

AGE CONNECT
READER **mu**
Know their risk.



Medición de la autofluorescencia de la piel



Método innovador y fácil de usar para la detección precoz del riesgo de diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales y otras afecciones.

Junio de 2020

Contenido

1. Resumen.....	1
2. Antecedentes: ¿Qué son los AGE?.....	1
3. Innovación: Medición de la autofluorescencia de la piel	2
4. Campos de aplicación en la práctica.....	2
5. Procedimiento para determinar el valor AGE	3
6. Consecuencias de concentraciones de AGE demasiado elevadas.....	4
7. Resultados de estudios seleccionados.....	5
8. Validación científica	7
9. Contacto y personas de contacto	8
10. Divulgación	9
11. literatura	9

1. Resumen

La prevalencia de enfermedades relacionadas con la edad y el estilo de vida, como la diabetes o las enfermedades cardiovasculares, va en aumento y los costes de seguimiento para el sistema sanitario son enormes. Los procedimientos anteriores para la detección precoz de riesgos son complejos y a veces caros. La innovadora medición de la autofluorescencia de la piel es un método sencillo, barato y no invasivo que mejora notablemente la detección precoz del riesgo de diabetes y sus consecuencias, enfermedades cardiovasculares y otros cuadros clínicos.

2. Antecedentes: ¿Qué son los AGE?

El principio de la medición de la autofluorescencia de la piel (AFH) se basa en las propiedades autofluorescentes de algunos sustratos biológicos, como los productos finales de glicación avanzada (AGE). Pertenecen a una clase de sustancias heterogéneas y son productos finales de una cadena de reacciones químicas (incluida la reacción de Maillard) entre el azúcar (glucosa) y las proteínas. Este proceso tiene lugar continuamente en el organismo (de forma endógena) y es un proceso natural del envejecimiento. Sin embargo, el azúcar puede afectar a la función normal de la proteína y provocar así disfunciones y daños en los tejidos, por ejemplo, en los vasos sanguíneos. Por ello, los AGE desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades crónicas relacionadas con la edad, como la diabetes (1), la insuficiencia renal (2), las enfermedades cardiovasculares (3), la osteoporosis (4) y la artritis (5). Dado que los AGE tienen una vida media de entre 15 y 20 años (6) y pueden predecir complicaciones microvasculares hasta 10 años después, también se les denomina "memoria a largo plazo" del estrés glucometabólico y oxidativo (7).

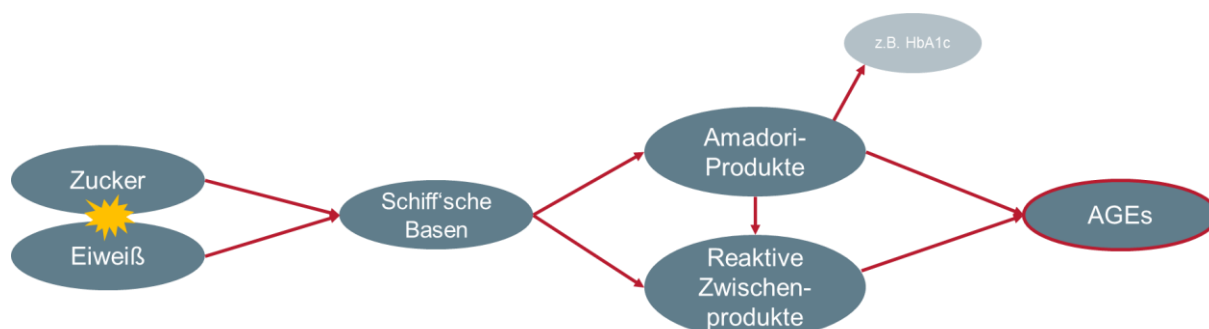


Figura 1: Proceso de formación de los AGE en el organismo

Un producto parcial de este proceso de AGE es la HbA1c, que es el estándar actual en la determinación de los niveles de glucosa en sangre (8). Sin embargo, ésta sólo tiene en cuenta el lado endógeno del metabolismo del azúcar, limitado a la glucosa. Los AGE también registran los productos de glicación absorbidos exógenamente, así como las estructuras modificadas por la fructosa y la galactosa (9).

Los AGE también se producen fuera del organismo (de forma exógena) en determinados alimentos. Su cantidad puede verse multiplicada por la preparación. En particular, asar, asar a la parrilla y freír aumentan drásticamente el valor de AGE de los alimentos (10). Pero las bebidas gaseosas, como los refrescos de cola, también contienen muchos AGE. Aproximadamente entre el 10 y el 30% de los AGE son absorbidos por el organismo a través del consumo de estos alimentos (11).

La rápida acumulación de AGE en los tejidos está provocada, entre otras cosas, por un

aumento del azúcar en sangre, incluso en una fase en la que el nivel de azúcar en sangre aún no es elevado de forma continuada. Además, el estrés oxidativo (12), la ingesta excesiva de alimentos (13), el humo del tabaco (14) y la insuficiencia renal (15) pueden provocar una acumulación inusualmente rápida de AGE. Los alimentos con un contenido muy elevado de AGE favorecen este desarrollo.

3. Innovación: Medición de la autofluorescencia de la piel

Con los métodos de medición anteriores resultaba complicado medir los AGE en los tejidos. Los métodos eran lentos, imprecisos, caros e invasivos. Con la innovadora medición por autofluorescencia de la piel, la medición es ahora posible en cuestión de segundos, de forma fiable, indolora y no invasiva (16). Aquí entra en juego una propiedad característica de algunos AGE (por ejemplo, la pentosidina), pero no de todos (por ejemplo, la carboximetil-lisina): la autofluorescencia.

La piel se ilumina con luz UV, la luz emitida es captada por un espectrómetro y se calcula un valor individual de AGE. Los niveles de AGE en la piel están estrechamente relacionados con los niveles de AGE en otras células del organismo. Si el nivel de AGE en la piel es elevado, también lo es en otros lugares, como la pared de los vasos sanguíneos. Se produce entonces un aumento del riesgo vascular (17).

4. Campos de aplicación en la práctica

Numerosos estudios han demostrado que la medición de la autofluorescencia de la piel puede aportar un valor añadido en los siguientes ámbitos

Como parte de la evaluación general de la salud:

- Detección del riesgo de diabetes autoinmune de tipo 1 (18)
- Detección precoz del riesgo de diabetes de tipo 2 (19) y mejora del valor informativo de FINDRISK (20)
- Detección precoz del riesgo de enfermedades cardiovasculares, como el infarto de miocardio (19) (20) y la mortalidad (19)
- Detección precoz de los componentes del síndrome metabólico, como la hipertensión arterial (21)
- Detección precoz del riesgo de enfermedad renal (15)
- Detección precoz del riesgo de baja densidad ósea (22)
- Evaluación del riesgo en pacientes cuya medicación y antecedentes de FC no están claros (20)

Como parte de la evaluación del riesgo de los pacientes diabéticos:

- Detección precoz del riesgo de enfermedades secundarias relacionadas con la diabetes, como el ictus (23) (24), neuropatía diabética (25) o retinopatía diabética (26)
- Cálculo del riesgo del paciente de desarrollar complicaciones diabéticas (27) (28)
- Cálculo más preciso del riesgo cardiovascular junto con la puntuación de riesgo UKPDS (28)
- Ampliación del significado temporal del valor de HbA1c (29)
- Predictor de mortalidad en pacientes de alto riesgo (28)

Como parte de la evaluación del riesgo de los pacientes con enfermedad renal crónica

- Detección precoz del riesgo de complicaciones cardiovasculares (2)
- Evaluación del estadio de la enfermedad renal (2)
- Evaluación del riesgo de rechazo del injerto tras el trasplante renal (30)

Debido a su independencia de la hora del día y del estado de ayuno del paciente, la medición de la autofluorescencia es flexible y de aplicación espontánea. Sólo cabe mencionar aquí el valor añadido en la detección precoz del riesgo de otras enfermedades, como las pulmonares, la artritis, la cirrosis o las enfermedades oculares.

5. Procedimiento para determinar el valor AGE



El lector AGE (Diagnoptics, Groningen, NL) utiliza una de las técnicas de medición no invasivas de la autofluorescencia cutánea. El antebrazo del brazo dominante del paciente se coloca en el dispositivo durante unos 15 segundos y, a continuación, tras introducir la edad del paciente, se muestra directamente el resultado.

Figura 2: Lector AGE

El resultado de la medición se compara con los valores de referencia de voluntarios sanos y se muestra en un diagrama codificado por colores (los colores corresponden a los grupos de riesgo). Las zonas verdes y amarillas indican que no hay un aumento del riesgo. Un resultado en las zonas naranja o roja indica un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes u otra morbilidad.

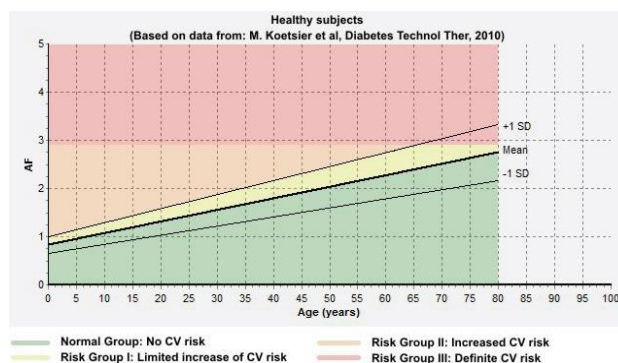


Figura 3: Diagrama de resultados

Como preparación para la medición, es importante que la piel de la zona de medición esté sana, uniforme y libre de tatuajes, pigmentación intensa, como lunares y pecas, o crecimiento excesivo de vello. Además, no deben haberse aplicado poco antes cremas para la piel ni sustancias con propiedades fluorescentes (como protectores solares). A corto plazo, factores como las comidas o las actividades deportivas no influyen en el valor de AGE. Esto permite realizar mediciones válidas durante todo el día, sin tener en cuenta la rutina diaria ni la sobriedad de la persona medida.

6. Consecuencias de concentraciones de AGE demasiado elevadas

Aunque los AGE se acumulan de forma natural en los tejidos a lo largo de la vida, este proceso se acelera en las personas de riesgo y en los pacientes diabéticos. La acumulación excesiva de AGE indica un mayor riesgo de diabetes (1), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (30) y otras enfermedades crónicas relacionadas con la edad. Incluso en el caso de enfermedades ya existentes, el valor de AGE proporciona indicaciones fiables del riesgo de desarrollar enfermedades secundarias (27). Las consecuencias negativas pueden reducirse o evitarse mediante la detección y el tratamiento precoces.

Los AGE pueden reducirse utilizando o ajustando la medicación y adoptando un estilo de vida más saludable (dieta más sana, evitar alimentos ricos en AGE, más ejercicio, dejar de fumar). Se recomienda medirlos cada 12 o 18 meses para detectar cambios de forma precoz.

Los AGE afectan prácticamente a todo el organismo y los estudios han demostrado que unos niveles elevados de AGE están asociados a diversas enfermedades. A continuación se muestra el efecto de los AGE en diferentes sistemas orgánicos:

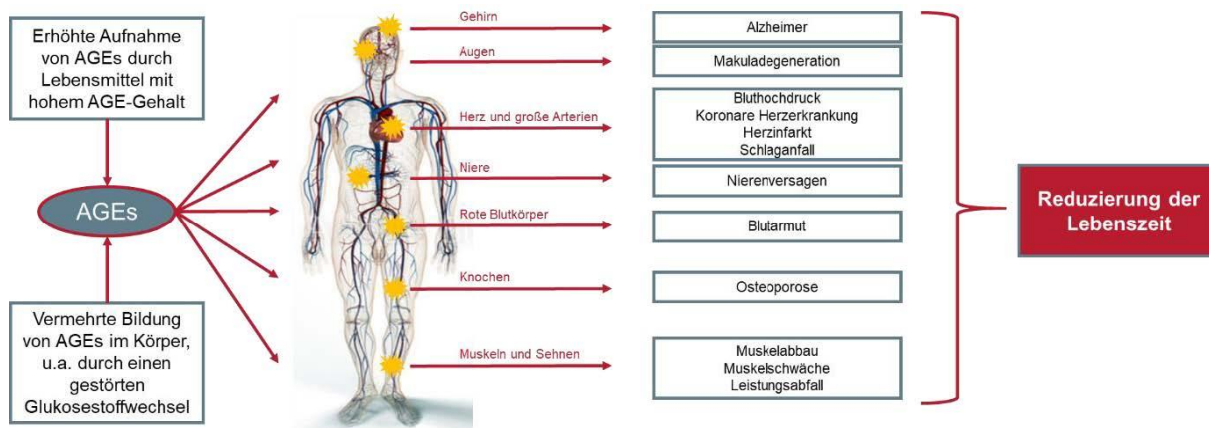
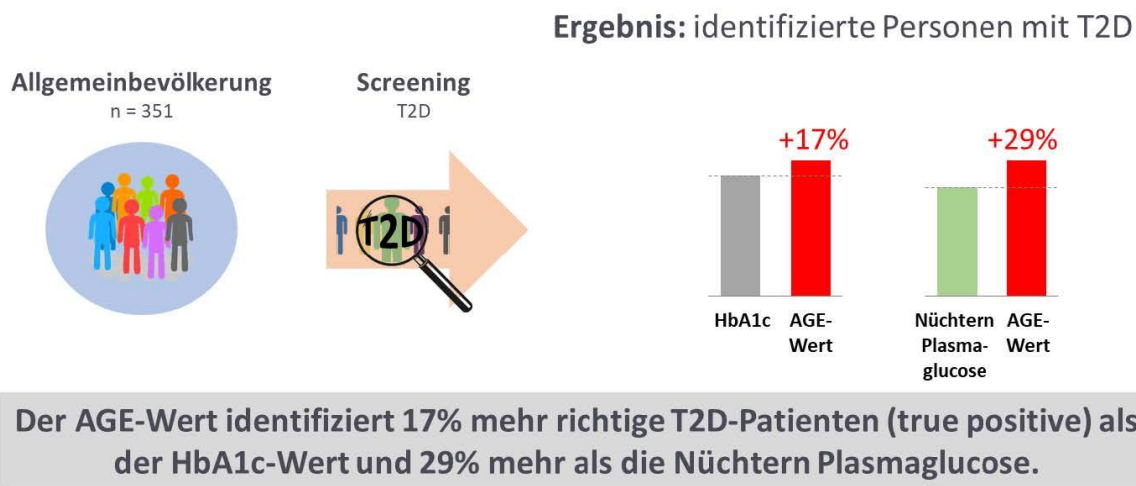


Figura 4: Efecto de los AGE en el sistema orgánico humano (31)

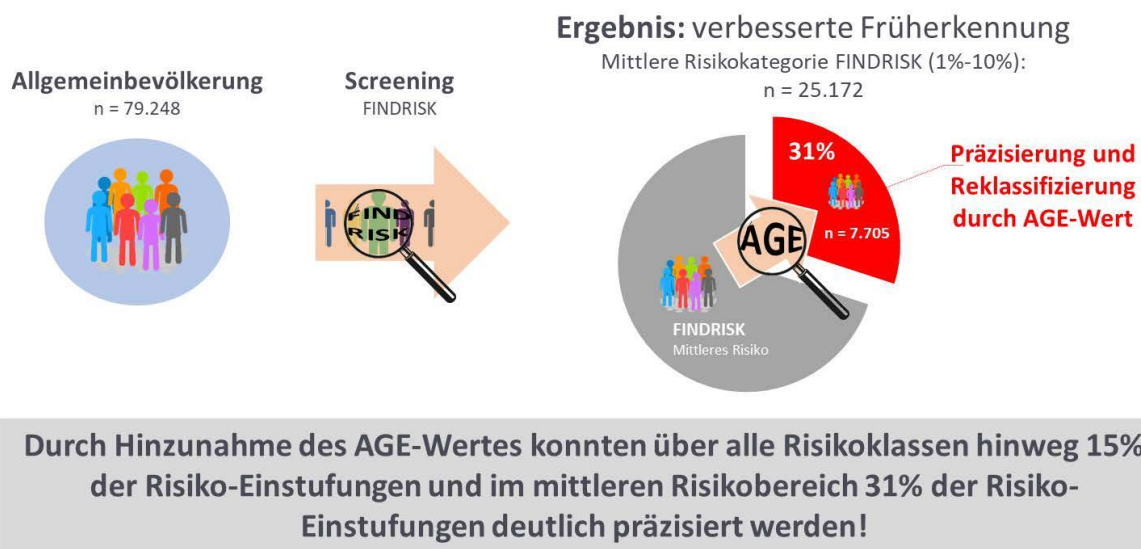
7. Resultados de estudios seleccionados

A continuación, cinco resultados de estudios seleccionados ilustrarán las ventajas prácticas de la medición de la autofluorescencia:

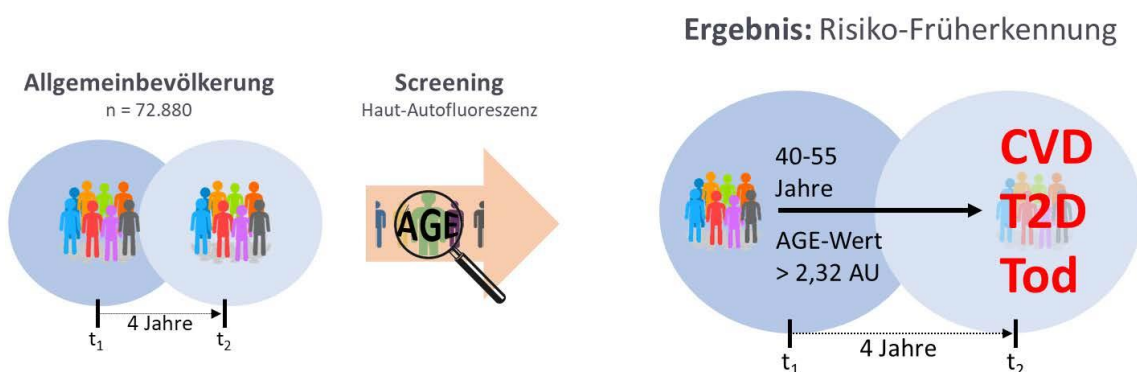
Mejorar la detección precoz de la diabetes (33)



Mejorar la detección precoz de la diabetes (20)

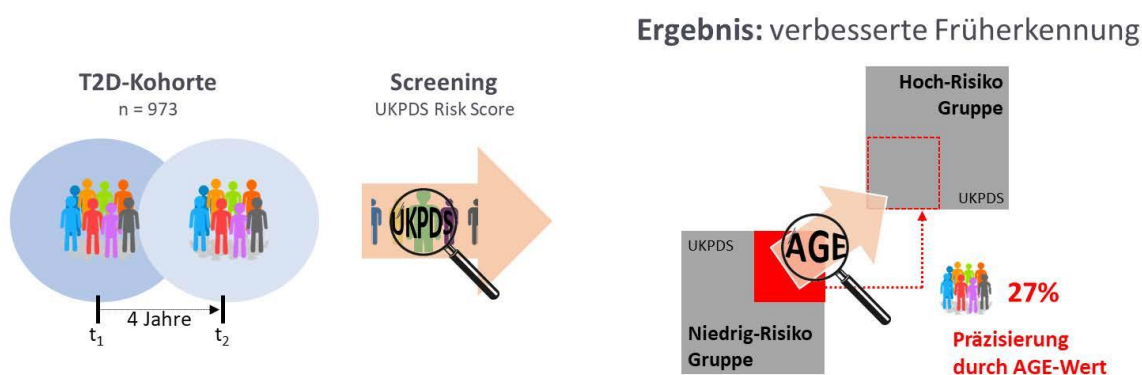


Detección precoz de ECV, T2 y mortalidad (19)



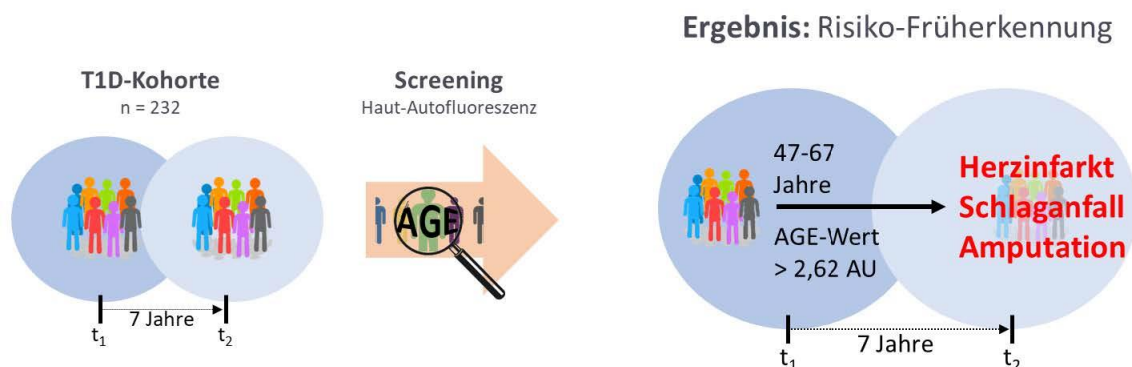
Jede/r Proband/in, die/der zu Beginn zwischen 40 und 55 Jahre alt war und einen AGE-Wert größer 2,32 AU aufwies, hatte innerhalb von 4 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis oder einen Typ-2-Diabetes ausgeprägt oder ist verstorben!

Mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular en la T2D (28)



Durch Hinzunahme des AGE-Werts konnten 27% der Patienten mit geringem Risiko gemäß UKPDS Risk Score präzisiert und einer Hoch-Risiko-Gruppe zugeordnet werden.

Mejorar la detección precoz de eventos cardiovasculares en la T1D (34)



Jede/r Proband/in, die/der zu Beginn zwischen 47 und 67 Jahre alt war und einen AGE-Wert größer 2,62 AU aufwies, hatte innerhalb von 7 Jahren einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten oder musste sich einer Amputation unterziehen.

8. Validación científica

Desde su introducción, el lector AGE ha sido validado en más de 170 publicaciones revisadas por pares y se ha utilizado en la práctica clínica y la investigación durante muchos años en más de 350 hospitales de todo el mundo. A continuación encontrará una selección de publicaciones importantes en diversos campos.

Población general:

[La autofluorescencia de la piel predice la diabetes tipo 2 incidente, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad en la población general.](#) Van Waateringe et al. Diabetologia 2018, 62(2): 269-280.

[Estilo de vida y determinantes clínicos de la autofluorescencia cutánea en un estudio de cohortes basado en la población.](#) Van Waateringe R. et al. Eur J Clin Invest. 2016 Mar 22. Epub.

diabetes:

[La autofluorescencia cutánea aporta información adicional a la puntuación de riesgo del UK Prospective Diabetes Study \(UKPDS\) para la estimación del pronóstico cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2.](#) Lutgers H. et al., Diabetologia, 2009; 52(5): 789-797.

[Autofluorescencia cutánea y riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2: un estudio multicéntrico.](#) Noordzij M.J. et al., Diabet Med. 2012 Dic; 29(12):1556-61.

[Autofluorescencia cutánea: Una herramienta para identificar a los pacientes diabéticos de tipo 2 con riesgo de desarrollar enfermedad microvascular.](#) Gerrits E. et al., Diabetes Care. 2008; 31: 517-521.

[Autofluorescencia cutánea: una medida no invasiva para evaluar el riesgo cardiovascular y el riesgo de diabetes.](#) A. Stirban & L. Heinemann, European Endocrinology, 2014; 10(2):106-10. Texto completo disponible.

aterosclerosis:

[Skin Autofluorescence Is Associated With 5-Year Mortality and Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease.](#) De Vos LC. et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Feb 13. Texto completo disponible.

enfermedad renal:

[Skin Autofluorescence and the Association with Renal and Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease Stage 3 \(Autofluorescencia cutánea y asociación con factores de riesgo renal y cardiovascular en el estadio 3 de la enfermedad renal crónica\).](#) McIntyre N. et al., Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Sep 1. Epub. Texto completo disponible.

[La autofluorescencia cutánea es un predictor independiente de la pérdida del injerto en receptores de trasplante renal.](#) Hartog J. et al., Transplantation, volumen 87, número 7, 15 de abril de 2009.

Validación técnica:

[Evaluación sencilla y no invasiva de la acumulación de productos finales de glicación avanzada.](#) Meerwaldt R et al., Diabetologia, 2004; 47:1324-1330.

9. Contacto y personas de contacto

Esperamos seguir en contacto y estaremos encantados de responder a cualquier pregunta o concertar una cita personal.

Gerd Herrmann

Director General de VitaCellMedical GmbH

Móvil +49 1523 1739635
teléfono +49 6333 9909030
Correo electrónico:
gh@vitacellmedical.com

VitaCellMedical GmbH
Am Sonnenhang 44
D-67714 Waldfischbach-Burgalben
www.vitacellmedical.com

Director General: Gerd Herrmann
Juzgado municipal de Zweibrücken, HRB 31974; CIF: DE320753963

10. Divulgación

VitaCellMedical GmbH es socio de ventas de MSP bodmann GmbH para el AGE Reader mu (connect) en Alemania desde 2020.

11. literatura

1. **Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., & Grune, T.** Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*. 2015, Bd. 5, 1, S. 194-222.
2. **McIntyre, N. J., Fluck, R. J., McIntyre, C. W., & Taal, M. W.** Autofluorescencia cutánea y asociación con factores de riesgo renal y cardiovascular en el estadio 3 de la enfermedad renal crónica. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011, Bd. 6, 10, S. 2356-2363.
3. **Stirban, A., Gawlowski, T., & Roden, M.** Efectos vasculares de los productos finales de glicación avanzada: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular Metabolism*. 2014, Bd. 3, 2, S. 94-108.
4. **Sanguineti, R., Puddu, A., Mach, F., Montecucco, F., & Viviani, G. L.** Advanced Glycation End Products Play Adverse Proinflammatory Activities in Osteoporosis. *Mediadores de la inflamación*. Artículo ID 975872, 2014, S. 9.
5. **Vlassara, H., Bucala, R.** Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: role of advanced glycation end product receptors. *Diabetes*. 1996, Bd. 45, 3, S. 65-66.
6. **Gerrits, E. G., Lutgers, H. L., Kleefstra, N., Groenier, K. H., Smit, A. J., Gans, R. O. B. et al.** Skin Advanced Glycation End Product Accumulation Is Poorly Reflected by Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients (ZODIAC-9). *J Diabetes Sci Technol*. 2008, Bd. 2, 4, S. 572-577.
7. **Genuth, S., Sun, W., Cleary, P., Sell, D. R., Dahms, W., Malone, J. et al.** Glycation and Carboxymethyllysine Levels in Skin Collagen Predict the Risk of Future 10-Year Progression of Diabetic Retinopathy and Nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications P. *Diabetes*. 2005, Bd. 54, 11, S. 3103-3111.
8. **Organización Mundial de la Salud.** *Uso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en el diagnóstico de la diabetes mellitus - Informe abreviado de una consulta de la OMS*. Ginebra, Suiza : s.n., 2011. S. 1-25.
9. **Gugliucci, A.** Formation of Fructose-Mediated Advanced Glycation End Products and Their Roles in Metabolic and Inflammatory Diseases. *Avances en Nutrición*. 2017, Bd. 8, 1, S. 54-62.
10. **Goldberg, T., Cai, W., Peppia, M., Dardaine, V., Baliga, B. S., Uribarri, J., et al.** Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*. 2004, Bd. 104, 8, S. 1287-1291.
11. **Uribarri, J., Cai, W., Peppia, M., Goodman, S., Ferrucci, L., Striker, G. et al.** Circulating Glycotoxins and Dietary Advanced Glycation Endproducts: Two Links to Inflammatory Response, Oxidative Stress, and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007, Bd. 62, 4, S. 427-433.

12. **Baynes, J. W. & Thorpe, S. R. Papel del estrés oxidativo en las complicaciones diabéticas: una nueva perspectiva sobre un viejo paradigma.** *Diabetes*. 1999, Bd. 48, 1, S. 1-9.
13. **Koschinsky, T., He, C.-J., Mitsuhashi, T., Bucala, R., Liu, C., Buenting, C.** Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997, Bd. 94, 12, S. 6474-6479.
14. **Cerami, C., Founds, H., Nicholl, I., Mitsuhashi, T., Giordano, D., Vanpatten, S. et al.** Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997, Bd. 94, 25, S. 13915-13920.
15. **Arsov, S., Graaff, R., Oeveren, W. v., Stegmayr, B., Sikole, A., Rakhorst, G. et al.** Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Química clínica y medicina de laboratorio*. 2013, Bd. 52, 1, S. 11-20.
16. **Meerwaldt, R., Graaff, R., Oomen, P. H. N., Links, T. P., Jager, J. J., Alderson, N. L. e al.** Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*. 2004, Bd. 47, 7, S. 1324-1330.
17. **Stirban, A., & Heinemann, L.** Medición de la autofluorescencia de la piel. *Diabetes Stoffw. heart*. 2013, Volumen 22.
18. **Beyan, H., Riese, H., Hawa, M. I., Beretta, G., Davidson, H. W., Hutton, J. C. et al.** Glycotxin and Autoantibodies Are Additive Environmentally Determined Predictors of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2012, Bd. 61, 5, S. 1192-1198.
19. **Van Waateringe, RP, Fokkens, BT, Slagter SN et al.** Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population. *Diabetologia*. 2018, Bd. 62, 2, S. 269-280.
20. **Fokkens, B.T., Waateringe, R. P. v., Mulder, D. J., Wolffenbuttel, B. H. R., & Smit, A. J.** Skin autofluorescence improves the Finnish Diabetes Risk Score in the detection of diabetes in a large population-based cohort: The LifeLines Cohort Study. *Diabetes Metab*. 2017, Bd. pii, S. 1262-3636.
21. **Van Waateringe, R. P., Slagter, S. N., van Beek, A. P., van der Klauw, M. M., van Vliet-Ostaptchouk, J. V., Graaff, R. et al.** Skin autofluorescence, a non-invasive biomarker for advanced glycation end products, is associated with the metabolic syndrome and its individual components. *Diabetol Metab Syndr*. 2017, Bd. 9, 42.
22. **Momma, H., Niu, K., Kobayashi, Y., Guan, L., Sato, M., Guo, H., et al.** Skin advanced glycation end-product accumulation is negatively associated with calcaneal osteo-sono assessment index among non-diabetic adult Japanese men. *Osteoporosis International*. 2012, Bd. 23, 6, S. 1673-1681.
23. **Lutgers, H. L., Graaff, R., Links, T. P., Ubink-Veltmaat, L. J., Bilo, H. J., Gans, R. O. et al.** Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006, Bd. 29, 12, S. 2654-2659.
24. **Noordzij, M. J., Mulder, D. J., Oomen, P. H., Brouwer, T., Jager, J., Castro Cabezas, M. et al.** Skin autofluorescence and risk of micro- and macrovascular complications in patients with Type 2 diabetes mellitus-a multi-centre study. *Diabet Med*. 2012, Bd. 29, 12, S. 1556-1561.

25. **Araszkiwicz, A., Gandecka, A., Nowicki, M., Uruska, A., Malińska, A., Kowalska, K. et al.** Association between small fiber neuropathy and higher skin accumulation of advanced glycation end products in patients with type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewn.* 2016, Bd. 126, 11, S. 847-853.
26. **Bentata, R., Cougnard-Grégoire, A., Delyfer, M.N., Delcourt, C., Blanco, L., Pupier, E. et al.** Skin autofluorescence, renal insufficiency and retinopathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017, Bd. 31, 3, S. 619-623.
27. **Gerrits, E. G., Lutgers, H. L., Kleefstra, N., Graaff, R., Groenier, K. H., Smit, A. J. et al.** Skin Autofluorescence - A tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes Care.* 2008, Bd. 31, 3, S. 517-521.
28. **Lutgers, H. L., Gerrits, E. G., Graaff, R., Links, T. P., Sluiter, W. J., Gans, R. O. et al.** Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2009, Bd. 52, 5, S. 789-797.
29. **Sugisawa, E., Miura, J., Iwamoto, Y., & Uchigata, Y.** Skin Autofluorescence Reflects Integration of Past Long-Term Glycemic Control in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013, Bd. 36, 8, S. 2339-2345.
30. **Hartog, J. W., Gross, S., Oterdoom, L. H., Ree, R. M. v., Vries, A. P. d., Smit, A. J. et al.** Skin-autofluorescence is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009, Bd. 87, 7, S. 1069-1077.
31. **Noordzij, M. J., Lefrandt, J. D., Loeffen, E. A. H., Saleem, B. R., Meerwaldt, R., Lutgers, H. L. et al.** La autofluorescencia cutánea aumenta en pacientes con estenosis de la arteria carótida y arteriopatía periférica. *Revista Internacional de Imagen Cardiovascular.* 2012, Bd. 28, 2, S. 431-438.
32. **Semba, R. D., Nicklett, E. J., & Ferrucci, L.** ¿Contribuye la acumulación de productos finales de glicación avanzada al fenotipo de envejecimiento? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010, Bd. 65A, 9, S. 963- 975.
33. **Maynard, J. D. et al.** Noninvasive Type 2 Diabetes Screening - Superior sensitivity to fasting plasma glucose and A1C. *Diabetes Care.* 2007, Bd. 30, 5, S. 1120-4.
34. **Blanc-Bisson, C. et al.** Skin autofluorescence predicts major adverse cardiovascular events in patients with type 1 diabetes: a 7-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018, Bd. 17, 82.
35. **Oelze, M., Kröller-Schön, S., Welschhof, P., Jansen, T., Hausding, M., Mikhed, Y. et al.** The Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Empagliflozin Improves Diabetes-Induced Vascular Dysfunction in the Streptozotocin Diabetes Rat Model by Interfering with Oxidative Stress and Glucotoxicity. *PLoS ONE.* 2014, Bd. 9, 11, S. e112394.
36. **Smit, A. J., Smit, J. M., Botterblom, G. J., & Mulder, D. J.** Árbol de decisión basado en la autofluorescencia cutánea para la detección de la intolerancia a la glucosa y la diabetes. *PLoS ONE.* 2013, Bd. 8, 6, S. e65592.
37. **DiabetesDE, Ayuda Alemana a la Diabetes.** La diabetes en cifras. En línea [Citado el: 29. 10. 2018.]
[https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/was_ist_diabetes_/diabetes_in_zahlen.](https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/was_ist_diabetes_/diabetes_in_zahlen)
38. **Jacobs, E., Hoyer, A., Brinks, R., Icks, A., Kuß, O., & Rathmann, W.** Costes sanitarios de la diabetes tipo 2 en Alemania. 2017, 34, S. 855-861.