

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie **Diabetes**

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## Volumen 5, Número 1, marzo 2011

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....3

### Artículos distinguidos

- A - La Asociación del Calcio Sérico con la Resistencia a la Insulina y la Función de las Células Beta es Dependiente del Nivel de Glucemia  
*Guang Sun, SIIC*.....4

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

- 1 - Marcadores de Inflamación y Disfunción Endotelial y la Proteinuria en Personas con Diabetes Mellitus Tipo 1  
*Sahakyan K, Klein B, Klein R y col.*  
*European Journal of Endocrinology* 162(6):1101-1105, Jun 2010.....10
- 2 - La Evaluación Clínica de los Pacientes con Diabetes y Requerimientos muy Elevados de Insulina  
*Ovalle F*  
*Diabetes Research and Clinical Practice* 90(3):231-242, Dic 2010.....11
- 3 - Elevado Índice de Regresión de la Microalbuminuria a Normoalbuminuria en los Niños y Adolescentes con Diabetes Tipo 1 Tratados con Enalapril o no Tratados: La Influencia del Colesterol HDL  
*Salardi S, Balsamo C, Cicognani A y col.*  
*Diabetes Care* 34(2):424-429, Feb 2011.....14
- 4 - Adiposidad Regional y Riesgo de Enfermedad Coronaria en la Diabetes Tipo 1: ¿El Tener una Mayor Cantidad de Adiposidad Glútea y Femoral Reduce el Riesgo?  
*Shay C, Secres A, Orchard T y col.*  
*Diabetes Research and Clinical Practice* 89(3):288-295, Sep 2010.....16
- 5 - Relación entre el Diámetro de los Vasos de la Retina y los Cambios en las Variables Estructurales de la Nefropatía Diabética en Pacientes con Diabetes Tipo 1  
*Klein R, Knudtson MD, Mauer M y col.*  
*Diabetologia* 53(8):1638-1646, Ago 2010.....17
- 6 - Efecto de la Hiperglucemia Aguda, el Control de la Glucemia a Largo Plazo y la Insulina sobre la Disfunción Endotelial y la Inflamación en Pacientes con Diabetes Tipo 1 con Diferentes Características  
*Ceriello A, Esposito K, Giugliano D y col.*  
*Diabetic Medicine* 27(8):911-917, Ago 2010.....20

- 7 - Progresión del Espesor de la Intima y Media en Carótida Durante 12 Años en el Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC)  
*Polak JF, Backlund JY, Nathan DM y col.*  
*Diabetes* 60(2):607-613, Feb 2011.....22

### Novedades seleccionadas

- 8 - Identifican Potenciales Biomarcadores para Estimar la Masa de Células Beta  
*Hutton J, Davidson H*  
*Diabetologia* 53(7):1254-1257, Jul 2010.....24
- 9 - Efectos de los Episodios de Hipoglucemia Grave en la Infancia sobre la Función Cognitiva en la Edad Adulta  
*Ásvold BO, Sand T, Hestad K y Bjørgaas MR*  
*Diabetes Care* 33(9):1945-1947, Sep 2010.....24

Más novedades..... 25-27  
Contacto Directo..... 29  
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas..... 30

### Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Diabetes, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica .....	5, 8
Atención Primaria .....	3-7, 9, 11
Bioquímica .....	3-8, 10, 11
Cardiología .....	1, 4-7, 11
Diagnóstico por Imágenes .....	6, 8, 11
Diagnóstico por Laboratorio .....	A, 3, 4, 6-8, 10
Educación Médica .....	2
Endocrinología y Metabolismo .....	A, 1-4, 6, 8-11
Enfermería .....	10
Epidemiología .....	2-4, 6
Farmacología .....	3, 7, 10
Genética Humana .....	2
Geriatría .....	4, 6
Infectología .....	2
Medicina Familiar .....	1, 2, 6, 9, 11
Medicina Interna .....	A, 1-4, 6, 9, 11
Nefrología y Medio Interno .....	1, 3-5
Neurología .....	9
Nutrición .....	2, 6, 11
Pediatría .....	A, 3
Salud Pública .....	4, 11





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC)  
Eliás N. Abdala, Miguel Aievato,  
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,  
Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †,  
Alfredo Buzzi, Rafael Castro del  
Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo,  
Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques,  
Blanca Diez, Bernardo Dosoretz,  
Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart,  
Miguel Falasco, Germán Falke,  
Pedro Figueroa Casas †, Juan  
Gagliardi, Jorge García Badaracco †,  
J.G. de la Garza, Estela Giménez,  
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo  
Hirshon Prado, Rafael Hurtado,  
León Jaimovich, Silvia Jovtis †,  
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,  
Olindo Martino, Carlos Mautalén,  
Pablo Mazure, José María Méndez  
Ribas, Alberto Monchablón Espinoza,  
Oscar Morelli, Amelia Musacchio de  
Zan, Roberto Nicholson,  
Domingo Palmero, Omar J. Palmieri,  
Rodolfo Sergio Pasqualini,  
Santiago Pavlovsky †, Jorge A. Pilheu  
†, Eduardo Pro, María Esther Río de  
Gómez del Río, Gonzalo Rubio,  
Ariel Sánchez, Amado Saúl,  
Elsa Segura, Fernando Silberman,  
Artun Tchoulajman, Norberto  
Terragno, Roberto Tozzini,  
Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi,  
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,  
Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

**SIIC**, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad  
Intelectual en trámite. Hecho el  
depósito que establece la ley  
Nº 11.723. Los textos que en esta  
publicación se editan expresan la  
opinión de sus firmantes o de los  
autores que han redactado los  
artículos originales. Trabajos  
Distinguidos/Trabalhos  
Destacados y Temas Maestros son  
marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por  
la Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica. Prohibida la  
reproducción total o parcial por  
cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la  
Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie

# Diabetes

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

### Comité de Expertos

(en actualización)

Carlos Allami,  
Marta Barontini,  
Oscar Bruno,  
Enzo Eugenio Devoto  
Conessa,  
Mirtha Guitelman,  
Mauricio Jadzinsky †,  
Oscar Levalle,

Mirta Beatriz Miras,  
Hugo Niepomnische,  
Oswaldo Obregon Abenante,  
Patricia Otero,  
Eduardo Pusiol,  
Maximino Ruiz,  
Ariel Sánchez,  
Isaac Sinay.

### Fuentes Científicas

Acta Obstetricia et Gynecologica  
Scandinavica  
Agencia Sistema de Noticias Científicas  
(aSNC-SIIC)  
American Journal of Clinical Nutrition  
American Journal of Medicine  
Annales d'Endocrinology  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Atherosclerosis  
BMC Endocrine Disorders  
Boletín Médico del Hospital Infantil de  
México  
British Journal of Nutrition  
British Journal of Obstetrics and  
Gynaecology (BJOG)  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Medical Association Journal  
(CMAJ)  
Ceylon Medical Journal  
Chinese Medical Journal (CMJ)  
Clinical Diabetes  
Clinical Endocrinology  
Clinical Geriatrics  
Clinical Nutrition  
Clinical Therapeutics  
Diabetes  
Diabetes Care  
Diabetes Educator  
Diabetes Reviews  
Diabetes, Nutrition & Metabolism  
Diabetes, Obesity and Metabolism  
Diabetic Medicine  
Diabetologia  
Digestive and Liver Disease  
Drugs  
Drugs & Aging  
Eating and Weight Disorders  
Ecology of Food and Nutrition  
Endocrine Reviews  
Endocrinology  
European Journal of Clinical Nutrition  
European Journal of Endocrinology  
European Journal of Obstetrics &  
Gynecology and Reproductive Biology  
Fertility and Sterility

Gynecological Endocrinology  
Hypertension  
International Journal of Fertility  
International Journal of Obesity  
Journal of Applied Physiology  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Endocrinological Investigation  
Journal of Endocrinology and Metabolism  
Journal of Internal Medicine  
Journal of International Medical Research  
Journal of Nutrition  
Journal of Nutrition, Health and Aging  
Journal of Perinatal Medicine  
Journal of Postgraduate Medicine  
Journal of the American College of Nutrition  
Journal of the American Dietetic Association  
Journal of the American Medical Association  
(JAMA)  
Journal of the American Society of Nephrology  
(JASN)  
Journal of the Formosan Medical Association  
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)  
Lancet  
Mayo Clinical Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Medicina Clínica  
Metabolism  
Molecular Endocrinology  
Nephron  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Nutrition  
Nutrition Clinique et Métabolisme  
Obstetrics & Gynecology  
Postgraduate Medical Journal  
Proceedings of the Nutrition Society  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Iberoamericana de Fertilidad  
Revista Panamericana de Salud Pública  
Salud(i)Ciencia - SIIC  
São Paulo Medical Journal  
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory  
Investigation  
Science & Medicine  
Southern Medical Journal  
Thrombosis and Haemostasis  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Treatment Issues  
Treatments in Endocrinology

## Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.


# A - La Asociación del Calcio Sérico con la Resistencia a la Insulina y la Función de las Células Beta es Dependiente del Nivel de Glucemia

Guang Sun, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Associate Professor. Memorial University of Newfoundland, St. John's, Canadá

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/autor.php/90554](http://www.siicsalud.com/dato/autor.php/90554)

 Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

Serum calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) concentration has been associated with the variation of insulin resistance and  $\beta$ -cell function in both the general population and diabetic patients. However, it is not clear if this effect differs in people with different fasting glucose status since high glucose can modify insulin secretion and insulin resistance. The present study was designed to investigate the correlation between serum total  $\text{Ca}^{++}$  concentration and phenotypes of glucose metabolism according to fasting glucose levels in control of confounding factors in an adult population. A total of 1 525 subjects from the province of Newfoundland and Labrador, Canada participated in the study. The correlations between serum total  $\text{Ca}^{++}$  and 1) fasting serum glucose, 2) fasting serum insulin, 3) insulin resistance, and 4)  $\beta$ -cell function were analyzed according to fasting glucose concentration: a group with normal fasting glucose (NFG < 5.6 mmol/l) and a group with impaired fasting glucose plus diabetes (IFG/D = 5.6 mmol/l). Subjects with thyroid disorders were excluded from both groups. Our data showed glucose level-dependent associations. In NFG subjects, serum  $\text{Ca}^{++}$  was positively correlated with glucose ( $r = 0.23$ ,  $p < 0.0001$ ), and negatively with  $\beta$ -cell function ( $r = -0.16$ ,  $p < 0.0001$ ). While in IFG/D subjects, serum  $\text{Ca}^{++}$  was positively correlated with insulin and insulin resistance ( $r = 0.22$  and  $0.23$ , and  $p < 0.004$  and  $< 0.002$  respectively). Subjects with low calcium levels had the lowest concentration of glucose and the highest  $\beta$ -cell function, whereas subjects with high calcium levels had the highest concentration of glucose and the lowest  $\beta$ -cell function in NFG subjects. This relationship remained true after calcium was adjusted for 25-OH vitamin D and parathyroid hormone in a subgroup of women ( $\text{Ca}^{++}$  vs. glucose:  $r = 0.37$  and  $p = 0.001$ ;  $\text{Ca}^{++}$  vs.  $\beta$ -cell function:  $r = -0.21$  and  $p < 0.05$ ). In summary, the association between serum total  $\text{Ca}^{++}$ , insulin resistance and  $\beta$ -cell function is glucose level-dependent. In NFG subjects,  $\text{Ca}^{++}$  is related to lower  $\beta$ -cell function and high glucose concentration, while in IFG/D subjects, it is related to high insulin resistance.

### Resumen

La concentración del calcio sérico ( $\text{Ca}^{++}$ ) se asocia con la variación de la resistencia a la insulina y la función de las células beta, tanto en la población general como en los pacientes diabéticos. No obstante, no es claro si este efecto difiere en los sujetos con distintos niveles de glucemia en ayunas, ya que la hiperglucemia puede modificar la secreción de insulina, así como la resistencia a la insulina. Este estudio se diseñó para investigar la correlación entre la concentración del  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y los fenotipos del metabolismo de la glucosa, determinados por los niveles de la glucemia en ayunas, en una población de adultos. Los factores de confusión se mantuvieron controlados. En esta investigación participaron 1 525 personas oriundas de la provincia de Terranova y Labrador, de Canadá. Las correlaciones entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y 1) la glucemia en ayunas, 2) la insulinemia en ayunas, 3) la resistencia a la insulina y 4) la función de las células beta fueron analizadas de acuerdo con la concentración de la glucemia en ayunas: un grupo con glucemia en ayunas normal (GN < 5.6 mmol/l) y un grupo con hiperglucemia en ayunas y diabetes (HG/D = 5.6 mmol/l). Los individuos con trastornos tiroideos fueron excluidos de ambos grupos. Nuestros datos mostraron asociaciones dependientes del nivel de la glucemia. En los sujetos con la glucemia en ayunas normal, la concentración del  $\text{Ca}^{++}$  sérico mostró una correlación positiva con la glucemia ( $r = 0.23$ ;  $p < 0.0001$ ), y negativa con la función de las células beta ( $r = -0.16$ ;  $p < 0.0001$ ). Mientras que en los individuos con hiperglucemia en ayunas y diabetes, el  $\text{Ca}^{++}$  sérico mostró una correlación positiva con la insulinemia y con la resistencia a la insulina ( $r = 0.22$  y  $0.23$ ;  $p < 0.004$  y  $p < 0.002$ , respectivamente). Los participantes con niveles de calcio bajo tuvieron las menores concentraciones de glucemia y una mejor función de las células beta, mientras que los sujetos con niveles de calcio incrementados tuvieron concentraciones de glucemia más elevadas y una menor función de las células beta, en el grupo de individuos normoglucémicos. Esta relación se mantuvo sin modificaciones luego de corregir la concentración del calcio con los niveles de 25-OH vitamina D y de parathormona en el subgrupo de sexo femenino ( $\text{Ca}^{++}$  vs. glucosa:  $r = 0.37$  y  $p = 0.001$ ;  $\text{Ca}^{++}$  vs. función de la célula beta:  $r = -0.21$  y  $p < 0.05$ ). En síntesis, la asociación entre los niveles de  $\text{Ca}^{++}$  sérico total, la resistencia a la insulina y la función de las células beta es dependiente del nivel de glucemia. En individuos normoglucémicos, el  $\text{Ca}^{++}$  se relaciona con una menor función de las células beta y una mayor concentración de glucemia, mientras que en sujetos con hiperglucemia en ayunas y diabetes, se relaciona con la resistencia a la insulina.

**Patrocinio:** Este estudio fue patrocinado en parte por Canadian Foundation for Innovation (CFI), y por Canadian Institute for Health Research (CIHR) (MMA-66934), beca del Dr. Guang Sun.

**Agradecimiento:** El autor agradece el respaldo de las personas que participaron en este estudio, así como a los miembros del laboratorio del Health Sciences Centre.

### Introducción

La diabetes mellitus (DBT) es un trastorno metabólico caracterizado por la presencia de hiperglucemia. La DBT tipo 2 (DBT2) –antiguamente denominada diabetes mellitus no

**Tabla 1.** Características físicas y mediciones bioquímicas de los sujetos sin enfermedades tiroideas.

	Todos los individuos (n = 1 525)	GN (n = 860-1 177)	HG/D (n = 860-1 177)
Edad (años)	42.6 ± 11.4 (19-76)	41.1 ± 11.4 (19-71)* <sup>1</sup>	48.2 ± 9.8 (19-76)
Peso (kg)	73.1 ± 15.8 (42.9-156.8)	71.0 ± 14.2 (42.9-88.8)* <sup>1</sup>	83.0 ± 18.0 (45.4-149.4)
Talla (cm)	165.2 ± 8.3 (135-198)	165.2 ± 8.4 (135.0-198.0)	165.5 ± 8.5 (144-188.4)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 ± 5.1 (16.8-54.3)	26.0 ± 4.5 (16.8-51.0)* <sup>1</sup>	30.2 ± 5.9 (17.0-50.4)
Relación cintura/cadera	0.90 ± 0.08 (0.64-1.24)	0.89 ± 0.08 (0.64-1.24)* <sup>1</sup>	0.93 ± 0.08 (0.65-1.13)
% Grasa	34.9 ± 8.9 (4.6-59.9)	34.1 ± 8.7 (4.6-54.3)* <sup>1</sup>	37.0 ± 9.4 (9.4-59.9)
% Grasa central	36.7 ± 9.2 (3.9-64.3)	35.8 ± 9.1 (3.9-59.0)* <sup>1</sup>	40.1 ± 9.1 (4.9-64.3)
Glucosa (mmol/l)	5.10 ± 0.91 (1.90-16.30)	4.85 ± 0.40 (1.90-5.50)* <sup>1</sup>	6.44 ± 1.53 (5.60-16.3)
Insulina (pmol/l)	75 ± 70 (14-1567)	64 ± 37.0 (14-328)* <sup>1</sup>	116 ± 121 (15-1567)
HOMA <sub>IR</sub>	2.47 ± 3.23 (0.39-79.59)	1.95 ± 1.15 (0.39-11.17)* <sup>1</sup>	4.92 ± 6.91 (0.65-79.59)
HOMA <sub>b</sub>	146 ± 291 (-5 631-5 909)	149 ± 217 (-896-5 909)* <sup>1</sup>	116 ± 87 (13-929)
Ca <sup>++</sup> sérico (mmol/l)	2.34 ± 0.13 (1.72-3.01)	2.32 ± 0.12 (1.72-2.85)* <sup>1</sup>	2.40 ± 0.16 (1.94-3.01)
Ca <sup>++</sup> sérico-C (mmol/l)* <sup>3</sup>	2.32 ± 0.11 (1.67-2.92)	2.31 ± 0.10 (1.67-2.83)* <sup>1</sup>	2.36 ± 0.14 (2.01-2.92)
P <sup>++</sup> sérico (mmol/l)	1.19 ± 0.18 (0.65-1.97)	1.19 ± 0.17 (0.65-1.92)	1.18 ± 0.21 (0.72-1.97)
Mg <sup>++</sup> sérico (mmol/l)	0.88 ± 0.09 (0.09-1.85)	0.88 ± 0.09 (0.09-1.85)* <sup>2</sup>	0.90 ± 0.10 (0.69-1.18)
Nivel de actividad física	7.32 ± 1.29 (2.75-11.75)	7.38 ± 1.28 (2.75-11.75)* <sup>2</sup>	7.08 ± 1.41 (3.75-10.94)

Los datos se expresan ± DE. **GN:** nivel de glucemia en ayunas < 5.6 mmol/l y ausencia de antecedentes de diabetes y enfermedades tiroideas; **HG/D:** nivel de glucemia en ayunas ≥ 5.6 mmol/l y ausencia de antecedentes de enfermedades tiroideas. \*<sup>1</sup> valor < 0.0001, \*<sup>2</sup> valor < 0.05 en la comparación entre los individuos con GN y aquellos con HG/D utilizando la prueba de la distribución *t* de Student; \*<sup>3</sup> Ca<sup>++</sup> sérico-C: calcio sérico total corregido por albúmina [Ca+0.1 x (40-albúmina)/6].

insulinodependiente— tiene su origen en una combinación de la secreción alterada de la insulina y la resistencia a la insulina.

La evolución de un estado saludable a padecer DBT2 puede demorar años; en ese lapso se observa la progresión desde la glucemia normal a la hiperglucemia en ayunas y luego a la diabetes clínica. La DBT2 es una enfermedad compleja, en la cual el mecanismo fisiopatológico subyacente no es del todo conocido. Los factores de riesgo conocidos son la edad, la obesidad y genéticos.<sup>1</sup> El calcio (Ca<sup>++</sup>), que es un mensajero intracelular versátil, participa en casi todas las vías metabólicas biológicas,<sup>2-4</sup> incluida la secreción de las células beta del páncreas.<sup>5,6</sup> Los trabajos de nuestro laboratorio y los estudios de otros investigadores han demostrado que las concentraciones de Ca<sup>++</sup> sérico están asociadas significativamente con la resistencia a la insulina y con la función de las células beta, tanto en las poblaciones no diabéticas, como en los pacientes con diabetes.<sup>7-9</sup> No obstante, existen cuestiones críticas no resueltas respecto de los siguientes temas: 1) si en la población no diabética coexiste la relación entre el Ca<sup>++</sup> sérico, la resistencia a la insulina y la alteración de la secreción de insulina por las células beta, o si solamente se presenta uno de estos factores; 2) si existe alguna diferencia entre las personas normoglucémicas, los sujetos con hiperglucemia en ayunas y los enfermos diabéticos; 3) si la influencia de los trastornos tiroideos debe ser excluida, ya que el hipertiroidismo y el hipotiroidismo son relativamente comunes en la población general;<sup>10,11</sup> 4) si otros factores de confusión importantes, como la composición corporal y el nivel de actividad física, deben ser controlados. Esta investigación se realizó para responder estos interrogantes en una muestra de sujetos adultos de la provincia canadiense de Terranova y Labrador.

### Participantes y métodos

En este estudio participaron 1 525 voluntarios adultos. Esta investigación es la continuación de trabajos anteriores sobre la genética y los factores ambientales de la obesidad humana y la diabetes.<sup>12,13</sup> El diseño del estudio y los criterios de selección fueron descritos previamente.<sup>7,12,13</sup> El intervalo de edad fue de 19 a 76 años y todos los individuos pertenecían a la tercera generación de nativos de Terranova y Labrador.

Los participantes potenciales dieron su consentimiento informado por escrito y completaron un cuestionario de pesquisa para aportar información personal general y describir las características de su estilo de vida. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo dividiendo el peso corporal (kg) por la talla (m) elevada al cuadrado. Las personas que declararon su condición de enfermos diabéticos o quienes presentaron niveles de glucemia en ayunas de 7.0 mmol/l o más fueron considerados pacientes diabéticos. Quienes declararon su condición de hipertiroides, hipotiroideos o que presentaban alteraciones de la glándula tiroidea fueron considerados pacientes con trastornos tiroideos. Hubo 122 individuos con trastornos tiroideos que fueron excluidos de todos los análisis. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones Humanas de la Facultad de Medicina de la Memorial University of Newfoundland.

### Mediciones bioquímicas

Las muestras de sangre se obtuvieron por la mañana, luego de 12 horas de ayuno. Todos los análisis bioquímicos excepto los niveles de insulinemia fueron realizados en un equipo de análisis químico clínico LX20 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, EE.UU.) utilizando reactantes Synchron. Los valores de insulinemia fueron obtenidos con un analizador de inmunoensayos Immulite (DPC, Los Angeles, CA, EE.UU.). El modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) fue utilizado como una medición de la resistencia a la insulina [HOMA-R = insulinemia (mU/l) x glucemia (mmol/l)/22.5] y la función de las células beta [HOMA-beta = 20 x insulinemia (mU/l)/(glucemia (mmol/l) " 3.5)].<sup>7,13</sup> Los niveles de hormona paratiroidea (PTH) se determinaron con el kit Immulite 1000 Intact PTH (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, EE.UU.). La 25-OH vitamina D se midió utilizando un kit 25-Hydroxyvitamin D 125I RIA (DiaSorin, Stillwater, MN).

### Determinación de la composición corporal

El peso de los participantes se obtuvo con ropas livianas y la talla se midió sin calzado en un estadiómetro de escala manual (Health-O-Meter Inc., Bridgeview, IL, EE.UU.). También se midió la circunferencia de cintura y de cadera. Las mediciones con radioabsorciometría de energía dual (DXA) (Lunar Prodigy; GE Medical Systems, Madison, WI,

EE.UU.) se realizaron con los sujetos en la posición supina, para determinar la composición corporal total, incluyendo la masa grasa, la masa magra y la densidad mineral ósea.<sup>12</sup>

### Estimación de la actividad física

La actividad física en el trabajo y en el tiempo libre durante el año previo fue estimada utilizando el cuestionario ARIC/Baecke modificado.<sup>14</sup> El cuestionario clasificó los niveles de la actividad física en cinco categorías de acuerdo con el incremento de la demanda física y la frecuencia de la actividad. La puntuación de cada índice fue de 1 a 5. El índice de práctica deportiva es la suma de los puntajes de las cuatro actividades físicas más comunes y la información se agrupó según el nivel de intensidad, las horas por semana y los meses por año dedicados a cada actividad. El índice del tiempo libre es la actividad física relacionada con el uso recreativo de la bicicleta, las caminatas y mirar televisión. El índice laboral se refiere a la ocupación principal e incluye información sobre la demanda física del trabajo (baja, mediana, alta) así como cinco categorías electivas relacionadas con las acciones de sentarse, ponerse de pie, caminar, levantar pesos, sudar y la sensación subjetiva de cansancio en la jornada laboral.

### Análisis estadístico

Las características físicas y las mediciones bioquímicas de los participantes se expresaron como la media  $\pm$  desvío estándar (DE) en la Tabla 1. El resto de los resultados se expresaron con la media  $\pm$  el error estándar (EE). Las variables de la glucemia, la insulina, el fósforo, el magnesio, la resistencia a la insulina y la función de las células beta fueron transformadas utilizando el  $\log_{10}$  antes de realizar el análisis de los datos debido al sesgo de las distribuciones. Los 122 participantes que informaron sobre la existencia de trastornos de la glándula tiroidea fueron excluidos de todos los análisis para evitar cualquier influencia de las enfermedades tiroideas. Los individuos incluidos fueron divididos en dos grupos: 1) sujetos con glucemia en ayunas normal (GN < 5.6 mmol/l, sin antecedentes de diabetes o enfermedades tiroideas); 2) sujetos con hiperglucemia en ayunas/diabetes (HG/D) (HG  $\geq$  5.6 mmol/l pero sin antecedentes de enfermedades tiroideas).

Los análisis de correlación parcial se realizaron entre los niveles de  $\text{Ca}^{++}$  sérico y los valores de glucemia, insulinemia, resistencia a la insulina y la función de las células beta dentro de grupos de nivel de la glucemia después de controlar las variables de confusión: edad, IMC, fósforo, magnesio y los niveles de actividad física cuando fueran aplicables.

Los participantes fueron clasificados en tres grupos de acuerdo con sus niveles de  $\text{Ca}^{++}$  sérico: concentraciones bajas (el tercio inferior), concentraciones medias (el tercio medio) y concentraciones altas (el tercio superior). La prueba ANOVA de una vía se usó para analizar las diferencias de glucemia, insulinemia, resistencia a la insulina, y la función de las células beta entre los tres grupos, y los valores de p se ajustaron por el método de Bonferroni.

A fin de evaluar la influencia de las concentraciones de vitamina D y PTH, los individuos normoglucémicos fueron clasificados de acuerdo con la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  sérico; se eligieron 100 mujeres (50 por arriba y 50 por debajo de la concentración media) y se midieron las concentraciones de 25-OH vitamina D y PTH. Quince mujeres con un nivel de glucemia en ayunas de 5.6 mmol/l o superior fueron excluidas. Los niveles de  $\text{Ca}^{++}$  sérico total se ajustaron para las concentraciones de 25-OH vitamina D y PTH utilizando el

**Tabla 2.** Correlaciones parciales entre el calcio sérico total (mmol/l) y la glucemia en ayunas, la insulina, la resistencia a la insulina y la función de las células beta en sujetos sin enfermedades tiroideas.

Parámetro	GN (n = 860-1 177)		HG/D (n = 169-228)	
	r	p	r	p
Glucosa (mmol/l)	0.23	< 0.0001	0.06	ns
Insulina (pmol/l)	0.04	ns	0.22	< 0.004
HOMA <sub>IR</sub>	0.07	0.037	0.23	< 0.002
HOMA <sub>B</sub>	-0.16	< 0.0001	0.15	0.05

**GN:** nivel de glucemia en ayunas < 5.6 mmol/l y ausencia de antecedentes de diabetes y enfermedades tiroideas; **HG/D:** nivel de glucemia en ayunas  $\geq$  5.6 mmol/l y ausencia de antecedentes de enfermedades tiroideas. Los factores de confusión, que incluyen edad, IMC, fósforo, magnesio y niveles de actividad física, fueron controlados en los análisis correspondientes.

**Tabla 3.** Niveles de glucemia, insulina, HOMA<sub>IR</sub> y HOMA<sub>B</sub> entre los grupos de calcio sérico bajo, medio y alto.

	Grupos de calcio	GNn = 823-1 107	HG/Dn = 216-217
Glucosa	B	-0.22 $\pm$ 0.05	-0.07 $\pm$ 0.13
	M	0.09 $\pm$ 0.05	-0.04 $\pm$ 0.11
	A	0.14 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.11
Valor de p		< 0.0001*	ns
Insulina	B	-0.04 $\pm$ 0.06	-0.04 $\pm$ 0.14
	M	0.02 $\pm$ 0.06	-0.11 $\pm$ 0.10
	A	0.03 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.11
Valor de p		ns	ns
HOMA <sub>IR</sub>	B	-0.09 $\pm$ 0.06	-0.09 $\pm$ 0.14
	M	0.04 $\pm$ 0.06	-0.05 $\pm$ 0.10
	A	0.04 $\pm$ 0.06	0.15 $\pm$ 0.11
Valor de p		ns	ns
HOMA <sub>B</sub>	B	0.18 $\pm$ 0.07	-0.01 $\pm$ 0.12
	M	-0.07 $\pm$ 0.05	-0.02 $\pm$ 0.12
	A	-0.10 $\pm$ 0.06	0.06 $\pm$ 0.11
Valor de p		< 0.002*	ns

Los datos se expresan (residuos estandarizados)  $\pm$  EE. La significación se evaluó con la prueba ANOVA, corregida por la de Bonferroni. \* Significación entre B vs. M y B vs. A. B, grupo de calcio bajo; M, grupo de calcio medio; A, grupo de calcio alto.

modelo de regresión lineal antes del análisis. Los niveles de glucemia en ayunas, insulinemia y la resistencia a la insulina se ajustaron para la 25-OH vitamina D y el perímetro abdominal, y la función de las células beta se ajustó para la edad, la 25-OH vitamina D, la PTH y el porcentaje de grasa corporal. Se determinó la correlación de Pearson entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y la glucemia, la insulinemia, la resistencia a la insulina, y la función de las células beta entre los grupos de concentraciones de  $\text{Ca}^{++}$  bajas y altas.

Además, el análisis fue realizado en individuos normoglucémicos con  $\text{Ca}^{++}$  sérico total de 2.12-2.62 mmol/l.

Todos los análisis fueron realizados con el software SPSS de Windows, versión 14.0.

### Resultados

Las características físicas y las mediciones bioquímicas de los participantes se muestran en la Tabla 1. Los sujetos normoglucémicos tuvieron menor edad y menor peso que los individuos del grupo HG/D. Respecto de la talla, no existieron diferencias significativas entre los dos grupos. Los individuos del grupo HG/D tuvieron diferencias significativas con mayor IMC, relación cintura/cadera, porcentaje de grasa corporal y porcentaje de grasa central medida por DXA, indicando

claramente que los sujetos con HGA/D eran más obesos según todos los marcadores. Los niveles de glucemia en ayunas para los grupos de GN e HG/D fueron de  $4.85 \pm 0.40$  y  $6.44 \pm 1.53$  EE ( $p < 0.0001$ ). Los sujetos con HG/D tuvieron mayor resistencia a la insulina y menor función de las células beta comparados con los participantes normoglucémicos ( $p < 0.0001$  para ambos). La mayor concentración de  $\text{Ca}^{++}$  sérico total en los sujetos con HG/D respecto de los individuos normoglucémicos fue una diferencia significativa que permaneció así luego de ajustar el  $\text{Ca}^{++}$  por la albúmina ( $p < 0.0001$  para ambos). Respecto del fósforo sérico no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. La concentración del magnesio sérico total en el grupo de HG/D fue significativamente mayor que en el grupo de participantes normoglucémicos. El nivel de actividad física fue menor en los sujetos con HG/D que en los normoglucémicos ( $p < 0.05$ ).

El análisis de correlación parcial se realizó en los dos grupos separadamente (Tabla 2). Una correlación significativamente positiva entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total ajustado por la albúmina y la glucemia en ayunas se encontró en el grupo de individuos normoglucémicos ( $r = 0.23$  y  $p < 0.0001$ ), mientras que no se observó una diferencia significativa similar en los sujetos con HG/D. No obstante, los individuos con HG/D mostraron niveles significativamente mayores de insulinemia en ayunas y de resistencia a la insulina medidas con el modelo de análisis de la homeostasis, mientras que no se detectó una correlación similar en los participantes normoglucémicos. Una correlación negativa entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la función de las células beta fue revelada en participantes normoglucémicos pero no en individuos con HG/D.

Los niveles de glucemia en ayunas, insulinemia, resistencia a la insulina y la función de las células beta, se compararon en los sujetos con niveles bajos, medios y altos de  $\text{Ca}^{++}$  sérico total, por separado, en participantes normoglucémicos y con HG/D (Tabla 3). En el grupo de los sujetos normoglucémicos, los individuos con bajo nivel de  $\text{Ca}^{++}$  sérico tuvieron la menor concentración de glucemia en ayunas y la mayor función de las células beta. No obstante, no se obtuvieron diferencias significativas en cualquiera de los marcadores, en los tres grupos de niveles de  $\text{Ca}^{++}$ , en los sujetos con HG/D.

Analizamos las correlaciones después de ajustar los efectos de la 25-OH vitamina D y de la PTH en un grupo seleccionado de 85 mujeres normoglucémicas (Tabla 4). La correlación positiva entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y el nivel de glucemia en ayunas, y la correlación negativa entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la función de las células beta encontrada en sujetos con GN, mantuvo su significación en este subgrupo de individuos normoglucémicos ( $r = 0.37$  y  $p < 0.001$ ;  $r = -0.21$  y  $p < 0.05$ , respectivamente).

Además, los análisis de correlación fueron repetidos en sujetos con GN, con la exclusión de los participantes que presentaron una concentración de  $\text{Ca}^{++}$  en ayunas, fuera de los valores normales (2.12-2.62 mmol/l). Aunque la correlación positiva significativa entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y la glucemia en ayunas permaneció, no ocurrió lo mismo con la correlación negativa del  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la función de las células beta (datos no mostrados).

## Discusión

### Hallazgos principales

Los trabajos previos de nuestro laboratorio y de otros investigadores sugieren que la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  sérico

**Tabla 4.** Correlaciones entre el calcio sérico total (mmol/l) y la glucosa, la insulina,  $\text{HOMA}_{\text{IR}}$  y  $\text{HOMA}_{\beta}$  en mujeres con GN, todos los valores fueron corregidos por 25-OH vitamina D y PTH séricas ( $n = 85$ ).

	r	p
Glucosa (mmol/l)	0.37	0.001
Insulina (pmol/l)	0.02	ns
$\text{HOMA}_{\text{IR}}$	0.09	ns
$\text{HOMA}_{\beta}$	-0.21	< 0.05

Análisis de correlación de Pearson. Previo al análisis, el calcio sérico total fue ajustado por 25-OH vitamina D y PTH; la glucemia, la insulina y  $\text{HOMA}_{\text{IR}}$  fueron ajustados por 25-OH vitamina D y la circunferencia de cintura;  $\text{HOMA}_{\beta}$  fue ajustados por la edad, 25-OH vitamina D, PTH y el porcentaje de la grasa corporal.

puede estar involucrada en la regulación del metabolismo de la glucosa a través del incremento de la resistencia a la insulina y la reducción de la función de las células beta.<sup>7,8</sup> De acuerdo con los datos limitados disponibles en la actualidad, los niveles elevados del  $\text{Ca}^{++}$  sérico correlacionan positivamente con el incremento de la resistencia a la insulina, tanto en los pacientes diabéticos como en la población general.<sup>15-17</sup> En el presente estudio, el análisis fue realizado sobre la base de los niveles de glucemia en ayunas. Las relaciones de correlación entre la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y la glucemia en ayunas, la insulina, la resistencia a la insulina y la función de las células beta, también se verificó en este amplio estudio poblacional. El hallazgo más importante es que las asociaciones dependen del nivel de la glucemia. En las personas normoglucémicas, la correlación positiva entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la glucemia en ayunas se produce debido a la alteración funcional de las células beta. En los individuos con HG/D, las correlaciones positivas entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico, la concentración de la insulina y la resistencia a la insulina son importantes. Y lo que es más destacado es el hecho de que este hallazgo fue confirmado en un subgrupo, en el cual se ajustaron los efectos de la hormona paratiroidea y la 25-OH vitamina D, dado que la vitamina D está involucrada en la regulación de la secreción de insulina y la sensibilidad periférica a esta hormona.<sup>18</sup> El bajo nivel de vitamina D puede, por su parte, causar el incremento de la concentración de la hormona paratiroidea (PTH).<sup>19</sup> Aunque no se observó una correlación significativa con la glucemia en ayunas, esto puede deberse a que la relación haya sido encubierta por el uso de medicación hipoglucemiante en los pacientes diabéticos.

La glucemia en ayunas, la insulinemia, la resistencia a la insulina y la función de las células beta son fenotipos complejos. Una gran cantidad de factores potenciales puede influir y causar la variación de estos marcadores. Los datos muestran que las personas con hipertiroidismo o con hipotiroidismo presentan cambios óseos y en el metabolismo del  $\text{Ca}^{++}$ .<sup>20-22</sup> La prevalencia de las diferentes enfermedades tiroideas es realmente elevada en la población general y se incrementa con la edad.<sup>10,11</sup> En el presente estudio, 122 de un total de 1 525 sujetos, fueron excluidos por referir antecedentes de trastornos tiroideos, lo cual representa el 8% de la población adulta investigada. Esto fue crítico para excluir la influencia potencial de las enfermedades tiroideas sobre el metabolismo del  $\text{Ca}^{++}$  y permitió descubrir la correlación no sesgada entre el  $\text{Ca}^{++}$  y el metabolismo de la glucosa. Esta es una de las fortalezas del estudio. Según nuestro conocimiento, ésta es la investigación con el mayor

número de personas normoglucémicas con un riguroso control de los factores de confusión, que estudió la relación entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y los fenotipos del metabolismo de la glucosa. Hagstrom y col. analizaron los datos en 413 individuos con tolerancia a la glucosa normal y  $\text{Ca}^{++}$  dentro de los valores normales. Estos investigadores informaron que el índice de sensibilidad a la insulina correlaciona negativamente con el  $\text{Ca}^{++}$  sérico.<sup>8</sup> Sugieren que el  $\text{Ca}^{++}$  endógeno puede estar involucrado en las fases tempranas de la diabetes y que este efecto es mediado principalmente a través de su acción sobre la sensibilidad a la insulina más que por un defecto en la secreción de la hormona. Varias razones son responsables de estas diferencias. Primero, el promedio de edad en el presente estudio fue menor de 43 años, mientras que en el estudio de Hagstrom fue de 71 años. La parathormona (PTH) es el principal regulador del  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la declinación relacionada con la edad es evidente en la población general.<sup>23</sup> Además, la deficiencia de vitamina D es común en la población añosa,<sup>24</sup> lo cual puede tener un efecto tanto en la secreción de la insulina como en la sensibilidad a la insulina.<sup>18</sup> A su vez, el envejecimiento está asociado con el aumento de los niveles del  $\text{Ca}^{++}$  citosólico libre y con la disminución recíproca del  $\text{Ca}^{++}$  extracelular ionizado.<sup>25</sup> También, la resistencia a la insulina es más significativa en la población que envejece. La diferencia sustancial de la edad entre los dos estudios puede ser la razón principal de estas discrepancias. Segundo, nuestro estudio incluyó tanto mujeres como hombres, mientras que el anterior sólo incorporó hombres. La diferencia en los sexos influye en numerosos aspectos fisiopatológicos. Tercero, los métodos para estimar la resistencia a la insulina y la función de las células beta fueron distintos. Aunque el pinzamiento normoglucémico-hiperinsulinémico y la prueba de tolerancia oral a la glucosa son mejores métodos que el modelo de análisis de la homeostasis, en el estudio de Hagstrom no se menciona si se excluyeron los sujetos con enfermedades tiroideas, dado que su prevalencia en las personas añosas es relativamente más elevada que en la población general de menor edad.<sup>11,26</sup>

El análisis fue realizado en individuos normoglucémicos con concentraciones normales de  $\text{Ca}^{++}$  sérico como en nuestro estudio. La correlación positiva entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la glucemia en ayunas permaneció significativa, pero se perdió la relación negativa entre el  $\text{Ca}^{++}$  y la función de las células beta. Este fenómeno tan interesante podría indicar que, en personas normoglucémicas con niveles de  $\text{Ca}^{++}$  sérico normales, la correlación positiva entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la glucemia en ayunas puede estar mediada por mecanismos desconocidos, posiblemente a través de la glucogénesis hepática. No obstante, el estudio de Hagstrom debe justificar si es útil para el análisis estadístico la exclusión de los sujetos normoglucémicos con concentraciones "anormales" de  $\text{Ca}^{++}$  sérico, ya que estos subgrupos de individuos con niveles de  $\text{Ca}^{++}$  sérico alto o bajo pueden contener información clave para comprender la asociación entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico y el metabolismo de la glucosa.

Los potenciales mecanismos subyacentes de las correlaciones dependientes del nivel de la glucemia entre la concentración del  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y el metabolismo de la glucosa pueden ser multifactoriales. Los datos provenientes de experimentos en ratas muestran que la glucemia elevada, tal como en la diabetes, disminuye en los islotes, la actividad de la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa.<sup>27</sup> Además, los islotes de ratas diabéticas

tienen disminuida la actividad de  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa, debido al estado hiperglucémico. La resistencia a la insulina observada en los pacientes diabéticos puede causar la reducción de la actividad de la enzima de la membrana plasmática ( $\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$ )-adenosina trifosfatasa [( $\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$ )-ATPasa], la cual participa en la señalización del  $\text{Ca}^{2+}$  mediante la remoción del exceso de  $\text{Ca}^{2+}$  de la célula.<sup>28</sup> Los datos provenientes de estudios actuales indican que el  $\text{Ca}^{++}$  puede, de hecho, servir como primer mensajero extracelular.<sup>29</sup> En primer lugar, el  $\text{Ca}^{++}$  citosólico es un desencadenante de la secreción de la insulina inducida por la glucosa y, tanto la primera como la segunda fase de la secreción de insulina, requieren la elevación del  $\text{Ca}^{++}$  en las células beta.<sup>30</sup> La DBT2 se asocia con un cambio en la liberación de insulina, de un patrón bifásico a un patrón monofásico, lo cual puede causar la alteración funcional de los canales de  $\text{Ca}^{++}$   $\text{Ca}_v2.3$ .<sup>31</sup> La resistencia a la insulina inducida por el tejido graso puede estar mediada por los canales de  $\text{Ca}^{++}$  tipo L.<sup>32</sup> El aumento del nivel del  $\text{Ca}^{++}$  extracelular relacionado con el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total puede interferir con el incremento del  $\text{Ca}^{++}$  citosólico libre en las células beta y, entonces, reducir la secreción de insulina. También, los datos han demostrado que el  $\text{Ca}^{++}$  modifica la afinidad del receptor de la insulina y la sensibilidad a la insulina, especialmente en el hígado y en el músculo esquelético, los cuales están considerados como dos sitios principales de la resistencia a la insulina.<sup>33-35</sup>

Se ha mencionado que el metabolismo de la glucosa es un fenotipo complejo. Un gran número de factores puede influir potencialmente las fluctuaciones de la concentración de la glucemia en ayunas, la insulina, la resistencia a la insulina y la función de las células beta. Los factores principales incluyen la edad, la obesidad, las hormonas, los agentes farmacológicos, el nivel de actividad física, etc. Hemos visto que las correlaciones son independientes de los factores de confusión más importantes, que fueron cuidadosamente ajustados o controlados en todos los análisis. Los niveles de PTH y de 25-OH vitamina D son dos factores clave que tienen potentes efectos sobre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico. Aunque un subgrupo de mujeres normoglucémicas mostró resultados congruentes con aquellos obtenidos en todos los sujetos con GN, sugerimos continuar las investigaciones con una muestra más amplia para confirmar nuestros hallazgos.

#### *Limitaciones y perspectivas*

El presente estudio demostró correlaciones definitivas dependientes del nivel de la glucosa entre las concentraciones del  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y la glucemia en ayunas, la insulina, la resistencia a la insulina y la función de las células beta, tanto en sujetos normoglucémicos como en individuos con HG/D. No obstante, deben llevarse a cabo trabajos de mayor amplitud para verificar estos hallazgos y revelar los mecanismos moleculares subyacentes de estas relaciones. Las personas normoglucémicas sanas sin enfermedades tiroideas son candidatos ideales para futuras investigaciones, tales como un potencial estudio de intervención para analizar la relación de causa y efecto entre la concentración del  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la resistencia a la insulina y la función de las células beta, a través de la disminución del nivel del  $\text{Ca}^{++}$  sérico utilizando ciertas medicaciones, como el cinacalcet.<sup>36,37</sup>

En síntesis, como parte de la segunda fase del estudio de la función del  $\text{Ca}^{++}$  sérico en el metabolismo de la glucosa, 1 525 habitantes de la provincia de Terranova y Labrador, de Canadá, fueron investigados para analizar la relación entre el

Ca<sup>++</sup> sérico total y la glucemia, la insulina, la resistencia a la insulina y la función de las células beta. Encontramos que la asociación entre el Ca<sup>++</sup> sérico total, la resistencia a la insulina y la función de las células beta es dependiente del nivel de la

glucemia. En individuos con GN, el Ca<sup>++</sup> se relaciona con la disminución de la función de las células beta y el aumento de la concentración de la glucosa, mientras que en sujetos con HG/D, está relacionado con el incremento de la resistencia a la insulina.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.siicsalud.com

## Bibliografía

1. Abraham NG, Brunner EJ, Eriksson JW et al. Metabolic syndrome: psychosocial, neuroendocrine and classical risk factors in type 2 diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2007 [Epub ahead of print].
2. Hay JC. Calcium: a fundamental regulator of intracellular membrane fusion? *EMBO Rep*; 8:236-240, 2007.
3. Bouschet T, Henley JM. Calcium as an extracellular signalling molecule: perspectives on the calcium sensing receptor in the brain. *CR Biol* 328:691-700, 2005.
4. Guild SJ, Ward ML, Cooper PJ et al. Extracellular Ca<sup>2+</sup> is obligatory for ouabain-induced potentiation of cardiac basal energy expenditure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 30:103-109, 2003.
5. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 1:11-21, 2000.
6. Chattopadhyay N. Biochemistry, physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Int J Biochem Cell Biol* 32:789-804, 2000.
7. Sun G, Vasdev S, Martin GR et al. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population. *Diabetes* 54:3336-3339, 2005.
8. Hagstrom E, Hellman P, Lundgren E et al. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in a community-based cohort. *Diabetologia* 50:317-324, 2007.
9. Resnick LM, Gupta RK, Bhargava KK. Cellular ions in hypertension, diabetes, and obesity: a nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *Hypertension* 17:951-957, 1991.
10. Hoogendoorn EH, Hermus AR, De Vegt F et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 52:104-111, 2006.
11. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489-499, 2002.
12. Sun G, French C, Martin G et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. *Am J Clin Nutr* 81:74-78, 2005.
13. Randell E, Sun G. Positive correlation between total serum magnesium and serum lipid levels in the general population is clear: ionized magnesium remains to be examined. *Atherosclerosis* 192:231-232, 2007.
14. Richardson MT, Ainsworth BE, Wu HC et al. Ability of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)/Baecke Questionnaire to assess leisure-time physical activity. *Int J Epidemiol* 24:685-93, 1995.
15. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 24:278-301, 2003.
16. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis. *Diabetes* 44:369-374, 1995.
17. Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Pitkajarvi TK et al. Hyperinsulinemia and clustering of cardiovascular risk factors in middle-aged hypertensive Finnish men and women. *J Hypertens* 15:475-481, 1997.
18. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 57:258-261, 2003.
19. Guillemant J, Le HT, Maria A et al. Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int* 12:875-879, 2001.
20. Kisakol G, Kaya A, Gonen S et al. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J* 50:657-661, 2003.
21. Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F et al. High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment. *Bone* 35:785-791, 2004.
22. Mochizuki Y, Banba N, Hattori Y et al. Correlation between serum osteoprotegerin and biomarkers of bone metabolism during anti-thyroid treatment in patients with Graves' disease. *Horm Res* 66:236-239, 2006.
23. Mehrotra R, Supasyndh O, Berman N et al. Age-related decline in serum parathyroid hormone in maintenance hemodialysis patients is independent of inflammation and dietary nutrient intake. *J Ren Nutr* 14:134-142, 2004.
24. Viljakainen HT, Palssa A, Karkkainen M et al. How much vitamin D3 do the elderly need? *J Am Coll Nutr* 25:429-435, 2006.
25. Barbagallo M, Dominguez LJ, Licata G et al. Effects of aging on serum ionized and cytosolic free calcium: relation to hypertension and diabetes. *Hypertension* 34:902-906, 1999.
26. Bjoro T, Holmen J, Kruger O et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 143:639-647, 2000.
27. Levy J, Zhu Z, Dunbar JC. The effect of glucose and calcium on Ca<sup>2+</sup>-adenosine triphosphatase in pancreatic islets isolated from a normal and a non-insulin-dependent diabetes mellitus rat model. *Metabolism* 47:185-189, 1998.
28. Levy J, Rempinski D, Kuo TH. Hormone-specific defect in insulin regulation of (Ca<sup>2+</sup> + Mg<sup>2+</sup>)-adenosine triphosphatase activity in kidney membranes from streptozocin non-insulin-dependent diabetic rats. *Metabolism* 43:604-613, 1994.
29. Brown EM. G protein-coupled, extracellular Ca<sup>2+</sup> (Ca<sup>2+</sup>(o))-sensing receptor enables Ca<sup>2+</sup>(o) to function as a versatile extracellular first messenger. *Cell Biochem Biophys* 33:63-95, 2000.
30. Henquin JC, Ravier MA, Nenquin M et al. Hierarchy of the -cell signals controlling insulin secretion (Review). *Eur J Clin Invest* 33:742-750, 2003.
31. Jing X, Li DQ, Olofsson CS et al. Ca<sup>v</sup>2.3 calcium channels control second-phase insulin release. *J Clin Invest* 115:146-154, 2005.
32. McCarty MF. PKC-mediated modulation of L-type calcium channels may contribute to fat-induced insulin resistance. *Med Hypotheses* 66:824-831, 2006.
33. Williams PF, Caterson ID, Cooney GJ et al. High affinity insulin binding and insulin receptor-effector coupling: modulation by Ca<sup>2+</sup>. *Cell Calcium* 11:547-556, 1990.
34. Lotersztajn S, Epan R, Mallat A et al. The liver plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-pump: hormonal sensitivity. *Biochimie* 67:1169-1176, 1985.
35. Ryder JW, Gilbert M, Zierath JR. Skeletal muscle and insulin sensitivity: pathophysiological alterations. *Front Biosci* 6:D154-D163, 2001.
36. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 90:135-141, 2005.
37. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 20:1311-1314, 2005.



# Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Marcadores de Inflamación y Disfunción Endotelial y la Proteinuria en Personas con Diabetes Mellitus Tipo 1

Sahakyan K, Klein B, Klein R y colaboradores

University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, EE.UU.

[Inflammatory and Endothelial Dysfunction Markers and Proteinuria in Persons with Type 1 Diabetes Mellitus]

European Journal of Endocrinology 162(6):1101-1105, Jun 2010

*Existe una importante asociación entre algunos marcadores de inflamación y disfunción endotelial y la aparición de nefropatía diabética, manifestada por proteinuria.*

En las personas con diabetes (DBT), la nefropatía se relaciona con mayores tasas de morbilidad y mortalidad. Los factores asociados con la aparición y progresión de la nefropatía diabética comprenden hiperglucemia, mayor duración de la DBT, hipertensión arterial (HTA) y niveles lipídicos elevados. Sin embargo, estos factores sólo explican parcialmente el riesgo aumentado de nefropatía.

Por otro lado, se ha planteado que la inflamación y la disfunción endotelial jugarían algún papel; esta relación fue descrita sólo en un estudio poblacional en pacientes con DBT tipo 1 (DBT1). Lo que no está establecido es si la inflamación y la disfunción endotelial son consecuencias de la progresión de la nefropatía o si contribuyen a ella.

Los autores de este trabajo analizaron la asociación de los marcadores de inflamación y de disfunción endotelial con la prevalencia y la incidencia acumulada a 15 años de proteinuria manifiesta en una cohorte de personas con DBT1.

#### Material y métodos

Se seleccionó una población de 1 210 personas con DBT1, residentes de Southern Wisconsin, entre 1979 y 1980. De ellos, 996 participaron en las evaluaciones iniciales (1980-1982), 903 en las de cuatro años después (1984-1986), 816 en las de diez años después (1990-1992), 667 en las de catorce años después (1994-1996), 567 en las de los veinte años después (2000-2002) y 520 en las de los veinticinco años después (2005-2007). El motivo principal para la no participación fue el fallecimiento. Este análisis se limita a los 795 participantes que asistieron a la evaluación correspondiente a los diez años, que tenían disponibles muestras congeladas de suero y datos acerca de la proteinuria en el seguimiento de los 14 (1994-1996) y los 20 años (2005-2007).

Se hicieron exámenes y se completaron cuestionarios en una unidad móvil cerca del sitio de residencia de los participantes.

En la evaluación de los diez años de seguimiento se determinaron los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) en una muestra de sangre entera (intervalo de referencia: 4.6-7.9%, coeficiente de variación intraanálisis: 2.4%), y se establecieron los de colesterol total (CT) y del asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en una muestra de suero. En 674 casos se conservó el suero de los pacientes. En una muestra se determinaron los niveles proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), marcadores de disfunción endotelial (molécula de adhesión celular vascular 1 soluble [VCAM-1] y molécula de adhesión intercelular [ICAM-1]) y homocisteína total.

En todas las evaluaciones se recolectaron muestras de orina al azar para la determinación de proteinuria mediante tiras reactivas.

Se definió la proteinuria manifiesta a partir de concentraciones > 0.3 g/l, y la incidencia acumulada de proteinuria manifiesta, como la aparición de ésta en personas que no la tenían en el período 1990-1992. Se diferenciaron los individuos no fumadores, fumadores y ex-fumadores. Se definió la presencia de HTA controlada con la presencia de valores < 140 mm Hg de presión arterial sistólica (PAS) y < 90 mm Hg de presión arterial diastólica (PAD) en pacientes con antecedentes de HTA; HTA no controlada ante valores de PAS ≥ 140 mm Hg y PAD ≥ 90 mm Hg; valores < 140 mm Hg y < 90 mm Hg, respectivamente se consideraron normales. La edad se definió sobre la base de la referida en la evaluación de 1990-1992; la duración de la DBT, como el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y la edad en la evaluación de 1990-1992. El índice de masa corporal (IMC) se calculó al dividir el peso por la altura al cuadrado (kg/m<sup>2</sup>). Los ingresos de los participantes se clasificaron como bajos (< U\$S 30 000/año) o no bajos (> U\$S 30 000/año) durante la evaluación de 1990-1992. Se registraron los antecedentes de enfermedad cardiovascular (CV), cetoacidosis o neuropatía. La enfermedad CV se estableció a partir de la presencia de antecedentes de angina, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular; y la neuropatía, a partir de antecedentes de pérdida de la sensibilidad táctil o térmica, o ambas. La gravedad de la retinopatía se comprobó mediante fotografías del examen de fondo de ojo con una escala modificada de Airlie House.

Se utilizaron análisis multivariados de regresión logística y de regresión lineal. Se consideraron la edad, sexo, ingresos, duración de la DBT, HTA, antecedentes de neuropatía, niveles de CT y HbA<sub>1c</sub> como variables de confusión. En cada modelo se incluyó sólo un marcador de inflamación o disfunción endotelial por su alta correlación.

#### Resultados

De los 795 participantes evaluados en 1990-1992, se contaba con los datos acerca de la proteinuria en 744, de los cuales 201 (27%) presentaban proteinuria manifiesta. De los 543 pacientes sin proteinuria, 112 (20.6%) no estaban disponibles por negativa a una nueva evaluación o por haberse mudado, y 47 (8.7%) habían fallecido; en total se

incluyeron en el análisis (de incidencia) 384 participantes (70.7%).

Los pacientes que tenían proteinuria al inicio tenían mayor tiempo de evolución de su DBT y niveles mayores de HbA<sub>1c</sub> y de CT; la proporción de hombres era más alta, así como la de sujetos con ingresos bajos y con antecedentes de cetoadicidosis y neuropatía. También presentaban niveles más elevados de los marcadores de inflamación y disfunción endotelial que aquellos sin proteinuria inicial, con excepción de los valores de PCRus. Los participantes sin proteinuria inicial tenían menos frecuencia de antecedentes de enfermedad CV o de HTA no controlada. No se detectaron asociaciones relacionadas con la edad, el IMC o el hábito de fumar y la proteinuria manifiesta.

Los análisis multivariados señalaron que los niveles séricos de TNF-alfa, IL-6, VCAM-1 y homocisteína se asociaron transversalmente con la proteinuria manifiesta.

La incidencia acumulada a 15 años de proteinuria manifiesta fue de 24.4%. Luego de realizados los controles por edad y otros factores de confusión, sólo los niveles de PCRus se asociaron significativamente con la proteinuria incidental.

### Discusión

En el análisis presentado se verificó que, una vez controlados la edad y otros factores de confusión, existen asociaciones transversales significativas entre los niveles de TNF-alfa, IL-6, VCAM-1 y homocisteína y la proteinuria manifiesta, así como relaciones significativas entre los de PCRus y la incidencia acumulada a 15 años de proteinuria manifiesta en personas con DBT1. Estos hallazgos coinciden con informes previos de asociación entre los marcadores de inflamación y disfunción endotelial y la nefropatía en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2.

También detectaron que todos los marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial se relacionaban con mayores posibilidades de aparición de proteinuria manifiesta; sin embargo, sólo en el caso de la PCRus se asociaron significativamente con la proteinuria. En pacientes con DBT tipo 2 ya se había señalado una asociación longitudinal entre los niveles de PCRus y la excreción de albúmina. La explicación sería que los elevados niveles de PCRus circulante se depositan en el endotelio de los glomérulos y el citoplasma de los túbulos; lo que no está establecido es si dicho depósito genera un daño glomerular o fibrosis intersticial. Los autores postulan que el proceso inflamatorio podría participar en la aparición de la nefropatía en los pacientes con DBT1, y los niveles de PCRus serían los indicadores de la inflamación y la activación endotelial.

Los niveles séricos de homocisteína también se vincularon significativamente con las posibilidades de aparición de proteinuria prevalente. Esto coincide con los hallazgos previos de asociación entre niveles altos de homocisteína y mayor excreción urinaria de albúmina, aunque estudios experimentales y de observación no identificaron una relación entre la homocisteinemia y la progresión de la nefropatía. Todo esto parece sugerir que la hiperhomocisteinemia es una consecuencia de la nefropatía diabética y no una causa.

Como ventajas del trabajo los autores destacan el seguimiento prolongado, la alta tasa de participación de una cohorte de pacientes con DBT1 bien caracterizada y el uso de protocolos estandarizados para evaluar los factores de riesgo y la nefropatía. Como limitaciones, señalan la escasa cantidad de participantes que no fueron de raza blanca, lo que limita la generalización de los resultados. También la posible subestimación de la relación entre los marcadores y la proteinuria manifiesta debida a la supervivencia selectiva (había menos posibilidades de que las personas con niveles más altos de marcadores inflamatorios y de disfunción

endotelial que presentaron nefropatía estuviesen vivos al momento de las evaluaciones posteriores debido a una mayor tasa de mortalidad). Por otro lado, el no haber determinado la proteinuria de 24 horas o haber calculado el cociente proteína/creatinina; asimismo, el uso de tiras reactivas en una muestra de orina puede haber originado un error de clasificación, lo que reduciría la capacidad de detección de asociaciones entre los marcadores y la proteinuria. No obstante, se resalta que las tiras muestran una sensibilidad del 100% y una especificidad de 82%, por lo que el posible sesgo, de existir, sería pequeño.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resic.php/117369](http://www.sicsalud.com/dato/resic.php/117369)

## 2 - La Evaluación Clínica de los Pacientes con Diabetes y Requerimientos muy Elevados de Insulina

Ovalle F

University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, EE.UU.

*[Clinical Approach to the Patient with Diabetes Mellitus and Very High Insulin Requirements]*

**Diabetes Research and Clinical Practice** 90(3):231-242, Dic 2010

*En este artículo se revisan los distintos diagnósticos diferenciales a considerar en los pacientes diabéticos que requieren dosis elevadas para lograr el control glucémico adecuado.*

Según datos de 2005-2006, el 12.9% de la población estadounidense  $\geq 20$  años tiene diabetes (DBT). De los que conocían su diagnóstico, el 26.8% usaban insulina, más de seis millones de personas. Algunos pacientes pueden tener requerimientos elevados de insulina, por lo que el autor realizó esta revisión sobre los conceptos de sensibilidad y resistencia a la insulina (RI) y los requerimientos estimados para cada condición, y propone una regla mnemotécnica simple para recordar los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta.

### Concepto de sensibilidad y RI

El concepto de sensibilidad a la insulina surge del descubrimiento de los dos tipos clásicos de DBT, la insulino-sensible y la insulino-insensible; pero se usa cada vez más el concepto de RI, definida por unos como un estado en el cual se requieren mayores cantidades de insulina para generar una respuesta cuantitativamente normal; por otros, como una respuesta metabólica alterada a la insulina endógena o exógena, y algunos investigadores la consideran sinónimo de una alteración en la eliminación de la glucosa mediada por insulina determinada por la técnica de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico.

La RI debe diferenciarse del síndrome de insulinoresistencia o síndrome metabólico, que es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión (HTA), obesidad y dislipidemia (niveles altos de triglicéridos [TG] y bajos de lipoproteínas de alta densidad [HDL]), que suele asociarse con la RI.

### Medición de la sensibilidad a la insulina en la diabetes

El mejor método para determinar la acción de la insulina *in vivo* es la técnica de pinzamiento glucémico, especialmente

su versión euglucémica, de difícil realización, por lo que suelen usarse métodos más simples, como el modelo mínimo, mediante extracciones múltiples tras una prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa (PTIVG), y el modelo de la homeostasis (HOMA). Sin embargo, estos métodos tienen desventajas metodológicas y no son fáciles de implementar en la práctica diaria. Un método más sencillo y clínicamente más relevante es el cálculo de la dosis diaria total de insulina (DDTI).

### Sensibilidad normal y anormal a la insulina

#### Sensibilidad normal a la insulina

La mayoría de los pacientes con DBT tipo 1 (DBT1) bien controlada tienen sensibilidad a la insulina dentro de los límites normales. Cabe destacar que la RI puede encontrarse tanto en personas con DBT1 como en no diabéticos.

La DDTI promedio en los pacientes con DBT1 es de 0.3 a 0.8 U/kg/día, excepto en los adolescentes, en quienes puede llegar a 1 a 1.5 U/kg/día. Suele considerarse que cualquiera con requerimientos < 1 U/kg/día tiene sensibilidad normal a la insulina.

La insulinemia en ayunas de los pacientes con DBT1 suele ser indetectable o muy baja; incluso con una función residual importante de las células beta no suele superar los 20  $\mu\text{U/ml}$ , y su máximo (luego de una prueba de tolerancia oral a la glucosa [PTOG]) suele ser inferior a 150  $\mu\text{U/ml}$ , igual que en los sujetos normales.

Con la técnica de pinzamiento glucémico, la mayoría de los pacientes presentan tasas M (un índice de la velocidad de eliminación de la glucosa corporal total estimulada por la insulina) por encima de 6 mg/kg/min.

Con el uso del modelo mínimo, con la PTIVG muestran un índice SI (índice de sensibilidad a la insulina) superior a  $5 \times 10^4$   $\mu\text{U/ml/min}$ , igual que los sujetos normales.

#### RI

La RI puede encontrarse en la mayoría de los pacientes con DBT tipo 2 (DBT2), obesos no diabéticos y portadores de síndrome metabólico.

La DDTI promedio en los diabéticos tipo 2 es de 1 a 1.5 U/kg/día, aunque puede llegar a 2 U/kg/día. Se pueden considerar los requerimientos de 1 a 2 U/kg/día como un marcador de RI. La insulinemia en ayunas en estos casos oscila entre 20 y 70  $\mu\text{U/ml}$  y el máximo (posPTOG), entre 150 y 350  $\mu\text{U/ml}$ , aunque disminuyen con la pérdida de función de las células beta. Con la técnica de pinzamiento glucémico se observan tasas M de entre 2 y 6 mg/kg/min; en la PTIVGT los índices SI se ubican entre  $2 \times 10^4$  y  $5 \times 10^4$   $\mu\text{U/ml/min}$ .

#### RI grave

Las manifestaciones frecuentes de la RI grave incluyen acantosis nigricans difusa y acrocordones y signos de hiperandrogenismo ovárico (hirsutismo, amenorrea e infertilidad). Tanto la presión arterial como el nivel de TG pueden ser normales. Dada la epidemia actual de obesidad y que la dosis de insulina depende del peso, no es raro encontrar pacientes que requieran dosis > 200 U/día de insulina; por ello se prefiere reservar este término para los pacientes diabéticos con requerimientos muy altos de insulina (DDTI > 2 U/kg/día).

La insulinemia en ayunas es superior a 50 a 70  $\mu\text{U/ml}$  y el máximo luego de la PTOG, mayor de 350  $\mu\text{U/ml}$ ; por la técnica de pinzamiento glucémico se registran valores de tasas M < 2 mg/kg/min; en la PTIVG, el índice SI es menor de  $2 \times 10^4$   $\mu\text{U/ml}$ .

#### RI extrema

Algunos médicos e investigadores usan el término RI extrema para los pacientes con DBT con requerimientos insulínicos extremadamente altos, > 3 U/kg/día; la mayoría de

las veces existen causas sindrómicas y los afectados no suelen ser obesos (su índice de masa corporal [IMC] suele ser < 30 kg/m<sup>2</sup>, generalmente < 25 kg/m<sup>2</sup>).

### Diagnósticos diferenciales en pacientes con DBT y requerimientos elevados de insulina

En general, estos casos corresponden a trastornos raros que llevan a la RI. La siguiente regla mnemotécnica –ABCDEFGHI– resulta útil para recordar los principales.

#### A. Síndrome de RI grave tipo A

En este síndrome se observan RI extrema, acantosis nigricans e hiperandrogenismo; suelen ser pacientes delgados, sin anticuerpos contra el receptor de insulina. En general aparece en la adolescencia y las mujeres presentan amenorrea e infertilidad. A diferencia de los síndromes de RI habituales, los niveles de TG en ayunas son normales o bajos.

El síndrome de Rabson-Mendenhall es una variante de aparición más temprana (en la infancia), con acantosis nigricans, DBT, trastornos ungueales y de dentición, crecimiento acelerado y pubertad precoz, y una aparente hiperplasia de la glándula pineal.

Otra variante de origen congénito que suele verse sólo en menores de un año, con un fenotipo de leprechaunismo o síndrome de Donohue, se caracteriza por retraso grave del crecimiento intrauterino y posnatal, falta de desarrollo, lipatrofia, rasgos dismórficos y acantosis nigricans, dismorfia pulmonar e hiperplasia mamaria, además de hiperinsulinemia masiva, DBT e hipoglucemias de ayuno graves. Las niñas pueden presentar clítoromegalia e hirsutismo, y los niños agrandamiento peniano.

Estos síndromes se deben a mutaciones en el gen del receptor de la insulina y son más frecuentes en el sexo femenino.

#### B. Síndrome de RI grave tipo B

Este síndrome es provocado por autoanticuerpos contra el receptor de insulina. Suele afectar a mujeres de mediana edad. Además de la RI, se observa una distribución característica de la acantosis nigricans, que incluye las áreas periorcular, perioral y labial. En general hay características autoinmunes inespecíficas, en las cuales la entidad más asociada es el lupus eritematoso sistémico. Alguna vez se describió como parte de un síndrome paraneoplásico asociado con mieloma múltiple o enfermedad de Hodgkin.

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa pueden revertirse al desaparecer el anticuerpo. A diferencia de los síndromes habituales de RI, los niveles de TG son bajos y los de ácidos grasos libres, altos.

También pueden hallarse velocidad de eritrosedimentación aumentada, leucopenia, hipergammaglobulinemia, anticuerpos antinucleares y proteinuria. Los títulos del anticuerpo contra el receptor de insulina correlacionan con la gravedad de la RI. Este síndrome debe diferenciarse de la RI exógena (generalmente de origen animal), debida a la aparición de anticuerpos contra la insulina.

#### C. Síndrome de RI grave tipo C

Este síndrome, también conocido como síndrome HAIRAN (hiperandrogenismo, insulino-resistencia, acantosis nigricans) se caracteriza por RI grave, similar a la observada en el tipo A, pero en este caso los pacientes suelen ser obesos. Este síndrome estaría presente en el 5% de los casos de síndrome de ovarios poliquísticos. Su etiología se desconoce.

#### D. Drogas y Dermis

Los fármacos asociados con la aparición y progresión de la RI incluyen corticoides, niacina, terbutalina, inhibidores de la proteasa del VIH-1, inhibidores de la transcriptasa inversa, interferón alfa, antipsicóticos atípicos y progestágenos.

En cuanto a la piel, la RI subcutánea (RIS) sería un síndrome raro que se caracteriza por resistencia grave a la insulina subcutánea con sensibilidad normal a la intravenosa, aunque su existencia está en duda. Su etiología es desconocida; algunos señalaron un aumento en la degradación subcutánea de la insulina en el tejido adiposo subcutáneo. Los casos descritos correspondieron generalmente a mujeres jóvenes con DBT1. Se propusieron los siguientes criterios diagnósticos (Paulsen): resistencia a la insulina subcutánea pero no intravenosa, ausencia de aumento de la insulinemia luego de la administración subcutánea y aumento de la degradación de la insulina en el tejido adiposo subcutáneo. Pocos de los casos publicados cumplen con los tres criterios, por lo que es difícil de diferenciar de la DBT lábil o facticia.

### **E. Sistema Endocrino**

Los trastornos endocrinos relacionados con la aparición y progresión de RI incluyen acromegalia, tirotoxicosis, insulinoma y otras causas de hiperinsulinemia, glucagonoma, síndrome de Cushing o feocromocitoma. Su descripción excede los objetivos de este artículo.

### **F. RI Facticia y Funcional**

La falta de adhesión al tratamiento, especialmente con la insulina, es frecuente, entre otras cosas por ignorancia, apatía, simulación con segundas intenciones o trastornos psiquiátricos.

Un trastorno funcional implica una alteración de alguna función corporal. Aquí, el autor se refiere a estados psicológicos asociados con la aparición o progresión de la RI, como pubertad, edad avanzada, embarazo, estrés grave (cirugía, trauma, sepsis, cetoacidosis diabética).

### **G. RI Genética y Gustativa**

Los síndromes lipodistróficos son un grupo de enfermedades raras caracterizadas por RI grave, con hipertrigliceridemia que provoca pancreatitis, hígado graso que lleva a la cirrosis, y una pérdida selectiva de tejido adiposo. Se clasifican según su localización, extensión y edad de aparición.

Las lipodistrofias hereditarias comprenden la lipodistrofia generalizada congénita (síndrome de Berardinelli-Seip), trastorno autosómico recesivo caracterizado por una falta casi completa de tejido adiposo metabólicamente activo desde el nacimiento, y lipodistrofia parcial familiar (variedad de Dunnigan), trastorno autosómico dominante con pérdida de la grasa subcutánea en las extremidades durante la pubertad y acumulación excesiva de grasa en la cara y el cuello. Las lipodistrofias adquiridas pueden ser generalizadas o parciales. Los pacientes con lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence) tienen pérdida generalizada progresiva de grasa subcutánea y, en aquellos con lipodistrofia parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons), la pérdida se limita a la cara, tronco y extremidades superiores. Estos síndromes son más frecuentes en las mujeres, aparecen en la infancia y tienen una base autoinmune.

Otros síndromes genéticos raros asociados con RI incluyen la pseudoacromegalia, que presenta rasgos acromegálicos pero sin alteraciones en el eje de la hormona de crecimiento (HC)-factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1). Se desconoce si los rasgos acromegálicos se deben a que los altos niveles de insulina interactúan con el receptor del IGF-1 o el de insulina.

El síndrome de Alström es un trastorno autosómico recesivo y presenta retinitis pigmentaria, sordera sensorineural, hipogonadismo, miocardiopatía y obesidad; se asocia con RI, hipertrigliceridemia y acantosis nigricans.

La distrofia miotónica es un trastorno autosómico dominante multisistémico, con atrofia muscular progresiva,

debilidad, miotonía, retraso mental leve, calvicie, cataratas y atrofia testicular pospuberal.

La miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra es un trastorno crónico, no progresivo, con una hipotrofia muscular generalizada, retraso del crecimiento, debilidad e hipotonía desde el nacimiento o poco después, y a veces deformidades esqueléticas similares a las de otras miopatías. La RI en este síndrome fue descrita recientemente.

El síndrome de Werner, un trastorno caracterizado por envejecimiento prematuro, genera cara de pájaro, canas, cataratas, extremidades delgadas, RI grave y tolerancia alterada a la glucosa o DBT. La RI puede deberse a un efecto posreceptor.

Existen pacientes que entran en un círculo vicioso de ingestas excesivas (de allí la denominación de gustativa para este tipo de RI) que llevan a un aumento de la glucemia, lo que incrementa los requerimientos de insulina; esto provoca hambre y más ingesta. Esto resulta en un aumento progresivo y significativo de peso, deterioro del control glucémico y mayores necesidades de insulina. Este trastorno es frecuente en la DBT2 y parece ser conductual. Su fisiopatología no ha sido estudiada. El aumento ponderal rápido puede provocar enfermedad pulmonar, apneas del sueño e insuficiencia cardiaca congestiva. Se caracteriza por el aumento de peso, ya que los casos de DBT con requerimientos insulínicos elevados no suelen presentar incrementos significativos.

### **H. Hipersensibilidad y VIH**

Los anticuerpos antiinsulina se han descrito en pacientes no tratados previamente con insulina (síndrome autoinmune de insulina) y en sujetos tratados con insulina, en quienes los anticuerpos rara vez tienen relevancia clínica. Sin embargo, existen casos de alergia a la insulina y RI mediada inmunitariamente. Si bien la mayoría de las reacciones locales están mediadas por IgE (hipersensibilidad de tipo I), también se describieron casos de hipersensibilidad de tipo III (reacción de Arthus), y se han mencionado reacciones alérgicas locales a la insulina subcutánea seguidas de una RI grave con anticuerpos antiinsulina circulantes de tipo IgG, que mejoraron con plasmaféresis e inmunosupresión con mofetil micofenolato y gammaglobulina intravenosa.

En el síndrome hipereosinofílico también se describió la presencia de estos anticuerpos. Se menciona un caso que respondió al tratamiento con corticoides.

Si bien es una situación rara, deben considerarse los anticuerpos antiinsulina en los pacientes con RI grave, ya que la inmunosupresión puede resultar beneficiosa.

La lipodistrofia en pacientes con VIH se caracteriza por la pérdida selectiva de grasa subcutánea en cara y las extremidades y, a veces, por la acumulación de grasa alrededor del cuello, región dorsocervical (giba de búfalo), torso superior e intraabdominal. Parece estar fuertemente asociada con el uso de antirretrovirales potentes como los inhibidores de la proteasa del VIH-1, aunque también se observó con los inhibidores de la transcriptasa inversa. Se desconoce su fisiopatología y no tiene tratamiento específico. La acantosis nigricans está ausente.

### **I. Depuración Incrementada de la Insulina, absorción Insulínica aumentada y RI Idiopática**

Si bien muy raro, se publicó el caso de una mujer de 23 años con DBT1 y RI progresiva con las distintas vías de administración, que llegó a requerir 20 000 U/día intravenosas. Las bajas insulinemias (< 60 µU/l) con altas dosis de insulina intravenosa (300 a 10 000 U/día) sugirieron que la RI se debía a una rápida depuración. El tratamiento con insulina modificada químicamente y aprotinina no resultó.

Un mecanismo propuesto en la RI es la absorción retrasada de la insulina subcutánea, relacionada tal vez con la epidemia actual de obesidad. Los volúmenes mayores pueden alterar o retrasar la llegada de la insulina a la circulación sistémica, lo que a su vez incrementa la necesidad de insulina, con lo que se crea un círculo vicioso. Una estrategia eficaz puede ser el cambio por preparaciones más concentradas (por ej.: insulina humana U-500).

Finalmente, existe un porcentaje de casos en los que la causa permanece sin identificar.

### Evaluación de los pacientes con DBT y requerimientos elevados de insulina

Se deben considerar los diagnósticos diferenciales para arribar al correcto sin estudios innecesarios o tratamientos empíricos. Los autores proponen el siguiente algoritmo diagnóstico. Desde ya, la evaluación estará basada en el cuadro clínico; a veces se requerirán análisis de laboratorio, como pruebas de función renal y hepática, de embarazo, VIH, anticuerpos antinucleares, glucemia, insulinemia, péptido C, HDL y TG, tirotrófina, levotirosina libre, catecolaminas, metanefrinas, IGF-1, glucagón, adiponectina (niveles > 7 mg/l tienen un valor predictivo positivo del 97% para la presencia de alteraciones del receptor insulínico, y < 5 mg/l, un valor predictivo negativo del 97%), IGFBP-1, leptina, SHBG, autoanticuerpos antiinsulina, anticuerpos contra el receptor de insulina, determinación de mutaciones del receptor de insulina (LMNA, PPAR $\gamma$ , AKT2, ZMPSTE24, BSCL2 y AGPAT2), y una prueba de tolerancia modificada a la insulina subcutánea e intravenosa.

### Consideraciones terapéuticas en los pacientes con DBT y altos requerimientos de insulina

El tratamiento debe ser individualizado y específico, aunque en la mayoría de los casos no existe cura. Algunos tratamientos de posible utilidad incluyen: metformina, sola o combinada con una tiazolidindiona, como la primera opción a considerar en los casos de RI, aunque deben recordarse sus efectos adversos (aumento de peso, edema) y sus contraindicaciones (insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca); insulina humana U-500, para quienes requieren volúmenes grandes de insulina (200 a 300 U/día); bombas de infusión subcutánea continua, que mejora el control glucémico en pacientes que necesitan dosis elevadas; bombas de insulina intraperitoneales implantables, que aportan una vía fisiológica cuando la subcutánea no es posible, especialmente en los casos de RIS, aun en etapa experimental; goteos continuos de insulina intravenosa por períodos cortos en los casos de RI grave, seguidos de infusiones subcutáneas; tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador, especialmente en los casos de síndrome de RI grave tipo B, donde también se vieron buenos resultados con la plasmaféresis, así como en los pacientes con anticuerpos antiinsulina (por hipersensibilidad), aunque en estos casos los beneficios son transitorios; leptina, que ha demostrado ser efectiva a largo plazo ante las lipodistrofias y en algunos casos del síndrome de Rabson-Mendenhall; IGF-1, que demostró su utilidad en algunos casos de RI grave en pequeños estudios clínicos de corta duración. Hay menciones anecdóticas de otras terapias como insulina intramuscular o inhalada, cromio, bezafibrato, ácidos grasos omega-3, vanadote, fenitoina, agonistas de GnRH, anticonceptivos orales, aprotinina o inhibidores de la oxidación de ácidos grasos.

### Conclusión

Hay pacientes con DBT que presentan requerimientos muy elevados de insulina (> 2 U/kg/día) o extremadamente elevados (> 3 U/kg/día). En estos casos hay que intentar identificar la causa para seleccionar el enfoque terapéutico

más adecuado. Aún se conoce muy poco de la etiología y fisiopatología de estos síndromes, pero hay que empezar a reconocerlos en la práctica. El autor propone una regla mnemotécnica para ayudar al diagnóstico diferencial de estos pacientes (ABCDEFGHI).

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/120433](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/120433)

### 3 - Elevado Índice de Regresión de la Microalbuminuria a Normoalbuminuria en los Niños y Adolescentes con Diabetes Tipo 1 Tratados con Enalapril o no Tratados: La Influencia del Colesterol HDL

Salardi S, Balsamo C, Cicognani A y colaboradores

University of Bologna, Bologna, Italia

[High Rate of Regression From Micro-Macroalbuminuria to Normoalbuminuria in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Treated or Not with Enalapril]

Diabetes Care 34(2):424-429, Feb 2011

*En la mayoría de los niños y adolescentes con diabetes tipo 1, la albuminuria desaparece espontáneamente o después del tratamiento con enalapril. La persistencia de la excreción anormal de albúmina durante más de un año justificaría la terapia farmacológica. La recuperación permanente es más probable en los enfermos con un buen control metabólico y con niveles adecuados de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.*

A principios de la década de 1980 se consideraba que la microalbuminuria (MA) progresaba inevitablemente a nefropatía. Sin embargo, señalan los autores, 3 estudios realizados en la década de 1990 en niños con diabetes (DBT) pusieron en duda esta observación. Por su parte, diversos trabajos en adultos demostraron que la MA puede ser transitoria; en la actualidad, si bien se acepta que la MA refleja el daño renal subyacente, el valor predictivo de nefropatía diabética sería mucho menor al considerado en años previos. De hecho, dos estudios revelaron que menos del 20% de los enfermos con DBT tipo 1 y MA evoluciona a nefropatía; en el 50% al 60% hay recuperación del trastorno. Asimismo, una investigación reveló que alrededor de un tercio de los pacientes con DBT de más de 50 años de duración no presenta enfermedad renal a pesar de tener MA o macroalbuminuria.

Diversos estudios confirmaron el papel beneficioso de los bloqueantes del sistema de la renina en la reversión de la albuminuria; sin embargo, paralelamente se comprobó que el tratamiento con este tipo de fármacos no es útil en el contexto de la prevención primaria de la nefropatía diabética. Además, los efectos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en los niños no se conocen.

El presente estudio longitudinal no aleatorizado evaluó la evolución a largo plazo de niños y adolescentes con DBT que presentaron MA en los últimos 25 años, tratados con IECA o sin dicha terapia. La investigación tuvo por objetivos determinar el porcentaje de pacientes en quienes la MA revierte a normoalbuminuria con tratamiento o sin él, establecer la persistencia de la normalización y conocer el papel del control metabólico y del perfil de lípidos en el riesgo de aparición de nefropatía.

## Diseño de la investigación y métodos

Los autores señalan que entre 1984 y 2008 todos los enfermos diabéticos asistidos en su institución ( $n = 490$ ) realizaron mediciones repetidas de la excreción urinaria de albúmina (EUA) en 24 horas. El 9% ( $n = 44$ ) presentaron una EUA anormal (más de 30 mg diarios en 2 de 3 determinaciones consecutivas) en la orina de 24 horas, en ausencia de infecciones urinarias. En el presente estudio sólo se incluyeron los 41 pacientes que fueron seguidos hasta 2009. La edad promedio en el momento del diagnóstico de la enfermedad fue de 8.6 años y en el momento de la primera EUA anormal, de 12.9 años. La DBT llevaba 4.2 años de duración; el seguimiento promedio a partir de la detección de la MA fue de 13.1 años. El 41% de los pacientes fueron seguidos más de 15 años. Se incluyó un grupo control, integrado por 134 pacientes diabéticos, comparables en edad y con EUA normal. El 15% de los sujetos del grupo control tenían sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] por encima del percentil 75); el 1% presentaba obesidad (IMC por encima del percentil 95); los porcentajes correspondientes en los pacientes con EUA anormal fueron del 12% y 5%.

El 59% (24 de 41) de los enfermos con EUA anormal recibieron tratamiento con enalapril; 17 enfermos nunca recibieron IECA. El tratamiento comenzó a los 15.5 años en promedio y se prolongó por 6 años. Los autores señalan que la decisión de indicar la terapia con IECA dependió del momento en el cual se detectó la MA. Entre 1984 y 1989 no se indicaba el uso de estos fármacos porque no existía información firme acerca de su beneficio; entre 1990 y 1995, el uso de IECA fue la modalidad terapéutica estándar en los sujetos con EUA anormal. Sin embargo, después de 1996, diversos estudios confirmaron la normalización espontánea de la MA hacia el final de la pubertad, de manera tal que el tratamiento se indicó en forma individual. Los pacientes con macroalbuminuria y los enfermos con persistencia de los valores de EUA de más de 100 mg/día durante más de 12 meses (en los enfermos puberales) o por más de 6 meses (en los pacientes pospuberales) recibieron enalapril, en dosis inicial de 10 mg/día. En 7 enfermos la dosis se redujo posteriormente a 5 mg por la aparición de efectos adversos, mientras que en 12 pacientes, ésta se elevó a 20 mg/día por falta de normalización de la EUA después de 4.8 años en promedio.

La EUA se valoró cada 3 a 12 meses en todos los enfermos. La albuminuria se determinó con radioinmunoensayo; el límite superior de normalidad fue de 30 mg/día. La MA se definió en presencia de una EUA de 30 a 300 mg en 24 horas en al menos 2 de 3 determinaciones consecutivas, realizadas en un período de 3 a 6 meses, en ausencia de infección del tracto urinario (en todos los pacientes se realizaron urocultivos). La macroalbuminuria se diagnóstico con EUA de más de 300 mg/día. Una vez por año se determinó la concentración de la creatinina (método de Jaffe); se calculó el índice estimado de filtrado glomerular con el método apropiado según la edad. En las muestras de sangre se valoraron los niveles de hemoglobina glucosilada y de lípidos. Se efectuaron controles regulares de la presión arterial.

Se calcularon los valores promedio de la EUA para cada paciente. El análisis estadístico se efectuó con pruebas *t*, de la *U* de Mann-Whitney, de Wilcoxon, *chi* cuadrado y coeficientes de correlación de Pearson y Spearman.

## Resultados

Un total de 44 enfermos de los 490 controlados presentaron MA; 10 de ellos (23%) evolucionaron a macroalbuminuria. La prevalencia acumulada de EUA anormal fue del 9%; el 7% de los pacientes ( $n = 34$ ) tuvieron MA y en el 2% ( $n = 10$ ) se encontró macroalbuminuria.

Nueve de los 41 enfermos estudiados en esta ocasión evolucionaron de MA a macroalbuminuria después de 1 a 3.5 años de tener MA.

Ocho de los 41 pacientes presentaron EUA anormal desde la detección de la DBT; todos eran puberales y tuvieron una mayor edad en el momento del inicio de la enfermedad (12.4 años respecto de 7.7 años;  $p < 0.0001$ ) en comparación con los pacientes con MA de inicio más tardío (5.2 años después del diagnóstico de DBT).

El 82% (14 de 17) de los enfermos que nunca recibieron IECA presentaron remisión espontánea del trastorno. La EUA anormal se mantuvo durante 2.1 años y la remisión persistió por 9.6 años. De los 3 pacientes restantes, uno permaneció con MA y dos evolucionaron a macroalbuminuria.

El 79% (19 de 24) de los pacientes tratados con IECA tuvieron EUA normal en el contexto del tratamiento; 11 de ellos interrumpieron la terapia según el protocolo vigente en la institución. En todos, la EUA se mantuvo en los valores normales después del cese del tratamiento.

En 9 de los 17 pacientes con MA cuando se inició el tratamiento con el IECA y en 2 de los 7 enfermos con macroalbuminuria en el momento del inicio de la terapia, los niveles normales de la EUA persistieron cuando el tratamiento cesó. La terapia se mantuvo durante 2.4 años en promedio en los individuos con MA, y por 7.7 años en los sujetos con macroalbuminuria. La remisión del trastorno, luego de interrumpido el tratamiento, persistió 11.3 y 9.0 años, respectivamente.

Ocho enfermos presentaron hipertensión; la distribución de los sujetos con hipertensión no fue diferente entre los pacientes con MA o con macroalbuminuria ni entre los enfermos con normalización de la EUA o sin corrección del trastorno. La concentración de la creatinina se mantuvo en niveles normales en todos los enfermos a lo largo de todo el seguimiento.

En comparación con el grupo sin remisión, los pacientes que presentaron normalización de la EUA tuvieron niveles promedio más bajos de EUA ( $p = 0.002$ ) y de hemoglobina glucosilada durante el seguimiento ( $p < 0.001$ ), así como una concentración mayor de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc;  $p = 0.04$ ) en el momento de la detección de la EUA anormal. En comparación con el grupo control, los pacientes con MA tuvieron niveles más bajos de HDLc y una concentración más alta de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc;  $p < 0.0001$  y  $p = 0.004$ , respectivamente). El 22% de los pacientes con MA en comparación con el 5.2% de los sujetos con normoalbuminuria presentaron una concentración del HDLc por debajo de los valores correspondientes para la edad y el sexo (*chi* cuadrado = 8.66;  $p = 0.003$ ). El porcentaje de sujetos con sobrepeso fue similar en los grupos con niveles de HDLc normales o bajos.

Se constató una correlación positiva entre la EUA y los valores de hemoglobina glucosilada ( $p = 0.03$ ) y los triglicéridos ( $p = 0.024$ ), y una correlación negativa con los de HDLc ( $p = 0.017$ ). Los niveles de colesterol total se correlacionaron significativamente con los de los triglicéridos y el LDLc.

## Conclusiones

Los hallazgos del presente estudio en pacientes jóvenes con DBT tipo 1 y EUA anormal indican que la desaparición de la MA es un fenómeno relativamente frecuente: se registró en el 82% de los enfermos no tratados con un IECA y en el 79% de los participantes que recibieron terapia con enalapril. Los porcentajes similares, añaden los expertos, tal vez tengan que ver con las modificaciones en la indicación de la terapia a lo largo de los años. El mismo motivo complica la comparación de las observaciones con las obtenidas en

trabajos anteriores. Otros factores que pueden influir en los resultados incluyen la forma de recolección de las muestras de orina y el tiempo de seguimiento.

Desde hace bastante tiempo se sabe que la MA puede normalizarse en los adolescentes con DBT, probablemente en relación con los cambios hormonales que se producen en este período. En el estudio, casi la totalidad de los enfermos tratados tuvo regresión de la EUA anormal. Sin embargo, añaden los autores, todavía no es posible considerar que la corrección de la EUA refleja la normalización de la estructura renal.

Los pacientes con normalización de la EUA tuvieron niveles persistentemente más bajos de hemoglobina glucosilada y un perfil más favorable de lípidos. Diversos trabajos demostraron que el perfil de lípidos tiene un papel patogénico en la lesión glomerular progresiva. Los enfermos con MA y los pacientes sin remisión de la MA tuvieron una concentración más baja de HDLc; lo mismo ocurrió al comparar el perfil de lípidos antes del tratamiento y después de éste. Por el momento, no existen explicaciones para el efecto del enalapril sobre los valores de HDLc, la única fracción de lípidos que se modificó con el tratamiento.

En conclusión, las observaciones del presente trabajo indican que si la EUA anormal no desaparece espontáneamente en el transcurso de 1 a 2 años, el tratamiento con un IECA sería apropiado. Los enfermos con niveles bajos de HDLc tendrían un riesgo mayor de persistir con MA, señalan por último los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121393](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121393)

#### 4 - Adiposidad Regional y Riesgo de Enfermedad Coronaria en la Diabetes Tipo 1: ¿El Tener una Mayor Cantidad de Adiposidad Glútea y Femoral Reduce el Riesgo?

Shay C, Secres A, Orchard T y colaboradores

University of Pittsburgh, Pittsburgh, EE.UU.

[Regional Adiposity and Risk for Coronary Artery Disease in Type 1 Diabetes: Does Having Greater Amounts of Gluteal-Femoral Adiposity Lower the Risk?]

Diabetes Research and Clinical Practice 89(3):288-295, Sep 2010

*Las pacientes con diabetes tipo 1 y enfermedad coronaria tienen un menor porcentaje de grasa en las extremidades inferiores y un mayor porcentaje de masa grasa en el tronco, una relación que no se observa en los hombres.*

En los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1), la enfermedad coronaria (EC) es una causa importante de morbilidad y de mortalidad. La EC ocurre muchos años antes en los enfermos con diabetes, por mecanismos que todavía no se comprenden con exactitud.

La obesidad central es un factor de riesgo de EC y numerosos trabajos recientes revelaron que las diferencias en la distribución del tejido adiposo son importantes en este sentido. Por ejemplo, la adiposidad central (valorada

mediante la circunferencia de cintura [CC]) es un factor predictivo de EC inclusive después de considerar otros factores convencionales de riesgo. Por el contrario, la adiposidad en las extremidades inferiores ejercería un papel protector mediante asociaciones favorables con la sensibilidad a la insulina y el perfil de los lípidos. En esta ocasión, los autores analizaron la evolución cardiovascular en relación con la distribución del tejido adiposo en una amplia cohorte de enfermos con DBT1 de inicio en la niñez.

#### Pacientes y métodos

Los sujetos de la investigación fueron participantes del estudio *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications* (EDC), una investigación prospectiva de 20 años de seguimiento en sujetos con DBT1 (diagnosticada antes de los 17 años) que comenzó en 1986. Los datos para el presente trabajo se obtuvieron entre 2004 y 2007, durante el cual fueron evaluados 439 participantes. Un total de 185 enfermos fueron sometidos a absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y en 163 de ellos se obtuvo la información cardiovascular necesaria para el presente análisis.

Los parámetros antropométricos y clínicos considerados fueron el peso, la talla, la presión arterial y la frecuencia cardíaca; se tuvieron en cuenta los niveles de los lípidos y de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>). Se calculó la sensibilidad a la insulina, el índice estimado de disponibilidad de la glucosa (IeDG) y el índice de excreción de albúmina en orina. Se diagnosticó nefropatía en los pacientes con una excreción de albúmina superior a 200 µg/minuto o en los enfermos con niveles de creatinina de más de 2 mg/dl, con insuficiencia renal o en lista de espera para trasplante.

Mediante tomografía computarizada se determinó la calcificación coronaria. Se revisaron los antecedentes de EC –infarto de miocardio, estenosis coronaria angiográfica del 50% o más, independientemente del antecedente de revascularización, hallazgos electrocardiográficos y calcificación coronaria.

Se midió la circunferencia de cadera y la CC como reflejo de la adiposidad visceral y se calculó el cociente entre ambos parámetros (CCC). La distribución del tejido adiposo se conoció con DEXA. Se calcularon la masa grasa corporal total (MG), la masa magra corporal y la MG en los brazos, las piernas y en el tronco (kg y % MG).


Las variables sin distribución normal se transformaron en forma logarítmica; las diferencias entre los grupos se evaluaron con pruebas *t* y de la *U* de Mann-Whitney. Se aplicaron modelos lineales para determinar las diferencias entre los grupos después de considerar diversos factores que contribuyen con la adiposidad. Mediante modelos de regresión se conocieron los factores asociados con la EC.

#### Resultados

La edad promedio de los enfermos en el seguimiento de los 18 años fue de 45.7 años y la diabetes llevaba alrededor de 36.9 años de duración. En comparación con los sujetos que no accedieron a realizar DEXA, los participantes que sí lo hicieron tuvieron un IMC más bajo y niveles más bajos de colesterol total y de colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc).

El 29.4% de los pacientes tenían antecedentes de EC: el 16.7% habían tenido un infarto de miocardio, el 25% habían sido sometidos a procedimientos de revascularización coronaria, el 12.5% presentaban angina de pecho confirmada, el 16.7% tenían anomalías compatibles con isquemia en el electrocardiograma, el 4.1% presentaban estenosis coronaria del 50% o mayor y el 25% presentaban calcificación coronaria importante (> 400).

Los enfermos con EC eran de más edad y tenían diabetes de mayor duración. Independientemente del estado

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

coronario, los hombres tuvieron mayor peso, CC, CCC y masa magra corporal y menor MG general y en piernas, brazos y tronco (en kg y en %) respecto de las mujeres. Las mujeres con EC tuvieron mayor % MG en el tronco y menor % MG en las piernas en comparación con las enfermas sin EC, una diferencia que no se observó en los hombres. El resto de las mediciones de adiposidad fue semejante entre los grupos.

Se encontró una correlación inversa entre el % MG en las piernas y el % MG en tronco ( $r = 0.94$ ;  $p < 0.001$ ). Se observaron correlaciones positivas moderadas entre el % MG de las piernas, el HDLc y el leDG. Por el contrario, se comprobaron correlaciones significativas e inversas entre el % MG en el tronco, el HDLc y el leDG y correlaciones negativas moderadas entre el % MG de las piernas y la calcificación coronaria, la excreción de albúmina, la creatinina en suero, la presión arterial, el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), el no-HDLc, los triglicéridos y el IMC.

Se observaron asociaciones fuertes negativas entre el % MG de piernas y la CC y el CCC. Se constataron correlaciones positivas entre el % MG en los brazos y la duración de la diabetes, el IMC y la CC, y asociaciones negativas entre el % MG en los brazos y el leDG y la presión arterial diastólica. La fuerte relación entre el % MG de los brazos y de las piernas y del tronco ocurrió en las mujeres pero no en los hombres.

El modelo de variables únicas mostró que en las mujeres, la edad y el HDLc fueron los principales factores asociados con la EC; en los hombres, la edad y la concentración de creatinina fueron los principales elementos en este sentido. En el modelo final que incluyó otros factores convenciones de riesgo cardiovascular, el % MG de las piernas y del tronco se asoció independientemente con la presencia de EC. Por el contrario, en los hombres no se encontró asociación significativa alguna entre la adiposidad regional y la EC. En las mujeres, cada incremento de un 1% en la MG de las piernas se vinculó con aproximadamente un 12% menos de riesgo de EC (*odds ratio* [OR] de 0.89), mientras que cada aumento de un 1% en la adiposidad del tronco se asoció con de un riesgo 16% mayor de EC (OR de 1.16).

### Discusión

El hallazgo más llamativo que surge del presente estudio es que el depósito de tejido adiposo en las extremidades inferiores se asocia con una menor prevalencia de EC en las mujeres pero no en los hombres con DBT1, después de considerar diversos factores tradicionales de riesgo cardiovascular y la obesidad general. Los resultados confirman las observaciones de un trabajo previo que reveló que la adiposidad de las piernas y del tronco se asocia en forma independiente y opuesta con los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. No obstante, éste es el primer estudio en el cual la distribución del tejido adiposo se estudia mediante DEXA.

Varios trabajos intentaron identificar las regiones del organismo que son metabólicamente óptimas para el almacenamiento del tejido adiposo. El tejido adiposo en la parte inferior del cuerpo sería el más beneficioso en este sentido. Los estudios futuros serán de gran utilidad para confirmar las asociaciones encontradas en el presente trabajo, especialmente en relación con las disparidades entre los sexos.

Se sabe que las mujeres tienen mayor depósito de grasa en los miembros inferiores; esta característica atenuaría el riesgo cardiovascular asociado con la adiposidad. Sin embargo, ninguna conclusión es definitiva hasta que no se realicen estudios que incluyan sujetos control, sin diabetes.

La relación inversa casi de la misma magnitud entre la adiposidad del tronco y el riesgo de EC también se ha descrito en los individuos sin diabetes; debido a que ambas mediciones, realizadas con DEXA, estuvieron fuertemente e inversamente correlacionadas entre sí, el efecto particular de cada una de ellas sobre el riesgo de EC no pudo establecerse con certeza. Además, añaden los autores, la DEXA no permite discriminar entre los depósitos grasos viscerales, subcutáneos e intramusculares; en este contexto, las investigaciones futuras deberán evaluar las influencias metabólicas en cada caso.

Llamativamente, las mediciones de adiposidad en el tronco y en las extremidades inferiores no se correlacionaron estrictamente con los factores tradicionales de EC, entre ellos, HbA<sub>1c</sub> y calcificación coronaria. Aún así, el % MG en las piernas y en el tronco se asociaron en forma independiente con la magnitud de la calcificación coronaria en las mujeres con DBT1. Estas observaciones sugieren que la adiposidad regional podría influir en el riesgo cardiovascular mediante mecanismos distintos de los que participan en la adiposidad global. En opinión de los autores, si se confirma que el depósito adiposo en ciertas regiones del cuerpo se vincula con un efecto cardioprotector, independientemente de la adiposidad global, la clasificación de los enfermos según la adiposidad regional podría ser de mucha más ayuda para determinar el riesgo cardiovascular. En este sentido, las mediciones con DEXA representan un abordaje interesante y muy prometedor.

En conclusión, la predisposición a almacenar tejido adiposo en la parte inferior del cuerpo se asocia favorablemente con los factores de riesgo cardiovascular y negativamente con la presencia de EC en las mujeres con DBT1, tal vez en relación con una menor propensión al depósito de grasa en el abdomen, un tejido metabólicamente más activo, señalan por último los expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117380](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117380)

## 5 - Relación entre el Diámetro de los Vasos de la Retina y los Cambios en las Variables Estructurales de la Nefropatía Diabética en Pacientes con Diabetes Tipo 1

*Klein R, Knudtson MD, Mauer M y colaboradores*

University of Wisconsin-Madison, Madison; University of Minnesota, Minneapolis; EE.UU. y otros centros participantes

*[The Relationship of Retinal Vessel Diameter of Changes in Diabetic Nephropathy Structural Variables in Patients with Type 1 Diabetes]*

**Diabetología** 53(8):1638-1646, Ago 2010

*La medición del diámetro de las arteriolas y de las vénulas permitiría identificar precozmente el daño renal en la diabetes tipo 1.*

La nefropatía diabética (ND) aún es una complicación significativa en los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) a pesar del control estricto de la glucemia y de la presión arterial. Indudablemente, se necesita contar con marcadores que permitan identificar en forma precoz el compromiso renal, antes de que la disfunción se exprese clínicamente o en los parámetros funcionales de laboratorio. De hecho, añaden los autores, como la mayoría de las complicaciones vasculares



de la DBT, la nefropatía aparece y progresa en forma silenciosa, incluso en los pacientes sin microalbuminuria (el marcador que suele utilizarse para valorar la presencia de disfunción renal). Más aún, la microalbuminuria no es un marcador preciso para predecir el riesgo de progresión a proteinuria.

En un estudio previo, el *Renin-Angiotensin System Study* (RASS), los autores hallaron una asociación importante entre la retinopatía diabética y los cambios morfológicos preclínicos asociados con la ND, en los sujetos sin microalbuminuria y normotensos. Por otra parte, diversos trabajos sugirieron una relación entre el diámetro de los vasos de la retina y la enfermedad renal crónica en los individuos con DBT1.

Con estos antecedentes, los expertos determinaron la utilidad de la valoración del diámetro de los vasos retinianos en asociación con los signos funcionales y anatómicos de la ND subclínica, en el contexto del RASS.

## Métodos

El RASS fue un trabajo paralelo, a doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico de prevención primaria de la ND y de la aparición y progresión de la retinopatía, en relación con diferentes tipos de tratamientos. La investigación se llevó a cabo en un centro de los EE.UU. y en 2 instituciones de Canadá, y abarcó pacientes de 15 años o más con DBT1 de 2 a 20 años de duración, con inicio antes de los 45 años. Todos los pacientes tenían valores normales de presión arterial al comienzo del estudio y no presentaban microalbuminuria (albúmina en orina por debajo de los 20 µg/minuto en al menos 2 de 3 determinaciones); además, presentaban un índice de filtrado glomerular (IFG) normal o elevado ( $\geq 90$  ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup>). Los 285 pacientes fueron asignados en forma aleatoria a tratamiento con losartán, enalapril o placebo.

El estudio oftalmológico incluyó la dilatación de las pupilas y la obtención de fotografías retinianas en 7 campos estandarizados, según el protocolo propuesto por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Las fotografías fueron valoradas en forma ciega por profesionales del *University of Wisconsin Ocular Epidemiology Reading Center* sobre la base del esquema *Airlie House* modificado y la escala de gravedad de la retinopatía del ETDRS –ausencia de retinopatía (nivel 10), retinopatía diabética leve (niveles 20 a 43) y retinopatía moderada a grave (niveles  $\geq 47$ ). El diámetro de los vasos retinianos se determinó al inicio del estudio y 5 años después. En promedio, se estudiaron entre 7 y 14 arteriolas y un igual número de vénulas, adyacentes al disco óptico; las mediciones individuales se combinaron en índices que reflejaron el diámetro de las arteriolas –equivalente de la arteriola central de la retina (EACR) y de las vénulas–, equivalente de la vénula central de la retina (EVCR) para cada ojo, según la fórmula de Parr-Hubbard-Knudtson. El IFG se determinó mediante la desaparición plasmática del iohexol no radiactivo.

Para la microscopía electrónica se tomaron biopsias percutáneas renales 6 meses antes del inicio del estudio y 5 años después de la aleatorización. Se determinaron los siguientes parámetros glomerulares: fracción del glomérulo ocupada por mesangio o volumen fraccional mesangial por glomérulo ( $V_{Mes/glom}$ ), el volumen fraccional de la matriz mesangial por glomérulo ( $V_{MM/glom}$ ), el volumen fraccional de las células mesangiales y la densidad de superficie

(superficie/volumen) de la membrana basal glomerular (MBG) capilar por glomérulo en los glomérulos periféricos ( $S_{V_{MBGP/glom}}$ ). Se calculó el índice de glomerulopatía (IG) según la fórmula de Rudberg. Este índice es una medición combinada que refleja la acumulación de matriz extracelular en los glomérulos. En los cortes de las biopsias teñidos con ácido periódico de Schiff se determinó el índice de hialinosis arteriolar en todas las arteriolas corticales. También se calculó el volumen fraccional de corteza, transformada en intersticio ( $V_{Int/cor}$ ) y la fracción de túbulos corticales atroficos.

En el análisis estadístico se aplicaron pruebas *t*, ANOVA y coeficientes de correlación de Pearson. Mediante modelos de regresión lineal se conocieron las asociaciones entre los parámetros renales, funcionales y anatómicos, y el EACR, el EVCR y otras variables independientes, entre ellas, la edad, el sexo, la duración de la DBT, la concentración de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), la presión arterial y la masa corporal.

## Resultados

Se dispuso de todos los estudios necesarios en 257 pacientes. La edad promedio fue de 30.2 años; la DBT llevaba 11.3 años en promedio y la concentración media de la  $HbA_{1c}$  fue del 8.5%. El 34.6% de los pacientes no presentaba retinopatía y el 55.3% tenía retinopatía diabética leve. En 234 pacientes se dispuso de fotografías retinianas y de resultados de la microscopía electrónica para el análisis.

El EACR se asoció con los cambios en el IG y con el IG alterado, mientras que el EVCR se relacionó con las modificaciones en el  $V_{MM/glom}$  con la  $S_{V_{MBGP/glom}}$  y con el IG.

En el modelo que consideró la duración de la DBT, el EACR se asoció con los cambios en el espesor de la MBG, con el  $V_{MM/glom}$  con el IG alterado y con la  $S_{V_{MBGP/glom}}$ . La relación entre el EACR y los cambios en el IG se mantuvo significativa después de incorporar en el modelo otras variables de confusión. Más aún, las relaciones no se modificaron al considerar la gravedad de la retinopatía diabética. No se comprobaron otras asociaciones estadísticamente significativas.

En el modelo que consideró la duración de la diabetes, el EVCR se asoció de manera positiva con los cambios en el  $V_{MM/glom}$ , el IG, la  $S_{V_{MBGP/glom}}$ , la incidencia de una  $S_{V_{MBGP/glom}}$  alterada y con un IG anormal. Sin embargo, ninguna de estas asociaciones se mantuvo significativa en el modelo final que contempló otras variables de confusión.

Las modificaciones en el EACR a lo largo de los 5 años se asociaron con los cambios en el  $V_{MM/glom}$  ( $r = -0.14$ ;  $p = 0.04$ ) y con la aparición de un  $V_{MM/glom}$  alterado ( $r = -0.17$ ,  $p = 0.03$ ). Por el contrario, los cambios en el EVCR se relacionaron de manera positiva con las modificaciones en el  $V_{Int/cor}$  ( $r = 0.20$ ,  $p < 0.01$ ). Los cambios del EACR persistieron asociados con las modificaciones en el  $V_{MM/glom}$  y con la aparición de un  $V_{MM/glom}$  alterado, mientras que la relación entre los cambios en el EVCR y las modificaciones en el  $V_{Int/cor}$  se mantuvo en el modelo que consideró otros factores de riesgo. Los cambios en el EACR y en el EVCR no se asociaron significativamente con otros parámetros renales.

## Discusión

Los cambios en el diámetro de los vasos de la retina se producen precozmente en el transcurso de la DBT, tal vez como consecuencia de trastornos estructurales o funcionales asociados con cambios en el flujo de los vasos, con la hiperglucemia crónica, la inflamación y la disfunción del endotelio. El estrechamiento de las arteriolas (EACR pequeño) parece estar asociado con los efectos crónicos y acumulativos de la hipertensión, mientras que el ensanchamiento de las vénulas (mayor EVCR) obedecería a la mayor perfusión o a la acidosis láctica, en relación con la hiperglucemia y la hipoxia.



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



1980-2010  
30 aniversario

**Ahora,  
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,  
nuestro castellano la garantía.**

**Sociedad Iberoamericana de Información Científica**

Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

[www.siic.info](http://www.siic.info)

Se considera que en los pacientes con DBT1, el estrechamiento de las arteriolas y el ensanchamiento de las vénulas reflejan cambios en la microvasculatura asociados con los fenómenos señalados, independientemente de la gravedad de la retinopatía diabética. Estas modificaciones también podrían reflejar cambios similares en los vasos de otros órganos, por ejemplo, cerebro, corazón y riñón.

El RASS permitió evaluar por primera vez la relación entre el EACR y el EVCR y los cambios en los glomérulos, a lo largo de 5 años de seguimiento. Ambos parámetros se asociaron con alteraciones en las variables estructurales renales que reflejan acumulación de la matriz extracelular, el principal proceso involucrado en la disfunción renal en la ND. Estos trastornos incluyen el aumento del espesor de la membrana basal glomerular y del volumen fraccional de la matriz del mesangio, alteraciones que, al igual que el índice de glomerulopatía, se asocian fuertemente con la albuminuria en los pacientes con DBT1. La disminución de la densidad de superficie de filtración glomerular ( $Sv_{MBGP/glom}$ ) como consecuencia de la expansión del mesangio es otra de las alteraciones estructurales características. En definitiva, estos cambios son los que ocasionan la reducción progresiva del IFG en los pacientes con DBT1.


Las asociaciones observadas fueron esencialmente independientes de la duración de la enfermedad y de la gravedad de la retinopatía diabética. El aumento del EACR y del EVCR podría ser secundario al aumento del flujo vascular retiniano y a la lesión hemodinámica, tal como sucede en el riñón. También podría reflejar mecanismos compensatorios en respuesta a los trastornos metabólicos asociados con la hipoxia tisular y con el estrés oxidativo.

En el RASS, el incremento del EACR en el transcurso de los 5 años se relacionó en forma inversa con el  $Vv_{MM/glom}$ , mientras que el aumento del EVCR se asoció con el incremento del  $Vv_{int/cort}$ , un marcador de la expansión intersticial.

A diferencia de los resultados de un estudio previo –el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)*–, en el presente trabajo no se registraron relaciones entre los diámetros de los vasos de la retina y los parámetros de función renal; no obstante, la comparación de ambas investigaciones es compleja, porque en el WESDR se evaluaron pacientes con hipertensión y con microalbuminuria, mientras que en el RASS sólo se estudiaron pacientes normotensos y sin microalbuminuria. Sin embargo, los resultados de la presente investigación deben analizarse con mucha cautela, ya que los pacientes fueron tratados con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina. Aun así, agregan los especialistas, cuando el análisis se limitó a los 85 pacientes asignados a placebo, los resultados fueron prácticamente los mismos.

En conclusión, los diámetros de los vasos de la retina se relacionan con los cambios precoces de la ND en términos de la acumulación de la matriz y de la expansión del intersticio; en cambio, no se asocian con los indicadores de la función renal en pacientes normotensos y sin microalbuminuria. Estas observaciones preliminares deberán ser confirmadas en otros estudios con mayor número de pacientes y en sujetos hipertensos o con albuminuria, señalan por último los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117376](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117376)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## 6 - Efecto de la Hiperglucemia Aguda, el Control de la Glucemia a Largo Plazo y la Insulina sobre la Disfunción Endotelial y la Inflamación en Pacientes con Diabetes Tipo 1 con Diferentes Características

Ceriello A, Esposito K, Giugliano D y colaboradores

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España; Second University of Naples, Nápoles, Italia y otros centros participantes

[Effect of Acute Hyperglycaemia, Long-term Glycaemic Control and Insulin on Endothelial Dysfunction and Inflammation in Type 1 Diabetic Patients with Different Characteristics]

*Diabetic Medicine* 27(8):911-917, Ago 2010

*La normalización de la glucemia ejerce efectos diferentes sobre la inflamación subclínica y el daño oxidativo, en relación con la duración de la diabetes tipo 1 y el control metabólico a largo plazo.*

La disfunción del endotelio es un fuerte factor predictivo de enfermedad cardiovascular. En los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1), la hiperglucemia ocasiona disfunción endotelial; sin embargo, no se conocen los efectos del control de la glucemia sobre este parámetro. Diversos trabajos mostraron que la hiperglucemia se asocia con disfunción endotelial mediante la agresión oxidativa, un trastorno que tendría consecuencias sustanciales en la aparición de las complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Los trabajos más recientes sugieren que la inflamación es un mecanismo fisiopatológico sustancial en la enfermedad cardiovascular; en los pacientes con DBT1 hay inflamación subclínica crónica, con independencia de las complicaciones vasculares, el tabaquismo y otros factores convencionales de riesgo cardiovascular. Este proceso está fuertemente asociado con la gravedad y la duración de la hiperglucemia. Aun así, todavía no se conoce el efecto del control de la glucemia sobre la inflamación.

En el *Diabetes Control and Complications Trial*, el control estricto de la glucemia se asoció con la disminución sustancial de diversos marcadores de la inflamación, entre ellos, de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) soluble. En un trabajo previo, los autores demostraron que el control de la glucemia y la administración de vitamina C se acompañan de normalización de la función endotelial y del daño oxidativo en pacientes con DBT1. Sin embargo, en la investigación no se tuvo en cuenta la duración de la enfermedad ni el control metabólico a largo plazo, aspectos importantes para considerar por qué la hiperglucemia prolongada podría inducir disfunción del endotelio que no se modifica con los tratamientos mencionados.

En el presente trabajo, los autores analizaron los efectos de la hiperglucemia aguda sobre los marcadores de la inflamación, de disfunción endotelial y de oxidación, y los cambios asociados con la normalización de la glucemia y con el tratamiento antioxidante.

### Materiales y métodos

Los pacientes con DBT1, no fumadores, normotensos y sin microalbuminuria fueron clasificados en tres subgrupos: el primero abarcó sujetos evaluados en el transcurso del mes posterior al diagnóstico; el subgrupo 2 incluyó pacientes con diabetes de alrededor de 5 años de duración y con una concentración de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $\leq 7\%$ . El subgrupo 3 estuvo integrado por sujetos con diabetes de la misma duración pero con niveles de  $HbA_{1c} \geq 7\%$ .

Los experimentos se realizaron con una semana de intervalo entre cada uno; durante las 2 horas previas a cada

estudio, el nivel de la glucemia se mantuvo en 15 mmol/l (con la finalidad de comprobar los efectos de la hiperglucemia aguda). Luego, los participantes fueron tratados en forma sucesiva con cuatro protocolos. El tratamiento A consistió en la infusión de insulina con el objetivo de mantener los niveles de glucosa en 4 a 6 mmol/l. Se tomaron muestras de sangre cada 30 minutos. En las últimas 6 horas se administró vitamina C, 3 mg/minuto (insulina 12 horas más vitamina C, 6 horas). El tratamiento B consistió en la infusión de vitamina C, 3 mg/minuto durante 12 horas y normalización de la glucemia en las últimas 6 horas (vitamina C, 12 horas más insulina, 6 horas). El tratamiento C incluyó insulina o glucosa al 5% para mantener los niveles de glucemia en 4 a 6 mmol/l más vitamina C, 3 mg/minuto durante 12 horas (insulina 12 horas más vitamina C, 12 horas). El último tratamiento consistió en el clampeo hiperinsulinémico-hiperglucémico durante 12 horas; sin embargo, en las últimas 6 horas se inició la infusión simultánea de vitamina C, 3 mg/minuto, con la finalidad de diferenciar el efecto de la hormona respecto del de la vitamina. Dos horas antes del inicio de los experimentos y después de 6 y de 12 horas se determinó la glucemia y se valoraron los marcadores inflamatorios y de oxidación (nitrotirosina, 8-iso prostaglandina F2alfa, ICAM-1 soluble, molécula de adhesión vascular 1 [VCAM-1] soluble e interleuquina [IL] 6 e IL-18) y la función endotelial (dilatación mediada por flujo [DMF]). Además, en las muestras de sangre se valoró la concentración de las distintas fracciones de lípidos y de la HbA<sub>1c</sub>. La DMF se valoró con ecografía en la arteria braquial. Al final de cada prueba, los pacientes recibieron nitroglicerina sublingual en dosis de 0.3 mg para valorar la vasodilatación independiente del endotelio.

Las pruebas de Kolmogorov-Smirnov permitieron determinar la distribución normal de las variables. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con las pruebas de la *t* y ANOVA.

## Resultados

Al inicio, los marcadores de inflamación y de daño oxidativo (ICAM-1 soluble, VCAM-1 soluble, IL-6, IL-18, 8-iso prostaglandina F2alfa y nitrotirosina) se mostraron aumentados, mientras que la DMF (función endotelial) estuvo reducida en todos los subgrupos de pacientes diabéticos respecto de los controles sanos. Se comprobó una diferencia significativa entre el subgrupo 3 y los subgrupos 1 y 2.

En cada experimento, el aumento de la glucemia a 15 mmol/l se asoció con un incremento de los niveles de nitrotirosina, 8-iso prostaglandina F2alfa, ICAM-1 soluble, VCAM-1 soluble e IL-6 e IL-18; simultáneamente, se registró una reducción de la DMF en todos los subgrupos de pacientes.

En todos los participantes, durante el tratamiento A y C, la glucemia estuvo cercana a normalizarse después de las 6 y 12 horas ( $p < 0.001$  respecto de los valores basales). El tratamiento B se asoció con la normalización de la glucemia a las 12 horas ( $p < 0.001$  en comparación con los valores basales), mientras que durante el tratamiento D se mantuvo en alrededor de 15 mmol/l durante las 12 horas. En los sujetos de los subgrupos 1 y 2, la DMF estuvo cercana a normalizarse con todos los tratamientos; lo mismo sucedió con los niveles plasmáticos de nitrotirosina, 8-iso prostaglandina F2alfa (marcadores de estrés oxidativo), moléculas de adhesión, IL-6 e IL-18 (marcadores de inflamación) en todos los momentos de valoración ( $p < 0.01$ ). Después de 6 y 12 horas no se registraron diferencias en ningún parámetro entre los tres tratamientos. La vasodilatación independiente del endotelio no se modificó en ningún experimento.

En los participantes del subgrupo 3, los tratamientos ejercieron efectos diferentes. Después de 6 horas, todos se asociaron con la reducción de los marcadores inflamatorios y de oxidación, especialmente en respuesta al tratamiento C (insulina 12 horas más vitamina C, 12 horas). A las 6 horas se constató el aumento de la DMF, también más importante con el tratamiento C. A las 12 horas, los niveles plasmáticos de nitrotirosina, 8-iso prostaglandina F2alfa, ICAM-1 soluble, VCAM-1 soluble, IL-6 e IL-18 disminuyeron significativamente en comparación con los registrados a las 6 horas, con los tratamientos A y B. A las 12 horas no se observaron diferencias entre los niveles de ninguno de los marcadores en ninguno de los tres tratamientos. La vasodilatación independiente del endotelio no se modificó.

A las 6 horas del tratamiento D (pinzamiento hiperinsulinémico-hiperglucémico) se observó un descenso significativo de la nitrotirosina, la 8-iso prostaglandina F2alfa, la ICAM-1 soluble, la VCAM-1 soluble, la IL-6 y la IL-18 y un aumento de la DMF en todos los subgrupos. Sin embargo, el efecto fue muy inferior al observado con los otros tratamientos. A las 12 horas, los niveles de los marcadores de la inflamación y de oxidación disminuyeron aún más, y la DMF aumentó todavía más. En este caso, el efecto del tratamiento D fue similar al de los tratamientos A, B y C en los subgrupos 1 y 2 pero más débil en el subgrupo 3.

## Discusión

Los hallazgos de la presente investigación revelaron que la normalización de la glucemia se asocia con efectos diferentes sobre la inflamación y la función endotelial en los pacientes con DBT1, en relación con la duración de la enfermedad y el control de la glucemia a largo plazo. En el subgrupo 3, la inflamación persistió después de la normalización de la glucemia, un fenómeno que sugiere que la hiperglucemia prolongada induce disfunción endotelial e inflamación sostenidas. Por su parte, los hallazgos parecen indicar que en la persistencia de la disfunción endotelial y de la inflamación participa la agresión oxidativa, ya que el agregado de vitamina C mejoró la hiperglucemia y normalizó la función endotelial y la inflamación.

La elevación aguda de la glucemia se asoció con la reducción de la función endotelial y con el aumento simultáneo de los marcadores de la inflamación y de la agresión oxidativa y, por primera vez, se constató que este efecto es independiente de los niveles basales de glucemia, la duración de la enfermedad y el control previo de la glucemia a largo plazo. Más aún, las observaciones indican que la hiperglucemia se asocia con disfunción del endotelio y con inflamación mediante la agresión oxidativa en todos los subgrupos de pacientes. De hecho, en todos los casos, la administración de vitamina C –incluso en el contexto de la hiperglucemia– se asoció con la normalización de la función endotelial, de la agresión oxidativa y de la inflamación. Además, en todos los subgrupos, la normalización de la glucemia se acompañó de mejoría en los niveles de nitrotirosina y de 8-iso prostaglandina F2alfa.

La normalización de la glucemia parecería ser suficiente para que mejore la función del endotelio, la inflamación y la agresión oxidativa en los pacientes con diabetes de corta duración (subgrupo 1) o de mayor duración, pero con buen control de la glucemia (subgrupo 2). En cambio, en los pacientes con diabetes de larga data e hiperglucemia sostenida (subgrupo 3), la función endotelial y los marcadores inflamatorios sólo mejoran con la normalización de la glucemia y de la agresión oxidativa. Por lo tanto, la disfunción endotelial y la inflamación en los pacientes con DBT1 obedecerían directamente a la hiperglucemia e, indirectamente, al control metabólico a largo plazo. Es posible que la hiperglucemia sostenida se asocie con daño

oxidativo que sólo revierte con el tratamiento antioxidante.

En presencia de hiperglucemia, la hiperinsulinemia mejoró parcialmente la inflamación, la función del endotelio y la agresión oxidativa, hallazgos que confirman la acción antioxidante de la hormona. Aun así, en los pacientes del subgrupo 3, la recuperación completa se logró sólo con la administración simultánea de vitamina C.

En conclusión, los hallazgos del estudio sugirieron que la duración de la enfermedad y el control metabólico a largo plazo son factores determinantes en la funcionalidad del endotelio y del daño oxidativo. Por su parte, la hiperglucemia aguda agrava la disfunción del endotelio, la inflamación y la agresión oxidativa, con independencia de la duración de la enfermedad y el control metabólico a largo plazo. Por último, la insulina participa en la recuperación de los trastornos por sus efectos antioxidantes; sin embargo, el beneficio no es completo en los pacientes con enfermedad de larga data y con un control metabólico inadecuado, afirman los expertos.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117366

## 7 - Progresión del Espesor de la Intima y Media en Carótida Durante 12 Años en el *Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC)*

Polak JF, Backlund JY, Nathan DM y colaboradores

Tufts University School of Medicine, Boston; George Washington University, Rockville; Harvard Medical School, Boston; EE.UU.

*[Progression of Carotid Artery Intima-Media Thickness During 12 Years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study]*

**Diabetes** 60(2):607-613, Feb 2011

*La terapia intensiva de la diabetes tipo 1 parece asociarse con efectos beneficiosos a largo plazo sobre el espesor de la intima y media en carótida, un marcador de aterosclerosis subclínica, como consecuencia de las diferencias en la exposición acumulativa a la glucosa.*

La incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) es elevada para la edad, con una prevalencia que se asemeja a la de los sujetos no diabéticos 10 o 20 años mayores. En los individuos con DBT1 se describe incremento de la proporción de casos de enfermedad cardiovascular subclínica, que puede demostrarse por medio de la determinación del espesor de la íntima y media en carótida (EIMC).

En el *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* se evaluó la posibilidad de reducir las complicaciones microvasculares de la enfermedad por medio del tratamiento intensivo, que se asoció con una tendencia no significativa a la optimización de las tasas de complicaciones macrovasculares. Por lo tanto, la cohorte participante fue evaluada a continuación en el estudio *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)*, un protocolo de seguimiento a largo plazo en que se observó una prevalencia significativamente menor de calcificaciones coronarias en los individuos que habían recibido tratamiento intensivo.

Por otra parte, la medición del EIMC en el sexto año de seguimiento del estudio EDIC permitió demostrar que la

progresión de este parámetro fue menor entre los pacientes tratados con un esquema intensivo, a pesar de los niveles de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) similares a los de los sujetos que recibieron terapia convencional. Se ha postulado la existencia de una "memoria metabólica", consecuencia del efecto perdurable de las diferencias en el control de los procesos metabólicos durante el estudio DCCT.

Sobre la base de estos datos, se presentan los resultados del seguimiento de la cohorte que participó del estudio EDIC durante 12 años, para determinar los efectos del control de la glucemia sobre el EIMC en pacientes con DBT1.

### Pacientes y métodos

En el estudio DCCT, extendido entre 1983 y 1989, participaron 1 441 sujetos de entre 13 y 39 años, con diagnóstico de DBT1. Al finalizar el protocolo después de una media de 6.5 años de seguimiento, se invitó a los 1 425 sobrevivientes a formar parte del ensayo EDIC. El 96% de los integrantes de la cohorte inicial ( $n = 1\ 375$ ) manifestó su aprobación.

Se realizaron ecografías de las carótidas durante el primero o el segundo año posterior al comienzo del estudio EDIC (unos 8 años después de la finalización del protocolo DCCT). Estas pruebas se repitieron en forma preestablecida, por lo cual finalmente se dispuso de 3 mediciones efectuadas en los años 1, 6 y 12 desde el inicio del estudio, para 1 116 participantes. Por medio de este método de diagnóstico por imágenes, varios observadores determinaron el valor del EIMC, con un coeficiente de confiabilidad superior a 0.93 para un mismo operador y mayor de 0.81 entre distintos operadores. Asimismo, se reunieron datos sobre la historia clínica, el examen físico, el electrocardiograma, la creatinemia, la  $HbA_{1c}$ , los lípidos plasmáticos y la albuminuria, entre otros.

Toda la información se procesó con pruebas estadísticas específicas en un modelo ajustado por la edad, el equipamiento de ecografía, el operador, el sexo y las interacciones. Se definió como significativo en forma nominal un valor de  $p < 0.05$  en dos dimensiones.

### Resultados

Las características iniciales de los 1 116 sujetos en los que se obtuvieron 3 mediciones de EIMC y de los 325 participantes en que se dispuso de un número menor de determinaciones fueron similares, con la excepción de un nivel inicial significativamente mayor de  $HbA_{1c}$  en la segunda cohorte. En el momento de la finalización del estudio DCCT, el promedio del nivel de  $HbA_{1c}$  fue menor en el contexto del tratamiento intensivo ( $p < 0.0001$ ). Dada la ausencia de diferencias significativas en función del sexo entre los participantes en términos del EIMC, los análisis se efectuaron de modo combinado.

Los investigadores señalan que la progresión del EIMC en los modelos de regresión longitudinal fue significativamente menor en los sujetos tratados en forma intensiva en comparación con los pacientes que recibieron terapia convencional, tanto entre el primero y el sexto año de seguimiento ( $p < 0.0001$ ) como entre los años 1 y 12 ( $p = 0.048$ ). Por el contrario, no se verificaron diferencias significativas entre los años 6 y 12 ( $p = 0.379$ ). La mayor parte de estos resultados mantuvo el nivel de significación después del ajuste estadístico por la presión sistólica y el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). De todos modos, los investigadores mencionan que la diferencia en el cambio del EIMC, entre los años 1 y 12, no fue significativa después de este ajuste estadístico.

En otro orden, se llevó a cabo un análisis de la asociación entre la concentración de  $HbA_{1c}$  durante el ensayo DCCT y en diferentes etapas del propio estudio y del protocolo EDIC,

con ajuste de los valores en función de la progresión del EIMC. De acuerdo con los autores, el valor de la HbA<sub>1c</sub>, tanto en el estudio DCCT como en el primer año del ensayo EDIC, se asoció con efectos significativos sobre la progresión del EIMC. La media de los niveles de HbA<sub>1c</sub> a lo largo del estudio DCCT y en cada período de análisis del EDIC se relacionó con repercusiones significativas sobre los cambios en el EIMC entre los años 1 a 12. Los efectos fueron menores entre los años 6 y 12 al comparar las repercusiones de este parámetro sobre el EIMC entre el primero y el sexto año o entre los años 1 y 12.

Se destaca que la HbA<sub>1c</sub> determinada entre los años 1 a 6 o 1 a 12 para el estudio EDIC se correlacionó con efectos más acentuados sobre el cálculo del EIMC, en comparación con los niveles de HbA<sub>1c</sub> del ensayo DCCT. En función de estos resultados, los autores hacen hincapié en que los valores medios de la HbA<sub>1c</sub> en el estudio DCCT y en el primer año del ensayo EDIC se asociaron de manera más destacada con la tasa de progresión del EIMC. De todos modos, la asociación entre la media de la HbA<sub>1c</sub> en el estudio DCCT y en los datos combinados de ambos protocolos, por un lado, y los cambios en el EIMC entre los años 1 a 6 o 1 a 12, por el otro, se mantuvieron en niveles de significación estadística, mientras que no se observó esta correlación al analizar el período entre los años 6 y 12. En todos estos modelos, la presión sistólica se asoció de manera significativa con la progresión del EIMC ( $p < 0.0001$ ), a diferencia de lo observado para el LDLc.

La progresión del EIMC durante los 6 primeros años de seguimiento guardó una correlación significativa con la microalbuminuria ( $p = 0.031$ ) o con la albuminuria ( $p = 0.044$ ). Sin embargo, el ajuste estadístico por la HbA<sub>1c</sub> ponderada para ambos protocolos se relacionó con la abolición del nivel de significación estadística para estas asociaciones.

Los autores elaboraron un modelo de análisis multivariado para estimar los factores asociados con la progresión del EIMC a nivel de la carótida primitiva entre los años 1 a 6 y en el período comprendido entre los años 6 y 12. Tanto el tabaquismo como la interacción entre la presión sistólica y el sexo se vincularon con repercusiones significativas. En ambos contextos, los varones con una presión sistólica  $> 120$  mm Hg presentaron progresión más acelerada del EIMC ( $p = 0.05$ ). Por otra parte, la obesidad se asoció con mayor progresión del EIMC en el período que comprendió los años 6 y 12. Sin embargo, dados los cambios en el índice de masa corporal entre los distintos lapsos, en especial en las mujeres, se postuló que esta acción podría constituir un sesgo de confusión. De todos modos, el efecto se mantuvo en modelos adicionales ajustados por el tipo de tratamiento o por la media inicial de HbA<sub>1c</sub> para cada etapa de los estudios.

## Discusión

Los expertos aseguran que la terapia intensiva de la DBT1 administrada durante el estudio DCCT se asoció con efectos beneficiosos sobre la progresión del EIMC durante los 12 años de duración del protocolo EDIC, en comparación con el tratamiento convencional. No obstante, admiten que este efecto se percibió durante los 6 primeros años y alcanzó niveles similares entre los años 6 y 12 del seguimiento. En consecuencia, consideran que los beneficios a largo plazo de la terapia intensiva se atribuyen a las ventajas obtenidas en los 6 primeros años.

Estas diferencias en la progresión del EIMC en períodos en los cuales las asimetrías entre los niveles de HbA<sub>1c</sub> se habían atenuado permiten suponer la existencia de una "memoria metabólica" para la aterosclerosis. Sin embargo, este efecto pareció reducirse entre los años 6 y 12, hecho denominado "amnesia metabólica" por los autores. De todos modos, se

verificó que los pacientes que recibieron tratamiento intensivo durante el estudio DCCT presentaron menores índices de aterosclerosis después de los 12 años de seguimiento.

El EIMC representa un marcador aceptado de enfermedad cardiovascular subclínica, aunque se reconoce que no es posible describir una asociación entre los cambios en la progresión de esta variable durante el estudio EDIC y el riesgo de enfermedad vascular. Sólo 75 participantes presentaron eventos cardiovasculares al considerar ambos grupos de tratamiento. En otro orden, dado que la prevalencia de los factores clásicos de riesgo fueron similares en ambas cohortes, se ha propuesto que la glucemia, la HbA<sub>1c</sub> y la microalbuminuria podrían ser mediadores de estos efectos. Sin embargo, los resultados de algunos estudios previos han sido contradictorios. Al igual que lo descrito para las complicaciones microvasculares y el pronóstico cardiovascular en los estudios DCCT y EDIC, la exposición acumulativa a la glucemia (estimada mediante la HbA<sub>1c</sub>) se asoció de modo destacado con la progresión del EIMC. Entre las explicaciones posibles se menciona la participación de los productos finales de glucosilación avanzada, cuyos efectos sobre las moléculas de vida media prolongada, como el colágeno de la pared arterial, podrían tardar años en advertirse para luego disiparse como corolario del tratamiento. Esta acción permitiría explicar las diferencias en el EIMC durante los primeros años de seguimiento del ensayo EDIC.

De esta manera, los autores concluyen que los efectos beneficiosos de la terapia intensiva de la DBT1 sobre el EIMC se conservaron durante los 6 primeros años de seguimiento, lo que podría atribuirse a las diferencias en la HbA<sub>1c</sub> y en la exposición acumulativa a la glucemia durante el estudio DCCT.



Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/resic.php/121395](http://www.sicssalud.com/dato/resic.php/121395)



Información adicional en [www.sicssalud.com](http://www.sicssalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Novedades seleccionadas

### 8 - Identifican Potenciales Biomarcadores para Estimar la Masa de Células Beta

Hutton J, Davidson H

**Diabetologia** 53(7):1254-1257, Jul 2010

Dado que la diabetes tipo 1 se caracteriza por un pródromo prolongado en el cual aparecen autoanticuerpos circulantes, se postula que esta fase de la enfermedad ofrece la oportunidad de una intervención terapéutica. Entre estas opciones, se propone la asociación de terapias inmunes y de la estimulación del crecimiento de las células beta.

Por otra parte, si bien los niveles de péptido C y de hemoglobina glucosilada constituyen parámetros empleados para el control de la terapia de esta afección, no son útiles durante el período prodrómico. En esa fase, el control de la masa de células beta representaría una variable esencial para reconocer la eficacia del tratamiento y detectar las posibles recurrencias.

En la actualidad, por medio de la tecnología de anticuerpos monoclonales, ha sido posible identificar diferentes estirpes celulares pancreáticas, pero estos recursos no han resultado útiles en los modelos no invasivos de obtención de imágenes de la masa de células beta. Dado que este fenómeno se atribuye en parte a la mala definición de la localización de estas células, la mayor parte de los avances en los métodos de tomografía computarizada por emisión de fotón único o por emisión de positrones se deben al uso de ligandos de alta afinidad con receptores de la membrana plasmática, como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el neuropéptido Y (NPY), o bien componentes de los canales de membrana como el transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2) o el receptor Kir6.2 para sulfonilureas. De todas maneras, se han identificado 2 posibles biomarcadores específicos para las células beta, entre los que se menciona la proteína FXYP-2-gamma-a, que resulta de un empalme alternativo del gen *FXYP-gamma*. Esta molécula actúa como una subunidad reguladora de la sodio-potasio ATPasa. En estudios de delección génica, se ha descrito que, si bien la actividad de la enzima no depende de la presencia de este dominio, la subunidad FXYP-2-gamma se asocia con la modulación de su función mediante la inducción de la actividad de canales iónicos y la reducción del valor de KM de los canales de sodio. Se destaca que el anticuerpo policlonal SPY393, dirigido contra los primeros 11 aminoácidos de la variante FXYP-2-gamma-a, no presenta reacciones cruzadas con otras formas de esta proteína. De acuerdo con los autores, en modelos de inmunohistoquímica realizados en preparados con parafina, se ha demostrado la localización conjunta de SPY393 e insulina en tejido pancreático humano, sin reactividad para el glucagón, el polipéptido pancreático o el tejido exocrino. En muestras obtenidas de pacientes diabéticos se confirmó una reducción del número de células reactivas, por lo cual se presume que la reactividad para este anticuerpo es específica para las células beta. Estos resultados se asemejan a los descritos en pruebas de secuenciación paralela masiva, en las cuales se reconoció que la frecuencia de los transcritos de FXYP-2-gamma-a es 500 veces mayor en los islotes que en el tejido pancreático completo. Los investigadores destacan la importancia de esta diferencia, la cual resulta relevante para las técnicas propuestas de diagnóstico por imágenes.

Asimismo, manifiestan que, además de la accesibilidad, la utilización de sondas moleculares con anticuerpos

monoclonales humanizados o estructuras de cadena simple representa un desafío en términos del control de la progresión de la enfermedad o de las medidas de tratamiento, ya que la administración repetida de estos productos podría a su vez inducir una respuesta inmune. La unión de dihidrotetrabenazina con VMAT2 representa una opción alternativa para reconocer las moléculas blanco de los anticuerpos utilizados sin necesidad de aplicación directa. Los expertos concluyen recordando la posibilidad del descubrimiento futuro de un mayor número de marcadores de las células beta, como los productos alternativos del empalme de los genes y otros epítopes diversos.

 + Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/115604](http://www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/115604)

### 9 - Efectos de los Episodios de Hipoglucemia Grave en la Infancia sobre la Función Cognitiva en la Edad Adulta

Åsvold BO, Sand T, Hestad K y Bjørngaas MR

**Diabetes Care** 33(9):1945-1947, Sep 2010

El deterioro cognitivo que se asocia con la diabetes (DBT) de inicio precoz podría ser la consecuencia de los efectos de episodios de hipoglucemia grave (HG) sobre el desarrollo neurológico.

Los autores de este trabajo plantearon la hipótesis de que a menor edad de presentación de la HG, mayor será el efecto sobre la cognición. Para demostrarlo, elaboraron este estudio con participantes diabéticos que fueron seguidos durante 16 años.

Entre 1992 y 1993 se hicieron pruebas cognitivas y electroencefalogramas cuantitativos en niños con DBT tratados en el *Trondheim University Hospital*. En el estudio se incluyeron 15 niños que habían tenido episodios de HG y 13 que no los habían presentado. Por cada uno de los participantes se incluyó un sujeto control, pareado por edad y sexo. En 2008, cuando su promedio de edad era de 28 años, se los invitó a participar de un seguimiento; aceptaron 27 de los 28 participantes iniciales (96%).

Los datos referidos a episodios de HG (manifestados, por ejemplo, por convulsiones o pérdidas de conocimiento), niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y comorbilidades se recabaron mediante la revisión de historias clínicas y entrevistas personales. Los pacientes diabéticos fueron divididos en dos grupos según hubiesen tenido el antecedente de episodios precoces de HG, hasta la edad de 10 años (n = 9), o no (n = 18).

En el estudio inicial, las pruebas neuropsicológicas comprendieron 7 dominios, para cada uno de los cuales se calculó un puntaje relativo que reflejó la diferencia entre las personas con DBT y su par de control, con la desviación estándar (DE) de estos últimos como unidad de medida (por ejemplo, un puntaje relativo de -1 implicó que los pacientes con DBT tenían un promedio de una DE menos que los sujetos control). Al promediar estos puntajes relativos, se obtuvo un puntaje relativo general como reflejo de la cognición general. Se estimaron los puntajes relativos promedio en los distintos pacientes diabéticos con episodios

precoces de HG y sin ellos, y se analizó si diferían entre estos dos grupos.

A partir de los resultados de la primera evaluación, se determinó la función cognitiva en la infancia y los cambios observados en la adultez. Los autores investigaron la relación entre la edad de aparición del primer episodio de HG ( $\leq 5$  años,  $n = 4$ ; 6 a 10 años,  $n = 5$ ; y sin ellos,  $n = 18$ ) y la cognición general en la edad adulta, y la presencia de una relación entre la función cognitiva en la adultez y la cantidad de episodios de HG y el promedio a lo largo de la vida de  $HbA_{1c}$ .

Para todos los análisis se utilizó un modelo lineal general. Los resultados se controlaron por los efectos de la edad y sexo y se ajustaron por el nivel educativo de los padres y su trabajo.

La función cognitiva de los adultos sin episodios precoces de HG resultó similar a la de los sujetos control (puntaje relativo general:  $-0.1$  DE), mientras que la de aquellos con episodios precoces de HG fue en promedio una DE menor que la de los sujetos control. El puntaje relativo general fue de  $-0.9$  DE en el primer grupo de pacientes diabéticos al compararlo con el segundo ( $p = 0.003$ ). Las diferencias principales entre ambos se observaron en las áreas de resolución de problemas, la función verbal y la eficiencia psicomotora. También presentaron una tendencia a diferir en los aspectos relacionados con la memoria. Todos los resultados se ajustaron por el nivel educativo de los padres y su trabajo, pero esto no modificó los resultados obtenidos.

Los participantes con antecedentes de episodios precoces de HG presentaban deterioro cognitivo en su infancia (puntaje relativo general:  $-0.7$  DE) y tendían a un desarrollo menos favorable al compararlos con los sujetos control (puntaje relativo general:  $-0.3$  DE). Esta tendencia se debió principalmente a diferencias en términos de la capacidad de resolución de problemas.

Una menor edad de aparición de los episodios de HG se asoció con mayor deterioro de la función cognitiva en la adultez. ( $p$  para la tendencia =  $0.001$ ). En conjunto, las personas con DBT que tuvieron su primer episodio de HG antes de los 6 años mostraron un puntaje de  $-1.3$  DE (intervalo de confianza del 95%:  $0.7-2.0$ ). En cambio, aquellos que los presentaron entre los 6 y los 10 años lograron un puntaje de  $-0.7$  DE ( $0.1-1.3$ ). No se identificó una relación entre la función cognitiva general en la adultez y la cantidad total de episodios de HG o el promedio a lo largo de la vida de  $HbA_{1c}$ .

En este estudio, con un seguimiento de 16 años, los autores hallaron que los pacientes con DBT con episodios precoces de HG mostraron una función cognitiva en la adultez de aproximadamente una DE por debajo de la de los sujetos control, lo que se considera un tamaño de efecto importante. El deterioro que se encontró a lo largo de los distintos dominios de la cognición fue más notorio en los pacientes diabéticos con antecedentes de HG antes de los 6 años.

Una gran cantidad de estudios señala la presencia de efectos de los episodios de HG aparecidos en la infancia sobre la función cognitiva. Es posible que el cerebro en desarrollo sea especialmente vulnerable a estos efectos. A diferencia de otras investigaciones a largo plazo, los autores incluyeron una población con DBT que había presentado episodios de HG en su infancia. Esto explicaría que el deterioro cognitivo persistente encontrado fuese mayor que lo señalado anteriormente.

Los participantes con episodios precoces de HG fueron más jóvenes que aquellos que no los tuvieron al momento de la aparición de la DBT (en promedio, edad de 5 y 10 años, respectivamente). Si bien no se confirmó una relación entre la

cognición y el promedio a lo largo de la vida de  $HbA_{1c}$ , los autores señalan que no pueden descartarse los efectos deletéreos de la HG a edades tempranas, o de la sinergia entre la HG y las hiperglucemias.

Este estudio ofrece, según los expertos, una descripción muy completa del seguimiento de un grupo de pacientes diabéticos y sujetos control, desde la infancia hasta la adultez. La selección de los participantes en la infancia evitó el sesgo debido a la aparición de efectos posteriores de la DBT sobre la cognición. Los sesgos de información son poco probables, ya que los episodios de HG se constataron de manera contemporánea en las historias clínicas. Se reconoce como una posible limitación, la posibilidad de factores potenciales de confusión; sin embargo, el ajuste por el nivel educativo de los padres y su trabajo no modificó los resultados.

Como conclusión, los autores estiman que la exposición a episodios de HG en edades tempranas produce efectos clínicamente relevantes y de largo plazo en la función cognitiva.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/117413](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/117413)

## 10 - Proponen una Simplificación de las Nuevas Normativas Internacionales para el Diagnóstico de la Diabetes Gestacional

Agarwal M, Dhatt G, Shah S

*Diabetes Care* 33(9):2018-2020, Sep 2010

El algoritmo propuesto por la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG) para el diagnóstico de la diabetes gestacional (DBTG) podría simplificarse mediante la determinación inicial de la glucemia en ayunas.

No se dispone de normativas internacionales relacionadas con la pesquisa y la confirmación del diagnóstico de la DBTG. En consecuencia, la IADPSG propuso en marzo de 2010 una serie de recomendaciones con el objetivo de establecer un potencial consenso para el abordaje de esta enfermedad a nivel mundial.

En poblaciones con alta prevalencia de DBTG, como ocurre en los Emiratos Arabes Unidos, se ha confirmado en múltiples estudios que el valor de la glucemia en ayunas al comienzo de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) constituye un parámetro óptimo para determinar la necesidad de continuar con esta prueba de laboratorio. Sin embargo, la eficacia de esta determinación inicial depende de los criterios seleccionados para establecer el diagnóstico de DBTG.

En este contexto, los autores presentan los resultados de un estudio poblacional, en el cual se evaluaron en un programa de pesquisa universal un total de 10 283 embarazadas durante las semanas 24 a 28 de gestación. En todas ellas se llevó a cabo una PTOG con 75 g de glucosa y se aplicaron como normativas para el diagnóstico las recomendaciones de la IADPSG (glucemia superior a 5.1, 10 u 8.5 mmol/l en las determinaciones a las 0, 1 o 2 h, respectivamente) en lugar de los parámetros de la *American Diabetes Association* (ADA). Se aplicó un algoritmo con variables de inclusión y exclusión, con la elección de 2 umbrales de glucemia en ayunas para estimar la especificidad y la sensibilidad con fines diagnósticos.

De acuerdo con los investigadores, mientras que la



aplicación de las normativas de la ADA se asoció con la identificación de 1 328 mujeres con DBTG (12.9%), por medio de la utilización de las recomendaciones de la IADPSG ese índice se elevaría al 37.7% ( $p < 0.0005$ ). Las pacientes con DBTG, en forma independiente de la elección de uno u otro algoritmo diagnóstico, se caracterizaban por una mayor edad y por niveles de glucemia más elevados tanto en ayunas como en las restantes determinaciones de la PTOG.

La aplicación del parámetro kappa no se asoció con una adecuada correlación entre los criterios diagnósticos de la ADA y las normativas propuestas por la IADPSG. Según este organismo, todas las embarazadas requieren una PTOG en forma estricta. Sin embargo, en este estudio se verificó que un umbral para la glucemia en ayunas por encima de 5.1 mmol/l permitió reconocer a las pacientes con DBTG con una especificidad del 100%, mientras que la aplicación de un umbral por debajo de 4.4 mmol/l fue útil para el reconocimiento de esta afección con una sensibilidad del 95.4%. En consecuencia, se propone que la glucemia inicial en ayunas podría evitar la continuidad de la PTOG en cerca de la mitad de las embarazadas, sin riesgos potenciales para la salud.

La aplicación de los criterios de la IADPSG se asocia con una triplicación de la prevalencia de DBTG en comparación con las normativas de la ADA, con el consecuente aumento de los costos relacionados con el seguimiento, los controles y la medicación. Sin embargo, la aplicación de estas normativas podría vincularse con beneficios a corto plazo (mejor pronóstico del embarazo) y a largo plazo (identificación de una mayor proporción de mujeres con riesgo de evolución posterior a diabetes tipo 2). De este modo, a pesar de las limitaciones y dificultades, los autores reconocen que la IADPSG ha permitido la disponibilidad de normativas de potencial uso universal, con las ventajas que se asocian con la estandarización de la práctica de la medicina.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/117427

## 11 - Efecto de las Fluctuaciones Glucémicas sobre la Progresión de la Aterosclerosis en la Diabetes Tipo 2

Chen X, Zhang Y, Wu H y colaboradores

**Diabetes Research and Clinical Practice** 90(1):95-99, Oct 2010

En los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2), las fluctuaciones en la glucemia pueden influir en la progresión de la aterosclerosis. El riesgo de hipoglucemia grave secundario a la terapia hipoglucemiante intensiva y las variaciones en la glucemia posprandial se relacionaron con los eventos macrovasculares. El sistema de monitoreo continuo de la glucemia (SMCG) permite evaluar los cambios temporales en la glucemia. En este estudio se evaluaron los efectos de las fluctuaciones de la glucemia sobre la progresión del engrosamiento de la íntima-media de la carótida (EIMC) mediante el SMCG.

Se incluyeron 36 pacientes chinos entre de 33 y 86 años, con DBT2 según los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud, tratados con hipoglucemiantes orales o insulina y con un nivel promedio de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) del 8.48%. Diez personas de entre 38 y 62 años con una prueba de tolerancia oral a la glucosa normal se incluyeron en un grupo control.

Los niveles de glucemia subcutáneos se controlaron ambulatoriamente con el SMCG durante 72 horas. Se calcularon los siguientes parámetros: la media de los niveles de glucemia y la desviación estándar (DE), el área bajo la curva (ABC) cuando la glucemia de 24 horas fue superior a 7.8 mmol/l (ABC 7.8), la amplitud media y la amplitud máxima de las fluctuaciones de la glucemia (diferencia entre los niveles glucémicos máximos y mínimos en 24 horas), la frecuencia de las fluctuaciones de la glucemia y las diferencias medias diarias (diferencia en la media de los valores glucémicos entre 2 días consecutivos). Sólo los incrementos en la media de las concentraciones glucémicas superiores a 1 DE se consideraron como fluctuaciones válidas.

El EIMC se determinó mediante ecografía de la arteria carótida común, la bifurcación y la carótida interna. Un EIMC superior a 0.9 mm se consideró hipertrofia vascular, mientras que un EIMC  $> 1.3$  mm o un incremento en el grosor focal de 0.5 mm o del 50% del valor de EIMC circundante se consideró como placa.

Se calculó el índice de masa corporal (IMC), se midió la presión arterial y se tomaron muestras de sangre para la determinación de los parámetros lipídicos.

En cuanto a la metodología estadística, las comparaciones entre los grupos se realizaron por análisis de varianza de una vía seguido por la prueba *t* para muestras independientes. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de *chi* cuadrado. Se calcularon los coeficientes de correlación de Spearman para analizar la relación entre las fluctuaciones de la glucemia y el EIMC en la diabetes tipo 2. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativo.

Los pacientes con DBT2 se dividieron en 2 grupos: aquellos con aterosclerosis ( $n = 16$ ) y aquellos sin aterosclerosis ( $n = 20$ ). En el análisis univariado, el IMC, la presión arterial sistólica, el perfil lipídico y el sexo fueron similares entre los grupos control, los pacientes con DBT2 y aterosclerosis o sin ella. La edad de los pacientes con DBT2 y aterosclerosis fue significativamente superior en comparación con aquellos sin aterosclerosis ( $69.5 \pm 8.4$  años contra  $46.3 \pm 13.7$  años;  $p < 0.05$ ) y el grupo control ( $46.9 \pm 6.8$  años;  $p < 0.05$ ). La duración de la DBT2 fue más prolongada en el grupo con aterosclerosis (8.5 años contra 2.5 años en aquellos sin aterosclerosis;  $p < 0.001$ ). La mediana de los valores de EIMC fueron de 0.48 mm en el grupo control, de 0.65 mm en el grupo con DBT2 sin aterosclerosis y 0.93 mm en el grupo con aterosclerosis ( $p < 0.001$ ). La media de la glucemia y su DE, la media de la amplitud de las fluctuaciones glucémicas, la amplitud máxima de las fluctuaciones glucémicas y el ABC 7.8 aumentaron gradualmente con la progresión de la aterosclerosis (valores significativamente superiores en los casos con DBT2 y aterosclerosis;  $p < 0.001$ ). Además, los valores medios de glucemia y sus DE, la media de la amplitud de las fluctuaciones glucémicas, la amplitud máxima de las fluctuaciones glucémicas fueron superiores en los pacientes con DBT2 en comparación con el grupo control.

El análisis de correlación de Spearman mostró que el EIMC se correlacionó estadísticamente con la edad ( $r = 0.58$ ,  $p < 0.001$ ), la duración de la DBT2 ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.001$ ), la media de la amplitud de las fluctuaciones glucémicas ( $r = 0.34$ ,  $p = 0.021$ ) y la amplitud máxima de las fluctuaciones glucémicas ( $r = 0.31$ ,  $p = 0.035$ ).

Recuerdan los autores que los trastornos glucémicos comprenden: la duración y magnitud de la hiperglucemia crónica sostenida y las fluctuaciones agudas de la glucemia durante el día. La hiperglucemia sostenida se evalúa con los niveles de  $HbA_{1c}$ , mientras que las fluctuaciones agudas eran difíciles de evaluar hasta la aparición del SMCG.

El EIMC evaluado por ecografía es un método no invasivo, apropiado, que permite valorar las lesiones

ateroscleróticas iniciales en la DBT2 y su asociación con los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha dilucidado si las fluctuaciones glucémicas aceleran la aterogénesis. Los resultados de este estudio demostraron que la media de los niveles glucémicos y sus DE, la media de la amplitud de las fluctuaciones glucémicas, la amplitud máxima de las fluctuaciones glucémicas y el ABC 7.8 se incrementaron gradualmente con la progresión de la aterosclerosis (EIMC). Esto indica que las fluctuaciones en la glucemia diarias aumentan sustancialmente con la progresión de la aterosclerosis en la DBT2. Algo similar ya se había descrito en estudios con animales. Además, en esta investigación se observó que el EIMC se correlacionó significativamente con la media de la amplitud de las fluctuaciones glucémicas y la amplitud máxima de las fluctuaciones glucémicas, que son los principales marcadores de fluctuaciones glucémicas, pero no con los índices de hiperglucemia crónica sostenida como los niveles de HbA<sub>1c</sub> y la media de los valores de glucemia. Por otro lado, los pacientes con DBT2 y aterosclerosis fueron de mayor edad y la duración de la diabetes fue más prolongada. Parámetros como la edad y la evolución de la DBT2 se relacionaron significativamente con el EIMC. Si bien los mecanismos metabólicos exactos no se han aclarado, los resultados avalan la hipótesis de que las fluctuaciones glucémicas son más deletéreas para la aparición de aterosclerosis que la hiperglucemia sostenida. Se postula que la disminución en las fluctuaciones glucémicas puede evitar la aterosclerosis, independientemente de la duración de la DBT2; aunque se necesitan estudios longitudinales para evaluarlo.

En conclusión, las fluctuaciones glucémicas diarias tienen un efecto más acentuado sobre la progresión del EIMC en los pacientes de mayor edad con DBT2 de larga evolución. Estos datos avalan la hipótesis de que las fluctuaciones en la glucemia pueden ser más deletéreas en la aparición de injuria vascular comparado con la hiperglucemia sostenida.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117381](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117381)

## 12 - Algoritmo para el Control de los Pacientes con Diabetes Tipo 1 Tratados con Infusión Subcutánea Continua de Insulina

Jenkins AJ, Krishnamurthy B, O'Neal DN y colaboradores

*Diabetes Care* 33(6):1242-1248, Jun 2010

La evaluación continua de la glucosa en tiempo real (ECG-TR) puede combinarse con un dispositivo de infusión continua subcutánea de insulina (ISCI). Los datos pueden ser analizados retrospectivamente en forma computarizada. En general, los dispositivos para la ECG-TR no incluyen la liberación automática de insulina; los cambios en la dosificación deben ser ajustados por el paciente en respuesta a las señales de alarma. No obstante, la interpretación de los datos proporcionados por el sistema de ECG-TR es difícil, al igual que las pautas en relación con las modificaciones en la dosificación de la insulina.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos sobre la glucemia de un algoritmo para guiar la respuesta a la ECG-TR en pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) con dispositivos de ISCI. Además, los autores determinaron si los cambios en la glucosa persisten luego del cese de la ECG-TR

y si la introducción tardía del algoritmo se asocia con mejoría de la glucemia.

El estudio se llevó a cabo en 3 centros de atención de diabetes de adultos y en 3 instituciones pediátricas de Australia. Se incluyeron pacientes de más de 13 años, con DBT1 de más de un año de duración y que utilizaban un dispositivo de ISCI hacia más de 3 meses antes. Además, los participantes tenían niveles de hemoglobina glucosilada  $\leq 9.5\%$ , controlaban la glucemia más de 4 veces por día, tenían acceso a internet y estaban dispuestos a utilizar el sistema de ECG-TR 6 de cada 7 días durante el estudio.

Se excluyeron los sujetos con insuficiencia renal (índice de filtrado glomerular de menos de 60 ml/minuto) y los pacientes con gastroparesia, enfermedad celíaca no tratada o trastornos tiroideos, entre otros criterios de exclusión.

No se dispuso de datos de la glucemia después del inicio de la ECG-TR; la información se analizó retrospectivamente con el sistema *Medtronic*. Todos los participantes fueron entrenados para usar el sistema de ECG-TR (*MiniMed MMT 722 Paradigm Real-Time* y el sistema computarizado *Medtronic*).

La investigación abarcó dos fases. Durante la primera fase, 30 pacientes fueron asignados al algoritmo (grupo A) y 30 sujetos al uso del dispositivo, sin el algoritmo (grupo B), durante 16 semanas. Se pidió a todos los participantes que utilizaran un sensor que debía cambiarse cada 3 días. Los participantes debían cargar los datos en el programa computarizado y revisarlos cada 7 a 15 días. En función de los resultados, debían modificar la dosis de insulina.

Durante la segunda fase, los participantes del grupo A volvieron al tratamiento convencional (ISCI sin ECG-TR) por otras 16 semanas. En cambio, los sujetos del grupo B continuaron con la ISCI y la ECG-TR e incorporaron el algoritmo por otras 16 semanas. Los pacientes fueron controlados por sus médicos de cabecera. Un equipo de profesionales no involucrados en la asistencia del paciente revisó los datos cargados de la ECG-TR; la información fue transmitida al profesional a cargo del paciente sólo en caso de que se comprobara riesgo grave de hipoglucemia o de cetoacidosis.

El algoritmo consistió en dos partes, una reactiva y otra proactiva (con tarjetas y láminas explicativas), y fue transmitido por médicos y por personal de enfermería entrenado especialmente. El paciente también recibió un manual de instrucciones. El algoritmo tuvo por finalidad guiar la respuesta inmediata a las modificaciones de la glucemia.

Los pacientes asignados al algoritmo (en papel y electrónico) en la fase 1 (grupo A) recibieron una sesión de educación de unos 90 minutos y una lámina instructiva con el resumen de las recomendaciones. En respuesta a los comentarios de estos sujetos, los pacientes del grupo B en la fase 2 también recibieron un microsistema de comunicación. Las interacciones con este dispositivo se transmitieron en forma automática a una base de datos.

Los datos de la ECG-TR de 6 días, tanto al inicio como al final del estudio, se utilizaron para cuantificar el porcentaje de cambio en el objetivo (glucemia de 4 a 10 mmol/l) y los valores iguales o inferiores a 3.9 mmol/l, o iguales o superiores a 10.1 mmol/l. La variabilidad de la glucemia se estimó con la amplitud promedio de las variaciones glucémicas (APVG). Los niveles de HbA<sub>1c</sub> se determinaron en un laboratorio centralizado al inicio, a las 16 semanas y a las 32 semanas.

El parámetro principal de evaluación en la primera fase fue la diferencia entre los grupos en el tiempo hasta alcanzar la glucemia deseada. Las variables secundarias de análisis incluyeron las diferencias en la HbA<sub>1c</sub>, el tiempo con

glucemias bajas y altas y la APVG. En la segunda fase se compararon los resultados de las 32 semanas con los de las 16 semanas y con los datos de inicio.

El análisis estadístico se realizó con pruebas ANOVA y de Fisher.

Un total de 57 de los 60 sujetos reclutados cumplieron la visita final de la fase 1; 56 iniciaron la fase 2. En la primera fase, los pacientes utilizaron el sensor durante 4.5 días en promedio por semana; no se registraron diferencias entre los sujetos de los grupos A y B. Sin embargo, la utilización del sensor fue mayor entre los adultos que en los adolescentes.

Durante la primera fase no se registraron diferencias estadísticas en el tiempo hasta la glucemia deseada entre los grupos A y B. La concentración de HbA<sub>1c</sub> descendió en el grupo A ( $p = 0.03$ ) pero no en el grupo B. Los cambios en la HbA<sub>1c</sub> no estuvieron asociados con la asignación o no al algoritmo. Un número mayor de sujetos del grupo A, respecto del grupo B, logró niveles de HbA<sub>1c</sub> de 7% o menores ( $p = 0.015$ ). La APVG y el tiempo con glucemias bajas no difirieron entre los grupos.

La HbA<sub>1c</sub> en los adultos del grupo A disminuyó sustancialmente ( $p < 0.001$ ) y la diferencia entre los grupos tendió a ser significativa ( $p = 0.08$ ). Más adultos del grupo A lograron niveles de HbA<sub>1c</sub> de 7% o menores en comparación con el grupo B ( $p = 0.0045$ ). En cambio, la concentración de la HbA<sub>1c</sub> no se modificó en los adolescentes ni en relación con la asignación al algoritmo. Se registraron diferencias del 0.77% entre los adultos y los adolescentes asignados al algoritmo (reducción del 0.62% en los adultos respecto de un aumento del 0.15% en los adolescentes;  $p = 0.032$ ).

La concentración de HbA<sub>1c</sub> se correlacionó en forma inversa con el tiempo de uso del sensor ( $B = -0.025$ ;  $p = 0.028$ ) y con la adultez ( $B = -2.03$ ;  $p = 0.014$ ). La relación inversa entre la HbA<sub>1c</sub> y el uso del sensor fue similar en los adolescentes y los adultos.

Los cambios en el número promedio de activaciones de la bomba fue mayor en el grupo asignado al algoritmo (12.7 en comparación con 6.3 cambios;  $p = 0.0164$ ) y fue semejante en los adultos y en los adolescentes.

Durante la segunda fase, en los pacientes del grupo A la concentración de HbA<sub>1c</sub> a las 32 semanas fue mayor que la que se registró a las 16 semanas y similar a la basal en la totalidad del grupo. Los niveles de HbA<sub>1c</sub> en los adolescentes no se modificaron significativamente. Tampoco se registraron cambios en el tiempo hasta la glucemia deseada, en el tiempo con hipoglucemia y en la APVG.

En el grupo B tampoco se observaron cambios importantes en estas variables a las 32 semanas, en comparación con los registros basales o los de las 16 semanas. La utilización de los dispositivos electrónicos fue mayor en los adultos (promedio de 118 respecto de 50;  $p = 0.05$ ). El número de interacciones con éstos se correlacionó con el porcentaje del tiempo con la glucemia deseada ( $r = 0.4$ ;  $p = 0.04$ ), con los niveles de HbA<sub>1c</sub> a las 32 semanas ( $r = -0.5$ ;  $p = 0.009$ ) y con los cambios en la HbA<sub>1c</sub> entre las 16 y las 32 semanas ( $r = -0.4$ ;  $p = 0.04$ ). La mayoría de las interacciones telefónicas se produjeron en el primer mes.

Una adolescente del grupo B presentó depresión y un trastorno de la alimentación durante la fase 1. Un adulto del grupo A tuvo reacciones cutáneas graves frente a los adhesivos para los sensores. Un adolescente y una mujer del grupo A presentaron episodios hipoglucémicos graves en la fase 1 y otro participante del mismo grupo tuvo una infección en el sitio de inserción del sensor que motivó el tratamiento con antibióticos. Durante la fase 2, una mujer del grupo A tuvo una hipoglucemia grave. En 4 casos se registraron trastornos en el funcionamiento de la bomba que motivaron su reemplazo.

Los pacientes con DBT1 asignados a la ISCI, a la ECG-TR y a un algoritmo para el ajuste de la dosificación de insulina (grupo A) no presentaron cambios en el tiempo hasta la glucosa deseada (parámetro principal de análisis); sin embargo, la concentración de HbA<sub>1c</sub> disminuyó en forma sustancial. No se registraron cambios en los pacientes no asignados al algoritmo (grupo B); más aún, las diferencias entre los grupos no fueron significativas. Un porcentaje considerablemente mayor de pacientes del grupo A alcanzó niveles de HbA<sub>1c</sub> de 7% o inferiores.

En el estudio, las APVG al inicio fueron las esperadas en los pacientes con DBT1 y no mejoraron sustancialmente en aquellos tratados con la ECG-TR y con el algoritmo o sin él. Debido a que en la investigación los asistentes de los pacientes no tuvieron acceso a la información de la ECG-TR, fue posible evaluar en forma aislada el beneficio asociado con la educación del paciente.

Diversos trabajos confirmaron que el control estricto de la glucemia se vincula indudablemente con efectos favorables; sin embargo, la implementación requiere de recursos profesionales y económicos importantes. Por el contrario, el algoritmo aplicado en esta oportunidad sólo conllevó unos 90 minutos adicionales de instrucción al paciente. Es posible, añaden los autores, que el momento en el cual se incorporó el algoritmo a la ECG-TR tuviera alguna influencia sobre los resultados. A pesar de la falta de reducción de los niveles de HbA<sub>1c</sub> después de la introducción del algoritmo, el número de interacciones con el dispositivo electrónico se correlacionó inversamente con el tiempo necesario hasta lograr la glucosa deseada, con la HbA<sub>1c</sub> a las 32 semanas y con los cambios en la glucosa entre las 16 y las 32 semanas. La utilización intensiva inicial de este tipo de comunicación podría sugerir que los pacientes incorporan los cambios con el tiempo. Cabe destacar, añaden los autores, que éste es el primer estudio en el cual se incorporó este tipo de tecnología.

El seguimiento de los pacientes del grupo A, asignados al algoritmo en la primera fase, permitió conocer si el beneficio sobre la ECG-TR persiste luego de abandonada la estrategia adicional. Sin embargo, 16 semanas después de volver a la estrategia convencional, sólo con la ISCI, los valores de HbA<sub>1c</sub> volvieron a los de inicio. Más aún, a pesar de los beneficios en términos de la HbA<sub>1c</sub>, los datos de la ECG-TR al inicio y a las 16 semanas, entre los individuos que aplicaron el algoritmo, no se asociaron con modificaciones en el tiempo hasta la glucemia esperada; la falta de concordancia entre los datos de la ECG-TR y los valores de HbA<sub>1c</sub> ya fue observada en un trabajo anterior, señalan los autores.

En la investigación, el parámetro principal de análisis no se logró y la diferencia entre los grupos en los cambios en la HbA<sub>1c</sub> no fue estadísticamente significativa. En conclusión, en el futuro, la aplicación de algoritmos mejor diseñados podría ser de algún beneficio adicional, especialmente en los sujetos adultos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115621](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115621)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

# Contacto Directo

## con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siicsalud.com/main/geo.htm](http://www.siicsalud.com/main/geo.htm). Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional .....  
 C.P. .... Localidad ..... País ..... Teléfono .....

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

## con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	La Asociación del Calcio Sérico...	• Dr. G. Sun. Memorial University of Newfoundland, Faculty of Medicine, 300 Prince Philip Dr., A1B 3V6, St. John's, Canadá
1	Marcadores de Inflamación y Disfunción...	• Dr. K. Sahakyan. Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, WI 53726, Madison, Wisconsin, EE.UU.
2	La Evaluación Clínica de los Pacientes...	• Dr. F. Ovalle. UAB Comprehensive Diabetes Center, Division of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, AL 35294, Birmingham, Alabama, EE.UU.
3	Elevado Índice de Regresión...	• Dr. S. Salardi. University of Bologna, Department of Pediatrics, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italia
4	Adiposidad Regional y Riesgo de Enfermedad...	• Dr. C. M. Shay. IL 6061, Chicago, Illinois, EE.UU.
5	Relación entre el Diámetro de los Vasos...	• Dr. R. Klein. Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Wisconsin-Madison, WI 53726-2397, Madison, Wisconsin, EE.UU.
6	Efecto de la Hiperglucemia Aguda...	• Dr. A. Ceriello. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), 08036, Barcelona, España.
7	Progresión del Espesor de la Intima...	• Dr. D. M. Nathan. Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, EE.UU.
8	Identifican Potenciales Biomarcadores...	• Dr. J. C. Hutton. Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado Denver, CO 80045, Aurora, Colorado, EE.UU.
9	Efectos de los Episodios de Hipoglucemia...	• Dr. B. O. Åsvold. Department of Endocrinology, St. Olavs Hospital, Trondheim University Hospital, Trondheim, Noruega
10	Proponen una Simplificación de las Nuevas...	• Dr. M. M. Agarwal. Department of Pathology, Faculty of Medicine, United Arab Emirates University, Al Ain, Emiratos Arabes Unidos
11	Efecto de las Fluctuaciones Glucémicas sobre...	• Dr. X. Chen. Department of Endocrinology and Metabolism, Zhongshan Hospital, Xiamen University, 361004, Xiamen, China
12	Algoritmo para el Control de los Pacientes...	• Dr. D. N. O'Neal. University of Melbourne, Department of Medicine, St. Vincent's Hospital, Fitz Roy, Australia

# Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes marcadores no se ha relacionado con el riesgo de proteinuria en pacientes con diabetes tipo 1?	A) Proteína C-reactiva. B) Factor de necrosis tumoral alfa. C) Interleuquina-6. D) Homocisteína.
2	¿Cuál de los siguientes fármacos puede asociarse con la aparición y progresión de la resistencia a la insulina?	A) Los corticoides. B) Los inhibidores de la proteasa del VIH-1. C) El interferón alfa. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál es la evolución habitual de la microalbuminuria en los niños con diabetes tipo 1?	A) Evolución inevitable a macroalbuminuria. B) Evolución inevitable a nefropatía. C) Suele remitir espontáneamente o con el tratamiento. D) Depende de la duración de la enfermedad.
4	¿Cuál de los siguientes parámetros reduce el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres con diabetes tipo 1?	A) La adiposidad en los brazos. B) La adiposidad visceral. C) La adiposidad en las extremidades inferiores. D) Cualquiera de ellas.
5	¿Qué significado tiene el estrechamiento de las arteriolas de la retina, en los pacientes con diabetes tipo 1, en relación con la nefropatía?	A) Sugiere la expansión intersticial de los glomérulos. B) Indica acumulación de la matriz extracelular en el mesangio. C) Refleja menor espesor de la membrana basal glomerular. D) Se asocia con todos estos parámetros estructurales renales.
6	¿Cuál de los siguientes se asocia con la normalización de los marcadores de la inflamación, la agresión oxidativa y la disfunción endotelial en los pacientes con diabetes de larga data y escaso control de la glucemia?	A) El tratamiento con insulina. B) El tratamiento con vitamina C. C) El tratamiento simultáneo con insulina y con vitamina C. D) En los pacientes con diabetes de larga data, ningún tratamiento se asocia con la normalización de estos parámetros.
7	¿Cuál de estas afirmaciones relacionadas con el espesor de la íntima y media en carótida es correcta?	A) Es un marcador de enfermedad vascular subclínica. B) Se asocia significativamente con la hemoglobina glucosilada. C) Es un parámetro similar a las calcificaciones coronarias. D) Todas son correctas.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Homocisteína.	El aumento de los niveles de homocisteína parece ser más una consecuencia que la causa de la aparición de proteinuria en los pacientes con diabetes tipo 1.	D
2	Todas son correctas.	Todas las opciones mencionadas se han asociado con la resistencia a la insulina, además de otros fármacos como niacina, terbutilina, inhibidores de la transcriptasa inversa, antipsicóticos atípicos y progestágenos.	D
3	Suele remitir espontáneamente o con el tratamiento.	En la mayoría de los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 y albuminuria, el trastorno desaparece espontáneamente o después del tratamiento con enalapril.	C
4	La adiposidad en las extremidades inferiores.	En un amplio estudio reciente en mujeres con diabetes tipo 1, el mayor porcentaje de masa grasa en las piernas redujo el riesgo de enfermedad coronaria.	C
5	Indica acumulación de la matriz extracelular en el mesangio.	El estrechamiento de las arteriolas de la retina refleja la acumulación de matriz mesangial.	B
6	El tratamiento simultáneo con insulina y con vitamina C.	En los pacientes con diabetes tipo 1, si bien la insulina mejora parcialmente la inflamación, la función del endotelio y la agresión oxidativa, la recuperación completa sólo parece lograrse con la administración simultánea de vitamina C.	C
7	Es un marcador de enfermedad vascular subclínica.	El espesor de la íntima y media en carótida representa un marcador aceptado de enfermedad cardiovascular subclínica. La terapia intensiva de la diabetes tipo 1 se asocia con efectos beneficiosos sobre la progresión de este parámetro.	A