumento de hidratación de la matriz extracelular, secundario al exceso de polioles originados por la hiperactividad de la enzima aldosa reductasa, produciría cambios en sus características físicas (194). Aunque hay detractores de esta hipótesis (195,196), la implicación de esta vía en otras complicaciones crónicas de la diabetes, hace que deba ser considerada.

3. FIBROMATOSIS.

Kay y Slatter (197) estudiaron la cápsula articular de un hombro congelado de un varón de 39 años, diabético insulino dependiente. El examen histológico mostró una proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, similar a la observada en la enfermedad de Dupuytren. Lundberg

(198), encontró un aumento de glicosaminoglicanos en las cápsulas articulares de periartrosis en pacientes diabéticos. Los autores consideran que algunas manifestaciones periarticulares pueden ser secundarias a un proceso de fibromatosis.

Se ha asociado la microangiopatía con el desarrollo de enfermedades fibrosantes como esclerodermia, fibrosis pulmonar, Dupuytrén (5,199). El mecanismo por el que la microangiopatía produce fibrosis es desconocido, pero puede ser una respuesta focal del fibroblasto a la hipoxia local, resultando un aumento de la producción de colágeno.

Factores hormonales, podrían aumentar la síntesis de miofibroblastos. Esta teoría se basa en el hallazgo de elevaciones en los niveles de somatomedinas, observado en diabéticos .

Algunos factores de crecimiento originados en los vasos o en el propio tejido conectivo podrían inducir la producción de colágeno por miofibroblastos.

4. OTROS FACTORES.

No hay evidencia de que factores autoinmunes intervengan en estos procesos, como se sugirió previamente (5).

Los factores neuropáticos no parecen estar comprometidos, si exceptuamos el síndrome del túnel carpiano (5)

Probablemente existe una predisposición genética, independiente de la que origina la diabetes mellitus, en la producción de algunas manifestaciones musculoesqueléticas, como ocurre en otras complicaciones crónicas, aunque no hay estudios definitivos (51).

II. JUSTIFICACION

La periartritis escápulo humeral (PEH) es un proceso que origina importantes limitaciones funcionales. Entre otras causas, se ha asociado a la diabetes mellitus, de larga evolución y severa. Sin embargo, las propias observaciones y las de otros autores sugieren que la PEH, como otras alteraciones del aparato locomotor, pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad y pueden precederla (117,126,200).

Sería interesante conocer si la PEH puede preceder a la diabetes mellitus ó si puede asociarse a otras anomalías del metabolismo hidrocarbonado . Si fuese así, se podría inferir que la hiperglucemia, signo común de las diversas anomalías, origina alteraciones que pueden formar parte de la patogenia de la periartritis.

En nuestras consultas de Reumatología hay una elevada incidencia de PEH idiopática (aproximadamente 140 casos nuevos por año), por lo que es factible estudiar sus factores etiológicos.

Las manifestaciones musculoesqueléticas de la diabetes mellitus nunca han despertado el entusiasmo que las complicaciones cardiovasculares, oculares, neurológicas o nefrológicas. Aunque no son amenazantes de la vida, pueden limitar de forma importante la actividad física, y, disminuir la calidad de vida del paciente.

Algunos autores indican la asociación de manifestaciones musculoesqueléticas con microangiopatía, y sugieren que aquellas pueden actuar como indicadoras de riesgo de esta grave complicación (119).

El conocimiento de la incidencia y comportamiento de las alteraciones musculoesqueléticas de la diabetes mellitus puede contribuir a su detección precoz y a la instauración de una terapia adecuada, así como ayudar al cuidado de otras complicaciones crónicas.

III. OBJETIVOS

1. Comprobar y evaluar la asociación entre periartritis escapulo humeral idiopática y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, en nuestro medio.

2. Establecer un modelo de riesgo de periartritis escápulo humeral idiopática, en base a características clínicas, analíticas y radiológicas.

3. Conocer la incidencia de manifestaciones musculoesqueléticas en diabetes mellitus. Evaluar sus asociaciones con otras complicaciones crónicas de la enfermedad. Establecer el riesgo de microangiopatía asociado a estas manifestaciones.

4. Establecer un modelo de riesgo de periartritis escapulo humeral en diabetes mellitus.

IV. MATERIAL Y METODOS

1. AMBITO DEL ESTUDIO.

Se ha realizado el estudio en pacientes procedentes de las Consultas Externas de Reumatología y Endocrinología. Ambas secciones pertenecen al Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Albacete.

El Hospital General de Albacete, perteneciente al INSALUD, es el Centro de Referencia del área de salud que ocupa toda la provincia de Albacete y los pueblos de la provincia de Cuenca limítrofes con Albacete, y atiende una población de 328.010 habitantes, según el padrón del Instituto Nacional de Estadística, de 1985 (201).

El estudio se ha realizado entre enero de 1992 y abril de 1994, ambos inclusive.

2. TIPO DE ESTUDIOS.

Para llevar a cabo el presente trabajo se han realizado dos diseños diferentes.

En primer lugar, para establecer la asociación causal entre PEH y otras variables, hemos diseñado un estudio de casos y controles. Aunque el diseño de cohortes prospectivo hubiera sido la estrategia más potente para establecer la asociación causal entre las variables, estos estudios requieren efectuar un seguimiento de gran cantidad de individuos durante largos periodos de tiempo, mientras que los estudios de casos y controles aportan gran cantidad de información con un número relativamente pequeño de individuos, y en un periodo de tiempo relativamente corto (202).

Uno de los objetivos principales de esta parte del trabajo es establecer la asociación causal entre PEH y metabolismo hidrocarbonado. De las alteraciones hidrocarbonadas, comentadas en la introducción de esta tesis, vamos a considerar dos: la diabetes mellitus y la intolerancia hidrocarbonada. Por ello, a los casos y a los controles sin diabetes conocida, se les realiza una sobrecarga oral de glucosa para valorar su metabolismo hidrocarbonado.

Para la segunda parte, dedicada a la valoración de las manifestaciones musculoesqueléticas de una población de pacientes diabéticos, se ha diseñado un estudio descriptivo o transversal. Este tipo de estudios es útil para describir variables y sus patrones de distribución, y para examinar asociaciones (202). Proporcionan el valor de la prevalencia de una enfermedad o de un factor de riesgo y pueden incluirse como primer paso en un estudio de cohortes. Por tanto, describimos las frecuencias de dichas manifestaciones musculoesqueléticas, estableciendo sus asociaciones con otras variables estudiadas.

Con la información obtenida de estos trabajos, es más fácil diseñar un estudio de cohortes, que puede ser realizado en el futuro.

3. ESTUDIO DE PERIARTRITIS (PEH) IDIOPATICA.

3.1. SUJETOS DEL ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCION.

A. GRUPO DE CASOS.

El grupo de casos está formado por 104 pacientes con PEH, valorados en las Consultas Externas de la Sección de Reumatología del Hospital General de Albacete.

El único criterio de inclusión en el estudio es la presencia de PEH, que se define como:

1. Historia de dolor de hombro con impotencia funcional a dicho nivel, **excluidos** :

- 1.- Antecedente traumático sobre el hombro afecto.
- 2.- Derrame sinovial.
- 3.- Historia de poliartritis.
- 4.- Tumor o infección.
- 5.- Aumento de los reactantes de fase aguda.

B. GRUPO DE CONTROLES.

El grupo de controles está formado por 46 personas que han sido elegidas al azar entre los acompañantes de los pacientes de la consulta de reumatología.

El único criterio de inclusión utilizado es: la ausencia de dolor de hombro o impotencia funcional a dicho nivel.

No existen criterios de exclusión.

3.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Para el análisis de los pacientes incluidos en el estudio, se ha diseñado un protocolo que contiene:

- a) datos clínicos, recogidos en la primera consulta.
- b) determinaciones analíticas .
- c) características radiológicas .
- d) respuesta a la terapia.

Los pacientes con PEH han sido tratados con infiltraciones locales de esteroides en el hombro afecto, por lo que se han revisado a los 15 y 30 días de la primera consulta, para valorar la eficacia del tratamiento.

Desde el punto de vista clínico, el cuestionario realizado comprende las siguientes preguntas:

- 1.- Edad
- 2.- Sexo.
- 3.- Desarrollo frecuente de actividades laborales o deportivas, que supongan:
 - a) elevación repetida del hombro sobre la cabeza, como en la natación.
 - b) elevación mantenida del hombro sobre la cabeza, como en determinados trabajos de albañilería o de limpieza.
 - c) movimientos repetitivos de los miembros superiores con repercusión en la cintura escapular,

Estas actividades pueden causar microtraumatismos en los hombros.

- 4.- Toma de fármacos, y su especificación: hipotensores, sedantes, broncodilatadores, vasodilatadores, analgésicos, antiácidos, nitratos e hipocolesterolemiantes.

- 5.- Historia de hipertensión arterial.
- 6.- Historia de diabetes mellitus.
- 7.- Duración de la diabetes mellitus.
- 8.- Antecedentes familiares de diabetes: abuelos, padres, hermanos e hijos.
- 9.- Historia de vasculopatía cardiaca, cerebral o periférica.
- 10.- Historia de tenosinovitis de los flexores (TSF).
- 11.- Historia de síndrome del túnel carpiano (STC).

A los casos se les ha preguntado también sobre:

- 11.- Duración del dolor de hombro.
- 12.- Uni ó bilateralidad.

El examen físico consta de las siguientes exploraciones:

- 1.- Peso
- 2.- Talla.
- 3.- Examen del aparato locomotor, que comprende:
 - a) cintura escapular.
 - b) limitación de la movilidad articular (LMA).
 - c) contractura de Dupuytrén (CD).
 - d) tenosinovitis de los flexores (TSF).
 - e) síndrome del túnel carpiano (STC).
- 4.- Examen oftalmológico.

Las determinaciones analíticas constan de :

- 1.- Sobrecarga oral de glucosa.
- 2.- Velocidad de sedimentación.
- 3.- Hemograma: Hemoglobina, leucocitos y plaquetas.
- 4.- Colesterol .
- 5.- HDL colesterol.

- 6.- Triglicéridos.
- 7.- Creatinina .
- 8.- Acido úrico .
- 9.- Microalbuminuria de 24 horas.

Los datos radiológicos se han obtenido de las radiografías de ambos hombros, realizadas en proyección frontal.

La respuesta al tratamiento se comenta detenidamente en el apartado de metodología.

4. ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS EN LA DIABETES MELLITUS.

4.1. SUJETOS DEL ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCION.

Los sujetos del estudio son 95 pacientes diabéticos, elegidos al azar de las Consultas Externas de Endocrinología del Hospital General de Albacete.

No existen criterios de selección.

4.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Para el análisis de los pacientes incluidos en este estudio se ha diseñado un protocolo que consta de datos clínicos, analíticos y radiológicos.

Los pacientes con PEH que han recibido infiltraciones locales de esteroides en el hombro afecto, se han revisado a los 15 y 30 días, para evaluar la eficacia del tratamiento.

Desde el punto de vista clínico, el cuestionario aplicado es el siguiente:

- 1.- Edad.
- 2.- Sexo.
- 3.- Edad de comienzo de la diabetes.
- 4.- Tipo de tratamiento de la diabetes, dosis y duración del mismo.
- 5.- Antecedentes familiares de diabetes : abuelos, padres, hermanos e hijos.
- 6.- Historia de hipertensión arterial.
- 7.- Historia de vasculopatía cardiaca, cerebral o periférica.

8.- Desarrollo frecuente de actividades laborales o deportivas, que supongan:

- a) elevación repetida del hombro sobre la cabeza.
- b) elevación mantenida del hombro sobre la cabeza.
- c) movimientos repetitivos de los miembros superiores con repercusión en la cintura escapular,

9.- Toma de fármacos y su especificación: hipotensores, sedantes, broncodilatadores, vasodilatadores, analgésicos, antiácidos, nitratos e hipocolesterolemiantes.

10.- Historia de periartritis escapulo humeral (peh).

11.- Edad de comienzo de la peh.

12.- Uni o bilateralidad de peh.

13.- Historia de tenosinovitis de los flexores (TSF).

14.- Historia de síndrome del túnel carpiano (STC).

El examen físico consta de las siguientes exploraciones:

1.- Peso.

2.- Talla.

3.- Examen del aparato locomotor, que comprende:

- a) cintura escapular
- b) limitación de la movilidad articular (LMA).
- c) contractura de Dupuytren (CD).
- d) tenosinovitis de los flexores (TSF) .
- e) síndrome del túnel carpiano (STC).

4.- Examen oftalmológico.

Las determinaciones analíticas son :

1.- Velocidad de sedimentación.

2.- Hemograma: hemoglobina, leucocitos y plaquetas.

3.- Colesterol.

4.- HDL colesterol.

5.- Triglicéridos.

6.- Creatinina.

- 7.- Acido úrico.
- 8.- Microalbuminuria de 24 horas.
- 9.- Hemoglobina glicosilada.
- 10.- Fructosamina.

Los datos radiológicos se basan en las radiografías de ambos hombros, en proyección frontal, realizados a todos los pacientes.

5. METODOLOGIA.

5.1. DATOS CLINICOS.

Todos los pacientes incluidos en el trabajo han realizado el protocolo comentado en el apartado anterior.

La primera valoración del paciente se realizó en el momento de la primera consulta.

Las exploraciones físicas realizadas a todas las personas del estudio son las siguientes:

A.- Examen de la cintura escapular: Nos ha interesado especialmente su funcionalidad .

Se han medido los ángulos máximos de abducción y rotaciones de los hombros, mediante un goniómetro. Los movimientos se han considerado en su conjunto, sin parcializar los realizados por cada articulación del complejo del hombro. Tanto la rotación externa como la interna se han medido a partir de una posición neutra, con el brazo en abducción de 90º y el antebrazo en ángulo recto.

En la valoración de los resultados sólo se ha analizado la movilidad obtenida de forma pasiva. Se han considerado valores normales : 180º de abducción y 90º de rotaciones .

B.- Limitación de la movilidad articular (LMA):

Se han medido los ángulos de máxima de extensión de metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, con las palmas de las manos juntas y los carpos en flexión dorsal de 90º (119). La maniobra se ha considerado positiva si los ángulos están disminuidos .

C.- La contractura de Dupuytrén (CD) se considera positiva si, mediante palpación de las palmas de las manos, se hallan nódulos o engrosamientos de la fascia palmar.

D.- Se considera la existencia de tenosinovitis de los flexores (TSF), si hay limitación de la flexión o extensión digital, con palpación de nódulo o engrosamiento sobre el tendón flexor del dedo afectado (117).

E.- El síndrome del túnel carpiano (STC) se ha valorado mediante la presencia de adormecimiento de los 3 ó 4 primeros dedos de las manos con desarrollo o agravamiento de la sintomatología al percutir en el túnel carpiano (110).

F.- Peso y talla.

Para medir la obesidad hemos utilizado el índice de masa corporal (IMC), calculado según la fórmula : $IMC = \text{peso (Kgs)} / \text{talla (mts)}^2$.

Las personas con IMC: >27 , se han considerado obesos (204).

El examen oftalmológico ha sido realizado por 2 oftalmólogos del Servicio de Oftalmología del Hospital General de Albacete. En este examen se ha valorado la presencia de retinopatía diabética mediante oftalmoscopia indirecta. La retinopatía se clasifica en: de fondo, proliferante y proliferante (68).

5.2. TÉCNICAS DE LABORATORIO.

El hemograma se ha analizado de una muestra de sangre completa en un autoanalizador TECHNICON H2-SYSTEM,

perteneciente al Servicio de Hematología del Hospital General de Albacete.

Todos los demás parámetros séricos se han determinado en el Servicio de Laboratorio y Análisis Clínicos del Hospital General de Albacete, mediante un autoanalizador multicanal HITACHI. Los reactivos utilizados son de la firma BOEHRINGER MANNHEIM .

La metodología de estas determinaciones se describe a continuación:

- Glucosa: Método GOD-PAP, basado en un test de color enzimático. Se consideran valores normales, concentraciones entre 70 y 110 mg/dl
- Colesterol: Método CHOD-PAP, de alta resolución, basado en un test de color enzimático. Valores normales: 150-220 mg/dl.
- HDL colesterol: Tras separar por precipitación, las fracciones del colesterol, se sigue el método CHOD-PAP. Valores normales: 35-75 mg/dl
- Triglicéridos: Hidrolisis enzimática de los triglicéridos y determinación enzimática colorimétrica del glicerol formado. Valores normales: 50-200 mg/dl.
- Hemoglobina glicosilada: De sangre total anticoagulada con EDTA y hemolizada, se determina por un método turbidimétrico. Valores normales: 4,3- 5,8%
- Fructosamina: Reducción con azul de nitrotetrazolio. Valores normales: 2,05- 2,85 MM/l.
- Creatinina: Metodo de Jaffé sin desproteización. Valores normales: 0,6- 1,1 mg/dl
- Acido úrico: Test de color enzimático (uricasa y POD). Valores normales: 3,4- 7 mg/dl.
- Microalbuminuria de 24 horas: Test inmunoturbidimétrico (medición fotométrica de la reacción antígeno-anticuerpo

según el método del punto final).

Valores normales: < 20 mg/ 24 horas.

La sobrecarga oral de glucosa (S.O.G.), se ha realizado según los criterios de la NDDG (11,12). Se administran 75 grs. de glucosa y se determina la glucemia basal , a los 30, 60, 90 y 120 minutos, en mg/dl. Los test se han calificado como normales, diabéticos e intolerantes.

Respuesta al test de S.O.G., según la NDDG.

	BASAL	30m-60m-90m.	120 m.
NORMAL	< 115	< 200	< 140
DIABETICA	> 140	> 200	>200
INTOLERANTE	< 140	> 200	140-200

La respuesta al test se considera :

1.- Normal: glucemia basal < 115 mg/dl; a las 2 horas < 140 mg/dl, y entre 0 y 2 horas < 200 mg/dl.

2.- Diabetes: glucemia basal > 140 mg/dl, y en cualquier otro momento del test > 200 mg/dl.

3.- Intolerancia hidrocarbonada: glucemia basal < 140 mg/dl; a las 2 horas entre 140 y 200 mg/dl, y en algún momento entre 0 y 2 horas 200 mg/dl.

5.3. DATOS RADIOLOGICOS.

Las radiografías de ambos hombros, en proyección frontal, han sido examinadas por la autora , y únicamente se ha evaluado la presencia ó no de calcificaciones periarticulares.

5.4. SEGUIMIENTO.

Algunos pacientes con PEH, han recibido infiltraciones locales de esteroides, en el hombro afecto, en número variable. Han recibido, desde un mínimo de una infiltración hasta un máximo de tres, con intervalos de 15 días.

En cada visita se valoraba la respuesta subjetiva al tratamiento y la movilidad articular alcanzada.

Los pacientes que no han recibido infiltración, habían desautorizado esta técnica.

El número de infiltraciones recibido dependió de la respuesta al tratamiento y de la tolerancia del paciente, de tal forma que :

1.- Se indicaba la siguiente infiltración en casos de mejoría, sin recuperación completa.

2.- Se desautorizaba la siguiente infiltración en casos de:

- a) Recuperación total.
- b) Ausencia de mejoría.
- c) Mala tolerancia del paciente.

Valoramos la respuesta global a este tratamiento como:

1.- Recuperación total, si desaparecía el dolor y la impotencia funcional.

2.- Mejoría, si disminuía el dolor y mejoraba la movilidad.

3.- Similitud, si no había modificación en la situación clínica.

4.- Empeoramiento, si aumentaban el dolor o la impotencia funcional.

6. ANALISIS Y TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS DATOS.

En ambos diseños , se ha iniciado el estudio con el análisis de los datos clínicos, radiológicos y determinaciones analíticas de los pacientes. Se ha utilizado un método estadístico descriptivo. En el caso de variables continuas, se han calculado la media aritmética (\bar{X}) y la desviación estándar (DE), y en el caso de variables nominales, las frecuencias .

El cálculo estadístico de la comparación de los datos cuantitativos (en cuanto a sus medias y desviaciones estándar), se ha realizado mediante el análisis de la varianza (ANOVA) y el test de homogeneidad de la varianza de Barlett.

Para determinar la posible asociación entre dos variables cualitativas se ha empleado un análisis de tabla simple o de 2x2 (dos variables cualitativas con dos categorías cada una). En las tablas se representa la razón de ventajas (odds ratio) y los límites de confianza al 95% para estos valores. El estadístico utilizado para comprobar la significación del OR es la prueba de chi cuadrado, con la corrección de Mantel-Haenszel. En los casos de tablas de 2x2 con número de muestras pequeño (<5) se ha empleado la prueba exacta de Fisher, que nos da un valor exacto de la probabilidad y no un valor aproximado, como es el del chi. Es más seguro utilizar la probabilidad para dos colas del test exacto de Fisher, si la hipótesis a testar puede ser positiva o negativa para cada asociación, y la opuesta es posible.

El odds ratio es una razón cuyo numerador es la probabilidad de que ocurra un suceso y su denominador es la probabilidad de que tal suceso no ocurra. Indica cuantas

veces es más probable que se produzca el suceso (variable dependiente) en presencia del factor de estudio (variable independiente).

En ambos diseños se ha realizado un análisis de tabla simple, para valorar la asociación entre periartritis escápulo humeral (variable dependiente), y cualquiera de las demás variables .

Las variables cuantitativas han sido dicotomizadas, para aplicarles el análisis de tabla simple. La edad y los valores del hemograma se han dicotomizado aleatoriamente, según sus diagramas de puntos. Las determinaciones séricas, según los índices superiores de normalidad establecidos por el laboratorio o bien aleatoriamente, según sus diagramas de puntos.

Aquellas variables que en el análisis de tabla simple, muestran OR superiores a la unidad, estadísticamente significativos, ó aquellas que pensamos que podían influir biológicamente sobre la variable dependiente, se han sometido a un análisis multivariante de regresión logística.

Para eliminar factores de confusión en la asociación entre la variable dependiente y cada una de las variables independientes, se utilizan técnicas de ajuste estadístico multivariante. La técnica de regresión logística tiene la ventaja de poder controlar la influencia de muchos factores de confusión simultáneamente, sin pérdida de potencia del test. Tiene el inconveniente de que el modelo matemático puede no corresponder con el modelo biológico, sobre todo si el investigador, utiliza todo tipo de variables en el análisis, sin detenerse a considerar las que realmente tienen significado biológico (203).

Las estadísticas descriptivas y los análisis bivariantes se han efectuado mediante la creación de una serie de archivos informatizados en la base de datos del programa informático epidemiológico EPIINFO (Versión 5.01. Centers for Diseases Control, Atlanta, USA).

Los análisis de regresión logística se han efectuado mediante el programa BMDPLR (Stepwise Logistic Regression). Este programa utiliza variables cualitativas. Cada variable independiente es introducida en el análisis una a una, de tal forma que ella modifica el odds ratio, los intervalos de confianza y el valor de la p, del resto de las variables. El programa selecciona, en función del valor de la p del OR de entrada, el orden de las variables que deben entrar o salir del análisis de regresión logística. El límite de entrada en el análisis, se establece para valores de p menores de 0,1. El límite de salida se establece para valores de p superiores a 0,15.

V. RESULTADOS

1. ESTUDIO DE PERIARTRITIS IDIOPATICA.

1.1. CARACTERISTICAS GENERALES.

Se han recogido de forma prospectiva, los datos de 104 casos de periartritis escapulo humeral (PEH) (80 mujeres y 24 varones), y de 46 controles sin PEH (29 mujeres y 17 varones), procedentes de las consultas externas de Reumatología del Hospital General de Albacete.

La edad media de los pacientes con PEH es de (media + desviación estándar) $56,74 \pm 8,24$ años; no existiendo diferencias significativas en la distribución por sexos ($57,0 \pm 8,77$ en mujeres y $55,92 \pm 6,22$ en varones).

En el grupo control, la edad media es de $53,5 \pm 10,7$ años. No hay diferencias significativas en la distribución por sexos ($51,17 \pm 8,93$ en mujeres y $57,47 \pm 12,51$ en varones).

Al comparar las edades medias entre ambos grupos observamos diferencias. La edad media de los pacientes con PEH ($56,74 \pm 8,24$ años) es significativamente mas alta que la del grupo control ($53,5 \pm 10,7$ años)($p = 0,03$ medido mediante el análisis de la varianza (ANOVA)).

En ambos grupos hay un predominio de mujeres, que es mayor en el grupo PEH (80 mujeres frente a 24 varones) que en el control (29 mujeres frente a 17 varones), pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

Los pesos medios son: $72,93 \pm 11,83$ kgs en el grupo PEH, y $71,94 \pm 12,52$ kgs en el grupo control. Las tallas medias son: $157,5 \pm 7,88$ cms y $159,5 \pm 8,35$ cms, en los grupos PEH y control, respectivamente. No hay diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos parámetros.

Los índices medios de masa corporal (IMC) son similares en ambos grupos: $29,32 \pm 4,55$ kg/m², en el PEH, y $28,33 \pm 5,08$ kg/m², en el control. Al estratificar estos parámetros por el sexo, se comprueba en ambos grupos, un IMC más elevado en mujeres que en varones. En el grupo PEH, los valores medios son: $29,72 \pm 4,51$ kg/m² en mujeres , y $27,98 \pm 4,54$ kg/m² en varones. En el grupo control son: $29,24 \pm 5,15$ kg/m² en mujeres y $26,77 \pm 4,7$ kg/m² en varones. En ningún grupo las diferencias son estadísticamente significativas.

Las características generales de los 104 casos (PEH) y de los 46 controles, donde se analizan edad, sexo, peso, talla e IMC se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. CARACTERISTICAS GENERALES. GRUPOS PEH Y CONTROL

	PEH (X ± DE)	CONTROL (X ± DE)
EDAD (AÑOS)	56,74 ± 8,24	53,50 ± 10,70*
SEXO H/V	80 /24	29 /17
PESO (KGS)	72,93 ± 11,84	71,94 ± 12,52
TALLA(CMS)	157,51 ± 7,89	159,54 ± 8,35
IMC(KG/M2)	29,32 ± 4,55	28,33 ± 25,8

* p < 0,05

Cuando consideramos la variable obesidad, definida como $IMC > 27$, se observa en ambos grupos un porcentaje mayor de obesos que de no obesos. En el grupo PEH, 64 de 104 personas son obesas (61,54%). En el grupo control, 28 de 46 personas son obesas (60,87%). En ambos grupos hay más mujeres obesas que varones obesos. En el grupo PEH, 53 de 80 mujeres (66,25%) son obesas, mientras que 11 de 24 varones (45,83%) son obesos ($p=0,07$). En el grupo control, 22 de 29 mujeres (75,86%) son obesas y 6 de 17 varones (35,3%) son obesos ($p=0,007$).

1.2. OTRAS VARIABLES ANALIZADAS.

Se han analizado las variables: microtraumatismos en hombros, historia de hipertensión arterial, historia de vasculopatía y toma de fármacos, para establecer la relación causal de las mismas con PEH (tabla 2)

En el grupo PEH, 29 de los 104 pacientes (27,9%) presentan microtraumatismos en hombros, frente a 2 de los 46 (4,3%) del grupo control.

32 pacientes del grupo PEH (30,8%) y 8 del grupo control (17,4%) tienen historia de hipertensión arterial.

Presentan algún tipo de vasculopatía, 5 casos del grupo PEH (4,81%), y 1 del control (2,17%). Todos los casos del grupo PEH tienen diabetes mellitus y el del grupo control presenta intolerancia hidrocarbonada.

45 pacientes del grupo PEH (43,3%) y 14 del control (30,4%), ingieren algún tipo de fármacos, distribuidos como

sigue: hipotensores (25% y 15,2%); sedantes (10,6% y 10,9%); broncodilatadores (4,8% y 0); vasodilatadores (2,9% y 4,3%); analgésicos (3,8% y 2,2%); antiácidos (0 y 2,2%); nitratos (1,9% y 2,2%) e hipocolesterolemiantes (1% y 2,2%) Los pacientes no refirieron la ingesta de otro tipo de fármacos. En la tabla 3 se muestran estos datos.

TABLA 2 . OTRAS VARIABLES ANALIZADAS

variable	PEH NO (%)	CONTROL NO (%)
Traumatismos	29 (27,9%)	2 (4,3%)
H.T.A.	32 (30,8%)	8 (17,4%)
V.cardiaca	2 (1,9%)	1 (2,2%)
V.cerebral	1 (1%)	0
V.periférica	2 (1,9%)	0
Toma de fármacos	45 (43,3%)	14 (30,4%)

TABLA 3. TIPO DE FARMACOS INGERIDOS. GRUPOS PEH Y CONTROL.

Fármaco	PEH N (%) n=104	CONTROL N (%) n=46
Hipotensores	26 (25%)	7 (15,2%)
Sedantes	11 (10,6%)	5 (10,9%)
Broncodilatad.	5 (4,8%)	0
Vasodilatadores	3 (2,9%)	2 (4,3%)
Analgésicos	4 (3,8%)	1 (2,2%)
Antiácidos	0	1 (2,2%)
Nitratos	2 (1,9%)	1 (2,2%)
Hipocolesterol.	1 (1%)	1 (2,2%)

1.3. DATOS DE LABORATORIO.

Los valores medios de las determinaciones analíticas para los grupos PEH y control, se muestran en la tabla 4.

Al comparar los valores medios de estas determinaciones de laboratorio, encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de VSG : $8,24 \pm 8,72$ (PEH) y $11,5 \pm 5,84$ (control); cifra de leucocitos : 8.000 ± 2.450 (PEH) y 6.260 ± 1320 (control); plaquetas: 241.200 ± 56.600 (PEH) y 210.200 ± 54.500 (control) y glucemia basal: 116 ± 1 (PEH) y $93,41 \pm 21,56$ (control).

Las diferencias de los valores de glucemia basal en ambos grupos pueden marcar la disparidad biológica de alteración del metabolismo hidrocarbonado ó no. Sin embargo, las diferencias de los valores del resto de los parámetros se encuentran dentro de los límites de la normalidad, según el laboratorio de referencia, por lo que su significación biológica es desconocida.

La comparación de los valores medios de hemoglobina, colesterol, triglicéridos, HDL colesterol, ácido úrico, creatinina y microalbuminuria de 24 horas, no demuestra diferencias entre ambos grupos.

TABLA 4 . DETERMINACIONES DE LABORATORIO. GRUPOS PEH Y CONTROL.

	N	PEH (X ± DE)	N	CONTROL (X±DE)
VSG	103	8,24 ± 8,72	46	11,50 ± 5,84*
Hb(g/dl)	103	14,32 ± 1,26	46	14,30 ± 1,25
Leucocitos (mil/mm3)	103	8,00 ± 2,45	46	6,26 ± 1,32 *
Plaquetas (mil/mm3)	103	241,2 ± 56,6	46	210,2 ± 54,5 *
Glucosa (mg/dl)	104	116,10 ± 47,32	46	93,41 ± 21,56*
Colesterol (mg/dl)	103	224,8 ± 42,1	46	214,8 ± 32,1
Triglic. (mg/dl)	103	110,7 ± 54,2	46	116,0 ± 50,1
HDL(mg/dl)	88	58,7 ± 15,7	40	64,0 ± 13,3
A.Urico (mg/dl)	101	4,8 ± 1,32	45	4,93 ± 1,48
CR.(mg/dl)	103	0,91 ± 0,13	46	0,95 ± 0,14
Microalbum (mg/24h)	74	23,45 ± 42,76	39	25,51 ± 94,92

n= número de pacientes.VSG= velocidad de sedimentacion.HB= hemoglobina.Triglic.= triglicéridos.CR= creatinina. Microalbum= microalbuminuria.

* p < 0,05

1.4. RADIOLOGIA.

A cada sujeto del estudio se le han realizado radiografías en ambos hombros. Se han examinado un total de 300 radiografías: 208 en el grupo PEH y 92 en el CONTROL. Se observan calcificaciones periarticulares en 9 radiografías del grupo PEH y en 1 del grupo CONTROL. (tabla 5)

TABLA 5 . DATOS RADIOLOGICOS. GRUPOS PEH Y CONTROL.

	grupo PEH RX = 208 n (%)	grupo CONTROL RX = 92 n (%)
Calcificaciones periarticulares	9 (4,33%)	1 (1,1%)
No calcificaciones	199 (95,77%)	91 (98,9%)

En el grupo PEH, 6 pacientes presentan calcificaciones radiológicas (5,77%), de los cuales, 1 paciente tiene síntomas clínicos y calcificación radiológica en ambos hombros; 2 pacientes tienen clínica en un hombro y calcificaciones en los dos, y los otros 3 pacientes tienen clínica y calcificación sólo en un hombro.

1.5. DESCRIPCION DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO.

1.- Datos de la anamnesis.

Uno de los objetivos más importantes del presente trabajo es la determinación de la relación de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la periartrosis escapulo humeral. Iniciamos el estudio investigando la prevalencia de diabetes mellitus conocida y de antecedentes familiares de diabetes, mediante los datos del cuestionario clínico (tabla 6).

De los 104 pacientes con PEH, 24 (23,1%) tenían diabetes mellitus conocida (D.M.C.) según datos de la historia clínica, a diferencia del grupo control, en que ninguna persona se conocía diabética antes de iniciar el estudio. Estas diferencias presentan significación estadística (figura 1).

Presentaban antecedentes familiares de diabetes (A.F.D.) 33 personas del grupo PEH (31,73%) y 9 del grupo control (19,6%). (p=0,13)

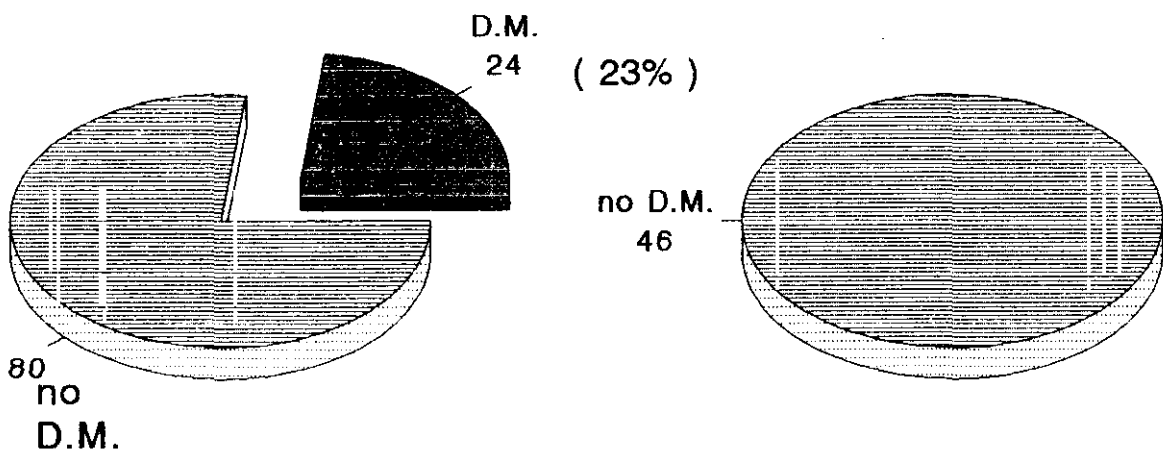
TABLA 6. DATOS INICIALES, según HISTORIA CLINICA.

	PEH (n=104) N (%)	CONTROL (n=46) N (%)
D.M.C.	24 (23,1%)	0 p<0,05
No D.M.C.	80 (76,9%)	46 (100%) p<0,05
A.F.D.	33 (31,73%)	9 (19,6%) p=0,13

Figura 1. HISTORIA CLINICA DIABETES MELLITUS CONOCIDA

PEH=104

control=46



Los 24 diabéticos del grupo PEH presentan las siguientes características, que se resumen en la tabla 7:

Edad media $59,89 \pm 8,9$ años. (similar a la población general de PEH); sexo: 18 mujeres y 6 varones; tiempo de evolución de la diabetes: $11,5 \pm 8,95$ años.

Según la edad de comienzo, 5 (20,83%) tienen diabetes juvenil y 19 (79,17%) diabetes del adulto.

Tienen antecedentes familiares de diabetes, 15 personas (62,5%).

Presentan algún tipo de vasculopatía 4 pacientes: 1 paciente tiene vasculopatía cardíaca (infarto de miocardio) y periférica (claudicación intermitente). y los otros 3 presentan sólo un tipo de afectación: 1 cardíaca, 1 cerebral y 1 periférica.

Se realizó un examen oftalmológico a 16 pacientes: 5 pacientes presentan algún tipo de retinopatía diabética, mientras que los otros 11 no presentan alteraciones .

Realizan tratamiento dietético 12 pacientes (50%), tratamiento con antidiabéticos orales 4 (16,7%) y con insulina 8 (33,3%).

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la diabetes hasta la aparición de la periartritis es $6,95 + 8,2$ años.

TABLA 7. CARACTERISTICAS DE LA DIABETES EN PEH.

EDAD	59,89 ± 8,9 años.
SEXO	18 mujeres, 6 varones.
TO EVOLUCION D.M.	11,5 ± 8,95 años.
TIPO de DIABETES	5 juvenil, 19 del adulto
A. FAMILIARES D.M.	15 (62,5%)
VASCULOPATIA	4 pacientes
RETINOPATIA	5/16
TRATAMIENTO	Insulina:8. ADO:4. DIETA:12
TOLATENCIA hasta PEH	6,95 + 8,2 años

2. Test de sobrecarga oral de glucosa.

Se ha realizado un test de sobrecarga oral de glucosa (TSOG) a los pacientes que no se conocían diabéticos. En total se han determinado 80 TSOG en el grupo PEH y 46 en el control.

Los resultados del test, según criterios de la NDDG (11), son los siguientes (tabla 8, figura 2):

- 2 pacientes de cada grupo tienen un TSOG de diabetes.
- 15 pacientes del grupo PEH y 4 del control presentan un TSOG de intolerancia hidrocarbonada.
- 63 pacientes del grupo PEH y 40 del control muestran un TSOG normal.

FIGURA 2 .RESULTADOS TEST DE SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA

% pacientes

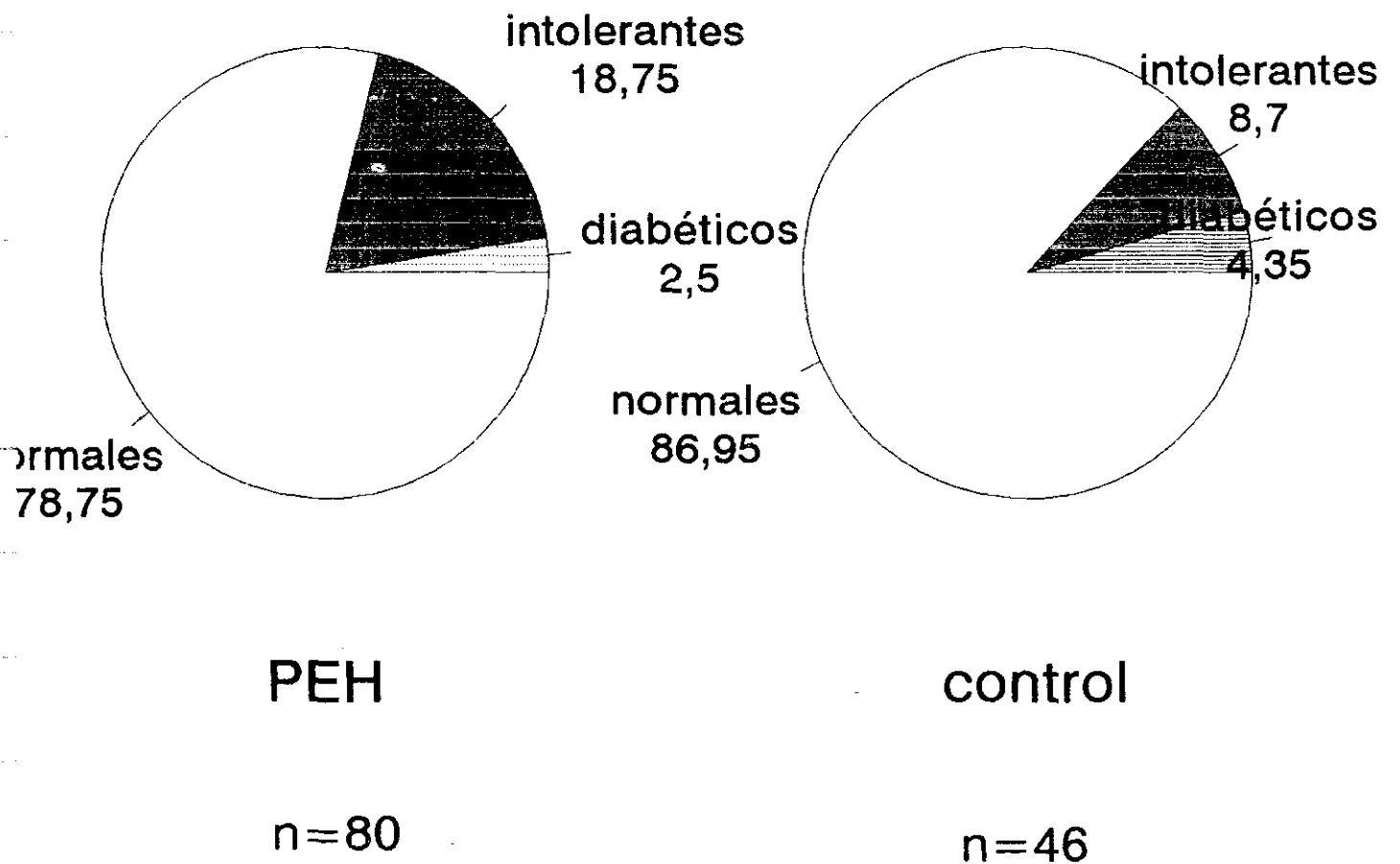


TABLA 8. TEST DE SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA.

	PEH (n=80)	control (n=46)
DIABETES	2	2
INTOLERANTES	15	4
NORMALES	63	40

3. Metabolismo hidrocarbonado. Alteraciones globales.

Considerando el total de pacientes de los grupos PEH y control, encontramos 26 pacientes diabéticos en el grupo PEH y 2 en el control. Si, a los pacientes diabéticos, añadimos los pacientes que presentan un TSOG de intolerantes, y valoramos globalmente las anomalías del metabolismo hidrocarbonado, 41 pacientes del grupo PEH y 6 del control presentan alteración del mismo. En las figuras 3 y 4 se expresan gráficamente los porcentajes correspondientes a estos datos. Las diferencias en las frecuencias, tanto de diabetes como de alteración global del metabolismo hidrocarbonado, son estadísticamente significativas en ambos grupos ($p=0,003$ para diabetes y $p=0,001$ para anomalías globales).

Figura 3. DISTRIBUCION METABOLISMO HIDROCARBONADO

% pacientes

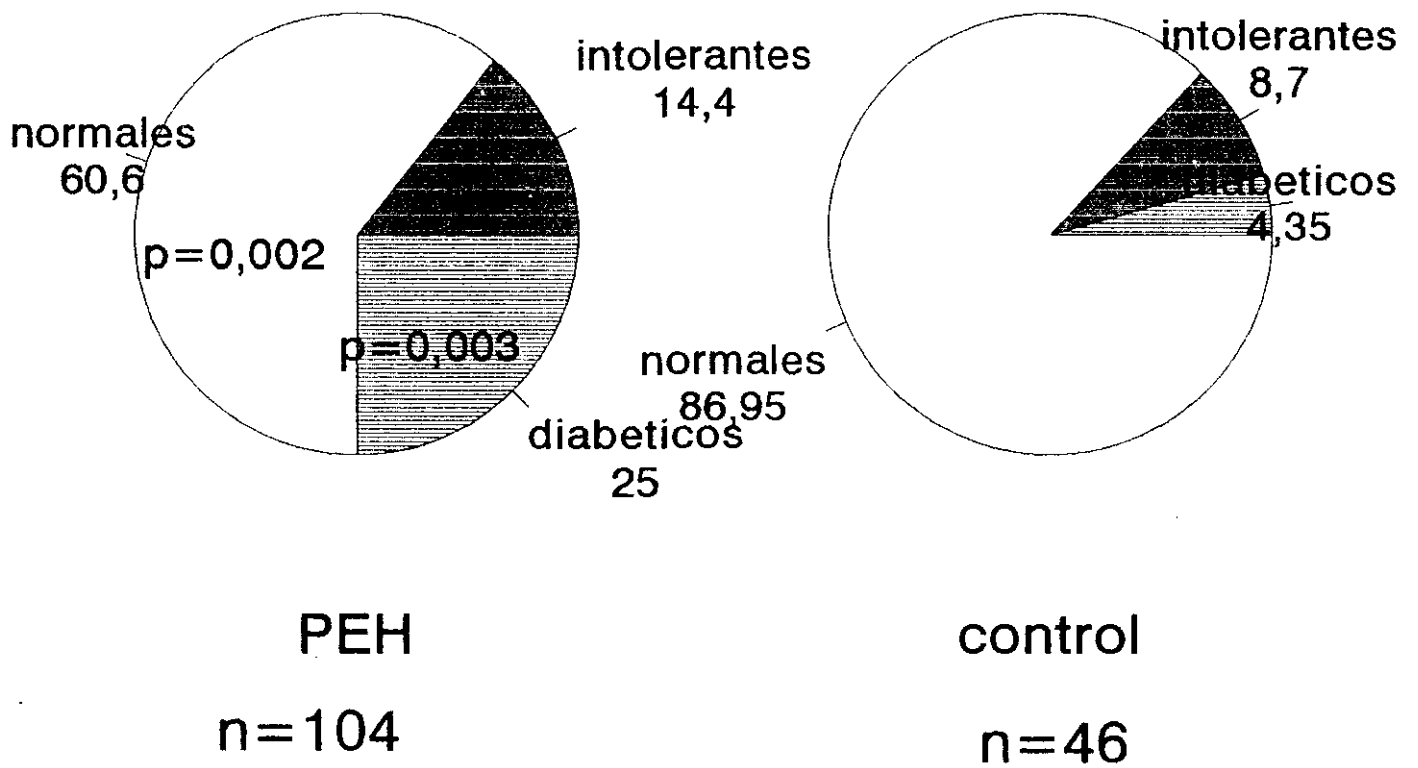
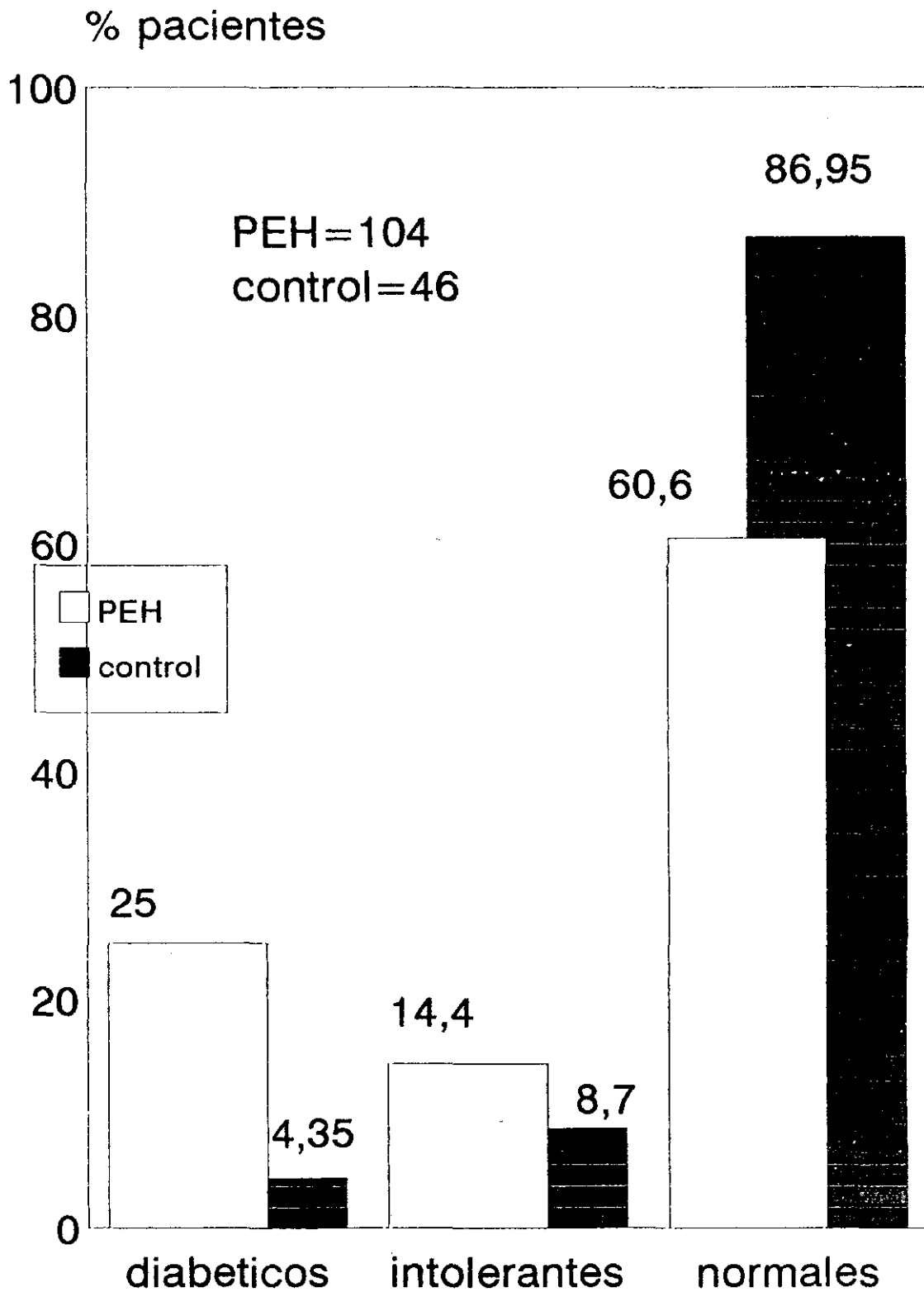


Figura .DISTRIBUCION
METABOLISMO HIDROCARBONADO



1.6. CARACTERISTICAS DE LA PERIARTRITIS.

1.- Datos iniciales.

104 pacientes presentan periartritis escapulo humeral . En 41 casos la afectación es bilateral y en 63 unilateral. En total hay 145 hombros dolorosos.

La relación derecho/izquierdo es 83/62 (figura 5).

El tiempo medio de evolución de la periartritis desde el inicio de la sintomatología hasta nuestra evaluación es de $25,37 \pm 37,68$ meses.

La movilidad media inicial del conjunto de los hombros, tanto los patológicos como los normales, medida en grados, se muestra en la tabla 9 .

TABLA 9. ANGULOS DE MOVILIDAD INICIAL, en grados ($X \pm DE$).

N = 104	ABDUCCION	R. EXTERNA	R. INTERNA
H.DERECHO	156,4 \pm 35,5	79,0 \pm 19,1	63,9 \pm 27
H.IZQUIERDO	165,1 \pm 31,0	81,3 \pm 19	76,4 \pm 23,7

Además de la PEH, 15 pacientes presentan contractura de Dupuytren, 10 de ellos tienen alteración hidrocarbonada. 2 pacientes tienen TSF, 1 de ellos con diabetes, y 5 tienen STC, 2 de ellos con diabetes.

2.- Evolución.

100 de los 104 pacientes recibieron infiltraciones locales de esteroides.

Tras el tratamiento, 34 pacientes recuperaron completamente la movilidad, desapareciendo el dolor, 52 pacientes mejoraron y 14 permanecieron igual (Figura 6).

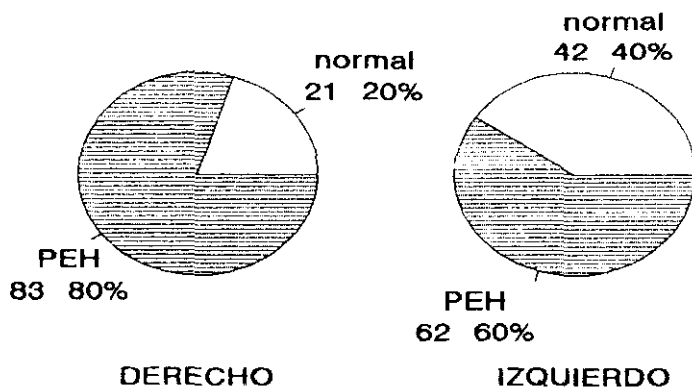
En la última evaluación, la movilidad media de los hombros, tanto normales como patológicos, medida en grados, se muestra en la tabla 10.

TABLA 10 . ANGULOS de MOVILIDAD FINAL, en grados ($\bar{X} \pm de$)

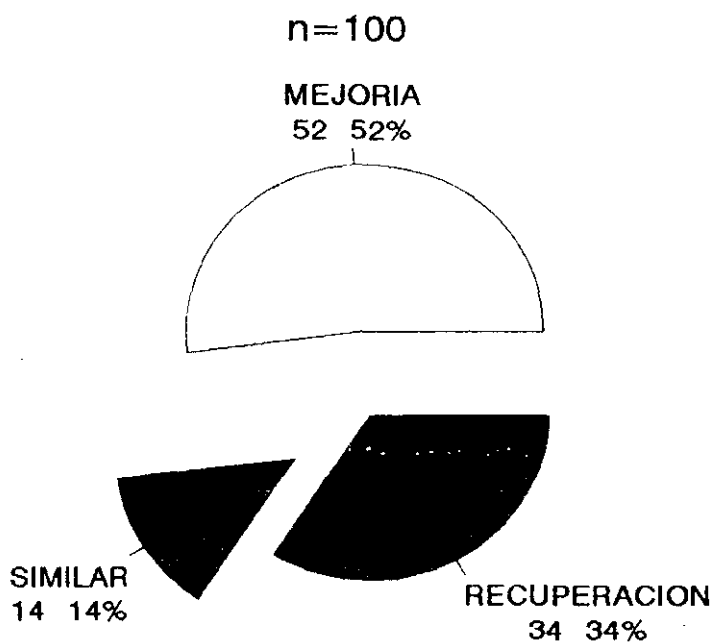
N= 104	ABDUCCION	ROT. EXTERNA	ROT. INTERNA
H. DERECHO	172,2 \pm 17	84,7 \pm 13,3	76,2 \pm 21,5
H. IZQUIERDO	171,2 \pm 24	84,6 \pm 15,6	80,8 \pm 20,8

**Figura 5. DISTRIBUCION
HOMBROS AFECTADOS**

Nº de pacientes = 104



**Figura 6. EVOLUCION
Pacientes tratados**



1.7. ANALISIS BIVARIANTE.

Para determinar la asociación entre PEH y cada una de las demás variables se ha utilizado un análisis bivariente de tabla simple o tabla de 2x2.

Las variables cualitativas analizadas son:

- Sexo: Ser mujer .
- Obesidad.
- Diabetes mellitus definida .
- Alteración hidrocarbonada: Cualquier alteración del metabolismo hidrocarbonado .
- Antecedentes familiares de diabetes.
- Traumatismos en hombros.
- Hipertensión arterial.
- Vasculopatía de cualquier tipo.
- Vasculopatía cardiaca, cerebral y periférica
- Toma de fármacos, considerados de forma global.
- Toma de cada uno de los grupos de fármacos analizados.
- Presencia de Dupuytren, TSF ,STC.
- Presencia de calcificaciones periarticulares radiológicas

Las variables cuantitativas se han dicotomizado de la siguiente forma:

- Edad: El punto de corte se sitúa en 55 años. Se analiza la asociación con tener más de 55 años .
- VSG.: Punto de corte: 20mm . Se analiza la asociación con tener más de 20 mm .
- Hemoglobina: Asociación con más de 12,5 gr/dl.
- Leucocitos : Asociación con más de 7.000/mm³ .
- Plaquetas: Asociación con más de 250.000 /mm³ .
- Glucosa basal. Asociación con más de 100 mg/dl.
- Colesterol: Asociación con más de 220 mg/dl .

- HDL: Asociación con más de 75 mg/dl.
- Triglicéridos: Asociación con más de 140 mg/dl.
- Acido úrico: Asociación con más de 6,5 mg/dl .
- Creatinina: Asociación con más de 1 mg/dl .
- Microalbuminuria de 24 horas: Asociación con más de 20 mg/d.

Todos los resultados del análisis se muestran en las tablas 11,12,13 y 14

Presentan significación estadística, o se aproximan a ella, las odds ratios (con valor superior a la unidad) de: Edad; Sexo; Diabetes mellitus definida; Alteración hidrocarbonada; Traumatismos ; Hipertensión arterial; Dupuytren; Leucocitos y Glucosa , como se muestra en la tabla 15.

Las odds ratios de las demás variables analizadas no presentan significación estadística.

TABLA 11 . ANALISIS BIVARIANTE.

	PEH (104)	C (46)	O.R. I.C. 95%	p M-H	F Fisher
EDAD	62	17	2,52	0,01	
>55<55	42	29	1,15<OR<5,53		
SEXO	80	29	1,95	0,08	
H/V	24	17	0,85<OR<4,47		
OBESO	64	28	1,03	0,94	
SI/NO	40	18	0,47<OR<2,22		
A.F.D.	33	9	1,91	0,13	
SI/NO	71	37	0,77<OR<4,86		
D.M.	26	2	7,33	0,003	
SI/NO	78	44	1,68<OR<66,08		
A.H.C.	41	6	4,34	0,001	
SI/NO	63	40	1,61<OR<13,54		
TRAUMA	29	2	8,51	0,01	
SI/NO	75	44	1,97<OR<76,27		
H.T.A.	32	8	2,11	0,09	
SI/NO	72	38	0,82<OR<5,59		
VASCU	5	1	2,27	0,45	0,4
SI/NO	99	45	0,25<OR<52,92		0,67

PEH= grupo periartritis. C= grupo control. OR= odds ratio
 I.C.= Intervalos de confianza de Cornfield.
 p M-H= p de Mantel-Haenszel. F de Fisher= F del test exacto
 de Fisher, para una y dos colas.

A.F.D.= antecedentes familiares de diabetes. D.M.= diabetes
 A.H.C.= alteración hidrocarbonada. H.T.A.= hipertension
 VASCU= vasculopatía.

TABLA 12 . ANALISIS BIVARIANTE.

	PEH (104)	C (46)	OR I.C 95%	p M-H	F Fisher
V. CARD. SI/NO	2 102	1 45	0,88 0,06<OR<25,7	0,92	0,67 1
V. CER. SI/NO	1 103	0 46	?	0,51	0,69 1
V. PER. SI/NO	2 102	0 46	?	0,35	0,48 1
FARMACOS SI/NO	45 59	14 32	1,74 0,78<OR<3,93	0,14	
HIPOTEN. SI/NO	26 78	7 39	1,86 0,68<OR<5,23	0,13	
SEDANTES SI/NO	11 93	5 41	0,97 0,28<OR<3,48	0,51	0,58 1
BRONCODI SI/NO	5 99	0 46	1,46 1,31<OR<1,64	0,13	0,16 0,32
VASODILA SI/NO	3 101	2 44	0,65 0,08<OR<5,91	0,65	0,49 0,64
ANALGESI SI/NO	4 100	1 45	1,8 0,17<OR<90,6	0,6	0,51 1

V. CARD=vasculopatía cardiaca. V. PER=vasculopatía periférica
V. CER=vasculopatía cerebral. FARMACOS= Toma de fármacos.
HIPOTEN= Hipotensores. BRONCODI= Broncodilatadores
VASODILA= vasodilatadores. ANALGESI= analgésicos.

TABLA 13 . ANALISIS BIVARIANTE.

	PEH (104)	C (46)	OR I.C 95%	p M-H	F Fisher
ANTIACID SI/NO	0 104	1 45	?	0,13	0,31 0,31
NITRATOS SI/NO	2 102	1 45	0,88 0,1<OR<25,3	0,92	0,67 1
HIPOCOLE SI/NO	1 103	1 45	0,44 0,01<OR<16,	0,55	0,52 0,52
DUPUYTRE SI/NO	15 89	1 45	7,58 1,1<OR<326	0,03	0,02 0,02
TSF SI/NO	1 103	0 46	?	0,44	0,69 1
STC SI/NO	5 99	0 46	?	0,13	0,16 0,32
VSG >20<20	12 91	3 43	1,89 0,46<OR<8,9	0,34	0,26 0,4
HE:>12,5 <12,5	100 3	43 3	2,33 0,35<OR<15,	0,3	0,27 0,37
GB:>7000 <7000	67 36	12 34	5,27 2,3<OR<12,3	0,00	

ANTIACID= antiácidos. HIPOCOLE= hipocolesterolemiantes.

DUPUYTRE= Dupuytren. TSF= tenosinovitis de flexores.

STC= síndrome del tunel carpiano.

VSG= velocidad de sedimentación. HB= hemoglobina.

GB = globulos blancos.

TABLA 14 . ANALISIS BIVARIANTE.

	PEH (104)	C (46)	OR I.C. 95%	p M-H	F Fisher
PLAQUETA >250<250	39 64	11 35	1,94 0,83<OR<4,6	0,1	
GLUCOSA >100<100	51 53	8 38	4,57 1,8<OR<12	0,00	
COLEST. >220<220	57 46	19 27	1,76 0,8<OR<3,8	0,12	
TRIGLIC. >140<140	26 77	10 36	1,22 0,5<OR<3	0,7	
HDL >75<75	18 70	4 36	2,3 0,67<OR<8,8	0,15	
URICO >6,5<6,5	13 88	9 36	0,59 0,2<OR<1,68	0,27	
CR >1 <1	6 97	8 38	0,29 0,1<OR<1	0,03	
MICROALB >20<20	21 53	7 32	1,81 0,63<OR<5,4	0,22	
R.X. C./NO C.	9 199	1 91	4,12 0,52<OR<88	0,15	0,14 0,29

PLAQUETA= plaquetas (>< 250.000). COLEST = colesterol
 TRIGLIC= triglicéridos. HDL= HDL colesterol
 CR= creatinina. MICROALB= microalbuminuria de 24 horas.
 RX = radiología (C= calcificación, NO C= no calcificación)

TABLA 15. TABLA SIMPLE. VARIABLES SIGNIFICATIVAS.

	PEH n = 104	CONTROL n = 46	O.R. I.C. 95%	p M-H
EDAD	62	17	2,52	0,01
>55 <55	42	29	1,15<OR<5,53	
SEXO	80	29	1,95	0,08
H/V	24	17	0,85<OR<4,47	
DM	26	2	7,33	0,003
si/no	78	44	1,68<OR<66,08	
AHC	41	6	4,34	0,001
si/no	63	40	1,61<OR<13,54	
TRAUMA	29	2	8,51	0,01
si/no	75	44	1,97<OR<76,27	
HTA	32	8	2,11	0,09
si/no	72	38	0,82<OR<5,59	
DUPUYTR.	15	1	7,58	0,03
si/no	89	45	1,09<OR<326	
GLUCOSA	51	8	4,57	0,00
>100<100	53	38	1,8<OR<12	
LEUCOS	67	12	5,27	0,000
>7<7mil	36	34	2,29<OR<12,34	

1.8. ANALISIS MULTIVARIANTE.

Una vez determinada la asociación de la variable dependiente PEH con cada una de las demás variables, se pretende establecer un modelo multifactorial teórico, asociado al desarrollo de PEH.

Algunas de las variables analizadas mediante tabla simple pueden estar relacionadas entre sí. Para eliminar posibles factores de confusión aplicamos una técnica de regresión logística.

En este análisis se han introducido algunas variables que en las tablas de 2x2 se asocian a PEH significativamente. También se han utilizado otras que aunque no cumplen los criterios matemáticos de asociación pueden tener un significado biológico.

Las variables diabetes mellitus y alteración hidrocarbonada están interrelacionadas, por lo que hemos realizado un análisis con cada una de ellas, para obtener el mejor modelo teórico.

La variable glóbulos blancos $>7.000/mm^3$ no la hemos introducido, puesto que desconocemos su significado biológico en este modelo.

Hemos introducido la variable obesidad por la posible confusión que puede ejercer sobre diabetes mellitus y alteración hidrocarbonada.

El análisis multivariante lo hemos realizado con las variables: SEXO FEMENINO, EDAD >55 AÑOS , TRAUMATISMOS, HIPERTENSION ARTERIAL, DUPUYTREN, OBESIDAD, PERIARTRITIS, DIABETES MELLITUS y ALTERACION HIDROCARBONADA.

Una vez introducidas todas las variables y, habiendo ajustado cada una a todas las demás, las variables de entrada, incluyendo diabetes mellitus, se muestran en la tabla 16 . En esta tabla se representan:

- 1.- Las variables de entrada, en el orden aleatorio en que se han introducido en el programa.
- 2.- El coeficiente de regresión logística (C.R.).
- 3.- El cociente coeficiente de regresión logística dividido por el error estándar (C/EE). Es una medida de significación estadística, de tal forma que si este cociente es superior a 1,96, el odds ratio ajustado de una variable con respecto a todas las demás tiene significación estadística.
- 4.- El odds ratio ajustado de cada variable respecto de las demás (OR). Si este valor es superior a la unidad, la variable analizada se asocia a la variable dependiente.
- 5.- Los intervalos de confianza del OR al 95%. Si el límite de confianza inferior, es superior a la unidad, el OR es significativo. Si no es así, la variable en estudio puede asociarse a la variable dependiente, pero no de forma significativa, probablemente debido a un tamaño muestral pequeño.

TABLA 16 . VARIABLES DE ENTRADA Y D. MELLITUS, AJUSTADAS.

	C.R.	C./E.E	O.R.	I.C. 95%
SEXO	1,436	2,79	4,21	1,52- 11,7
EDAD	1,120	2,5	3,06	1,26-7,43
TRAUMA	2,851	3,47	17,3	3,42-87,6
H.T.A.	0,571	1,08	1,77	0,625-5,02
DUPUY	2,104	1,91	8,2	0,931-72,2
OBESO	-0,3298	-0,736	0,719	0,296-1,74
D.M.	1,841	2,26	6,3	1,26-31,5
C	-1,444	-2,59	0,24	0,78E-071

TRAUMA= traumatismos en hombros, HTA= hipertension arterial
 DUPUY=Dupuytren. OBESO=obesidad. DM=diabetes. C=constante

Los datos de esta tabla muestran que:

1.- Las variables SEXO FEMENINO, EDAD >55AÑOS, TRAUMA y DIABETES MELLITUS tienen unos OR mayores de uno, y sus límites de confianza inferiores tambien son mayores de uno.

2.- Las variables HIPERTENSION ARTERIAL y DUPUYTREN tienen unos OR mayores de uno, pero sus límites de confianza inferiores son menores de uno, por tanto no tienen significación estadística.

3.- La variable OBESIDAD tiene un OR inferior a la unidad, pero la introducimos en el análisis para forzar el modelo.

Para efectuar el análisis de regresión logística se han introducido las variables, una a una, en el siguiente orden: DIABETES MELLITUS, TRAUMA, EDAD >55 AÑOS, SEXO FEMENINO, DUPUYTREN, HIPERTENSION ARTERIAL y OBESIDAD.

El modelo matemático mejora siempre que introducimos una variable, aunque el ajuste que produce cada variable puede ser o no ser significativo .

Los resultados del ajuste se expresan mediante un valor logarítmico de la probabilidad asociada a cada variable. Cuando este valor se hace más pequeño, en valor absoluto, el modelo teórico mejora. Cuanto mejor es el OR y los límites de confianza de cada variable, más mejorará el modelo.

Los resultados resumidos de esta regresión logística, paso a paso se muestran en la tabla 17 .

TABLA 17 . RESULTADOS DE REGRESION LOGISTICA.

ORDEN DE ENTRADA	VARIABLE	LOG.DE LA MAXIMA PROBABILIDAD	P
0		-92.461	
1	D.M.	-86.968	0,001
2	TRAUMA	-79.260	0,000
3	EDAD	-76.025	0,011
4	SEXO	-72.319	0,006
5	DUPUY	-69.802	0,025
6	HTA	-69.314	0,323
7	OBESO	-69.040	0,45

El modelo multivariante teórico que mejor explicaría la asociación con PEH se compone de las variables , ordenadas de mayor a menor asociación: TRAUMATISMOS, DIABETES, SEXO FEMENINO, EDAD SUPERIOR A 55 AÑOS Y DUPUYTREN.

Las variables HTA y OBESIDAD ajustadas con las demás, no se asocian a PEH.

Cuando introducimos en el análisis la variable alteración hidrocarbonada, en vez de diabetes mellitus, el análisis es el siguiente:

Las variables de entrada, en el orden aleatorio con que fueron introducidas en el programa, se muestran en la tabla 18.

TABLA 18 . VARIABLES DE ENTRADA Y A.H.C. AJUSTADAS.

V	C.R.	C/EE	O.R.	I.C. 95% OR
SEXO	1,418	2,72	4,13	1,47-11,6
EDAD	1,236	2,72	3,44	1,40-8,46
TRAUMA	2,927	3,55	18,7	3,66-95,3
HTA	0,2830	0,528	1,33	0,460-3,83
DUPUY	2,026	1,84	7,58	0,862-66,7
OBESO	-0,4053	-0,891	0,667	0,271-1,64
A.H.C.	1,353	2,52	3,87	1,34-11,2
C	-1,498	2,66	0,224	0,736E-0,679

De esta tabla se deduce que:

1.- Las variables SEXO FEMENINO, EDAD >55 AÑOS, TRAUMA y AHC, presentan OR mayores que uno, y sus límites de confianza inferiores

también son mayores que uno. Estas variables se asocian a PEH significativamente.

2.- Las variables DUPUYTREN e HIPERTENSION ARTERIAL, presentan OR mayores que uno, pero sus límites de confianza inferiores son menores que uno. Por tanto, existe asociación, pero no es significativa, quizá en base a una muestra pequeña.

3.- La variable OBESIDAD presenta un OR inferior a uno (sería más bien un factor protector), aunque su límite inferior también lo es, y no es significativo.

En la tabla 19, se muestra el resumen de los resultados de la regresión paso a paso.

En esta regresión se observa que todas las variables analizadas mejoran el modelo teórico. La variable TRAUMATISMOS es la que más se asocia a PEH y la que mejor explica el modelo. Después ALTERACION HIDROCARBONADA, seguida de EDAD SUPERIOR A 55 AÑOS, SEXO FEMENINO y DUPUYTREN. Las variables HIPERTENSION y OBESIDAD, una vez ajustadas, apenas se asocian a PEH.

TABLA 19 . REGRESION LOGISTICA CON A.H.C.

ORDEN DE ENTRADA	VARIABLE	LOGARITMO DE LA PROBABILIDAD	P
0		-92.461	
1	A.H.C.	-86.754	0,001
2	TRAUMA	-78.609	0,000
3	EDAD	-75.213	0,009
4	SEXO	-72.010	0,011
5	DUPUY	-69.464	0,024
6	OBESO	-69.119	0,416
7	HTA	-68.979	0,596

Comparando los dos modelos de regresión logística que incluyen diabetes mellitus y alteración hidrocarbonada, observamos una discreta mejoría del modelo teórico con la variable AHC. El logaritmo de la probabilidad pasa de -92.461 a -86.754, cuando introducimos AHC. En este modelo, el resultado final es -68.979.

El logaritmo de la probabilidad pasa de -92.461 a -86.968 cuando introducimos la variable D.M., y el resultado final del modelo queda en -69.040.

2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE DIABETES MELLITUS.

2.1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION.

Se han estudiado un total de 95 pacientes diabéticos (61 hembras y 34 varones), procedentes de las consultas externas de Endocrinología del Hospital General de Albacete.

La edad media es de (media \pm desviación estándar): 51,32 \pm 18,24 años; no existiendo diferencias en la distribución por sexos (51,57 \pm 18 en mujeres y 50,86 \pm 19 en varones).

El peso medio es : 70,73 \pm 12,7 kgs. La talla media es: 161,53 \pm 8,03 cms. El índice medio de masa corporal es: 27,21 \pm 4,97. Al estratificar el IMC por sexos, se comprueba un IMC mayor en mujeres que en varones. Los valores medios son: 28,22 \pm 5,52 en mujeres y 25,41 \pm 3,11 en varones. La diferencia es significativa (p Kruskal-Wallis 0,015).

46 pacientes son obesos (48,9%) y 49 no obesos (51,1%). De los pacientes obesos, 33 son mujeres (71,74%) y 13 son varones (28,26%), aunque la diferencia no es significativa (p = 0,14). Estas características generales se resumen en la tabla 20 .

TABLA 20. CARACTERISTICAS GENERALES DIABETES MELLITUS.

n = 95	D.M (X ± DE)
EDAD (AÑOS)	51,32 ± 18,24
SEXO H/V	61 /34
PESO (KGS)	70,73 ± 12,7
TALLA(CMS)	161,53 ± 8,03
IMC(KG/M2)	27,21 ± 4,97

2.2. CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DE LA DIABETES.

1.- Tiempo de evolución: El tiempo medio de evolución de la diabetes es 13,1 ± 8,31 años.

2.- Tipo de diabetes: Según la edad de comienzo, 32 pacientes (33,7%) tienen diabetes juvenil (inicio a los 30 años o menos) y 63 (66,3%) diabetes del adulto (inicio con más de 30 años).

3.- Tipo de tratamiento: (fig.7).

A.- Insulina, en 73 pacientes (78%), siendo la duración media de este tratamiento 8,53 ± 8,52 años y la dosis media 41,8 ± 27,3 U/día.

B.- Antidiabéticos orales, en 19 pacientes (20%).

C.- Dieta, en 2 pacientes (2%).

Fig.7. TRATAMIENTO

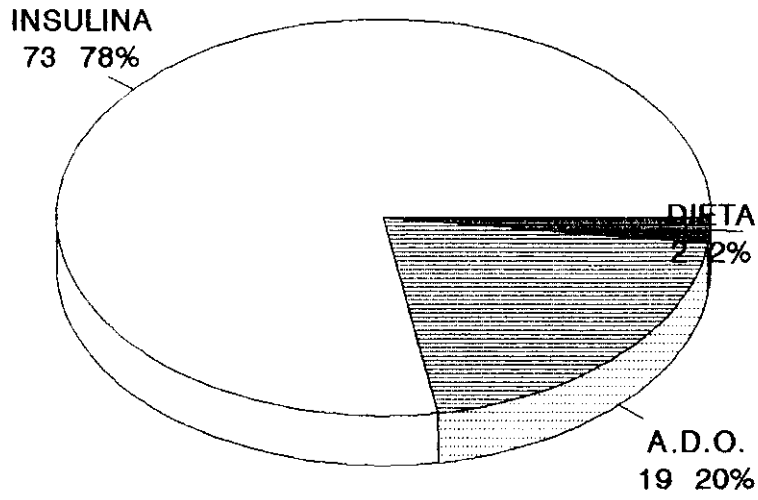
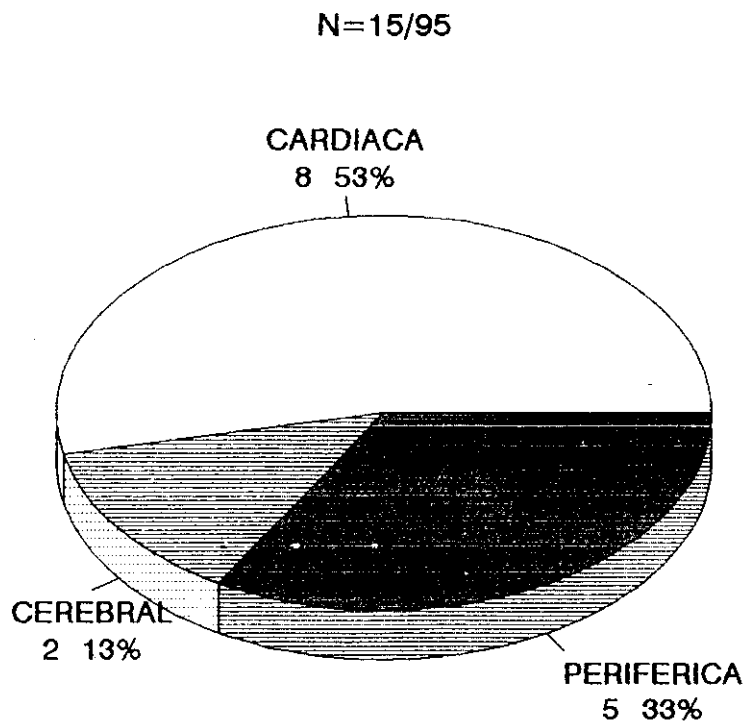


Fig.8. ARTERIOPATIA



4.- Antecedentes familiares:

50 pacientes (52,63%) tienen antecedentes familiares de diabetes.

5.- Hipertensión arterial:

24 pacientes (25,26%) refieren historia de hipertensión.

6.- Complicaciones crónicas: (figs. 8, 9 y 10)

A.- Arteriopatía, ocurre en 15 pacientes (15,8%). La localización de la misma es:

- cardiaca, en 8 pacientes.
- cerebral en 2 pacientes.
- periférica en 5 pacientes.

B.- Insuficiencia renal, definida como creatinina sérica > 1,5 mg/dl, se produce en 7 pacientes.

C.- Retinopatía: Se ha realizado oftalmoscopia indirecta en 68 pacientes, encontrando retinopatía en 26 (38,2%). Los tipos de retinopatía hallados son:

- de fondo, en 17 pacientes.
- preproliferante, en 4 pacientes.
- proliferante, en 5 pacientes.

Estas características se resumen en la tabla 21.

Fig. 9. NEFROPATIA

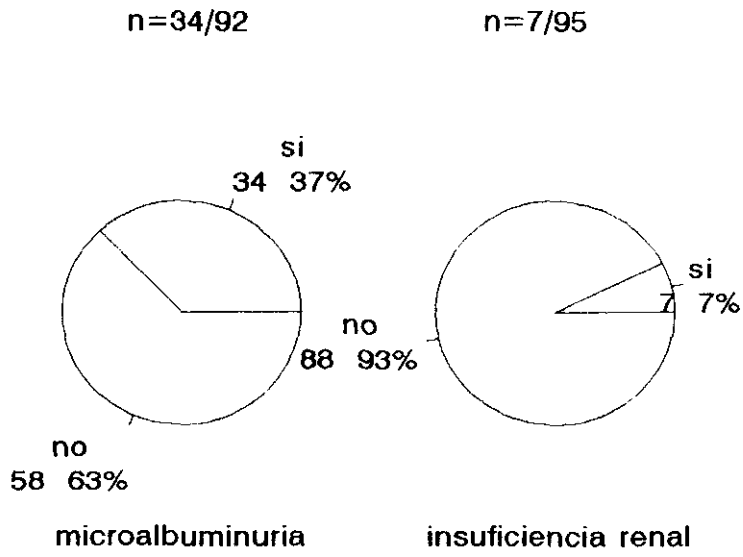


Fig.10. RETINOPATIA

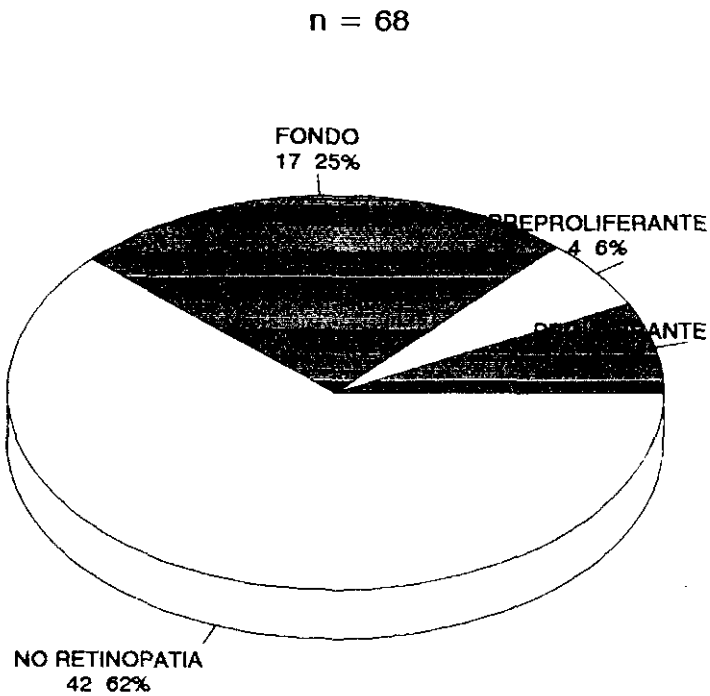


TABLA 21. CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DE DIABETES MELLITUS.

TO EVOLUCION	13,1 ± 8,31 años.
TIPO de DIABETES	32 Juvenil (33,7%) 63 Del adulto (66,3%)
TRATAMIENTO	Insulina: 73 (76,84%) A.D.O. : 19 (20,2%) DIETA: 2 (2,1%)
A. FAMILIARES D.	50 (52,63%)
HIPERTENSION	24 (25,6%)
VASCULOPATIA	15 (15,8%) - 8 cardiaca. - 2 cerebral. - 5 periférica.
I. RENAL	7 (7,34%)
RETINOPATIA	26/68 : - 17 de fondo. - 4 preproliferante. - 5 proliferante.

2.3. DATOS DE LABORATORIO.

Las determinaciones analíticas de la población de pacientes diabéticos se recogen en la tabla 22.

TABLA 22. DATOS DE LABORATORIO.

	N	X	DE
VSG	92	12,7	11,5
HB(G/DL)	92	14,4	1,5
Leucos(mm3)	92	7.601	2550
Plaq.(mm3)	92	222.730	52.460
Col.(mg/dl)	92	208,5	44,5
Tg.(mg/dl)	90	118,6	75,9
HDL (mg/dl)	90	58,5	43
Cr.(mg/dl)	93	0,99	0,24
Urico(mg/dl)	91	4,53	1,41
M.A (mg/24h)	92	130	492,14
Gluc.(mg/dl)	89	197	65
HBA1C	78	8	2,1
Fructosamina	80	3,64	1,3

X=media.DE=desviación estandar.
VSG=velocidad de sedimentación.
Hb=hemoglobina.Leucos=leucocitos.
Plaq=plaquetas.Col=colesterol.Tg=triglicéridos.
Cr=creatinina.MA=microalbuminuria. Gluc = glucosa.
HbA1c = hemoglobina glicosilada. F = fructosamina.

2.4. REUMATISMO DE PARTES BLANDAS EN DIABETES MELLITUS.

Las manifestaciones musculoesqueléticas estudiadas en el grupo de pacientes diabéticos son: periartritis escápulohumeral (PEH); limitación de la movilidad articular (LMA); contractura de Dupuytren (CD); tenosinovitis de los flexores (TSF) y síndrome del túnel carpiano (STC).

46 de los 95 pacientes (48,4%), tienen una o varias de estas manifestaciones. (figs. 11 y 12)

Considerándolas por separado, la frecuencia es (tabla 23):

1.- PEH. Es la manifestación más frecuente. Ocurre en 30 de los 95 pacientes (31,58%).

2.- LMA. Se ha objetivado en 5 pacientes (5,26%).

3.- CD. Es la segunda manifestación más frecuente después de PEH. Se da en 27 pacientes (28,42%).

4.- TSF. Ningún paciente presenta TSF.

5.- STC. Aparece en 3 pacientes (3,16%)

2 pacientes presentan simultáneamente PEH, CD y LMA.

1 paciente presenta PEH y LMA. 11 pacientes PEH y Dupuytren y 3 pacientes PEH y STC (tabla 24).

Fig. 11. REUMATISMO DE PARTES BLANDAS EN 95 PACIENTES DIABETICOS

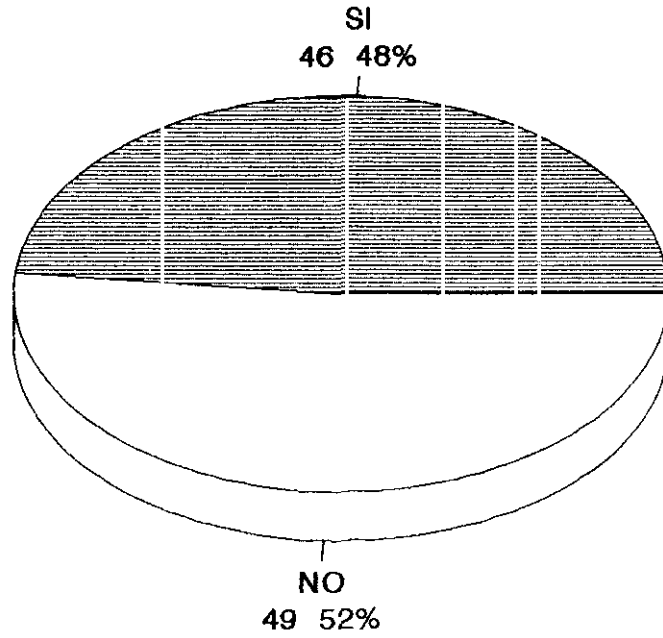


Fig.12. FRECUENCIA

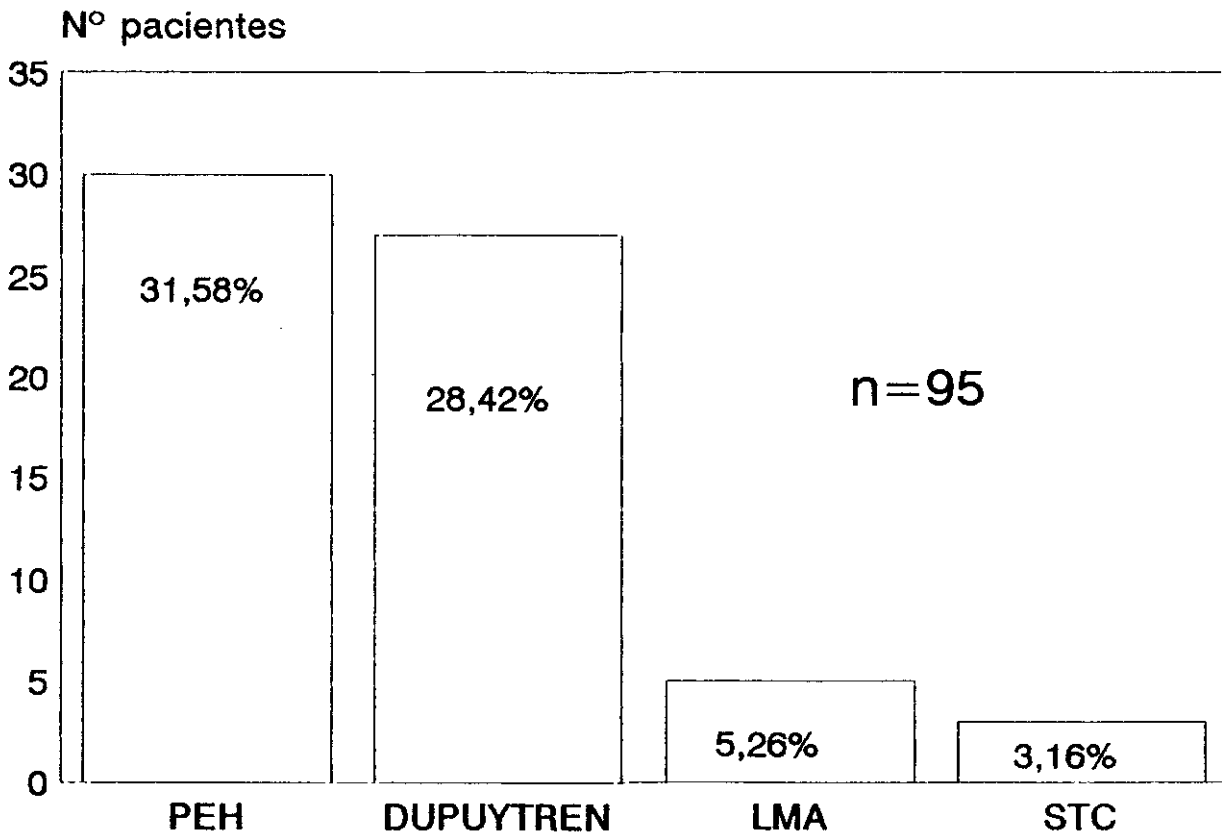


TABLA 23 . M. MUSCULOESQUELÉTICAS . FRECUENCIA.

	N	%
PERIARTRITIS	30	31,58
DUPUYTREN	27	28,42
LIMITACION MOVILIDAD ARTICULAR	5	5,26
S.TUNEL CARPIANO	3	3,16
TENOSINOVITIS FLEXORES	0	0

**TABLA 24. DISTRIBUCION DE LAS
MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS.**

	N = 46 pacientes
PEH aislada	13
DUPUYTREN aislado	14
LMA aislado	2
PEH + DUPUYTREN	11
PEH + LMA	1
PEH + STC	3
PEH + DUPUYTREN + LMA	2

En 75 pacientes se han realizado radiografías de ambos hombros. Se observan calcificaciones periarticulares en 5 de hombro izquierdo (6,7%) y en 4 de hombro derecho (5,3%), que pertenecen a 9 pacientes diferentes (12%).

2.5. CARACTERISTICAS DE LA PERIARTRITIS.

1.- Datos iniciales.

De los 95 pacientes con diabetes mellitus, 30 presentan PEH (31,58%).

La edad media es $61,57 \pm 8,1$ años y la edad de comienzo de la PEH es $55,43 \pm 10,19$ años.

La duración de la diabetes es $14,54 \pm 9,28$ años.

En 15 pacientes (50%) la PEH es bilateral. La relación derecho/izquierdo es 23/22. (tabla 25, fig.13)

TABLA 25. CARACTERISTICAS DE PEH en 30 DIABETICOS.

EDAD MEDIA	$61,57 \pm 8,10$ años.
TIEMPO de EVOLUCION de PEH	$6,48 \pm 7,86$ años.
UNILATERAL/BILATERAL	15 (50%) / 15 (50%)
DERECHO/IZQUIERDO	23 / 22

Fig. 13. DISTRIBUCION HOMBROS AFECTOS

N = 30

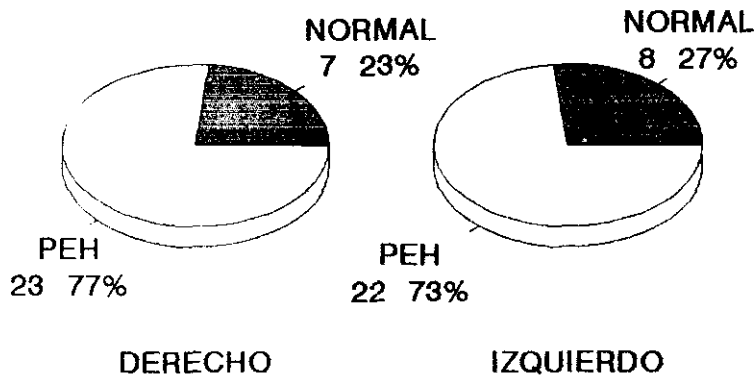
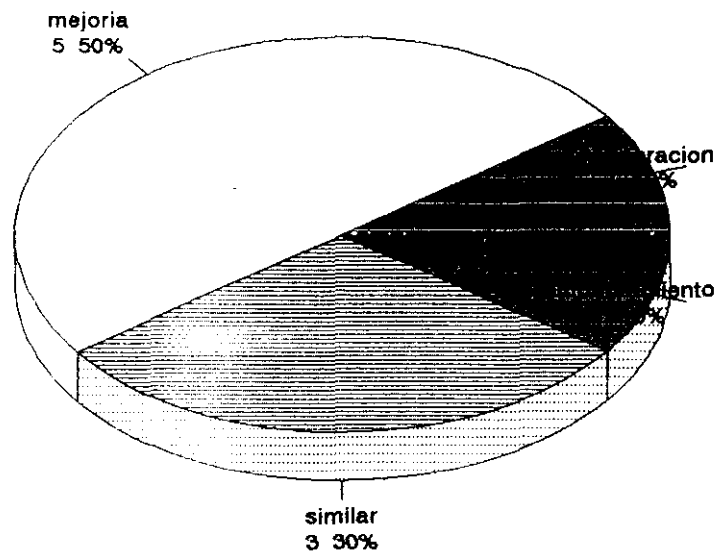


Fig.14. EVOLUCION HOMBROS TRATADOS

n = 10



La movilidad media inicial de ambos hombros en los pacientes con PEH se muestra en la tabla 26.

TABLA 26. ANGULOS DE MOVILIDAD INICIAL, en grados (X ± DE).

N= 30	ABDUCCION	R. EXTERNA	R. INTERNA
H. DERECHO	158 ± 33,8	80 ± 15	62,7 ± 28,8
H. IZQUIERDO	162,5 ± 29,8	78 ± 17,8	65,4 ± 25,2

2.- Evolución.

10 pacientes recibieron infiltraciones locales de esteroides en los hombros afectados. De ellos, 1 se recuperó completamente; 5 mejoraron; en 3 no hubo modificación de la sintomatología y 1 empeoró (figura 14).

La movilidad media de los hombros de los pacientes con PEH, en su última evaluación se muestra en la tabla 27.

TABLA 27 . ANGULOS DE MOVILIDAD FINAL, en grados (X ± DE).

N= 30	ABDUCCION	R. EXTERNA	R. INTERNA
H. DERECHO	165 ± 27,5	82 ± 14,24	65,3 ± 29,2
H. IZQUIERDO	163,3 ± 32,2	80 ± 16,6	66,7 ± 27

2.6. ANALISIS BIVARIANTE.

Para establecer la asociación de la PEH, en diabetes, con cada una de las demás variables estudiadas, se ha utilizado un análisis bivariante de tabla simple.

Las variables cualitativas analizadas son:

- Sexo: ser mujer.
- Obesidad: estar obeso.
- Hipertensión arterial
- Traumatismos en hombros.
- Toma de fármacos, considerados de forma global.
- Toma de cada uno de los diversos grupos de fármacos analizados.
- Antecedentes familiares de diabetes.
- Tipo de diabetes: diabetes del adulto.
- Tratamiento con insulina.
- Vasculopatía de cualquier tipo
- Vasculopatía cardiaca, cerebral y periférica.
- Retinopatía.
- Presencia de LMA; CD; TSF; STC.
- Presencia de calcificaciones periarticulares radiológicas.

Las variables cuantitativas se han dicotomizado de la siguiente forma:

- Edad: El punto de corte se sitúa en 55 años. Se analiza la asociación entre tener más de 55 años y la variable dependiente PEH.
- VSG: Punto de corte: 20mm. Se analiza la asociación con tener más de 20mm.

- Hemoglobina: Asociación con más de 12,5 gr/dl.
- Leucocitos: Asociación con más de 7.000/mm³.
- Plaquetas: Asociación con más de 250.000/mm³.
- Colesterol: Asociación con más de 220 mg/dl.
- HDL: Asociación con más de 75 mg/dl.
- Triglicéridos: Asociación con más de 140 mg/dl.
- Acido úrico: Asociación con más de 6,5 mg/dl.
- Creatinina: Asociación con más de 1 mg/dl.
- Microalbuminuria de 24 horas: Asociación con más de 20 mg/día.
- Hemoglobina glicosilada: Se analiza la asociación con más de 5,8%.
- Fructosamina: Se analiza la asociación con más de 2,85 MM/l.

Todos los resultados del análisis se muestran en las tablas 28, 29, 30 y 31.

TABLA 28 . TABLA SIMPLE. DIABETES MELLITUS. PEH.

	PEH (+)	PEH (-)	O.R. I.C. 95%	P (M-H)
SEXO	22	39	1,83	0,21
H/V	8	26	0,64<OR<5,34	
OBESO	21	25	3,73	0,004
SI/NO	9	40	1,35<OR<10,52	
H.T.A.	11	13	2,32	0,08
SI/NO	19	52	0,79<OR<6,8	
TRAUMA	0	2	??	
SI/NO	30	63	??	
FARMACOS	17	26	1,96	0,13
SI/NO	13	39	0,74<OR<5,22	
HIPOTEN	11	18	1,51	0,38
SI/NO	19	47	0,54<OR<4,22	
SEDANTES	3	1	7,11	F 0,09
SI/NO	27	64	0,6<OR<189,22	0,09
BRONCODI	0	2	??	
SI/NO	30	63	??	
VASODIL	6	6	2,46	F 0,13
SI/NO	24	59	0,61<OR<9,9	0,13
ANALGES	4	1	9,85	F 0,03
SI/NO	26	64	0,9<OR<492,22	0,03

OR = odds ratio. IC = intervalos de confianza al 95%.

P M-H = p de Mantel-Haenszel. F = F de Fisher.

HIPOTEN = hipotensores. BRONCODI= BRONCODILATADORES.

VASODIL = vasodilatadores. ANALGES = analgésicos.

TABLA 29. TABLA SIMPLE. DIABETES MELLITUS. PEH.

	PEH (+)	PEH (-)	O.R. I.C. 95%	P (M-H)
ANTIACID SI/NO	3 27	1 64	7,1 0,53<OR<379	F 0,09 0,09
NITRATOS SI/NO	1 29	4 61	0,53 0,01<OR<5,7	F 0,49 1
HIPOCOL SI/NO	2 28	4 61	1,1 0,09<OR<8,12	F 0,62 1
A.F.D. SI/NO	20 9	30 34	2,52 0,9<OR<7,2	0,05
TIPO D.M A/J	27 3	36 29	7,25 1,9<OR<40,3	0,001
TTQ I / no I	23 7	52 13	0,82 0,26<OR<2,67	0,7
VASCUL SI/NO	6 24	9 56	1,24 0,33<OR<4,35	0,7
V.CAR SI/NO	3 27	5 60	1,33 0,23<OR<7,1	0,7
V.CER SI/NO	2 28	0 65	?? ??	
V.PER SI/NO	1 29	4 61	0,53 0,02<OR<5,4	0,58

ANTIACID = antiácidos. HIPOCOL = hipocolesterolemiantes.
 A.F.D.= antecedentes familiares de diabetes.TTQ I =
 tratamiento con insulina.VASCUL = vasculopatía.V.CAR =
 vasculopatía cardíaca. V.CER = v. cerebral. V.PER =
 periférica.

TABLA 30. TABLA SIMPLE. DIABETES MELLITUS. PEH.

	PEH (+)	PEH (-)	O.R. I.C. 95%	P (M-H)
RETINOP.	8	18	0,76	0,6
SI/NO	15	27	0,23<OR<2,43	
DUPUY	13	14	2,79	0,03
SI/NO	17	51	0,98<OR<7,95	
LMA	3	2	3,5	0,16
SI/NO	27	63	0,37<OR<43,48	
STC	3	0	??	
SI/NO	27	65	??	
TSF	0	0	??	
SI/NO	30	65	??	
RX	6	3	3,88	F 0,06
C / no C	48	93	0,78<OR<24,75	0,07
EDAD	25	30	5,83	0,0007
>55<55	5	35	1,85<OR<21,57	
VSG	3	14	0,4	0,18
>20<20	26	49	0,08<OR<1,73	
HB >12,5	27	56	1,69	F 0,42
<12,5	2	7	0,29<OR<12,85	0,71

TABLA 31. TABLA SIMPLE. DIABETES MELLITUS. PEH.

	PEH (+)	PEH (-)	O.R. I.C. 95%	P M-H
LEUCOS >7<7 mil	15 14	24 39	1,74 0,65<OR<4,7	0,22
PLAQUETA >250<250 mil	7 22	15 48	1,02 0,32<OR<3,2	0,97
COLEST. >220<220	17 11	19 45	3,66 1,3<OR<10,43	0,005
HDL >75<75	2 27	7 54	0,57 0,07<OR<3,38	0,5
TG >140<140	8 20	12 50	1,67 0,52<OR<5,31	0,33
URICO >6,5<6,5	3 26	8 54	0,78 0,15<OR<3,68	F 0,5 1
CR. >1 <1	3 26	12 52	0,5 0,1<OR<2,18	F 0,24 0,38
MALBUM. >20<20	13 16	21 42	1,63 0,6<OR<4,44	0,29
HBA1C >5,8<5,8	12 4	24 11	1,38 0,3<OR<6,6	0,64
FRUCTOS. >3<3	18 6	37 19	1,54 0,47<OR<5,26	0,43

MALBUM = microalbuminuria de 24 horas. HBA1C = hemoglobina glicosilada. FRUCTOS = fructosamina.

En este análisis, presentan significación estadística o se aproximan a ella, las odds ratio (superiores a uno) de : edad >55 años, diabetes del adulto, HTA, obesidad, Dupuytren y colesterol >220 (tabla 32). También la presentan, aunque el número de casos es muy pequeño, las de las variables: sedantes, analgésicos, antiácidos y calcificaciones radiológicas. El resto de las variables no muestra significación estadística.

TABLA 32. VARIABLES ASOCIADAS A PEH EN DIABETES MELLITUS

VARIABLE	OR. I.C. 95%	P Mantel-H.
EDAD >55 años	5,83 1,85<OR<21,57	0,0007
HTA	2,32 0,79<OR<6,8	0,08
OBESO	3,73 1,35<OR<10,52	0,004
D.M. del adulto	7,25 1,9<OR<40,3	0,001
DUPUYTREN	2,79 0,98<OR<7,95	0,03
COLESTEROL>220	3,66 1,3<OR<10,43	0,005

2.7. ANALISIS MULTIVARIANTE.

Una vez determinada la asociación de la variable dependiente PEH con cada una de las demás variables, mediante análisis de tabla simple, se ha utilizado una técnica de regresión logística para establecer un modelo multifactorial teórico, asociado al desarrollo de PEH en diabetes.

Las variables que han sido ajustadas una a una son: PEH, EDAD>55, SEXO FEMENINO, OBESIDAD, HIPERTENSION ARTERIAL, DUPUYTREN, COLESTEROL y DIABETES DEL ADULTO.

Las variables "edad>55 años" y "diabetes del adulto" están interrelacionadas; ambas se refieren a una edad, pues la variable "diabetes del adulto" ha sido obtenida en función de la edad de comienzo de esta enfermedad.

Hemos introducido en el análisis la variable sexo femenino, pues aunque en el análisis de tabla simple no muestra significación estadística, pensamos que puede tener un significado biológico en el desarrollo de PEH.

Tras introducir una a una las variables analizadas y ajustarse entre sí, los resultados se muestran en la tabla 33. donde se representan:

- 1.- Las variables de entrada, en el orden aleatorio en que se han introducido en el programa.
- 2.- El coeficiente de regresión logística (C.R.).
- 3.- El cociente coeficiente de regresión logística dividido por el error estándar (C/EE).

4.- El odds ratio ajustado de cada variable respecto de las demás .

5.- Los intervalos de confianza del OR al 95%

TABLA 33. VARIABLES AJUSTADAS POR REGRESION LOGÍSTICA.

V	C.R.	C/EE	O.R.	I.C. 95% OR
EDAD	0,7365	1,05	2,09	0,52-8,39
SEXO	0,3991	0,724	1,49	0,499-4,46
OBESO	0,5833	1,04	1,79	0,590-5,44
HTA	0,3755	0,666	1,46	0,475-4,46
DUPUY	0,6660	1,26	1,95	0,679-5,58
COLES	0,6490	1,28	1,91	0,701-5,23
DM ADUL	0,9450	1,10	2,57	0,466-14,2
C	-3,195	-4	0,409E-	0,837E-0,200

En esta tabla se observa que ninguna variable ajustada a todas las demás tiene significación estadística (los límites inferiores de confianza del OR no incluyen la unidad).

La primera variable que ha sido analizada es EDAD>55, que entra con OR= 5,83 , con unos I.C de 1,96- 17,4. A medida que se ajusta con las demás, el OR pierde potencia.

Posteriormente se ha retirado cada variable para valorar como se modifica el modelo. La única variable que adquiere significación cuando se retira EDAD>55 es DIABETES DEL ADULTO.

Todas las variables que entran en el análisis mejoran el modelo teórico y todas las que salen lo empeoran, pero la única que lo modifica con significación estadística es EDAD>55 en el primer paso. Por tanto podemos concluir que los únicos factores que se asocian al desarrollo de PEH en diabetes son EDAD >55 años ó DIABETES DEL ADULTO.

En la tabla 34 observamos el resumen de todo el análisis. Se muestra cómo cada variable, en el orden en que es introducida o extraída del análisis modifica el modelo teórico .

TABLA 34. RESUMEN ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA.

	VARIABLE ENTRADA	VARIABLE EXTRAIDA	LOGARITMO DE LA PROBABILIDAD	P
0			-59.247	
1	EDAD		-52.966	0,000
2	OBESO		-51.506	0,087
3	DUPUY		-50.380	0,133
4	COLES		-49.314	0,144
5	DM ADUL		-48.893	0,359
6	SEXO		-48.553	0,409
7	HTA		-48.332	0,507
8		EDAD	-48.903	0,285
9		HTA	-49.201	0,440
10		SEXO	-49.693	0,325
11		DUPUY	-50.655	0,165
12		COLES	-51.614	0,166
13		OBESO	-52.979	0,198
14	EDAD		-51.740	0,115
15	OBESO		-50.654	0,140
16		DM ADUL	-51.506	0,192

VI. DISCUSSION

La discusión de este trabajo la hemos dividido en dos partes. En la primera parte se discuten los resultados obtenidos en el estudio caso-control de periartritis idiopática (PEH), y, en la segunda, los resultados del estudio descriptivo de las manifestaciones musculoesqueléticas en pacientes diabéticos.

De la primera parte, hay que hacer una serie de salvedades. La primera se refiere al diseño. Este trabajo tiene un diseño de "casos y controles", mientras que los trabajos analizados son, en su mayoría, descriptivos, y, los escasos trabajos, que utilizan una técnica de "casos y controles" para relacionar PEH y diabetes, valoran otros factores etiológicos, diferentes de metabolismo hidrocarbonado, por un método descriptivo (6,112,135,174,175,177,179,180,203).

Otra salvedad es que, en este trabajo, bajo el término PEH, se incluyen todos los casos de limitación dolorosa de la articulación glenohumeral. No se han diferenciado por ningún método las diversas entidades clínico patológicas que concurren bajo esta definición. Los estudios analizados, utilizan diferentes criterios en la selección de los pacientes, por lo que los resultados pueden no ser comparables entre sí, ó con los del presente trabajo.

En la segunda parte, dedicada a la descripción de las manifestaciones musculoesqueléticas en un grupo de pacientes con diabetes mellitus, vamos a discutir los resultados obtenidos sobre las frecuencias de las diversas manifestaciones, así como las asociaciones entre ellas , y las asociaciones con otras variables.

La valoración de las asociaciones causales, la hemos centrado en la manifestación más frecuente, que es la PEH.

Por último, realizamos algunas consideraciones sobre la relación entre PEH idiopática y PEH asociada a diabetes mellitus.

1. ESTUDIO DE PERIARTRITIS IDIOPÁTICA.

1.1. ANALISIS DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES.

Se han recogido de forma prospectiva los datos de 104 casos de PEH idiopática y de 46 controles sanos.

La edad media de los pacientes con PEH ($56,74 \pm 8,24$ años), es similar a la referida en otras series (6,112,135,175,179,180). No hay un pico máximo de edad, sino que las edades se distribuyen de forma homogénea, en el intervalo entre 40 y 70 años, siendo los valores extremos 32 y 77 años. Algunas series sitúan la edad de presentación del proceso entre 40 y 60 años (112,136,174), siendo raro por debajo de esta edad.

El grupo control tiene una edad media de $53,5 \pm 10,7$ años. Los valores mínimo y máximo son 33 y 80 años respectivamente. Las edades se distribuyen homogéneamente en este intervalo.

La comparación de las edades medias de los grupos PEH y control, mediante el ANOVA, demuestra que la diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,03$). Sin embargo ambas edades medias se sitúan en la sexta década de la vida, que es el periodo señalado por los diversos autores, como de máxima incidencia de PEH. Por tanto, esta diferencia matemática apenas tiene significado biológico. A pesar de ello, hemos tratado esta cuestión en el análisis multivariante. No se ha objetivado que esta diferencia influya de forma significativa.

Para realizar el análisis de tabla simple hemos establecido aleatoriamente el punto de corte en 55 años. En este punto es donde el odds ratio presenta mayor significación estadística. Según nuestros resultados, las personas mayores de 55 años tienen un riesgo 2,52 veces mayor de desarrollar PEH que los más jóvenes ($p=0,01$).

Para valorar la influencia de la variable "edad >55 años", sobre otras variables estudiadas, aplicamos un análisis de regresión logística. Este análisis demuestra la asociación causal de la variable "edad >55 años" con PEH, y la independencia de dicha variable con respecto a las demás.

En el grupo PEH, el 76,9% de los pacientes son mujeres. De Palma (205) encuentra una frecuencia de mujeres de hasta un 72%, pero casi todas las series refieren sólo un discreto predominio del sexo femenino sobre el masculino (6,112,175,177,179).

El grupo control también presenta un predominio femenino, menos marcado que en el grupo PEH, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

En el análisis bivalente, la variable sexo femenino se asocia con un mayor riesgo de desarrollar PEH. Sin embargo, el límite inferior del intervalo de confianza es menor que la unidad, por lo que la diferencia no es significativa ($p=0,08$). Es posible que con un mayor número de sujetos en el estudio, la variable sexo femenino pueda adquirir significación estadística.

La mayor parte de las series no hace referencia a la variable obesidad. Sheldon (175), en un estudio retrospectivo de 83 periartritis de hombro, encuentra obesidad en el 50% de los casos. El autor no compara sus resultados con los de una población control. Nuestro estudio demuestra una incidencia de obesidad superior al 50%, tanto en el grupo de casos como en el de controles. El análisis de tabla simple no demuestra asociación entre obesidad y PEH, y se confirma en el análisis multivariante.

En nuestro estudio, el 27,9% de los pacientes con PEH presenta antecedentes de microtraumatismos en hombros. Esta variable la hemos definido en función de las actividades que producen movimientos repetitivos o mantenidos del hombro por encima de la cabeza, o de la transmisión al hombro de vibraciones o movimientos originados en otras localizaciones. Esto se produce, generalmente, por trabajos o deportes.

Aunque hay variedad de opiniones con respecto al papel del trabajo manual o sedentario (112,176), la mayoría de las series no hacen referencia al tipo de trabajo del paciente, ni a su actividad deportiva.

Codman (137), en 1934, sugirió la importancia patogénica de la actividad laboral en el desarrollo de dolores de hombro. Neer (152), en su descripción de los estadios del atrapamiento mecánico del tendón del supraespinoso hace referencia a la elevación repetida del hombro por encima de la cabeza, como factor causal de dicho atrapamiento.

Bjelle (6), en su trabajo epidemiológico sobre patología del hombro, relaciona dicha patología con la actividad laboral. El autor revisa los resultados de varios estudios

realizados en diversas fábricas de los países nórdicos y de los Estados Unidos, además de su propia experiencia. Se observa un aumento de la prevalencia de los dolores de hombro en aquellos trabajadores que requieren la elevación repetida o mantenida de los hombros por encima de la cabeza o aquellos que trabajan con instrumentos que transmiten vibraciones a los miembros superiores.

Neviaser y Neviaser (135) relacionan la PEH con el trabajo sedentario. Kozin (171) no encuentra relación entre el tipo de trabajo y la PEH.

El porcentaje de microtraumatismos en hombros es más alto en el grupo PEH que en el control. En el análisis bivariante, esta variable se asocia significativamente ($p=0,01$) con PEH, de tal forma que las personas con microtraumatismos en hombros tienen un riesgo 8,51 veces mayor que el resto, de desarrollar esta afectación.

Algunos autores atribuyen a los traumatismos directos en el hombro un papel en la etiología de los hombros dolorosos (136,179,180). Nosotros hemos excluido del estudio los casos con antecedente traumático reconocido por el paciente.

De las variables "hipertensión arterial" ó "vasculopatía", no se hace referencia en otras series. En este estudio se han incluido para valorar, de una forma indirecta, el papel del factor angiopatía en la patogenia de la periartritis.

En el análisis de tabla simple, los OR de ambas variables son mayores que la unidad pero ninguno tiene significación estadística. En el caso de HTA ($p=0,09$), es probable que un número mayor de casos aumentara la significación, aunque

en el análisis multivariante no se observa ninguna influencia de esta variable en el desarrollo de PEH.

Algunos estudios hacen referencia a la asociación entre PEH y determinados fármacos como anticonvulsivantes, sedantes y tuberculostáticos (172,180). En este trabajo no se observa ninguna asociación entre el uso de fármacos, considerados globalmente ó separados por grupos, y el desarrollo de periartritis.

Algunas teorías sugieren que la capsulitis retráctil y la contractura de Dupuytren son debidas a fibrosis excesiva (136). Hemos incluido la contractura de Dupuytren para valorar su asociación con PEH y su posible comunidad patogénica, datos no referidos en otras series.

El análisis de tabla simple demuestra un riesgo 7,58 veces más alto de presentar PEH en presencia de contractura de Dupuytrén que en su ausencia. Aunque la asociación es significativa ($p=0,03$), los límites de confianza son muy dispares ($1,1 < OR < 326$). En el análisis multivariante, el intervalo de confianza inferior es menor que la unidad y la asociación entre Dupuytrén y PEH no es estadísticamente significativa. Esto indica, bién que el número de casos estudiado es insuficiente para adquirir la significación o bien que esta asociación es debida al azar.

El factor de confusión que podía existir entre Dupuytrén y anomalías hidrocarbonadas , en su asociación con PEH, se descarta en el análisis de regresión logística.

La tenosinovitis de los flexores y el síndrome del tunel carpiano que, en casos de diabetes mellitus, pueden asociarse a otras manifestaciones musculoesqueléticas como PEH, no han demostrado relación con la PEH idiopática.

1.2. ANALISIS DE LAS DETERMINACIONES ANALITICAS DE LOS PACIENTES .

No hemos encontrado anomalías en ninguna de las determinaciones analíticas estudiadas en los pacientes con PEH, de acuerdo con los datos publicados en otras series (7,136,153,166,169,171,174).

No hay diferencias entre las medias de estas determinaciones y las de la población control, excepto en VSG, plaquetas y glóbulos blancos. En estas variables, las diferencias son estadísticamente significativas, pero no tienen significado biológico. También los valores de glucemia basal son significativamente más altos que en los controles. Este hecho concuerda con la mayor asociación entre PEH y diabetes, y se comenta más adelante.

Todas las determinaciones de laboratorio se han dicotomizado para realizar un análisis de tabla simple. No se ha demostrado asociación con PEH en ninguna de ellas, excepto en glóbulos blancos y glucemia.

La variable glóbulos blancos, en el punto de corte 7000/mm³ demuestra diferencias significativas, de tal forma que el hecho de tener leucocitos en valores superiores a 7000/mm³ presenta un riesgo 7,27 veces mayor de asociación con PEH

que tener leucocitos en valores inferiores a esta cifra ($p=00$). Revisado el tema, no hemos encontrado descripciones similares. En el momento actual desconocemos si este hecho tiene algún significado biológico.

La variable glucemia basal superior a 100 mg/dl, se asocia con un riesgo 4,57 veces mayor de tener PEH ($p=0,00$). Este hecho se comenta con más amplitud en el apartado de anomalías hidrocarbonadas y periartritis.

1.3. ANALISIS DE LOS HALLAZGOS RADIOLOGICOS.

Encontramos calcificaciones periarticulares en el 5,77% de los pacientes con PEH y en el 2,2% de los controles. Rizk y Pinals (136), refieren una incidencia de calcificaciones radiológicas del 8% en pacientes sintomáticos, similar a la de la población control asintomática. En una revisión de tendinitis cálcica (166) se considera que aparecen calcificaciones periarticulares en el 7% de los síndromes de hombro doloroso. Sheldon (175) las encuentra en 5 de 46 casos con periartritis de hombro (10,87%) y Withrington y cols (179), en el 8,8%. Estas variaciones pueden ser debidas a sesgos en las poblaciones, ó a diferencias en las técnicas radiológicas, entre los diversos estudios.

Según el análisis de tabla simple, la presencia de calcificaciones radiológicas se asocia más veces con PEH que su ausencia. Esta asociación no tiene significación estadística, lo que puede ser debido a una muestra pequeña de radiografías con calcificación.

1.4. ANALISIS DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN PACIENTES CON PERIARTRITIS IDIOPATICA.

El 23,1% de los pacientes con PEH idiopática se conocían diabéticos antes de comenzar este estudio. En otras series la frecuencia de diabetes en PEH oscila del 3,6% al 46,6% (tabla 35).

De las series revisadas, la de Sheldon (175) es la que muestra la incidencia más baja de diabetes, pues de 83 PEH sólo el 3,6% son diabéticos. Lundberg (168) revisa el mayor número de casos, y en 216 PEH encuentra un 5,5% de diabetes. Estos porcentajes coinciden con los de la población general. Ruiz y cols (130), estudian 15 casos de PEH, y 7 casos, tienen una diabetes conocida.

Cuando aplicamos el test de sobrecarga oral de glucosa, el porcentaje de pacientes diabéticos aumenta hasta el 25%. En otras series oscila del 15,2% al 60% (tabla 36).

Ruiz y cols (130), siguen siendo los autores que más alteraciones encuentran, pues en 15 PEH, hallan otros 2 casos positivos, con lo que la frecuencia de diabetes aumenta al 60%. Drouin y cols (131), que diseñan un trabajo metodológicamente similar al nuestro, estudian 145 pacientes con PEH y encuentran un 15,2% de diabetes conocida e ignorada. Withrington y cols (179), obtienen una frecuencia de diabetes similar a la nuestra, en 57 PEH , un 24,6% de diabéticos.

Cuando consideramos todas las anomalías del metabolismo hidrocarbonado (pacientes diabéticos e intolerantes), el 39,4% de los pacientes tienen alteración.

Ruiz y cols (130), encuentran un total de 11 pacientes, de los 15 estudiados, con alteración hidrocarbonada, aunque Laul, en 1967 (190), publica 40 pacientes con PEH, de los cuales 36 tenían una glucemia basal superior a 135 mg/dl.

Los datos expuestos reflejan unos resultados similares en todas las series. Las variaciones existentes son debidas, probablemente, a sesgos en la selección de pacientes y a las diferencias en los criterios utilizados para definir diabetes mellitus.

TABLA 35 . FRECUENCIA de DIABETES MELLITUS CONOCIDA en PEH.

	año	D.M. (%)	Nº PEH
Ruiz	1967	46,6 %	15
Lundberg	1969	5,5 %	216
Sheldon	1972	3,6 %	83
Drouin	1973	10,4 %	145
Arias	1989	16,3%	80
García-Consuegra	1994	23,1 %	104

TABLA 36.FRECUENCIA de DIABETES CONOCIDA e IGNORADA en PEH.

	año	A.H.C. (%)	Nº PEH
Ruiz	1967	60 %	15
Drouin	1973	15,2%	145
Lequesne	1977	20 %	60
Withrington	1985	24,6 %	57
García-Consuegra	1994	25 %	104

Llaman la atención los resultados de Ruiz y cols (130) y de Laul (190), que obtienen un número de alteraciones hidrocarbonadas en PEH mucho más alto que el resto. Ello puede relacionarse con el reducido número de casos ó con una selección de los pacientes estudiados.

En nuestro estudio, las frecuencias de diabetes y de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son significativamente más altas que en los controles (23,1% frente a 0% y 39,4% frente a 13,04%), y más altas que en la población general.

En un estudio epidemiológico transversal, finalizado en diciembre del 92, y realizado en varios centros de salud de la provincia de Albacete, se obtuvo una prevalencia total de diabetes mellitus del 4,8%, en 12.800 personas encuestadas (Rueda A., datos no publicados).

Goday y Serrano-Ríos (23), han publicado recientemente una revisión de los datos epidemiológicos sobre diabetes en España. La prevalencia de diabetes conocida oscila entre el 0,33 y el 3,9%, y la prevalencia de diabetes conocida e ignorada oscila entre el 2,4 y el 8,8%.

En el análisis de tabla simple se confirman los resultados previos, de tal forma que en personas con diabetes mellitus, el riesgo de presentar PEH es 7,33 veces mayor que en personas sin diabetes ($p=0,003$) y en personas con cualquier anomalía del metabolismo hidrocarbonado el riesgo de tener PEH es 4,34 veces mayor que en personas sin esta alteración ($p=0,001$).

1.5. CARACTERISTICAS DE LA PERIARTRITIS.

En este trabajo hay una afectación predominante del hombro derecho, con una relación D/I: 83/62. El predominio de un hombro u otro varía según las series (174,175,177).

El 39,4% de los pacientes presenta sintomatología en los dos hombros, mientras que otras series muestran una frecuencia de bilateralidad del 6-22% (136,174,175,177,206)

Reeves (177) encuentra en 41 pacientes, seguidos durante un periodo de tiempo variable desde 6 meses hasta 7 años, un 10% de bilateralidad.

Binder y cols (206), revisan a 40 pacientes durante un máximo de 44 meses, y encuentran un 18% de bilateralidad.

Sheldon (175) publica un estudio retrospectivo de 83 pacientes con PEH y encuentra afectación bilateral en el 21,7% de los casos.

La frecuencia de bilateralidad es más alta en nuestro estudio que en el resto. La afectación bilateral sugiere la existencia de factores intrínsecos del individuo y/o la de factores mecánicos bilaterales, capaces de inducir los cambios periarticulares observados.

La mayor parte de los estudios revisados, no hace referencia a las actividades laborales o deportivas de los individuos afectados, ni al periodo de seguimiento de los pacientes. Nuestros pacientes tienen una elevada incidencia de microtraumatismos en hombros, como se ha discutido anteriormente. Por otra parte, fueron evaluados, por primera vez, tras una evolución media de 2 años desde el

inicio de la sintomatología, que es un período de tiempo suficientemente largo como para que pueda desarrollarse la afectación bilateral, si intervienen factores intrínsecos.

En cuanto a la evolución de los pacientes con PEH, 100 pacientes fueron tratados con infiltraciones locales de esteroides, en número variable de 1 a 3. Para este estudio, el tiempo de seguimiento desde la primera visita no superó los 3 meses en ningún caso. Al cabo de este tiempo 34 pacientes se recuperaron completamente, 52 mejoraron y 14 se mantuvieron estables.

La terapia con infiltraciones locales de esteroides se basa en la creencia de que los fenómenos inflamatorios juegan un papel importante en la patogénesis del proceso.

Binder y cols (206) publicaron un ensayo randomizado comparando: a) infiltraciones locales de esteroides; b) hielo; c) movilización activa precoz y d) no tratamiento. Exceptuando el grupo tratado con movilización, que tuvo una recuperación más lenta, los otros tres grupos no presentaron diferencias.

Rizk y cols (207), compararon la evolución de pacientes tratados con infiltraciones de metilprednisolona más lidocaína, y con lidocaína sola. Aunque el dolor disminuyó más precozmente en el grupo tratado con esteroides, la evolución a largo plazo fue similar en ambos grupos. Los autores opinan que los pacientes pudieron evolucionar siguiendo la historia natural del proceso sin que la terapia administrada lo influyese.

Nuestros resultados, en la valoración final de los pacientes, se asemejan a los de Reeves (177) que trató a 40

pacientes únicamente con reposo y analgesia. Tras un período que osciló entre 12 y 42 meses, 16 pacientes (40%) se recuperaron completamente; 22 (53,5%) mejoraron y 3 (7,5%) presentaron limitación funcional para realizar sus actividades habituales. No son comparables, ni el tiempo de seguimiento ni los criterios de selección de los pacientes, del trabajo de Reeves con los del presente trabajo, pero si nuestros resultados se mantuviesen durante el mismo tiempo de seguimiento que los de este autor, tendríamos que ratificar la opinión de Rizk y cols (207), de que el proceso sigue su curso natural.

1.6. ETIOPATOGENIA DE LA PERIARTRITIS IDIOPÁTICA.

Del grupo de pacientes con periartritis estudiado, hemos obtenido un modelo multifactorial teórico. Este modelo corresponde al de personas que someten sus hombros a microtraumatismos, con diabetes mellitus y/o alteración hidrocarbonada, predominantemente mujeres, en la sexta década de la vida y que pueden tener contractura de Dupuytrén.

Este modelo multifactorial de periartritis idiopática nos introduce en el capítulo de la etiopatogenia.

Aún no se conocen con certeza los factores que originan los diferentes cambios patológicos que acontecen en la PEH. Clásicamente, se ha atribuido la tendinitis de los rotadores al síndrome de impingement (152). En la producción de este síndrome, descrito en la introducción de esta tesis, intervendrían factores locales, como variaciones anatómicas del acromion, y, factores externos,

como el sobreuso de los hombros por actividades laborales o deportivas.

Estudios más recientes, acerca de determinadas propiedades fisicoquímicas de los tendones, ponen de manifiesto que el envejecimiento origina cambios en la matriz extracelular, que pueden predisponer a la degeneración y a la rotura tendinosa (154,155,156,158).

La intervención de fenómenos asociados al envejecimiento, se sugiere clínicamente, por la aparición del proceso en la edad media de la vida y su inexistencia en niños (94).

Una propiedad fisicoquímica importante de los tendones humanos ancianos es la naturaleza insoluble de los mismos. Este cambio se atribuye al aumento de los dobles enlaces intermoleculares. Se especula que los productos avanzados de la glicosilación no enzimática, son, al menos en parte, responsables de este cambio en la solubilidad (73).

Riley y cols (158), estudiaron muestras de tendones supraespinosos procedentes de cadáveres, sin patología tendinosa, y de biopsias quirúrgicas. Las biopsias de pacientes con tendinitis correspondían a personas de edad media o ancianos. Estos tendones presentaban un aumento de colágeno tipo III, además de una menor solubilidad. Estos cambios son consistentes con síntesis de colágeno nuevo, como la observada en la reparación tisular.

Nuestros datos demuestran que los microtraumatismos inciden con una elevada frecuencia en esta patología, lo que apoya la teoría de que los traumatismos desencadenan los fenómenos inflamatorios que suceden a este nivel (112,137, 140).

Recientemente se ha visto en ratas, que la vibración y el traumatismo repetido producen un aumento transitorio en la expresión de un factor de crecimiento con actividad insulina-like (IGF-1). El significado de este hallazgo no ha sido determinado (158).

El papel que juega la hipoxia en la degeneración tendinosa tampoco está claro.

La prevalencia del sexo femenino no ha sido explicado por ningún autor, quizás porque existen resultados discordantes en las diversas series. Una posible explicación, aplicada a nuestro medio, es que la población femenina desarrolla sobreesfuerzos en hombros, por su actividad laboral.

La asociación entre PEH y contractura de Dupuytrén tiene un significado incierto, pero puede sugerir la existencia de mecanismos patogénicos comunes, como la inducción de fibrosis excesiva. Sin embargo, la diferente evolución de estos procesos, resta fuerza a esta teoría.

La relación entre PEH y diabetes mellitus ha sido muy estudiada y se comenta en la segunda parte de esta discusión.

En conclusión, la tendinitis de los rotadores tiene una etiología multifactorial, en que se combinan cambios degenerativos intrínsecos, exacerbados por factores extrínsecos como traumatismos y compresión crónica.

Sea cual sea su causa, la naturaleza crónica de su anatomía patológica sugiere un defecto de reparación tisular, en base a que la integridad estructural del tendón depende de la capacidad de las células ancianas de responder al daño tisular, y reemplazar o mantener la matriz tendinosa normal.

2. ANALISIS DE LAS MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS EN DIABETES MELLITUS.

2.1. FRECUENCIA DEL REUMATISMO DE PARTES BLANDAS.

De los 95 pacientes diabéticos que hemos estudiado, 30 presentan PEH (31,58%); 27 contractura de Dupuytrén (28,42%); 5 limitación de la movilidad articular (5,26%) y 3 síndrome del tunel carpiano (3,16%). Ningún paciente presenta tenosinovitis de los flexores.

Existe una gran variabilidad en las frecuencias de las manifestaciones musculoesqueléticas de la diabetes mellitus. Pal (3), en 1988, revisa la literatura publicada y encuentra que la prevalencia de la LMA varía del 4 al 70% (3,90); la de CD oscila del 1,6 al 63%, y la del STC se sitúa en el 15%. La frecuencia de TSF en diabetes es desconocida (94). Estas diferencias entre series, probablemente se deban a sesgos en la selección de los pacientes.

2.2. LIMITACION DE LA MOVILIDAD ARTICULAR.

La LMA ha sido muy estudiada por su posible asociación con microangiopatía. En este trabajo, el 5,26% de los pacientes presenta LMA, frecuencia mucho más baja que la de la mayoría de las series revisadas. (119,120,122,199,207,209,210), (tabla 37).

TABLA 37 . FRECUENCIA DE LMA EN DIABETES MELLITUS.

	FECHA	NODIABETICOS	% LMA
Rosembloom	1981	309	30 %
Fitzcharles	1984	80	45 %
Pal	1986	109	50 %
Starkman	1986	361	58 %
Larkin	1986	168	40 %
Rozadilla	1991	96	48 %
García-Consuegra	1994	95	5,26 %

Es difícil establecer la verdadera prevalencia de la LMA, así como sus asociaciones, a raíz de los trabajos publicados. Ninguna de las series que hemos analizado, utiliza los mismos criterios para seleccionar a los pacientes que intervienen en el estudio. Se observan diferencias en la edad, en el tipo de diabetes y en la duración de la enfermedad, variables que se han asociado a la LMA de la diabetes mellitus.

Así, por ejemplo, Fitzcharles y cols. (122), seleccionan 80 diabéticos no insulino dependientes; sin embargo, Rozadilla y cols. (208), seleccionan 96 diabéticos tipo I, y, más de la mitad de los pacientes de Starkman y cols. (120), son diabéticos juveniles.

Estos sesgos en la selección de pacientes impiden extrapolar los resultados obtenidos a la población general.

En las series mencionadas, los autores parecen coincidir en el hallazgo de la asociación entre LMA y retinopatía. En este trabajo, no hemos podido demostrar la asociación entre LMA y ninguna de las variables estudiadas, quizás en base al pequeño número de casos que presentan LMA.

2.3. CONTRACTURA DE DUPUYTREN.

En nuestra serie, 27 de los 95 diabéticos presentan contractura de Dupuytrén, lo que equivale al 28,42 %.

Pal y cols.(211), encuentran contractura de Dupuytrén en el 19 % de los 109 diabéticos de su estudio, frente a un 9 % en los controles. Demuestran una correlación entre Dupuytrén y edad, duración de la diabetes, LMA y retinopatía. Otros autores asocian la contractura de Dupuytrén a la edad avanzada y a la duración de la diabetes mellitus (3,199).

En este trabajo no hemos valorado la asociación causal entre Dupuytrén y otras variables.

2.4. ASOCIACION DE MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS.

Algunos pacientes presentan varias manifestaciones osteoarticulares simultáneamente. La PEH y la CD, se asocian en 13 de los 46 casos que tienen algún tipo de manifestación.

La LMA y la PEH, se asocian en 3 casos, y, las tres a la vez, se asocian en 2 casos. El STC y la PEH, se asocian en 3 casos. Estas asociaciones sugieren la existencia de mecanismos comunes en la patogenia. Se amplia la información, en el apartado sobre la asociación causal entre PEH y otras manifestaciones musculoesqueléticas.

2.5. CARACTERISTICAS DE LA PERIARTRITIS EN PACIENTES DIABETICOS.

30 de los 95 pacientes examinados presentan PEH, lo que supone un 31,58% del total. Esta frecuencia es mayor que la obtenida por otros autores.

Bridgman (126), encuentra un 10,8% de PEH en diabetes; Sattar y cols. (129), un 19% . Ruiz y cols.(130), un 17%; Drouin y cols.(131), un 5,6%; Kaklamanis y cols.(134), un 11% y Sullivan (211) un 22%. Todos estos datos se recogen en la tabla 38.

TABLA 38. FRECUENCIA DE PEH EN DIABETES MELLITUS.

	FECHA	Nº DIABETICOS	% PEH
Ruiz	1967	100	17 %
Bridgman	1972	800	10,8 %
Drouin	1973	177	5,6 %
Sullivan	1974	100	22 %
Kaklamanis	1975	200	11 %
Sattar	1985	100	19 %
Ga-Consuegra	1994	95	31,6 %

La variabilidad de estas frecuencias, según los diversos autores, sugiere la existencia de diferentes criterios en la selección de pacientes.

Todos los autores mencionados en el apartado anterior, refieren una mayor incidencia de PEH en diabetes que en poblaciones control. Nuestro estudio, por ser descriptivo, no compara esta incidencia con la de una población control ni con la de la población general. Sin embargo, la frecuencia de PEH en nuestra población de diabetes es mayor que la frecuencia estimada de PEH en la población general, que según los datos publicados se sitúa en el 5-10% (129,131)

2.5. ANALISIS DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS.

La edad de presentación de la PEH, en nuestros pacientes, se sitúa entre la 4ª y la 6ª década de la vida, y es similar a la referida en otras series (125,126,128,130,213).

La edad media de los pacientes con PEH ($61,57 \pm 8,11$ años) es significativamente más alta que la de los pacientes sin PEH ($46,56 \pm 19,67$ años), comparada mediante ANOVA ($p=0,000001$).

Para efectuar el análisis de tabla simple hemos establecido aleatoriamente el punto de corte en 55 años. Según nuestros resultados, los diabéticos mayores de 55 años tienen un riesgo 5,83 veces mayor de desarrollar PEH que los más jóvenes ($p=0,0007$). Esta asociación se confirma en el análisis multivariante.

Las mujeres diabéticas desarrollan más PEH que los varones, como en la mayoría de las series publicadas (93,126,129,214). Sin embargo, en el análisis de tabla

simple, no se demuestra significación estadística (OR=1,83; p= 0,21).

No hay predominio por ningún hombro y existe un compromiso bilateral en 15 de los 30 pacientes afectados. Estos resultados son similares a los de Moren-Hybbinette y cols. (125) y Bridgman (126), que encuentran un 55% y un 42% de bilateralidad, respectivamente.

La incidencia de PEH es mayor entre los diabéticos obesos que entre los delgados. Este resultado tiene significación estadística en el análisis de tabla simple (OR= 3,73; p=0,004).

Los pacientes hipertensos desarrollan más PEH que los normotensos, pero la asociación no es significativa.

Los pacientes con PEH ingieren más fármacos que aquellos sin PEH, aunque esta variable no tiene significación estadística.

Las variables obesidad, HTA y fármacos no se analizan en otras series (93,126,129,213,214)

Ninguno de los casos de PEH tiene historia de microtraumatismos en hombros, mientras que sí la tienen dos casos sin PEH. Moren-Hybbinette y cols. (128), en su estudio sobre la historia natural de la PEH en diabéticos, no demuestran ninguna relación entre el desarrollo de esta afectación y la actividad laboral.

En cuanto al tipo de diabetes, hemos clasificado a los pacientes según la edad de comienzo de la enfermedad, pues al ser un estudio retrospectivo, no disponíamos de datos patogénicos y fisiopatológicos de la misma. En base a ello, en el grupo estudiado, la PEH afecta fundamentalmente a los diabéticos de comienzo en edad adulta. El riesgo de presentar PEH de los diabéticos adultos respecto a los juveniles es 7,25 ($p=0,001$). Ninguna de las series revisadas encuentra este resultado.

Bridgman (126), Bland y cols. (92) y Resnick (214), en sus descripciones de PEH en diabéticos, asocian este proceso a la diabetes insulino dependiente. Sin embargo, ninguna de las series analizadas establece una relación clara entre el desarrollo de PEH y el tipo de diabetes (93,126,129).

Bridgman (126) y Moren-Hybbinette y cols. (125), se refieren, al hablar de diabéticos insulino dependientes, a los pacientes que reciben tratamiento con insulina, y no, a los que requieren insulina para evitar la cetosis. Nosotros no hemos podido demostrar ninguna asociación con el tipo de tratamiento utilizado. Otros autores obtienen resultados similares a los nuestros (129,130,131).

No hemos demostrado ninguna relación entre angiopatía y PEH. Estos pacientes no presentan mayor frecuencia de microangiopatía, medida por retinopatía y afectación renal, ni de vasculopatía cardiaca, cerebral o periférica, que los diabéticos sin PEH. Ruiz y cols. (130), tampoco observan ninguna asociación.

Sattar y cols. (129), encuentran un mayor índice de retinopatía y albuminuria entre sus pacientes con PEH que entre los que no la tienen. Moren-Hybbinette y cols. (128),

hallan un porcentaje global de vasculopatía cardiaca, cerebral y periférica, similar al nuestro. Sin embargo encuentran un porcentaje muy elevado de retinopatía en relación con nuestra serie (64,4 % y 34,8%, respectivamente). Estos autores no pueden establecer la asociación entre retinopatía y PEH, al no disponer de grupo control.

2.4. ANALISIS DE LAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO.

Las cifras de VSG, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, triglicéridos, HDL-colesterol, ácido úrico, creatinina, microalbuminuria, hemoglobina glicosilada y fructosamina, son similares en los pacientes con y sin PEH. Estos resultados concuerdan con los de otros trabajos (126,128,129,130).

Unicamente hemos encontrado diferencias en las cifras de colesterol sérico. Para el análisis de tabla simple, la variable se ha dicotomizado de forma aleatoria, fijando el punto de corte en 220 mg/dl, que coincide con el índice superior de la normalidad, según el laboratorio de referencia. La hipercolesterolemia se asocia significativamente a PEH (OR= 3,66; p= 0,005), aunque este resultado pierde su significación en el análisis multivariante.

Mavrikakis y cols. (133), encuentran en los diabéticos con tendinitis cálcica, respecto a los diabéticos sin calcificación y a los controles sanos, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Estos resultados no han sido confirmados por otros autores (126,128,129,130).

2.5. ANALISIS DE LOS DATOS RADIOLÓGICOS.

Presentan calcificaciones radiológicas el 12% de todos los diabéticos que se realizaron radiografías de hombros. Tanto Kaklamanis y cols. (134) como Mavrikakis y cols. (132,133), encuentran en sus series de diabéticos, una mayor incidencia de calcificaciones que nosotros, de 22% y 32% respectivamente. Estas diferencias son debidas, probablemente a sesgos en la selección de pacientes o en los criterios o técnica radiológicos.

Las calcificaciones son más frecuentes en los pacientes con PEH que en los que no la tienen. El 11,11% de todas las radiografías de hombros en el grupo con PEH y el 3,13% en el grupo sin PEH muestran calcificación, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa ($f=0,07$). Otros autores tampoco encuentran diferencias (126,129,213).

2.6. ASOCIACION ENTRE PEH Y OTRAS MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS.

13 de los 95 pacientes con PEH, presentan también contractura de Dupuytrén, demostrándose una asociación significativa en el análisis de tabla simple ($OR=2,79$; $p=0,03$). Esta significación, sin embargo, se pierde en el análisis multivariante, quizás por el pequeño número de casos estudiado.

Pal y cols.(211), estudian en 109 diabéticos, la frecuencia de LMA, PEH y Dupuytrén, y la relación entre ellas. Encuentran una asociación significativa entre LMA y Dupuytrén, pero no entre PEH y LMA, ni entre PEH y Dupuytrén.

En nuestra serie, 3 de los 30 pacientes con PEH presentan LMA. El análisis de tabla simple muestra un riesgo 3,5 veces mayor de presentar PEH en pacientes con LMA, pero la asociación no es significativa ($p=0,16$).

Fischer y cols.(213), comparan 29 diabéticos con LMA y 28 diabéticos sin LMA. En el grupo con LMA, encuentran 13 pacientes con PEH, y, en el grupo sin LMA, encuentran 2 casos con PEH. Esta comparación es significativa. Pal y cols.(211), sin embargo, no encuentran esta asociación.

Los 3 pacientes con STC presentan PEH. Desconocemos el significado matemático de la asociación, puesto que una de las casillas de la tabla simple es un cero. No hemos encontrado asociación entre PEH y TSF. La relación entre PEH y STC ó TSF no se contempla en otras series.

2.7. PATOGENIA DE PERIARTRITIS EN DIABETES MELLITUS

Según nuestros datos, podemos decir que la PEH en diabetes se asocia a edad mayor de 55 años, obesidad, Dupuytrén, diabetes del adulto e hipercolesterolemia.

Cuando aplicamos la técnica de regresión logística, ninguna variable ajustada a todas las demás se asocia significativamente al desarrollo de PEH. Ello podría deberse al pequeño número de casos analizado.

Las únicas variables que en algún paso del análisis presentan significación estadística son: edad mayor de 55 años y diabetes del adulto. Sin embargo, ambas variables se anulan entre sí. Ello se debe a que "diabetes del adulto"

está basada en la edad de comienzo de la diabetes, y puede estar incluida en "edad mayor de 55 años". Por tanto, la única variable que consideramos asociada a la PEH es "edad mayor de 55 años".

Los resultados que hemos obtenido, así como los publicados por otros autores, atribuyen a la diabetes mellitus un papel importante en el desarrollo de PEH.

La positividad de las sobrecargas de glucosa, en algunos de nuestros pacientes con PEH idiopática, demuestra la asociación de alteraciones hidrocarbonadas diferentes de la diabetes, con esta patología. Por tanto, no parece necesaria la existencia de una diabetes manifiesta para que se produzca PEH.

En la hiperglucemia experimental, se ha observado una disminución de la solubilidad del colágeno. Ello es debido a que, en presencia de hiperglucemia, se produce un aumento de la glicosilación no enzimática de las proteínas, entre ellas el colágeno, y, los productos avanzados de esta reacción son capaces de modificar su estructura y sus propiedades (215).

Nuestros resultados muestran al factor "edad superior a 55 años", como el único que se asocia a PEH, en diabetes. Este resultado concuerda con los publicados en otras series. Por otra parte, los estudios sobre manifestaciones musculoesqueléticas en jóvenes diabéticos, no describen la PEH, lo que sugiere su inexistencia en niños o adolescentes (94).

En los pacientes diabéticos se producen alteraciones similares a las del envejecimiento, en tejidos donde participa el colágeno, como tendones y piel.

Los cambios producidos por el envejecimiento en el colágeno tendinoso son el aumento de la insolubilidad y de los dobles enlaces. El hecho de que estén muy aumentados en pacientes diabéticos, sugiere que la diabetes es capaz de acelerar algunos procesos propios del envejecimiento (73).

Si los cambios ocurren en los tejidos periarticulares glenohumerales, pueden dar lugar a una periartritis de hombro.

El hecho de que la PEH no se desarrolle en todos los pacientes diabéticos sugiere que otros factores, probablemente genéticos, deben intervenir en el desarrollo de esta entidad.

2.8. CONSIDERACIONES SOBRE PEH IDIOPATICA Y PEH ASOCIADA A DIABETES MELLITUS.

Hasta aquí hemos discutido las características propias de la PEH idiopática y de la PEH asociada a diabetes mellitus. Aunque los dos trabajos realizados no son comparables, por su diseño, vamos a hacer algunos comentarios sobre las similitudes y diferencias entre la PEH idiopática y la asociada a diabetes.

Ambos grupos con PEH, tienen en común, la edad de presentación y, el predominio por el sexo femenino, así como una asociación con la contractura de Dupuytrén.

En la PEH idiopática hay una elevada incidencia de microtraumatismos en hombros, mientras que este factor no se observa en la PEH asociada a diabetes.

La PEH de los pacientes diabéticos se asocia a calcificaciones radiológicas, en un mayor número de casos que la PEH idiopática, hecho reseñado por otros autores (132,133,134). También presenta un mayor índice de bilateralidad. Estas observaciones podrían deberse a las diferentes técnicas de estudio. El diseño descriptivo, aplicado a los diabéticos, observa un periodo de tiempo mayor que el del diseño transversal, aplicado a PEH idiopática. De esta forma, podría ocurrir un mayor número de sucesos, como calcificación o afectación del hombro opuesto, en los pacientes diabéticos.

La asociación de hipercolesterolemia y obesidad a la PEH de los pacientes diabéticos deberá reevaluarse en estudios posteriores. Todos estos factores se resumen en la tabla 39

A la vista de estos resultados podemos decir que la PEH idiopática y la asociada a diabetes, son similares, si exceptuamos la elevada incidencia de microtraumatismos en hombros, observada en PEH idiopática.

TABLA 39 . FACTORES CAUSALES EN PEH IDIOPATICA Y PEH ASOCIADA A DIABETES.

	PEH IDIOPATICA	PEH ASOCIADA A DM
Edad de inicio	56,74 ± 8,24 años	55,43 ± 10,2 años
Sexo	Mujer	Mujer (NS)
Dupuytrén	Si	Si
Microtraumatismos	Si	No
Calcificación	5,77 %	22,22 %
Bilateralidad	39,4 %	50 %
Hipercolesterol.	No	Sí
Obesidad	No	Si (NS)

NS = no significativo

Ello sugiere que la PEH idiopática es una entidad de etiología multifactorial, donde los factores mecánicos juegan un papel importante, además de las alteraciones hidrocarbonadas y la edad avanzada.

Sin embargo, la PEH asociada a diabetes, es una entidad de etiología más limitada, referida únicamente a la diabetes y a la edad avanzada.

VII. CONCLUSIONES

1. El test de sobrecarga oral de glucosa en pacientes con periartrosis escápulo humeral (PEH) idiopática, ha puesto de manifiesto la existencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, no conocidas previamente en estos pacientes.

2. Tanto la diabetes mellitus definida como las alteraciones hidrocarbonadas, consideradas globalmente, son factores que se asocian al desarrollo de PEH idiopática.

3. El modelo teórico multifactorial de PEH idiopática corresponde a personas que someten sus hombros a microtraumatismos, con alteración hidrocarbonada, predominantemente mujeres, en la edad media de la vida y que pueden tener contractura de Dupuytrén.

4. En la etiopatogenia de la PEH idiopática intervendrían factores mecánicos locales, favorecidos por los microtraumatismos, y, factores degenerativos, secundarios a la edad y acelerados por la hiperglucemia.

5. La mitad de los pacientes diabéticos presentan algún tipo de reumatismo de partes blandas, siendo el más frecuente la PEH, seguido de Dupuytrén. La limitación de la movilidad articular y el síndrome del túnel carpiano presentan una incidencia baja. No ha habido ningún caso de tenosinovitis de los flexores.

6. Estas manifestaciones musculoesqueléticas, consideradas por separado, no presentan relación con angiopatía, no pudiendo utilizarse como marcador de la misma.

7. La PEH en la diabetes mellitus, únicamente se asocia a la edad avanzada, y no al tipo de diabetes ni al tratamiento utilizado.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Garber AJ: "Diabetes mellitus", en Stein JH, editor. Medicina Interna. Salvat editores S.A., Barcelona, 1987;2077-2105.
2. Kahn SE; Schwartz RS; Porte D; Abrass IB: "Intolerancia a la glucosa en el anciano. Criterios para el tratamiento", en Hospital Practice, 1991, 6 (8):31-40.
3. Pal B: "Alteraciones reumatológicas en la diabetes mellitus", en Rev.Esp.Reum., 1988, 15: 151-3.
4. Foster DW: "Diabetes Mellitus", en Harrison's, ed. Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill, 1991: 1739-1758.
5. Kapoor A; Sibbitt WL: "Contractures in diabetes mellitus: The syndrome of limited joint mobility", en Sem.Arthr.Rheum., 1989, 18(3), 168-80.
6. Bjelle A: "Epidemiology of shoulder problems", en Bailliere's Clin. Rheum., 1989, 3(3), 437-451.
7. Thornhill TS: "Shoulder pain", en Kelley WN ed. Textbook of Rheumatology. WB Saunders ed, Philadelphia, 1993, 417-440.
8. Laul VS: "Frozen shoulder syndrome", en Indian Practnr, 1967, 20: 787-9.
9. Lequesne M; Dang N; Bensasson M; Mery C: "Increased association of diabetes mellitus with capsulitis of the shoulder and shoulder-hand syndrome", en Scand J Rheum, 1977, 6: 53-56.
10. Unger RH; Foster DW: "Diabetes Mellitus", en Williams ed. Textbook of endocrinology. WB Saunders ed. Philadelphia, 1992, 1255-1332.
11. NDDG : "Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance". Diabetes, 1979, 28:1039.
12. Diabetes Mellitus: Report of a W.H.O. Study Group. Technical report series. 727. WHO. Genève, 1985.
13. Bottazzo GF; Doniach D: "Pancreatic autoimmunity and HLA antigens", en Lancet, 1976, 2:88.
14. Barbosa J; Bach FH: "Cell-mediated autoimmunity in type I diabetes"., en Diabetes Metab Rev., 1987, 3: 981-1004.

15. Irvine WJ; McCallum CJ; Gray RS et al: "Pancreatic islets- cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes , coexistent autoimmune disease, and HLA type", en *Diabetes*, 1977, 26: 138-47.
16. Kahn CR: "Diabetes de tipo II", en Kelley,W.N., ed., *Medicina Interna*. Ed. Médica Panamericana, 1990, vol. 2, 2377-2383.
17. Eisenbarth,G.S.: "Diabetes de tipo I", en Kelley,W.N., ed., *Medicina Interna*. Ed. Médica Panamericana, 1990, vol. II, 2383-2390.
18. Eisenbarth, G.S.: "Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease", en *N.Engl.J.Med.*, 1986, 314, 1360.
19. Fajans SS: "Heterogeneity between various families with non-insulin-dependent-diabetes of the MODY type", en Köbberling J; Tattersall R. eds. *The Genetics of Diabetes Mellitus*. Proceedings of the Sero Symposium, 1982, 47:251-60.
20. Barbosa J; King R; Goetz FC et al.: "HLA in maturity-onset type of hyperglycemia in the young.", en *Arch. Intern.Med.*, 1978, 138:90-93.
21. Zimmet P: "Type 2 diabetes- an epidemiological overview", en *Diabetologia*, 1982, 22: 399-411.
22. Documentos de los grupos de trabajo de la conferencia Nacional de Diabetes Mellitus. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1991.
23. Goday A; Serrano-Ríos M: "Epidemiología de la diabetes mellitus en España", en *Med. Clin. Barcelona*, 1994, 102: 306-315.
24. Volk BW; Wellmann KF: "The pathology of the diabetic pancreas"., en Ellenberg,M.; Rifkin,H.,eds. *Diabetes Mellitus. Theory and Practice*. New Hyde Park,N.Y.: Medical Examination Publishing. 1983, 309-321.
25. Gepts W; LeCompte PM: " The pancreatic islets in diabetes", en *Am.J.Med.*, 1981, 70:105-15.
26. Clark A; Cooper CJ; Lewis CE et al.: " Islet amyloid formed from diabetes-associated peptide may be pathogenic in type-2 diabetes", en *Lancet*, 1987, 2: 231-234.
27. Nerup J; Mandrup-Poulsen T; Molvig J: "The HLA-IDDM association: implications for etiology and pathogenesis of IDDM", en *Diab.Metab.Rev.*, 1987, 3: 779-802.

28. Tattersall RB; Fajans SS: "A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people.", en Diabetes, 1975, 24: 44-53.
29. Owerbach D; Thomsen B; Johansen K et al. "DNA insertion sequences near the insulin gene are not associated with maturity-onset diabetes of young people.", en Diabetologia, 1983,25: 18-20.
30. Polonsky KS; Given BD; Hirsch LJ et al.: "Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus", en N.Engl.J.Med., 1988, 318: 1231-9.
31. Olefsky JM ;Kolterman OG:"Mechanisms of insulin resistance in obesity and noninsulin dependent diabetes", en Am.J.Med, 1981, 70:151-168.
32. Pena E; Esteban M; Sánchez B y Martínez P: "Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus", en Manual de diagnóstico y terapéutica médica, 12 de Octubre. MSD y Abelló eds. Madrid, 1990.461-470.
33. Colwell JA; López-Virella MF: "A review of the development of large vessel disease in diabetes mellitus", en Am.J.Med., 1988, 85 (suppl. 5A): 113-18.
34. Alessandrini P; Mcrae J; Feman S et al." Tromboxane biosynthesis and platelet function in diabetes mellitus", en N.E.J.M.,1988, 319:208-12.
35. Beach KW; Strandness DE Jr:"Arteriosclerosis obliterans and associated risk factors in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes.",en Diabetes 1980, 29:882-88.
36. Krolewski AS; Kosinski EJ; Warram JH et al.: "Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus.",en Am.J.Cardiol.,1987, 59:750.
37. Factor SM; Okun EM; Minase T:"Capillary microaneurysms in the human diabetic heart"., en N.E.J.M.,1980, 302: 384-388.
38. Sanderson JE; Brown DJ; Rivellese A et al:" Diabetic cardiomyopathy. An echocardiographic study of young diabetics", en Br.Med.J.,1978,1: 404-7.
39. Vinik AI; Holland MT; Le Beau JM et al: "Diabetic neuropathies", en Diabetes Care, 1992, 15:1926-75.
40. Greene DA; Sima AA; Stevens MJ et al: Complications: neuropathy, pathogenetic considerations", en Diabetes Care, 1992, 15: 1902-25.

41. Dyck PJ, Zimmerman BR; Viles TH et al.: "Nerve glucose, fructose, sorbitol, myoinositol and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy", en *Diabetes*, 1983, 32:938-42.
42. Greene DA; Lattimer SA: "Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve: relationship of polyol pathway inhibition to a myoinositol-mediated defect in sodium-potassium ATPase activity", en *Diabetes*, 1984, 33:712-16.
43. Raff MS; Sangalang V; Asbury AK: "Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus", en *Arch.Neurol.*, 1988, 18: 487-99.
44. Vinik A; Mitchell B: "Clinical aspects of diabetic neuropathies", en *Diabetes Metab. Rev.*, 1988, 4: 223-253.
45. Ewing DJ; Clark BF: "Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy", en *Br.Med.J.*, 1982, 285:916-18.
46. Kamenetzky SA; Bennett PH; Dippe SE et al.: "A clinical and histologic study of diabetic nephropathy in the Pima Indians", en *Diabetes*, 1974, 23: 61- 8.
47. Viberti GC; Hill RD; Jarrett RJ. et al: "Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus", en *Lancet*, 1982, 1: 1430-32.
48. Mogensen CE: "Renal function changes in diabetes", en *Diabetes*, 1976, 25: 872-79.
49. Mogensen CE; Christensen CK: "Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients". *N.E.J.M.*, 1984 311:89.
50. Seaquist ER; Goetz FC; Rich S et al.: "Familial clustering of diabetic renal disease. Evidence for genetic susceptibility and diabetic nephropathy", en *N.E.J.M.*, 1989, 320: 1161-65.
51. Rosenstock J; Raskin P.: "Diabetes and its complications: Blood glucose control versus genetic susceptibility", en *Diabetes Metab.Rev.*, 1988, 4:417.
51. Parvi H-H; Viberti GC; Keen H et al: "Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy", en *Metabolism*, 1983, 32: 943-49.
52. Anderson S; Brenner B: "Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: hemodynamic considerations", en *Diabetes Metab.Rev.*, 1988, 4: 163-177.

53. Jones RL; Peterson CM: "Hematologic alterations in diabetes mellitus", en *Am.J.Med.*, 1981, 70:339-52.
55. McMillan DE: "Disturbance of serum viscosity in diabetes mellitus", en *J.Clin. Invest.*, 1974,53: 1071-79.
56. Olgemoller B; Schleicher E.: "Alterations of glomerular matrix proteins in the pathogenesis of diabetic nephropathy", en *Clin. Investig.*, 1993,71(5 suppl.): S139,.
57. Ziyadeh FN: "Renal tubular basement membrane and collagen type IV in diabetes mellitus", en *Kidney Int.*, 1993, 43:114-20.
58. Schleicher ED; Olgemoller B: " Glomerular changes in diabetes mellitus", en *Eur.J.Clin.Chem.Clin.Biochem.*, 1992,30:635-40.
59. Frank RN; Hoffman WH; Pogdor MJ et al.: " Retinopathy in juvenile-onset diabetes of short duration", en *Ophthalmology*, 1980, 87: 1-9.
60. "Diabetic retinopathy study research group: Report 6.Desing, methods, and baseline results", en *Invest. Ophthalmol.Vis.Sci.* 1981:21:149-209.
61. Rand LI; Krolewski AS; Aiello LM et al.: "Multiple factor in the prediction of risk proliferative diabetic retinopathy", en *N.E.J.M.*,1985, 313:1433-1438.
62. Frank RN:"On the pathogenesis of the diabetic retinopathy", en *Ophthalmology*, 1991, 98:590.
63. Akagi Y; Kador PF; Kuwabara T ;Kinoshita JH:"Aldolasa reductasa localization in human retinal mural cells", en *Invest. Ophthalmol.Vis.Sci.* 1983:24:1516-19.
64. Frank RN; Keirn RJ;Kenndy A y Frank KW:"Galactose-induced retinal capilaries basement membrane thickening: prevention by sorbinil", en *Invest. Ophthalmol.Vis.Sci.* 1983:24:1516-19.
65. Robison WG.Jr.; Kador PF; Kinoshita JH:"Retinal capilaries: basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibition".,en *Science*, 1983,221:1177-79.
66. Rohrabch DH; Wagner CW; Martin GR et al.:" Reduce synthesis of basement membrane heparan sulfate proteoglycan in streptozocin-induced diabetic mice", en *J.Biol.Chem.*: 1983, 258: 11672-11677.

67. Glaser BM; D'Amore PA; Michels RJ et al: "Demonstration of vasoproliferative activity from mammalian retina", en *J.Cell.Biol.*: 1980,84:298-304.
68. Suarez de Figueroa M y Murube del Castillo J: "Retinopatía diabética", en *Medical pathology book*. MO Sanidad y Consumo, 1992.
69. Köbberling J: "Studies on the genetic heterogeneity of diabetes mellitus", en *Diabetologia*, 1971, 7:46-9
70. Winegrad AI: "Banting Lecture 1986. Does a common mechanism induce the diverse complications of diabetes?", en *Diabetes*, 1986, 36:396.
71. Brownlee M: "Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications", en *Diabetes Care*, 1992, 15: 1835-43.
72. Brownlee M; Cerami A; Vlassra H: "Advanced glycosilation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications", en *N.E.J.M.*:1988, 318:1315-21.
73. Kohn RR and Schnider SL: "Glucosylation of human collagen", en *Diabetes*, 1982, 31, suppl. 3, 47-51.
74. Monnier VM; Vishwanath V; Frank KE et al: "Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence" en *N.E.J.M.*, 1986, 314:403-408.
75. Monnier, V.: "Non enzymatic glycosylation of proteins. Complications of diabetes mellitus, aging and kidney failure". , en *Presse Med.*, 1993, 22 (30). 1413-8.
76. Monnier VM; Sell DR; Nagaraj RH et al: "Maillard reaction-mediated molecular damage to extracellular matrix and other tissue proteins in diabetes, aging and uremia.", en *Diabetes*, 1992, 41, suppl. 2p, 36-41.
77. Olgemoller B; Schleicher E: "Alterations of glomerular matrix proteins in the pathogenesis of diabetic nephropathy", en *Clin.Investg.*, 1993, 71 (5 suppl): S13-9.
78. Ziyadeh FN: "Renal tubular basement membrane and collagen type IV in diabetes mellitus", en *Kidney Int.*, 1993, 43:114-20.
79. McMillan DE; Utterback NG, La Puma J: "Reduced erythrocyte deformability in diabetes", en *Diabetes*, 1978, 27:895-901.
80. Kohner EM; McLeod D; Marshall J: "Diabetes eye disease", en Keen, H; Jarret, J. eds. *Complications of Diabetes*. London: Edward Arnold, 1982, 19:108 .

81. Vlassara, H; Brownlee M; Cerami A: "Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats", en *Diabetes*, 1983, 32:670-74.
82. Brownlee M; Cerami A; Vlassara H : " Advanced products of non enzymatic glycosilation and the pathogenesis of diabetic vascular disease"., en *Diabetes Metab. Rev.*, 1988, 5: 437-51.
83. Kinoshita JH: "Mechanisms initiating catarat formation.", en *Invest Ophthalmol.*, 1974, 13:713-24.
84. Morrison AD; Clements RS Jr.; Winegrad AI: "Effects of elevated glucose concentrations on the metabolism of the aortic wall", en *J.Clin.Invest.*, 1972, 51: 3114-23.
85. Yue DK; Hanwell MA; Satchell PM et al.: "The effect of aldose reductase inhibition on motor nerve conduction velocity in diabetic rats.", en *Diabetes*, 1982 31:789-94,.
86. Brogard JM; Caro-Sampara F; Blickle JF: " Le role des polyols dans le developpement des complications du diabete. Interet des inhibiteurs de l'aldose-reductase.", en *Rev.Med.Interne*, 1992, 13:69-79.
87. Suárez G; Rajaram R; Oronsky AL et al.: "Nonenzymatic glycation of bovine serum albumin by fructose. Comparison with the Maillard reaction initiated by glucose.", en *J.Biol.Chem.*, 1989, 264:3674-79.
88. Parving H-H, Viberti Gc; Keen H et al: " Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy", en *Metabolism*, 1983, 32:943-9.
89. Anderson S; Brenner B: "Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: hemodinamic considerations", en *Diabetes Metab.Rev.*, 1988: 4, 163-77.
90. Crisp AJ: "Diabetes mellitus and the rheumatologist". *Br.J.Rheum.*, 1986, 25, 135-40.
91. McGuire JL and Lambert RE : "Arthropathies associated with endocrine disorders", en Kelley WN ed. *Textbook of Rheumatology*, WB Saunders ed, 1993, 92: 1527-1544.
92. Bland JH; Frymoyer JW; Newberg AH et al: "Síndromes reumáticos en las enfermedades endocrinas", en *RRR*, 1983, 3(1): 9-55.
93. Holt PJL: "Rheumatological manifestations of diabetes mellitus", en *Clin. Rheum. Dis.*, 1981, 7 (3): 743-746.

94. Rosebloom AL: "Skeletal and joint manifestations of childhood diabetes.", in *Pediatr. Clin. North America*, 1984, 31, 3, 569-589.
95. Hui SL; Epstein S and Johnston CC: "A prospective study of bone mass in patients with type I diabetes", en *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60: 74.
96. Rico Lenza H: "Etiopatogenia de las osteoporosis secundarias", en *Osteoporosis como síndrome*. Ed. CIBA GEIGY, Barcelona, 1988, 86-90.
97. Wettenhall REH; Schwarz PJ and Bernstein J: "Actions of insulin and growth hormone on collagen and chondroitin sulphate synthesis in bone organ culture", en *Diabetes*, 1969, 18: 280-284.
98. Canalis EM; Dietrich JW; Maini DM and Raisz LG: "Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro. Effects of insulin and glucogen", en *Endocrinology*, 1977, 100: 668-674.
99. Schiller, S and Dröfman A: "The metabolism of mucopolysaccharides in animals. IV: The influence of insulin", en *J. Biol. Chem.*, 1957, 227: 625-632.
100. Avioli LV; Raisz LG: "Bone metabolism and disease", en Bondy PK and Rosemberg LE eds. *Metabolic control and disease*. WB Saunders ed. Philadelphia, 1980.
101. Raskin P; Stevenson MKM; Barilla DE and Pak CYC: "The hypercalciuria of diabetes mellitus. Its amelioration with insulin.", en *Clin. Endocrinol.*, 1978, 9:329.
102. Silberberg R; Genitsen G and Hasler M: "Articular cartilage of diabetic chinese hamsters", en *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1976, 100:50.
103. Silberberg R; Hirshberg GE and Lesker P: "Enzyme studies in the articular cartilage of diabetic rats and of rats bearing transplanted pancreatic islets", en *Diabetes*, 1977, 26: 732.
104. Caterson B; Baker JR; Christner JE et al: "Diabetes and osteoarthritis", en *Alabama J. Med. Sci.*, 1980, 17:292.
105. Julkunen H; Karava R and Viljanen V: "Hyperostosis of the spine in diabetes mellitus and acromegaly", en *Diabetología*, 1966, 2: 123.
106. McCarty DJ; Silcox DC and Coe F: "Diseases associated with calcium pyrophosphate dehydrate crystal deposition", en *Am. J. Med.*, 1974, 56: 704-714.

107. Boyle JA; McKiddie M; Buchanan KD et al: " Diabetes mellitus and gout. Blood sugar and plasma insulin responses to oral glucose in normal weight, overweight and gouty patients", en Ann.Rheum.Dis, 1969, 28:374.
108. Edeiken J . Diagnostico radiológico de las enfermedades de los huesos. ed. Panamericana. Buenos Aires, 1984: 649.
109. Stevens JC; Beard CM; O'Fallon WM and Kurland LT: "Conditions associated with carpal tunnel syndrome", en Mayo Clin.Proc, 1992, 67:541-548.
110. Phalen GS: "Reflections of twenty-one years experience with the carpal tunnel syndrome", en JAMA, 1970, 212: 1365-1367.
111. Florez J y Reig E: "Terapéutica farmacológica del dolor". ed Eunsa, Pamplona, 1993: 286-287.
112. Rizk TE, and Pinals RS: "Frozen shoulder", in Sem. Arthr. Rheum., 1982, 11, 4, 440-452.
113. Resnick D and Niwayama G, eds : Diagnosis of bone and joint disorders. WB Saunders ed. Philadelphia, 1988,59: 2037-2042.
114. Mainardi CL:" Localized fibrotic disorders", en Kelley, W.N.: Textbook of Rheumatology. 4ª ed.W.B.Saunders ed.,67: 1144-1149.,1993.
115. Bazin S; Lelous M; Duance VC,et al.: "Biochemistry and histology of the connective tissue of Dupuytren's disease lesions.", en Eur. J.Clin.Invest., 1980, 10: 9-16.
116. Bywaters EGL: "Lesions of bursae, tendons and tendon sheaths", en Clin.Rheum.Dis., 1979, 5(3): 903.
117. Leden I; Jonsson G; Larsen S et al.:" Flexor tenosynovitis: a risk indicator of abnormal glucose tolerance". Scand. J. Rheum., 1985, 14, 293-7.
118. Mackenzie AH: "Final diagnosis in 63 patients presenting with multiple palmar flexor tenosynovitis.", en Arthr. Rheum., 1975, 18:415.
119. Rosenbloom AL; Silverstein JH; Lezotte DC et al: " Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease.". N.Engl.J.Med., 1981, 305, 4,191-4.

120. Starkman HS; Gleason RE; Rand LI et al: "Limited joint mobility of the hand in patients with diabetes mellitus: Relation to chronic complications". *Ann.Rheum.Dis.*, 1986, 45, 130-5.
121. Machtey I: "Tendinitis and abnormal glucose tolerance". *Scand.J.Rheum.*, 1986, 15, 224.
122. Fitzcharles A ; Duby S ; Waddell RW et al: "Limitation of joint mobility in adult non insulin dependent diabetic patients", en *Ann.Rheum.Dis*, 1984, 43: 251-7.
123. Buckingham BA; Uitto J; Sandborg C et al: "Scleroderma-like syndrome and the non-enzymatic glycosylation of collagen in children with poorly controlled insulin-dependent diabetes", en *Pediatr.Res.*, 1981, 15:626.
124. Lister DM; Graham-Brown RAC; Burden AC: "Resolution of diabetic cheiroarthropathy", en *Br.Med.J.*, 1986, 293: 1537.
125. Moren-Hybbinette I; Moritz U and Schersten B: " The clinical picture of the painful diabetic shoulder. Natural history, social consequences and analysis of concomitant hand syndrome". *Acta Med. Scand.*, 1987; 221: 73-82.
126. Bridgman JF: "Periarthritis of the shoulder and diabetes mellitus". *Ann.Rheum.Dis.*, 1972, 31, 69-71.
127. Friedman NA and Myron ML.: " Periarthrosis of the shoulder associated with diabetes mellitus". *Am.J.Phys.Med.Rheabil.*, 1989, 68, 1, 12-4.
128. Moren-Hybbinette I; Moritz U and Schersten B.: "The painful diabetic shoulder". *Acta Med.Scand*, 1986, 216:507-14.
129. Sattar MA; Luqman WA: "Periarthritis: another duration-related complication of diabetes mellitus". *Diabetes care*, 1985,8,5, 507-510
130. Ruiz M; Puchulu FE; Martí ML y cols.: " Periarthritis escapulo humeral y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado", en *Pren.Med.Argent.*, 1967, 54:194.
131. Drouin P; Mathieu J; Martin J y Debry G: "Periarthrite scapulohumérale et diabète sucré", en *Le Diabete*, 1973,21, 3: 143-149.
132. Mavrikakis ME; Sfikakis PP; Kontoyannis SA et al: "Clinical and laboratory parameters in adult diabetics with and without calcific shoulder periarthritis", in *Calcific.Tissue Int.*, 1991, 49, 288-291.

133. Mavrikakis M; Drimis S; Kontoyannis D et al. : "Calcific shoulder peri-arthritis in adult onset diabetes mellitus : A controlled study". *Ann.Rheum. Dis.*, 1989; 48, 211-4.
134. Kaklamanis Ph; Rigas A; Giannatos J et al.: "Calcification of the shoulders and diabetes mellitus". *N.Eng.J.Med.*, 1975, 293, 24, 1266-7.
135. Neviasser RJ and Neviasser TJ:"The frozen shoulder. Diagnosis and management". *Clin Orthop. and Rel. Res.*,1987, 223, 59-64.
136. Rizk TE, and Pinals RS: "Frozen shoulder", in *Sem. Arthr. Rheum.*, 1982, 11, 4, 440-452.
137. Codman EA: "Rupture of the supraespinatus tendon and other lesions in or about the subacromial bursa", en *The Shoulder*. Tomas Todd Company. Boston, 1934.
138. Simkin PA: "Tendinitis and bursitis of the shoulder", en *Postgr.Med.*, 1983. 73, 5: 177-190.
139. Steinbrocker O:"The painful shoulder", en Hollander, J.E.(ed): *Arthritis and allied conditions*. 8ª ed. Philadelphia. Lea & Febiger, 1972.
140. Neviasser JS:"Adhesive capsulitis of the shoulder: A study of the pathologic findings in peri-arthritis of the shoulder"., en *J.Bone Surg.*, 1945, 27:211-22.
141. Duplay ES: "De la peri-arthrite scapulo humerale et del raideurs de l'epaule qui en sont la consequence", en *Arch.Gen.Med.*,1872, 20:513-42.
142. Gómez Catalán E: "Diagnóstico por imagen del hombro doloroso.", en *Patología del hombro y entesopatías*. Fundación Mapfre. Editorial Mapfre, S.A., 1988.
143. Neviasser JS:"Adhesive capsulitis of the shoulder", en *Med.Times*, 1962, 90: 783-807.
144. Meyer SJF and Dalinka MK:" Magnetic resonance imaging of the shoulder", en *Sem.in US.,CT and MR.*, 1990 11: 253-66.
145. Ogilvie-Harris DJ and DAngelo G "Arthroscopic surgery of the shoulder", en *Sports Med.*, 1990, 9:120.
146. Caillet R: "Anatomía funcional", en *Síndromes dolorosos de hombro*. 2ª ed., Ed: El Manual Moderno,Mexico, 1992.

147. Netter FH: "Anatomía.Regiones del hombro y axila", en Colección Ciba de ilustraciones médicas. Tomo VIII. Parte 1 A. Salvat editores,S.A.,1990: 22-27.
148. Sobotta y Becher eds. : "Atlas de Anatomía Humana", tomo I, 17ª ed. Ediciones Toray S.A., Barcelona, 1974. p 191-194
149. Testut L; Latarjet A:" Tratado de Anatomía Humana", tomo I, cap. VII. Salvat ed. S.A., 1977, Barcelona, p: 977-1012
150. Macnab I: "Rotator cuff tendinitis", en Ann. Royal Coll.Surg. Eng.,1973, 53: 271-287.
151. Macnab I:" Rotator cuff tendinitis", en McKibbon B., ed.: Recent advances in orthopaedics., Edinburgh: Churchill Livingstone, 1979.
152. Neer CS: "Impingement lesions". Clin.Orthop. and Rel.Res., 1983, 173,71-77.
153. Bigliani LU:"Impingement syndrome: aetiology and overview", in Watson,M.S., ed. Surgical Disorders of the shoulder.Edinburgh,Churchill Livingstone, 1991,18: 237-246.
154. Yamanaka K; Fukuda H: "Ageing process of the supraspinatus tendon with reference to rotator cuff tears", in Watson,M.S., ed. Surgical Disorders of the shoulder. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1991,19,247-258.
155. Riley GP; Harral RL; Constant CR et al: "Glycosaminoglycans of human rotator cuff tendons: changes with age and in chronic rotator cuff tendinitis", en Ann.Rheum.Dis., 1994, 53: 367-376.
156. Uthoff HK; Sarkar K : "Pathology of rotator cuff tendons", in Watson,M.S., ed. Surgical disorders of the shoulder. Edinburg, Churchill Livingstone, 1991,20,259-269.
157. Ratburn J B ; Macnab I : "the microvascular pattern of the rotator cuff", en J.Bone Joint Surg., 1970,40.
158. Riley GP; Harral RL; Constant CR et al: "Tendon degeneration and chronic shoulder pain: changes in the collagen composition of the human rotator cuff tendons in rotator cuff tendinitis", en Ann.Rheum.Dis., 1994, 53: 359-366.
159. Herisson C: "Aspectos generales del tratamiento conservador de las diversas patologías del hombro.", en Patología del hombro y entesopatías. Fundación Mapfre. Editorial Mapfre, S.A., 1988.

160. Gamarra Carrera E; Abadía AMJ; Molina RMV y cols.: "Tratamiento rehabilitador en la patología de partes blandas del hombro", en *Inflamación y dolor*, 1991, 4, 11, 595-600.
161. Neer CSII: "Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder. A preliminary report", en *J.Bone Joint Surg.*, 1972, 54A: 41.
162. McKendry RJR; Uthhoff HK; Sarkar K and Hyslop P: "Calcifying tendinitis of the shoulder: Prognostic value of clinical, histologic and radiografic features in 57 surgically treated cases", en *J.Rheum.*, 1982, 9:75.
163. Sarkar K and Uthhoff HK: " Ultrastructural localization of calcium in calcifying tendinitis"., en *Arch.Pathol.Lab.Med.*, 1978, 102:266.
164. Vebostad A:"Calcific tendinitis in the shoulder region. A review of 43 operated shoulders.", en *Acta Orthop.Scand.*, 1975, 46:205.
165. Uthhoff HK; Sarkar K and Maynard JA: "Calcifying tendinitis, a new concept of its pathogenesis", en *Clin. Orthop.*, 1976, 118: 164.
166. Faure G and Daculsi G: "Calcified tendinitis: a review", in *Ann.Rheum.Dis.*, 1983, 42, suppl.,49-52.
167. Bunker TD: "Time for a new name for frozen shoulder", in *Br. Med.J.*, 1985, 290, 1233-1234.
168. Lundberg BJ:"The frozen shoulder", en *Acta Orthop.Scand.*, 1969, suppl 119:1-59.
169. Hazleman BL: "Frozen shoulder", in Watson, M.S., ed. *Surgical disorders of the shoulder*. Edinburg, Churchill Livingstone, 1991, 20, 259-269.
170. Bennet RM: "The painful shoulder", in *Postgrad. med.*, 1983, 73, 5, 153-216.
171. Kozin F:"Two unique shoulder disorders: adhesive capsulitis and reflex sympathetic dystrophy syndrome.", in *Postgrad. Med.* : 1983, 73, 5, 207-216.
172. Bruckner FE and Nye JS: "A prospective study of adhesive capsulitis of the shoulder (frozen shoulder) in a high population", in *Q.J.M.*, 1981, 198, 191-204.
173. Hamlin CR; Kohn RR and Luschin JH: "Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus", en *Diabetes*, 1975, 24, 10, 902-904.

174. Grubbs N: "Frozen shoulder syndrome: A review of literature", en J.O.S.P.T., 1993, vol. 18, nº 3: 479-87.
175. Sheldon PJH: "A retrospective survey of 102 cases of shoulder pain", en Rheum.Phys.Med., 1972, 11:422-27.
176. Hill JJ and Bogumill H: "Manipulation in the treatment of frozen shoulder", en Orthopedics, 1988, 11(9), 1255.
177. Reeves B: "The natural history of the frozen shoulder syndrome". Scand J. Rheum., 1975, 4, 193-6.
178. Roy S; Oldham R; Nichol FE: "Frozen shoulder: adhesive capsulitis", in Br.Med. J.: 1982, 284, 117-118.
179. Withrington RH; Girgis FL and Seigert MH: "A comparative study of the aetiological factors in shoulder pain". en Br. J. Rheum., 1985, 24, 24-6.
180. Arias M; Alcalá T; Cayuelas C;: "Estudio etiológico de la capsulitis retráctil de hombro", en Rehabilitación, 1989, 23: 238-42.
181. Poulin de Courval L; Barsauskas A; Berenbaum B; Dehaut F et al.: "Painful shoulder in the hemiplegic and unilateral neglect", in Arch. Phys. Med. Rehabil., 1990, 71, 673-6.
182. Owens-Burkhart H: "Management of frozen shoulder", en Donatelli RA ed. Physical therapy of the shoulder. New York, Churchill Livingstone, 1991, 91-116.
183. Gómez Catalán E: "Diagnóstico por imagen del hombro doloroso.", en Patología del hombro y entesopatías. Fundación Mapfre. Editorial Mapfre, S.A., 1988.
184. Schneider T: "Late manifestations of diabetes mellitus", en S. Afr.Med.J., 1953, 466-72.
185. Jung Y; Hohmann TC; Gerneth JA et al.: "Diabetic hand syndrome", en Metabolism, 1971, 20:1008-15.
186. Grgic A; Rosenbloom AL; Weberg FT et al: "Joint contracture- common manifestation of childhood diabetes mellitus.", en J.Pediatr., 1976, 88:584-8.
187. "Diabetic skin, joints and eyes. How are they related?": Lancet, 1987: 191-194.
188. Lawson PM; Maneschi F and Kohner EM : "The relationship of hand abnormalities to diabetes and diabetic retinopathy". Diabetes care, 1985, 8,5, 507-510.

189. Mackenzie AH: "Final diagnosis in 63 patients presenting with multiple palmar flexor tenosynovitis", en *Arthr. Rheum.*, 1975, 18: 415.
190. Laul VS: "Frozen shoulder syndrome", en *Indian Practnr.*, 1967, 20: 787-89.
191. Paisey RB; Clamp JR; Kent MJC et al: "Glycosilation of hair: possible measure of chronic hyperglycaemia". *Br.Med.J.*, 1984, "88, 669-71.
192. Schnider SL; Kohn RR: "Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and nonenzimatic glucosylation of human skin collagen", in *J.Clin.Invest.*, 1981, 67, 1630-1635.
193. Eaton RP; Sibbitt WL and Harsh A: "The effect of an aldose reductase inhibiting agent on limited joint mobility in diabetic patients", in *JAMA*, 1985, 253, 10, 1437-1440.
194. Cogan DG; Kinoshita JH; Kador PF et al: "Aldose reductase and complications of diabetes", in *Ann.Int.Med.*, 1984, 101, 82-91.
195. Rosebloom AL: "Sorbinil and joint mobility in diabetics", in *JAMA*, 1985, 254, 11: 1453.
196. Frank RN: "Sorbinil and limited joint mobility in diabetics", in *JAMA*, 1985, 254, 11, 1452-3.
197. Kay NRM and Slater DN: "Fibromatoses and diabetes mellitus", in *The lancet*, 1981, 2, 303.
198. Lundberg BJ: "Glycosaminoglycans of the normal and frozen shoulder joint capsule", en *Clin.Orthop.Rel.Res.*, 1970 69: 279-284.
199. Larkin JG; Frier BM: "Limited joint mobility and Dupuytren's contracture in diabetic, hypertensive and normal populations". *Br.Med.J.*, 1986, 292, 1494.
200. Sherry DD; Rothstein RL and Petty RE: "Joints contractures preceding insulin-dependent diabetes mellitus", en *Arth. Rheum.*, 1982, 25, 11: 1362-1364.
201. Marrón GA; Garcia AA; Ferrer IR: " Hospital General de Albacete. Plan estratégico 1990-1995. Ed: F.I.S., 1990.
202. Newman ThB; Browner WS; Cummings R y Hulley SB: "Estudios transversales y estudios de casos y controles.", en Hulley, S.B. and Cummings, R. eds. "Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico". ediciones Doyma, Barcelona, 1993, p 83-95.

203. "Análisis multivariado", en Rothman ed.: Epidemiología Moderna. editorial Díaz de Santos, Madrid, 1987:317-345.
204. Gray DS: "Diagnóstico y prevalencia de obesidad", en Clinicas Médicas de NorteAmérica, 1989, 1: 1-15.
205. De Palma AF: "Identificación de las patologías del hombro", en Cirugía del hombro. Ed. Panamericana. Mexico, 1985:265-281.
206. Binder AI; Bulgen DI; Hazleman BL and Roberts S: "Frozen shoulder: A long term prospective study", en Ann.Rheum.Dis., 1984, 43: 361-364.
207. Rizk TE; Pinals RS; Talaiver AS : "Corticosteroid injections in adhesive capsulitis: Investigation of their value and site", en Arch.Phys.Med.Rehabil., 1991, 72: 20-22.
208. Rozadilla A; Montaña E ; Nolla J M et al: "Limitacion de la movilidad articular en pacientes con diabetes mellitus tipo I". Med. Clin. 1991 , 96, 530-33.
209. Pal B; Anderson J; Dick WC and Griffiths D: "Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis in insulin and non insulin-dependent diabetes mellitus", en Br.J.Rheum., 1986, 25:147-151.
210. Garg SK; Chase HP; Marshall G et al.: "Limited joint mobility in subjects with insulin dependent diabetes mellitus: Relationship with eye and kidney complications", en Arch.Dis.Child"., 1992, 67: 96-99.
211. Pal B; Griffiths ID; Anderson J and Dick WC: "Association of limited joint mobility with Dupuytren's contracture in diabetes mellitus", en J.Rheum, 1987, 14,3: 582-585.
212. Sullivan JD: "Painful shoulder syndrome", en CMAJ, 1974, 111: 505.
213. Fischer L; Kurtz A and Shipley M: "Association between cheiroarthropathy and frozen shoulder5 in patients with insulin dependent diabetes mellitus", en Br.J.Rheum, 1986, 25:141-6.
214. Resnick D and Niwayama G eds: Diagnosis of bone and joint disorders. WB Saunders ed. Philadelphia, 1988; 65: 2292-2317.
215. Isdale AH: "The ABC of the diabetic hand advanced glycosylation end products, browning and collagen", en Br.J.Rheum., 1993, 32,10: 859-860.