



## Características clínico-epidemiológicas de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus

Carlos J. Castro Sansores,\* Orlando Cimé Aké,\*\* Sergio Pérez Herrera,\*\*\* Maria del R. González Losa\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la diabetes mellitus produce gran cantidad de complicaciones agudas y crónicas, la mayor parte puede evitarse o modificarse. Su identificación en etapa inicial es importante, ya que así puede modificarse el curso de la enfermedad.

**Objetivo:** determinar la prevalencia de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus en los pacientes ingresados al área de urgencias de un hospital general en Mérida, Yucatán.

**Pacientes y métodos:** se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional. El universo estuvo conformado por 877 pacientes diabéticos que ingresaron al área de urgencias del Hospital Regional General Benito Juárez García (Mérida, Yucatán), del 1 de enero al 31 de diciembre del 2003, por manifestar alguna de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus.

**Resultados:** noventa y tres (34%) pacientes tuvieron complicaciones agudas. La más frecuente fue la hipoglucemia, que se observó en 82 pacientes (29.60%); seis (2.1%) experimentaron estado hiperosmolar no cetótico y cinco (1.8%), cetoacidosis diabética.

**Conclusiones:** el espectro de complicaciones agudas de la diabetes mellitus en este grupo de pacientes muestra mayor frecuencia de hipoglucemia, que es la complicación en la que más podría incidirse a fin de prevenirla. Los factores sociales, culturales, educacionales, entre otros, podrían favorecer su aparición, además de los ya señalados. El estado hiperosmolar no cetótico y la cetoacidosis diabética tuvieron baja frecuencia y el espectro clínico inicial no difiere de lo reportado en otras series de pacientes.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, complicaciones agudas.

### ABSTRACT

**Background:** Diabetes mellitus causes acute and chronic symptoms, most of them can be avoided or modified. Early detection of undiagnosed diabetes mellitus may lead to tighter control or reduction in the severity of complications associated with this disease.

**Objective:** To determine the prevalence and clinical characteristics of diabetes mellitus in patients admitted to a public hospital of Merida, Yucatan, requiring emergency care.

**Patients and methods:** A retrospective, cross-sectional, descriptive, and observational study was conducted in 877 diabetic patients attending the emergency room of Hospital Regional General Benito Juárez García of Merida, Yucatan, from January through December 2003.

**Results:** Acute complications occurred in 93 patients (34%): 82 patients (29.60%) suffered from hypoglycemia; six (2.1%) had hyperosmolar nonketotic state, and five patients (1.8%) developed diabetic ketoacidosis.

**Conclusions:** Hypoglycemia was the most common symptom of diabetes mellitus in this group of patients, and it must be taken into account in order to prevent it. Social, cultural, and educational factors could predispose people to diabetes, apart from the complications mentioned above.

Hyperosmolar nonketotic state and diabetic ketoacidosis were less frequent. The wide variety of baseline clinical manifestations resembled those found in large series of patients.

**Key words:** diabetes mellitus, acute complications.

\* Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán.

\*\* Hospital Regional General Lic. Benito Juárez García, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\*\* Hospital Regional Mérida, ISSSTE, Mérida, Yucatán.

vestigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, UADY. Av. Itzáes núm. 490 por 59, col. Centro, Mérida, Yucatán, México, CP 97000. E-mail: castros@tunku.uady.mx.

Recibido: agosto, 2004. Aceptado: marzo, 2005.

Correspondencia: Dr. Carlos J. Castro Sansores. Centro de In-

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**E**l incremento de la expectativa de vida en muchos países ha provocado que las enfermedades crónicas ocupen actualmente un lugar importante en el perfil epidemiológico, incluso superior a las enfermedades infecciosas. Este cambio se denomina transición epidemiológica. La diabetes mellitus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad mundial; es la enfermedad endocrina más frecuente en todo el mundo y se ha consolidado como causa importante de muerte y discapacidad.<sup>1</sup>

La Encuesta Nacional de Salud (ENSA, 2000) mostró prevalencia global del 10.7%, ésta predominó en el sexo masculino con 50.5%.<sup>2</sup> En el año 2000, en Yucatán, ocupó el cuarto lugar como causa de muerte con 649 defunciones.<sup>3</sup>

La diabetes mellitus produce gran cantidad de complicaciones agudas y crónicas, la mayor parte puede evitarse o modificarse. Su identificación en la etapa inicial es importante, ya que así puede cambiarse el curso de la enfermedad. En etapas avanzadas las complicaciones crónicas más frecuentes son: microangiopáticas, en especial renales y oculares; macroangiopáticas con afectación de arterias coronarias; enfermedad vascular periférica y neuropatía.<sup>1,4</sup>

La cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar no cetósico<sup>5,6</sup> y la hipoglucemia<sup>7</sup> son las complicaciones agudas metabólicas más graves de la diabetes mellitus; representan dos extremos en el espectro de la diabetes mellitus descompensada. Estas complicaciones son la primera causa de admisión hospitalaria y están dentro de las emergencias metabólicas que requieren manejo en las unidades de cuidados intensivos.<sup>1,5,6</sup>

El promedio anual de la incidencia para cetoacidosis diabética es de 4.6 a 8 episodios por cada 1,000 pacientes con diabetes mellitus, y es causa del 4 al 9% de los ingresos hospitalarios por esta enfermedad.<sup>8</sup> Es difícil determinar la incidencia del estado hiperosmolar no cetósico, debido a los diversos padecimientos encontrados al mismo tiempo en estos pacientes.<sup>6</sup> En México no hay estadísticas precisas; sin embargo, se estima que en los hospitales generales 10% de los pacientes que ingresan con descontrol glucídico manifiesta dichas complicaciones.<sup>9</sup>

La hipoglucemia se manifiesta con mayor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, que

reciben tratamiento intensivo de insulina.<sup>7</sup> El riesgo de hipoglucemia severa en los diabéticos tipo 2 es menor y depende del fármaco y el tratamiento utilizado.<sup>10</sup> La hipoglucemia prolongada y recurrente es el efecto secundario adverso más importante y frecuente de las sulfonilureas. En un estudio realizado en el Reino Unido, 20% de los pacientes tratados con sulfonilureas experimentó al menos un episodio sintomático de hipoglucemia en un periodo de seis meses. La glibenclamida y la clorpropamida son las que más se relacionan con dichos episodios, son mortales en 3.4 y 0.9% de los casos respectivamente.<sup>11,12</sup>

Desde el punto de vista de la salud y la economía, la diabetes y sus complicaciones agudas representan un problema serio. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus en pacientes que ingresaron al área de urgencias del Hospital General Regional Lic. Benito Juárez García, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Mérida, Yucatán, de marzo a agosto del 2003. Asimismo, se determinaron las siguientes variables: prevalencia por género, grupo de edad, factores desencadenantes y signos y síntomas más comunes de estas complicaciones.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional. El universo estuvo conformado por 877 pacientes diabéticos que ingresaron al área de urgencias del Hospital Regional General Benito Juárez García, de marzo a agosto del 2003, por manifestar alguna de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus.

El tamaño de muestra se calculó con base en el universo y el menor porcentaje de alguna de las complicaciones agudas se tomó como prevalencia, en este caso el estado hiperosmolar no cetósico fue del 1% ( $p = 1\%$ ). Se obtuvo muestra de 277 pacientes, con índice de confianza del 95% y margen de error de  $\pm 1\%$ . La muestra se seleccionó por conveniencia y no al azar.

Se revisaron los expedientes de 277 pacientes diabéticos que ingresaron al área de urgencias del Hospital Regional General Benito Juárez García, con diagnóstico de alguna complicación aguda de la diabetes mellitus. Se excluyeron pacientes con otras complica-

ciones y los sujetos cuyos datos clínicos no estuvieron disponibles o estaban incompletos para este análisis.

#### Definición de variables

Los pacientes con cetoacidosis diabética manifestaban los siguientes signos y síntomas: taquicardia, hipotensión, hipotermia, respiración de Kussmaul, depresión del estado de alerta, disminución de la elasticidad de la piel y mucosas secas, polidipsia, poliuria, astenia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, dolor abdominal y parestesias. Además de los siguientes datos de laboratorio: glucemia  $> 250$  mg/dL, pH  $< 7.30$ , bicarbonato  $< 15$  meq/L, cetonuria  $\geq 4+$ , osmolaridad  $< 350$  y anión gap  $> 12$ .<sup>1,13</sup>

Los pacientes con estado hiperosmolar no cetósico tuvieron los siguientes síntomas y signos: fatiga, calambres en las extremidades inferiores, polidipsia, poliuria, vómitos, deshidratación, signo de Kussmaul, así como datos neurológicos que iban desde afasia, convulsiones, hemianopsia, hemiparesia y signo de Babinski, hasta estado de coma. Además de los siguientes datos de laboratorio: glucemia  $> 600$  mg/dL, pH  $> 7.30$ , bicarbonato  $> 15$  meq/L, cetonuria  $< 2+$ , osmolaridad  $> 350$  y anión gap  $< 12$ .<sup>1,13</sup>

El diagnóstico de hipoglucemia requirió documentar la tríada de Whipple: 1) concentraciones bajas de glucosa plasmática; 2) manifestaciones adrenérgicas y datos de neuroglucopenia; 3) mejoría con la administración de glucosa.<sup>4,14,15</sup>

La concentración de glucemia entre 40 y 50 mg/dL se consideró diagnóstico de hipoglucemia en el adulto. Las manifestaciones adrenérgicas que se consideraron para el diagnóstico fueron: diaforesis, taquicardia, temblor, angustia, palidez cutánea. Las manifestaciones de neuroglucopenia aguda fueron: hambre, mareo, marcha atáxica, náusea y vómito.<sup>14,15</sup>

#### Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó la estadística descriptiva y se calcularon los porcentajes, las frecuencias y las medidas de tendencia central.

#### RESULTADOS

Se estudiaron 277 pacientes, 97 hombres (35%) y 180 mujeres (65%). Doscientos cincuenta y dos (91%) pa-

cientes padecían diabetes mellitus tipo 2 y 25 (9%), diabetes mellitus tipo 1.

Noventa y tres (34%) tuvieron complicaciones agudas. La más frecuente fue la hipoglucemia, que se observó en 82 pacientes (29.60%); seis (2.1%) experimentaron estado hiperosmolar no cetósico y cinco (1.8%), cetoacidosis diabética. Ciento ochenta y cuatro pacientes (66.5%) tuvieron al ingreso diabetes mellitus descompensada y no reunieron los criterios diagnósticos de las complicaciones agudas estudiadas. La hipoglucemia se observó en 78/252 (31%) pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en 4/25 (16%) pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ( $p=0.1$ ).

El estado hiperosmolar no cetósico se observó en 4/252 (1.5%) pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en 2/25 (8%) sujetos con diabetes mellitus tipo 1 ( $p=0.09$ ). La cetoacidosis diabética se reportó en 3/252 (1%) pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en 2/25 (8%) sujetos con diabetes mellitus tipo 1 ( $p=0.06$ ) (figura 1).

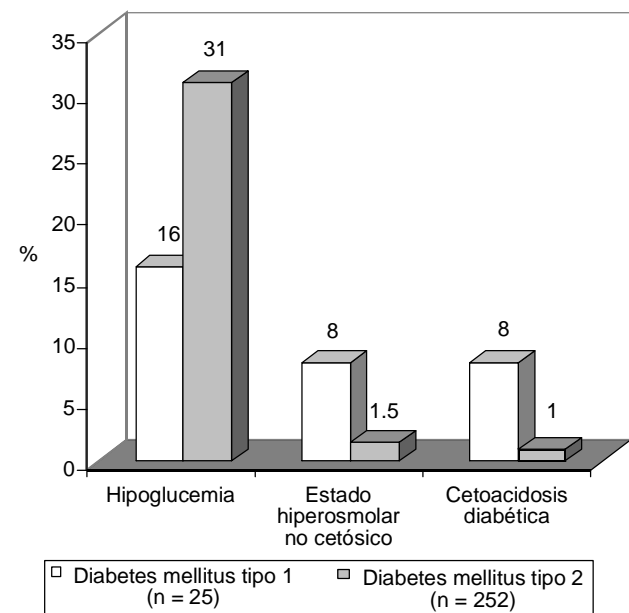
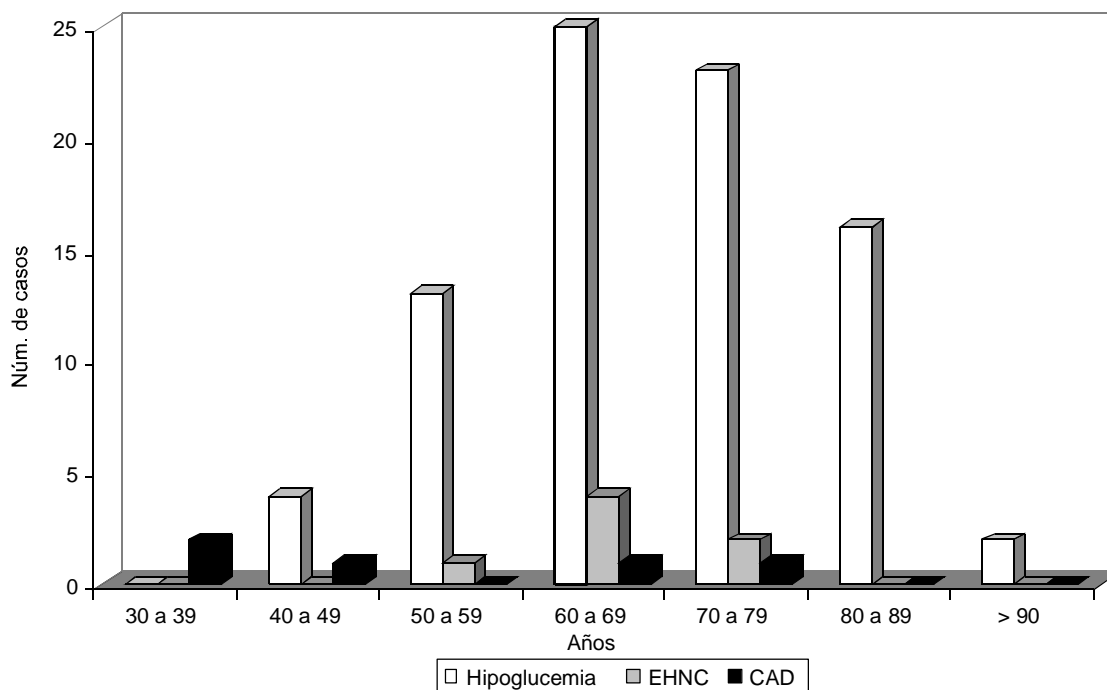


Figura 1. Complicaciones metabólicas según el tipo de diabetes.

Dichas complicaciones se observaron con mayor frecuencia en mujeres (63/180, 35%) que en hombres (30/97, 31%), aunque esta diferencia no fue significativa ( $p=0.5$ ).

Al dividir por décadas la edad de los pacientes con complicaciones metabólicas, la hipoglucemia se observó con mayor frecuencia en los rangos de 60 a 69 y de



**Figura 2.** Distribución de las complicaciones metabólicas de la diabetes mellitus por rangos de edad. EHNC: estado hiperosmolar no cetósico; CAD: cetoacidosis diabética.

70 a 79 años, con más de la mitad de los casos (58%). En los mismos rangos de edad se observó estado hiperosmolar no cetósico en 83% de los casos y cetoacidosis diabética en 40%. Sin embargo, 60% estuvo en los rangos de 30 a 39 y 40 a 49 años de edad (figura 2).

Los factores desencadenantes de las tres complicaciones agudas estudiadas que más se relacionaron con hipoglucemia fueron: omisión de los alimentos en 43 pacientes (52%), uso de sulfonilureas en 20 (24%) y alguna enfermedad intercurrente en 8 (10%). En pacientes con estado hiperosmolar no cetósico y cetoacidosis diabética, los procesos infecciosos fueron los factores desencadenantes más frecuentes en tres (50%) y tres (60%) casos, respectivamente (cuadro 1).

Las manifestaciones adrenérgicas predominaron en la hipoglucemia, se observó palidez en 57 pacientes (70%) y diaforesis en 55 (67%). La manifestación neuroglucopénica más común fue el vértigo, se reportó en 50 pacientes (61%). Otros signos y síntomas importantes observados fueron: debilidad en 54 casos (66%), lenguaje incoherente en 41 (50%) y parestesias en 28 sujetos (35%) (cuadro 2).

En todos los pacientes con estado hiperosmolar no cetósico (100%) se reportó taquicardia y disminución del estado de alerta. Se observó astenia, anorexia, náusea e hipotensión arterial en cuatro sujetos (67%); éstas fueron las manifestaciones más frecuentes.

Se apreció disminución del estado de alerta y respiración de Kussmaul en todos los pacientes con cetoacidosis diabética (100%); astenia y náusea en cuatro (80%) sujetos y taquicardia en tres (60%) (cuadro 3).

## DISCUSIÓN

En este estudio la diabetes fue más frecuente en mujeres que en hombres. Si bien la muestra no puede ser representativa para la frecuencia de dicho padecimiento, esta proporción coincide con el último reporte del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS, 2002), donde hubo más casos de mujeres con diabetes mellitus.<sup>16</sup> Asimismo, la diabetes mellitus tipo 2 fue más frecuente que la tipo 1, hecho que concuerda con las estadísticas nacionales y estatales.<sup>3</sup>

La hipoglucemia fue la complicación metabólica más frecuente en este estudio, con porcentaje del 29.6%. Esta

**Cuadro 1.** Frecuencia de factores desencadenantes de complicaciones metabólicas de la diabetes mellitus

<i>Factor desencadenante</i>	<i>Hipoglucemia (n = 82)</i>	<i>Estado hiperosmolar no cetósico (n = 6)</i>	<i>Cetoacidosis diabética (n = 5)</i>
Omisión de un alimento	43 (52%)	-	-
Sulfonilureas	20 (24%)	-	-
Enfermedad intercurrente	8 (10%)	-	-
IRC	3 (4%)	-	-
Hipoglucemiantes orales combinados	2 (2%)	-	-
Biguanidas	1 (1%)	-	-
Enfermedad vascular cerebral	1 (1%)	1 (17%)	-
Sobredosis de insulina	1 (1%)	-	-
Hepatopatía	1 (1%)	-	-
Crisis convulsivas	2 (2%)	-	-
Omisión de insulina	-	2 (33%)	1 (20%)
Procesos infecciosos	-	3 (50%)	3 (60%)
Inicio de diabetes	-	-	1 (20%)
Total	82	6	5

**Cuadro 2.** Signos y síntomas más frecuentes en 82 pacientes con hipoglucemia

<i>Tipo de manifestación</i>	<i>N (%)</i>
<b>Adrenérgicas</b>	
Palidez	57 (70)
Diaforesis	55 (67)
Taquicardia	28 (34)
Temblor	22 (27)
Hambre	7 (9)
Ansiedad	2 (2)
<b>Neuroglucopénicas</b>	
Vértigo	50 (61)
Pérdida del conocimiento	36 (44)
Visión borrosa	22 (27)
Cefalea	17 (21)
Ataxia	10 (12)
<b>Otros</b>	
Debilidad	54 (66)
Lenguaje incoherente	41 (50)
Parestesias	28 (35)
Hipotermia	21 (26)
Hipotonía	12 (15)
Vómito	7 (9)

**Cuadro 3.** Signos y síntomas más frecuentes en pacientes con estado hiperosmolar no cetósico (EHNC) y cetoacidosis diabética (CAD)

<i>Signos y síntomas</i>	<i>EHNC (n = 6)</i>	<i>CAD (n = 5)</i>
Taquicardia	6 (100%)	3 (60%)
Disminución del estado de alerta	6 (100%)	5 (100%)
Respiración de Kussmaul	-	5 (100%)
Astenia	4 (67%)	4 (80%)
Náusea	4 (67%)	4 (80%)
Anorexia	4 (67%)	1 (20%)
Hipotensión	4 (67%)	2 (40%)
Vómito	3 (50%)	4 (80%)
Poliuria	1 (17%)	3 (60%)
Polidipsia	1 (17%)	2 (40%)
Pérdida de peso	2 (33%)	-
Parestesias	-	2 (40%)
Hipotermia	2 (33%)	-
Disnea	2 (33%)	-
Aliento cetónico	-	2 (40%)
Dolor abdominal	-	1 (20%)
Palidez	1 (17%)	-
Hipotonía	1 (17%)	-
Agitación psicomotriz	-	1 (20%)

cifra es superior a la reportada en el estudio UKPDS por el uso de hipoglucemiantes orales,<sup>10,17</sup> incluso a las cifras que se informan con el tratamiento insulínico.<sup>17,18</sup> La hipoglucemia es notoria en sujetos de edad avanzada y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tratados con hipoglucemiantes orales. Los factores desencadenantes más comunes fueron la omisión de algún alimento y la prescripción de sulfonilureas. Los datos demuestran que las personas de la tercera edad son

más susceptibles a esta complicación por distintas razones: falta de asistencia y de cuidados en la toma de alimentos y medicamentos, las condiciones generales de salud y la falta de atención de sus familiares o de personas encargadas de su cuidado.

En el grupo de pacientes con hipoglucemia predominaron los síntomas adrenérgicos, lo que indica que el descenso de glucosa en el plasma se produjo de manera rápida, quizá por la combinación de factores

desencadenantes mixtos (hipoglucemiantes y falta de alimento), a diferencia de los síntomas neuroglucopénicos que, por lo general, se instauran de manera gradual.<sup>1</sup>

Se observó estado hiperosmolar no cetósico en 2.1% de los pacientes estudiados. Dadas las múltiples enfermedades concomitantes con que ingresan, el diagnóstico de la prevalencia resulta difícil; ésta fue superior a lo reportado por Kitabchi, Fishbein y colaboradores<sup>8,19</sup> como causa de admisión a hospitales en Estados Unidos, donde se estima prevalencia menor al 1%. Sin embargo, de manera proporcional, se observó con mayor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (1.5 vs 8%). Estas cifras contrastan con los reportes mundiales, donde la mayor frecuencia de estado hiperosmolar no cetósico se aprecia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>1,6</sup>

Aunque el estado hiperosmolar no cetósico puede aparecer a cualquier edad, tiende a manifestarse en personas de edad avanzada, con promedio de 63 años.<sup>6</sup> En nuestro estudio se observó en la mitad de pacientes entre 60 y 69 años de edad, lo que coincide con lo reportado en la bibliografía.

De acuerdo con la mayor parte de los reportes publicados, las infecciones fueron los principales agentes causales del estado hiperosmolar no cetósico en este grupo de pacientes. El resultado es similar a lo reportado por Umpierrez, Fishbein y colaboradores.<sup>8,20</sup>

Los síntomas iniciales más frecuentes en pacientes con estado hiperosmolar no cetósico se relacionaron con desequilibrio homeostático (característico de esta enfermedad), ya que la taquicardia y la disminución del estado de alerta son reflejo de la intensa deshidratación y reducción del volumen intravascular. Es probable que el evento vascular cerebral como factor desencadenante, en realidad haya sido una complicación del estado de viscosidad aumentada del plasma, lo que, a su vez, es producto de la deshidratación. Esto coincide con lo reportado en estudios postmortem.<sup>1</sup> Llama la atención que síntomas como la polidipsia y poliuria no se hayan observado de manera notoria.

La cetoacidosis diabética obtuvo frecuencia del 1.8%, menor a la señalada en las estadísticas de Estados Unidos, donde existe prevalencia del 4 al 9% como causa de ingresos hospitalarios por complicaciones

agudas de la diabetes.<sup>8,20</sup> La edad en que se manifestó este padecimiento, el factor desencadenante más común y la mayor frecuencia proporcional en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 coincide con lo reportado en la bibliografía.<sup>1,5,13</sup>

Los síntomas más frecuentes fueron: la náusea, el vómito y la poliuria. Cuando se exploró por primera vez a los pacientes, éstos tuvieron respiración de Kussmaul.<sup>1</sup>

En resumen, el espectro de complicaciones agudas de la diabetes mellitus en este grupo de pacientes muestra mayor frecuencia de hipoglucemia, complicación en la que más podría incidirse a fin de prevenirla. Los factores sociales, culturales, educacionales, entre otros podrían favorecer su aparición, además de los ya señalados. El estado hiperosmolar no cetósico y la cetoacidosis diabética tuvieron baja frecuencia y el espectro clínico inicial no difiere de lo reportado en otras series de pacientes.

#### REFERENCIAS

1. Foster DW. Diabetes mellitus. En: Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, editores. Principios de medicina interna. 14ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999;pp:2341-72.
2. Velásquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 Arch Inst Cardiol Mex 2003;73(1):62-77.
3. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Servicios de Salud de Yucatán. Principales causas de mortalidad en Mérida, Yucatán, 2000.
4. Islas S, Revilla MC. Diabetes mellitus: concepto y nueva clasificación. En: Islas S, Lifshitz A, editores. Diabetes. 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999;pp:3-13.
5. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 2001;24(1):131-53.
6. Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. Crit Care Clin 2001;17(1):75-103.
7. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 2002;45:937-48.
8. Fishbein HA, Palumbo PJ. Acute metabolic complications in diabetes. In: National Diabetes Data Group, editors. Diabetes in America. 2ª ed. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995;pp:283-91.
9. Castro G, Liceaga G. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus. En: Islas S, Lifshitz A, editores. Diabetes mellitus. 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999;pp:175-89.

10. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
11. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Research Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
12. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Research Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
13. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patient with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:154-61.
14. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001;18:690-705.
15. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes* 1993;42:1791-8.
16. Sistema Nacional de Información en Salud. URL: <http://www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/publicaciones/publicaciones.htm>
17. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44(11):1249-58.
18. Gross TM, Mastrototaro JJ, Fredrickson LP. Detection of unseen hypoglycemia using continuous glucose monitoring. *Diabetologia* 2001;43:A5.
19. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's diabetes mellitus*. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994;pp:738-70.
20. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, et al. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997;157(6):669-75.