

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



**Proyecto de Investigación para obtener el Título de Segunda Especialidad
Profesional de Médico Especialista en PATOLOGÍA CLÍNICA
Modalidad: Residentado Médico**

**VOLUMEN PLAQUETARIO AUMENTADO PREDICTOR DE CONTROL
METABÓLICO INADECUADO EN PACIENTES DIABÉTICOS DEL HOSPITAL
DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA**

AUTOR:

SILVIA ANDREA VENEGAS LIÑAN

ASESOR:

DRA. AMALIA SILVA CHAVEZ

TRUJILLO – PERU

2020

I. GENERALIDADES:

1. Título o nombre del proyecto:

Volumen plaquetario aumentado predictor de control metabólico inadecuado en pacientes diabéticos del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

2. Equipo Investigador:

2.1. Autor: Dra. Venegas Liñán, Silvia Andrea.

2.2. Asesor: Dra. Silva Chávez, Amalia.

3. Tipo de Investigación:

3.1 De acuerdo a la orientación: Aplicada.

3.2 De acuerdo a la técnica de contrastación: Observacional.

4. Línea de investigación:

Enfermedades no transmisibles.

5. Unidad Académica:

Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO).

6. Institución y/o localidad donde se desarrollará el Proyecto:

Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta (HACVP).

7. Duración total del Proyecto:

6 meses

7.1 Fecha de Inicio: 01 de mayo 2020

7.2 Fecha de Término: 31 de octubre 2020

II. PLAN DE INVESTIGACION:

RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS:

El presente estudio se llevará a cabo para determinar el valor pronóstico del volumen medio plaquetario aumentado sobre el control metabólico inadecuado de pacientes diabéticos en atendidos en el Hospital de Alta Complejidad de la Puerta.

Utilizaremos un estudio analítico, observacional, transversal y prospectivo de asociación cruzada en pacientes diabéticos atendidos en el Servicio de Patología Clínica del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, que cumplan con los criterios de selección.

Se estimará el odds ratio (OR), los indicadores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo del volumen plaquetario aumentado en el pronóstico de control metabólico adecuado en diabéticos. No será necesario el uso de curvas ROC debido a que el presente estudio se emplea el punto de corte establecido en los antecedentes respectivos.

1. Introducción:

La diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) puede considerarse como un grupo de enfermedades metabólicas resultantes de la hiperglucemia. Esta hiperglucemia puede deberse a defectos en la sensibilización y secreción de insulina¹. Se sugiere que la DM tipo 2 es la principal causa de muerte entre la población de los Estados Unidos. Se informa que la DM tipo 2 es una causa directa de mortalidad y ha aumentado el número de muertes hasta 73,000 por año. Además, se ha sugerido que la DM tipo 2 es la causa subyacente de 220,000 muertes anuales. La DM tipo 2 también se asocia con varias comorbilidades, entre las cuales las más comunes son la insuficiencia renal y la ceguera observadas en la población adulta².

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de <7% indica un buen control glucémico en pacientes con diabetes. Se ha demostrado que la mejoría en el nivel de HbA1c en un 1% en pacientes con DM tipo 2 redujo el riesgo de complicaciones microvasculares en un 37% y los de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en un 16 y 14%, respectivamente. Sin embargo, los logros del control glucémico por los pacientes con diabetes no han sido adecuados en todo el mundo. Un estudio en nueve países europeos mostró que solo el 37.4% de estos pacientes alcanzaron el nivel objetivo de HbA1c de <7%³.

Las plaquetas sanguíneas son las primeras en acumularse en el sitio del daño, donde cambian de forma y muestran formación de pseudopodios, liberación local de contenido granular citoplasmático y agregación, cuando son activadas por agonistas clásicos, como ADP, TXA₂, PAF y citocinas inflamatorias, por ejemplo, IL-1, IL-6 y TNF alfa. Por lo tanto, inician fibrosis y procesos inflamatorios. Los datos de la literatura indican que el volumen medio de plaquetas (MPV) puede proporcionar información importante sobre el curso y el pronóstico en muchas condiciones patológicas, tales

como enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedad de Crohn, reumatoidartritis, lupus eritematoso sistémico juvenil, diabetes mellitus y la mayoría de las enfermedades neoplásicas⁴.

En el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo Enero a Diciembre del 2019 se registró una prevalencia de diabetes mellitus de aproximadamente 19%, así mismo se ha observado que la frecuencia de control metabólico en la población atendida en este nosocomio es escasa llegando a identificarse en solo el 55% de los pacientes, si bien no existe información específica de la alteración de la amplitud de la distribución plaquetaria, consideramos necesario explorar la asociación puntual entre estas variables.

2. Enunciado del problema:

¿Es el volumen plaquetario aumentado predictor de control metabólico inadecuado en pacientes diabéticos del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta?

2.1 Antecedentes del problema:

Kadić D, et al (Bosnia, 2016), investigaron mediante un estudio transversal, la asociación del volumen medio de plaquetas (MPV) y los marcadores de control glucémico, y si podría usarse como un predictor del deterioro de la glucoregulación en pacientes con DM tipo 2 (DMT2), en 106 pacientes con DM tipo 2, quienes fueron divididos en grupos de acuerdo con los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c): A (n = 44, HbA1c \leq 7.0%) y B (n = 62, HbA1c > 7.0%). El volumen medio de plaquetas fue significativamente mayor en el grupo B en comparación con el grupo A (p <0,0005), con medias de 8.90 fL y 6.80 fL, respectivamente. Además, el MPV se asoció positivamente con HbA1c (r=0.430, p<0.0005). Y, con el análisis de regresión logística mostró que el MPV está

positivamente asociado con el riesgo de un inadecuado control glucémico, incrementando a 2 veces mayores probabilidades de control glucémico inadecuado por femtolitro de MPV elevado. El área bajo la curva ROC para MPV fue 0.726 (IC 95%: 0.628-0.823, $p < 0.0005$), con 82% de sensibilidad, 54.5% de especificidad, 71.8 en VP+ y 68.5% en VP-.⁶

Jaman S, et al (Turquía, 2017), investigaron la asociación del volumen medio de plaquetas (MPV) y el ancho de distribución de plaquetas (PDW) con el marcador de control glucémico HbA1c. De modo que el MPV, PDW podría usarse como pronosticadores del deterioro de la glucoregulación en la diabetes mellitus tipo 2; en 87 pacientes con DMT2, que se dividieron en dos grupos, A ($n = 41$, con $HbA1c \leq 6.9\%$) y B ($n = 46$, con $HbA1c \geq 7.0\%$), no encontrando diferencias en el MPV entre ambos grupos ($p=0.191 > 0.05$), las medias fueron respectivamente de 10.6 y 12.75 fL. No muestra el coeficiente de correlación, pero indica que encontró relación significativa entre MPV y HbA1c. Además, recurrió al análisis de regresión logística para evaluar el valor predictivo del MPV (y PDW) sobre el deterioro de la glucoregulación, y aun cuando establece que el modelo fue estadísticamente, los valores-p solo establecen la significancia de PDW ($p=0.012$) y no de MPV ($p=0.191$). El valor predictivo de deterioro de la glucoregulación ($HbA1c \geq 7.0\%$) para $PDW > 9.55$ fl, presentó sensibilidad de 85.19%, especificidad de 30.3%, VP+ de 58.23 y VP- de 12.5%.⁵

Rajagopal R, et al (India, 2018); analizar los índices de plaquetas con el estado glucémico en pacientes con DM tipo 2 y establecieron la correlación entre los valores de Volumen Plaquetario Medio y Hemoglobina Glucosilada; por medio de un estudio transversal en el que se incluyeron e investigaron 450 sujetos (150 diabéticos controlados y 150 no controlados, 150 no diabéticos); encontrando que el volumen plaquetario medio entre los diabéticos no controlados ($10,85 \pm 0,05$) fue mucho más alto que los diabéticos controlados ($8,67 \pm 0,03$) y los no diabéticos ($7,61 \pm 0,03$), que resultó ser estadísticamente significativo ($p = 0,0001$); se encontró una correlación positiva significativa entre el valor de HbA1c y el volumen plaquetario medio ($p = 0.0001$)⁸.

Saluja M, et al (India, 2019); evaluaron el volumen plaquetario en diabéticos con diferente control glucémico (HbA1C), para ver si hay una diferencia entre ambos grupos y para determinar la correlación con glucosa en sangre en ayunas, hemoglobina glucosilada (HbA1c), en 160 pacientes diabéticos tipo 2. Los recuentos de plaquetas y el volumen plaquetario promedio fueron más altos en los diabéticos con mayor HbA1C (grupo B) en comparación con los diabéticos con menor HbA1C (grupo A) [$288.30 \pm 103.96 \times 10^9 / l$ vs $265.83 \pm 66.97 \times 10^9 / l$ ($P = 0.16$)], 13.77 ± 0.08 fl versus 11.86 ± 0.66 fl ($P = 0.0001$), respectivamente. El volumen plaquetario mostró una correlación positiva con la glucosa en sangre en ayunas (regresión (r) = 0.18) y los niveles de HbA1C ($P = 0.0001$)⁷.

2.2 Justificación del proyecto:

La atención del control metabólico estricto es uno de los motivos de atención sanitaria más frecuentes y que mantiene una prevalencia e incidencia constante en nuestro medio en la población de pacientes diabéticos; por este motivo es que resulta relevante evaluar predictores de la historia natural de la diabetes mellitus con particular énfasis en el desenlace control glucémico, a fin de conseguir de mejorar el estado de salubridad de los pacientes, reduciendo la aparición de complicaciones macro y microvasculares, habiéndose descrito recientemente la utilidad del volumen plaquetario como pronóstico en múltiples contextos patológicos; la importancia de este estudio es que permitirá indagar características relacionadas con la frecuencia de control metabólico y de alteración del volumen plaquetario en la población en general para tener un alcance sobre las tendencias de estas variables, lo cual serviría de punto de partida para nuevos estudios y los beneficios para la población es que de verificarse la asociación planteada será posible a través del estudio hematológico del comportamiento de las plaquetas realizar un

tamizaje para seleccionar de manera más eficiente al paciente diabético que requiere un dosaje más frecuente de hemoglobina glucosilada para mejorar su control glucémico.

3. Objetivos:

General:

- Determinar el valor pronóstico del volumen medio plaquetario aumentado sobre el control diabético en pacientes diabéticos del Hospital de Alta Complejidad de la Puerta.

Específicos:

- Determinar la prevalencia de control metabólico inadecuado en pacientes diabéticos del HACVP.
- Determinar la prevalencia de volumen medio plaquetario aumentado en pacientes diabéticos del HACVP.
- Estimar un modelo de regresión logística con el volumen medio plaquetario aumentado como predictor del control diabético en pacientes diabéticos del HACVP.
- Determinar la performance discriminativa del modelo de regresión logística para el control diabético en pacientes diabéticos del HACVP.

3.1 Marco teórico:

Más de 300 millones de personas en el mundo sufren de diabetes mellitus y su número aumenta y se espera que aumente en el futuro. El riesgo de desarrollar DM tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Las mujeres y las personas con hipertensión y dislipidemia representan la mayoría de estos pacientes. La diabetes mellitus tipo 2 es consecuencia de un defecto progresivo de la secreción de insulina en el fondo de la resistencia a la insulina y representa entre el 90 y el 95% de las personas con diabetes⁸.

La hiperglucemia crónica consecuente causa aterosclerosis acelerada y complicaciones vasculares a largo plazo. Las enfermedades cardiovasculares, arteriales periféricas y cerebrovasculares ateroscleróticas son la principal causa de morbilidad y mortalidad en esos pacientes. La diabetes mellitus también se ha considerado como un "estado protrombótico". Es la trombofilia adquirida más común debido a la disfunción existente de la hemostasia. Las plaquetas son un elemento central del proceso aterotrombótico debido a su función protrombótica y proinflamatoria⁹.

Los diabéticos, particularmente aquellos con DMT2, están expuestos al aumento de la reactivación plaquetaria debido a causas multifactoriales como metabólica (por ejemplo, hiperglucemia, hipertrigliceridemia) y anomalías sistémicas (por ejemplo, estrés oxidativo, inflamación) y resistencia a la insulina¹⁰. Muchos biomarcadores de trombocitopatía diabética se han considerado para la implementación en la práctica clínica. La medición de la mayoría de los parámetros de la actividad plaquetaria lleva mucho tiempo, es costosa, requiere un alto volumen de muestra y un entrenamiento específico¹¹.

Por otro lado, el volumen medio de plaquetas (VPM) es un parámetro simple, rápido y fácil de medir del tamaño de las plaquetas y, en consecuencia, de su actividad enzimática y potencial protrombótico. Puede

determinarse mediante hemogramas automáticos de rutina a un costo relativamente bajo. El aumento del VPM es uno de los factores de riesgo de complicaciones macrovasculares, como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular isquémico y el tromboembolismo venoso. Se ha encontrado que el VPM es significativamente mayor en pacientes con DMT2 que tienen complicaciones microvasculares que en pacientes sin ellos¹².

Ya está establecido que el valor de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), como marcador de glucoregulación a largo plazo, debe mantenerse por debajo del 7% para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con DMT2¹³. El control glucémico mejorado demuestra que el MPV (22) y, por lo tanto, se puede sugerir que la reducción de la actividad plaquetaria mediante un control glucémico adecuado puede prevenir o retrasar las complicaciones vasculares en estos pacientes¹⁴.

Las complicaciones microvasculares, las lesiones retinianas, la microalbuminuria y la proteinuria se han descrito como factores que predicen la morbilidad y mortalidad cardiovascular y cerebrovascular entre los pacientes diabéticos. Por lo tanto, si se detectan temprano, las complicaciones microvasculares nos alertarían sobre el mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares. Por lo tanto, las complicaciones microvasculares fueron elegidas para ser estudiadas en este estudio¹⁵.

Las plaquetas juegan un papel importante en la integridad del homeostasis normal, y los índices de plaquetas actúan como un indicador de su función. Las plaquetas más grandes tienen un mayor número de gránulos densos, lo que las hace más potentes y trombogénicas¹⁶. El número y el tamaño de los gránulos en las plaquetas no cambian durante la vida útil de la plaqueta. El aumento del volumen medio de plaquetas (MPV) se ha asociado con síndrome metabólico, accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias y diabetes mellitus

(DM). Algunos estudios han demostrado que los índices de plaquetas aumentan significativamente en los diabéticos en comparación con los no diabéticos. El aumento de la reactividad plaquetaria y, en consecuencia, el VMP más alto en pacientes con DM tipo 2 es multifactorial por hiperglucemia, hipertrigliceridemia, estrés oxidativo, inflamación y deficiencia de insulina absoluta o relativa creando un entorno favorable para el desarrollo de complicaciones vasculares. Los efectos sobre el sistema de coagulación en esos pacientes no pueden atribuirse a uno solo de estos factores, individualmente. Dado que DM2 se define principalmente por la hiperglucemia, su impacto en la coagulación se ha estudiado de manera bastante extensiva¹⁷.

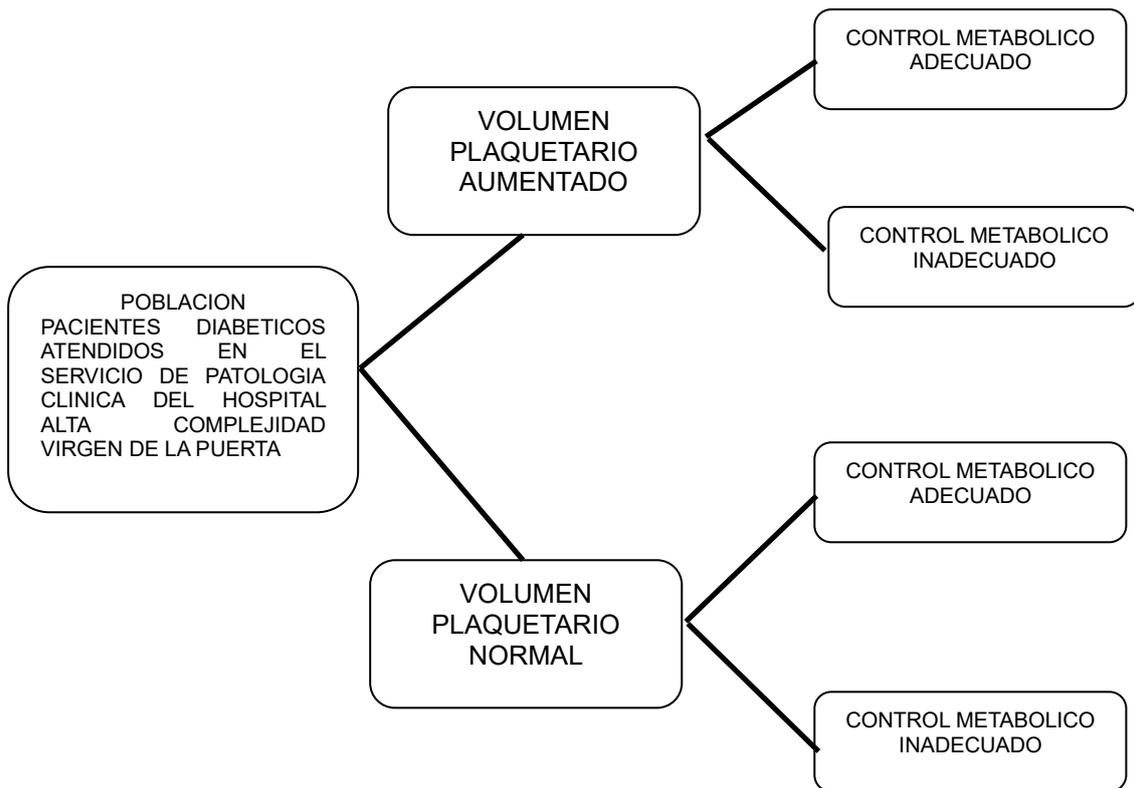
4.Hipótesis:

El volumen medio plaquetario aumentado tiene valor pronóstico del control diabético en pacientes diabéticos del HACVP.

5. Material y Método:

5.1 Diseño de estudio:

Analítico, observacional, transversal y prospectivo de asociación cruzada.



5.2 Población, muestra y muestreo:

Población

Pacientes diabéticos atendidos en el Servicio de Patología Clínica del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, que cumplan con los siguientes criterios de selección.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 45 años; de ambos sexos; en cuyas historias clínicas se consignen datos correspondientes a las variables en estudio.

Criterios de exclusión:

Pacientes con cirrosis hepática, purpura trombocitopenica, aplasia medular, trombocitosis, enfermedad renal crónica.

Muestra:

Unidad de Análisis

Estará conformado por cada paciente diabético atendido en el Servicio de Patología Clínica del HACVP.

Unidad de Muestreo

Estará constituido por cada paciente diabético atendido en el Servicio de Patología Clínica del Hospital de HACVP.

Muestra y muestreo:

La muestra será conformada por 72 pacientes diabéticos, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

El tamaño de la muestra fue determinado empleando la siguiente fórmula establecida por **Chapman & Hall**:

$$n = \delta_{\alpha,\beta} \left[\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(p_{ij} - p_i.p_j)^2}{p_i.p_j} \right]^{-1}$$

Donde:

n Tamaño de la muestra

$\alpha=0.05$ Error tipo I

$\beta=0.05$ Error tipo II

p_{ij} Probabilidades conjuntas estimadas en la tabla tetracórica del volumen medio plaquetario y control metabólico.

p_i Probabilidades marginales estimadas en la tabla tetracórica correspondientes al volumen medio plaquetario.

p_j Probabilidades marginales estimadas en la tabla tetracórica correspondientes al control metabólico.

$\delta_{\alpha,\beta}=12.995$ Parámetro de no centralidad de la variable Chi-cuadrado con 1 grado de libertad, determinadas con errores α y β .

Reemplazando se tiene:

n = 12.995 (6.725)

n = 88 pacientes diabéticos

5.3 Definición operacional de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
Control metabólico inadecuado	Cualitativa	Dicotómica	Hemoglobina glucosilada >7%	Si – No
VARIABLES INDEPENDIENTES Volumen plaquetario elevado	Cualitativa	Dicotómica	Elevada: >9.55 fl Normal: <=9.55 fl	Si - No
VARIABLES INTERVINIENTES Edad Sexo Procedencia	Cuantitativa Cualitativa Cualitativa	Discreta Nominal Nominal	Anamnesis Anamnesis Ámbito geográfico	Años Masculino – femenino Urbano - Rural

Definiciones operaciones:

Volumen plaquetario elevado:

Se considerará como elevación de este marcador a valores superiores al 9.55 fentolitros⁶.

Control metabólico inadecuado:

Corresponde a valores de hemoglobina glucosilada en cifras superiores a 7%³.

5.4 Procedimientos y técnicas:

Se requerirá la autorización de la Facultad de Medicina de la UPAO para efectuar el presente proyecto de investigación, así como también al Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

- 1) Para tener entrada al área de archivos se solicitarán las historias clínicas de los pacientes diabéticos atendidos en el Servicio de Patología Clínica del HACVP.
- 2) Se seleccionarán pacientes diabéticos de forma aleatoria considerando los criterios de inclusión y exclusión. Se tomará en cuenta el valor de la amplitud de distribución plaquetaria del hemograma del ingreso hospitalario y el colesterol total sérico al realizar la revisión del perfil lipídico.
- 3) Los datos serán registrados en la “hoja de recolección de datos” la cual considera todas las variables propias del estudio, para posteriormente procesarlos estadísticamente.

5.5 Plan de análisis de datos:

Todos los datos serán organizados en una hoja de cálculo de Excel® 2016 para posteriormente ser analizados con el programa SPSS 25 de Windows, según:

Estadística descriptiva:

Se utilizará tablas de frecuencias y con media y desviaciones estándar, del volumen plaquetario y las variables intervinientes de los pacientes, quienes serán divididos en dos grupos: A ($HbA1c \leq 7\%$) y B ($HbA1c > 7\%$). El grupo B es el grupo con deterioro de la glucoregulación en la diabetes o control metabólico inadecuado.

Estadística analítica:

Se realizará pruebas comparativas de los grupos de pacientes con o sin control metabólico inadecuado, empleándose la prueba Chi-cuadrado para las variables cualitativas y t de Student para las variables cuantitativas. El valor pronóstico del volumen medio plaquetario (VMP) sobre el control diabético inadecuado será evaluado empleando el análisis de regresión logística binaria, considerando como exposición a 9.55 fL. Las variables intervinientes serán empleadas para ajustar el efecto del VMP, empleando la prueba de Wald. El odds ratio será estimado con el 95% de confianza. La significancia estadística será considerada si $p < 0.05$.

Estadística descriptiva:

Se estimará el odds ratio (OR), y los indicadores de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos negativo y positivo del volumen plaquetario aumentado en el pronóstico de control metabólico adecuado en diabéticos. No será necesario el uso de curvas ROC debido a que el presente estudio se emplea el punto de corte establecido en los antecedentes.

5.6 Aspectos éticos:

El presente proyecto de investigación médica se lleva a cabo para evaluar el manejo de esquemas de tratamientos y además para contribuir al mejoramiento de estrategias diagnósticas. Para el resguardo de los participantes de dicho proyecto de investigación y sacar conclusiones de alta confiabilidad, es de suma importancia que dicho proyecto de investigación se lleve a cabo manteniendo altos estándares éticos y clínicos. Con la intención de mantener un alto nivel de investigación médica, la Asociación Médica Mundial(WMA) desarrolló la Declaración de Helsinki en Finlandia, que es nada menos que el conjunto de principios éticos para la comunidad médica en relación con la investigación en humanos, y es destinado principalmente a la protección de seres humanos. Esto es ampliamente considerado como el documento primordial del ser humano para ética de la investigación; por tal motivo se tomará en consideración la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23)¹⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁰.

6. Presupuesto:

Bienes:

Código	Nombre del recurso	Cantidad	Costo unitario (S/)	Costo total (S/)
2.3.1 5.12	Papel bond	1 paquetes	10.00	10.0
	Cuaderno	1	5.00	5.00
	Lapiceros	10	0.50	5.00
	Folder manila	1 paquete	5.00	5.00
	CDs	10 Unidades	1.00	10.00
SUBTOTAL				50.00

Servicios:

Código	Nombre del recurso	Tiempo de uso	Costo mensual (S/)	Costo total (S/)
2.3.21.21	Transporte	6 meses	30.00	180.00
2.3.15.1	Copias e impresiones	6 meses	10.00	60.00
2.3.22.21	Telefonía móvil	6 meses	20.00	120.00
2.3.22.23	Servicio de internet	6 meses	20.00	120.00
2.3.22.22	Solicitud de permiso.	-	-	100.00
	Revisión de Historias.	-	-	300.00

2.3.27.49 9	Asesoría estadística	1 mes	200.00	200.00
Subtotal				850.00

PRESUPUESTO TOTAL: S/ 900 soles.

Financiamiento: autofinanciado.

7.Cronograma:

N	Actividades	Personas responsables	Tiempo					
			MAY 2020 - OCT 2020					
			1m	2m	3m	4m	5m	6m
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADO R ASESOR	X	X				
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADO R			X			
3	Recolección de Datos	INVESTIGADO R - ASESOR				X		
4	Procesamien to y análisis	INVESTIGADO RESTADÍSTIC O					X	
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADO R						X
DURACIÓN DEL PROYECTO			1	2	3	4	5	6
PERÍODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES								

8. Limitaciones:

Autorización de aplicación.

9. Referencias Bibliográficas:

1.-Roglic G. (2016): WHO Global report on diabetes: a summary. *Int J Noncom-mun Dis* 1:3.3.

2.-Brož J, Ždárská DJ, Urbanová J, Brabec M, Doničová V, Štěpánová R, et al. (2018) : Current level of glycemic control and clinical inertia in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes . Czech Republic and the Slovak Republic: results of a multinational, multicenter, observational survey DIAINFORM.

3.-Alzaheb RA, Altemani AH. (2018): The prevalence and determinants of poor glycemic control among adults with type 2 diabetes mellitus. *Saudi Arabia. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 11:15–21. doi: 10.2147/DMSO.S156214

4.-Ittermann T. Mean. (2019): platelet volume is more important than age for defining reference intervals of platelet counts. *PloS one*; 14(3): 0213658.

5.-Jaman S, Sawgat R. Association of Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width with Hba1c. (2017): *J Endocrinol Diab*; 4(4): 1-6.

6.-Kadić D. Mean (2016): platelet volume predicts the glycemic control deterioration in diabetes mellitus type 2 patients. *Medicinski Glasnik* 13(1).

7.-Saluja M. Simple (2019): hematological parameters before detailed glyemic investigations: An easy approach for pre-assessment of diabetic complications in Indian scenario. *Current Medicine Research and Practice* 9(3): 89-92.

8.-Dhananjayan R, Koundinya KS, Malati T, Kutala VK. (2016): Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *IJCB*.

9.-Gaiz A, Mosawy S, Colson N, Singh I. (2017): Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity. *Biomed Pharmacother.* 94:679–86.

10.-Casanova F, Adingupu DD, Adams F, et al. (2017): The impact of cardiovascular co-morbidities and duration of diabetes on the association between microvascular function and glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol.*16:114.

11.-Chen X, Duong MN, Psaltis PJ, et al. (2017): High-density lipoproteins attenuate high glucose-impaired endothelial cell signaling and functions: potential implications for improved vascular repair in diabetes. *Cardiovasc Diabetol.*;16:121.

12.-Costantino S, Paneni F, Battista R, et al. (2017): Impact of glyemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA1c levels. *Diabetes.*66:2472–82.

13.-Agrawal A, Kumar S, Bhagwati J. (2018): Correlation of platelet indices with clinical profile in elderly patients: A study in rural teaching hospital. *Ann Med Health Sci Res*;8:163–9.

14.-Dindar S, Cinemre H, Sengul E, Annakkaya AN. (2013): Mean platelet volume is associated with glycaemic control and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *West Indian Med J*.;62:519–23.

15.-Walinjkar R. (2019): Platelet indices as a predictor of microvascular complications in type 2 diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 23(2): 206.

16.-Rajagopal, R. (2018): Can mean platelet volume and platelet distribution width be used as predictive markers for impending diabetic vascular complications. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 12(2).

17.-Park J. (2018): Relationship between platelet count and insulin resistance in Korean adolescents: a nationwide population-based study. *Metabolic syndrome and related disorders*; 16(9): 470-476.

18.-García J, Reding A, López J. (2013): Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 217-224.

19.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. (2008): Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra.

20.-Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.

10. Anexos:

ANEXO N° 01

Volumen plaquetario aumentado predictor de control metabólico inadecuado en
pacientes diabéticos del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años

1.3. Sexo: _____

1.4. Procedencia: Si: () No: ()

II: VARIABLE EFECTO:

Valor de volumen plaquetario: _____

Volumen _____ plaquetario

aumentado: _____

III: VARIABLE DESENLACE:

Hemoglobina glucosilada: _____

Control metabólico inadecuado : Si: () No: ()

