

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

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

Volumen 4, Número 5, agosto 2010

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

Artículos distinguidos

- A - La Utilidad de la Prueba Visual Neuropad como Herramienta Diagnóstica para Detectar Neuropatía Periférica y Pie Diabético
Chrysi Koliaki, SIIC.....4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Intolerancia a la Glucosa y Riesgo Cardiometabólico en Adolescentes Expuestos a Diabetes Gestacional Materna
Tam W, Wan Ma R, Chan N y col.
Diabetes Care 33(6):1382-1384, Jun 2010.....8
- 2 - La Progresión de la Atrofia Cerebral y la Hiperintensidad de la Sustancia Blanca en Pacientes con Diabetes Tipo 2
de Bresser J, Tiehuis A, Jan Biessels G
Diabetes Care 33(6):1309-1314, Jun 2010.....9
- 3 - ¿Puede la Genética de la Diabetes Tipo 1 y de la Diabetes Tipo 2 Esclarecer la Correspondiente a la de la Diabetes Autoinmune Latente del Adulto?
Grant S, Hakonarson H, Schwartz S
Endocrine Reviews 31(2):183-193, Abr 2010.....11
- 4 - Variantes de Hemoglobina Detectadas por el Análisis de la Hemoglobina Glucosilada (HbA_{1c}) y su Efecto sobre la Medición de la HbA_{1c}
Nasir N, Thevarajah M, Yean C
International Journal of Diabetes in Developing Countries 30(2):86-90, Abr 2010.....13
- 5 - La Actividad Sexual en los Pacientes Diabéticos que son Sometidos a Terapia de Infusión Subcutánea Continua de Insulina
Riveline J, Franc S, Charpentier G y col.
Diabetes & Metabolism 36(3):229-233, 2010.....14
- 6 - La Quemerina, una Nueva Adipoquina que Participa en la Regulación de la Angiogénesis
Bozaoglu K, Curran J, Jowett J y col.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 95(5):2476-2485, May 2010.....15
- 7 - Los Efectos de la Intervención del Estudio *Look AHEAD* sobre el Uso de Fármacos y el Costo Relacionado para el Tratamiento de los Factores de Riesgo Cardiovascular en Individuos con Diabetes de Tipo 2
Redmon J, Bertoni A, Montgomery B y col.
Diabetes Care 33(6):1153-1158, Jun 2010.....16

- 8 - Inicio del Tratamiento con Insulina en la Atención Primaria en Pacientes con Diabetes Tipo 2: Estudio de 3 Años de Seguimiento
Dale J, Martin S, Gadsby R
Primary Care Diabetes 4(2):85-89, Jul 2010.....18
- 9 - El Hígado Graso de Origen No Alcohólico se Asocia de Manera Independiente con una Mayor Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica y Retinopatía Diabética en Pacientes con Diabetes Tipo 1
Tangher G, Bertolini L, Bonora E y col.
Diabetologia 53(7):1341-1348, Jul 2010.....20

Novedades seleccionadas

- 10 - Analizan el Beneficio de la Intervención Telefónica para Elevar el Rastreo de la Retinopatía Diabética
Jones H, Walker E, Schechter C, Blanco E
Diabetes Educator 36(1):118-126, Ene 2010.....22

Más novedades.....23, 24, 26, 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
Atención Primaria	1, 7, 8, 10-15
Bioquímica	1, 6, 13, 14
Cardiología	1, 4
Diagnóstico por Laboratorio	A, 1, 4, 14
Educación Médica	13
Endocrinología y Metabolismo	A, 1, 2, 6-8, 10-15
Enfermería	10, 13, 14
Epidemiología	1, 3, 4, 10, 11, 15
Farmacología	6, 11, 13
Gastroenterología	9
Genética Humana	3, 4
Geriatría	A, 10
Hematología	4
Informática Biomédica	13
Medicina Familiar	A, 1, 5, 7-9, 11-15
Medicina Interna	1, 5, 7-10, 12, 14
Nefrología y Medio Interno	9
Neurología	A, 2, 11
Nutrición	A, 1, 6, 8, 11, 13-15
Obstetricia y Ginecología	1
Oftalmología	10
Pediatría	1, 11, 15
Salud Mental	11, 15
Salud Pública	1, 5, 10-12, 15





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC)
Elías 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



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Diabetes

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 relacionen 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 Utilidad de la Prueba Visual Neuropad como Herramienta Diagnóstica para Detectar Neuropatía Periférica y Pie Diabético



Chrysi Koliaki, Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Assistant Professor in Internal Medicine and Diabetes and Director of the Diabetes Center, First Department of Propaedeutic Medicine, Laiko General Hospital, Athens University Medical School, Atenas, Grecia

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/autor.php/107696

Participaron en la investigación: Ioanna Kolovou, Nicholas Katsilambros, Nicholas Tentolouris, University of Athens Medical School, Atenas, Grecia



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

Abstract

Neuropathy is a common complication of diabetes and is a major cause of morbidity and foot-related problems. Damage of the sympathetic nerves in the periphery results in sudomotor dysfunction. The visual test Neuropad has been recently introduced as a novel diagnostic tool for the assessment of sudomotor function. Advantages of Neuropad consist in its wide availability, low cost, and easiness to perform. Besides, it displays a high accuracy for the diagnosis of peripheral neuropathy. The Neuropad test has been proven to be suitable for self-examination. Furthermore, recent data suggest that an abnormal Neuropad response correlates with foot ulceration. In the present article, we provide a concise review of published data regarding the clinical utility of Neuropad, with emphasis on the possibility for reliable self-examination with Neuropad, which broadens the spectrum of Neuropad applicability and provides a substantial simplification of the screening procedure, allowing its widespread clinical use.

Introducción

La neuropatía periférica diabética (NPD) es una complicación neurológica tanto de la diabetes tipo 1 como tipo 2, que se asocia con una morbilidad considerable y con una afección significativa de la calidad de vida de los pacientes.¹⁻⁴ La polineuropatía periférica sensitivo-motora (NSP) es uno de los factores de riesgo más importantes para los trastornos podálicos, como la ulceración, necrosis, infecciones y hasta la amputación.^{3,4} Por otro lado, la neuropatía autonómica diabética (NAD) es la complicación menos reconocida de la diabetes, aunque ejerce un impacto negativo sobre la morbilidad y la mortalidad.⁵ El diagnóstico temprano es crucial para identificar los pacientes con neuropatía y aquellos con riesgo de complicaciones en los pies. Sin embargo, los métodos de detección disponibles para la identificación de NSP y NAD no siempre son fáciles de aplicar.⁶ Por ejemplo, los estudios de la conducción nerviosa, a pesar de ser sumamente sensibles, no son apropiados para el uso generalizado porque requieren equipo especial y personal entrenado. En la práctica clínica diaria existe una necesidad urgente de herramientas de evaluación simples, que permitan la detección rápida de una gran cantidad de

Resumen

La neuropatía es una complicación común de la diabetes y es una causa importante de morbilidad y de pie diabético. El daño de los nervios simpáticos periféricos da como resultado una disfunción sudomotora. Recientemente se presentó la prueba visual Neuropad como una herramienta diagnóstica novedosa para evaluar la función sudomotora. Entre las ventajas de Neuropad, podemos mencionar su amplia disponibilidad, el bajo costo, y la facilidad para llevarla a cabo. Además, muestra una alta precisión en el diagnóstico de neuropatía periférica. La prueba Neuropad demostró ser adecuada para el autoexamen. Más aun, datos recientes sugieren que una respuesta anormal de Neuropad se correlaciona con la ulceración en los pies. En este artículo, ofrecemos una revisión concisa de los datos publicados respecto de la utilidad clínica de Neuropad, haciendo hincapié en la posibilidad de un autoexamen confiable con esta prueba que amplía el espectro de su aplicabilidad y permite simplificar sustancialmente el procedimiento de pesquisa, lo que posibilita su aplicación clínica generalizada.

pacientes.⁶ La prueba de pesquisa óptima debería ser simple, barata, objetiva, confiable y reproducible.⁶

La prueba visual Neuropad (miro Verbandstoffe, Wiehl-Drabenderhöhe, Alemania) es una prueba novedosa fácil de realizar, basada en la medición de la producción de sudor⁷ que se utiliza para evaluar la disfunción sudomotora (DS).⁸⁻¹⁰ La DS es una manifestación clínica temprana de la NAD.^{8,9} Los signos clínicos de DS son sequedad en la piel y susceptibilidad elevada a fisuras y ulceración.^{9,10} El valor clínico de Neuropad consta de las siguientes ventajas: simplicidad considerable, amplia disponibilidad, alta sensibilidad para el diagnóstico de NSP, excelente reproducibilidad y correlación con los índices neurofisiológicos y clínicos de gravedad de la neuropatía.^{11,12} Además, se demostró que la prueba Neuropad se puede realizar y evaluar de modo confiable y preciso por los mismos pacientes en su domicilio.¹³

En esta revisión nos proponemos brindar una presentación concisa de los datos publicados con respecto a la contribución de Neuropad como herramienta de detección en el diagnóstico de neuropatías diabéticas y pie diabético. Se discutirán aspectos de la realización de esta prueba

novedosa y parámetros como su sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos. Recientemente se informó sobre la factibilidad de practicar el autoexamen y la autoevaluación con Neuropad, lo que amplía el espectro de su aplicación diagnóstica como procedimiento de pesquisa confiable y que permite ahorrar tiempo.

Descripción de la prueba Neuropad y el concepto subyacente de su uso clínico

Neuropad es un parche adhesivo asociado a un indicador visual, que cambia de color al absorber agua mediante una reacción química.⁷ Se aplica con el fin de evaluar el estado de humedad de los pies y de medir la secreción de sudor a partir de la variación de color de un compuesto de cobalto II (solución de cloro) de azul a rosa, después de la exposición a la transpiración dérmica del pie.⁷

El examen con Neuropad se realiza de la siguiente manera: los pacientes se quitan sus medias y calzado 10 minutos antes de la aplicación de los parches para excluir posibles artefactos de sudor y luego se aplica un parche indicador en la planta de cada pie al nivel de la primera o segunda cabeza metatarsiana pero no sobre sus callosidades. Los parches permanecen en su lugar durante 10 minutos, mientras los pacientes reposan en posición supina o sentada a temperatura ambiente. Se considera como respuesta normal la variación completa del color de los parches de azul a rosa en ambos pies. El cambio de color parcial o incompleto se considera una respuesta anormal.⁷ Alternativamente, el resultado de Neuropad se puede evaluar como negativo si se observa una variación completa de color (parches coloreados en rosa bilateralmente después de 10 minutos de aplicación), como positivo cuando el parche permanece de color azul (sin variación de color), y finalmente como intermedio, cuando la variación de color se extiende a menos del 50% de la superficie del parche.

Una respuesta anormal con Neuropad indica una transpiración disminuida del pie, debida a la atrofia de las glándulas sudoríparas inducida por la neuropatía periférica. Las glándulas sudoríparas son inervadas por fibras C posganglionares simpáticas colinérgicas (fibras pequeñas, sin mielina, con velocidad de conducción nerviosa lenta), que comúnmente son el blanco y están deterioradas en las personas diabéticas.¹⁰ La DS se asocia con el compromiso colinérgico de fibras pequeñas y constituye una manifestación de NAD.^{9,10} La DS resulta en una disminución de la densidad de las fibras nerviosas autonómicas intraepidérmicas y, en consecuencia, en reducción de la transpiración, deterioro del flujo sanguíneo y piel seca y sensible que, a su vez, predispone a la formación de callos, fisuras y úlceras.⁸ Además, la inervación autonómica alterada de los miembros inferiores promueve el desarrollo de grietas y fisuras en la superficie de la piel, permite la penetración de microorganismos patógenos a través de la piel y aumenta la susceptibilidad de los pacientes a complicaciones tales como infección, ulceración, gangrena y, ocasionalmente, amputación.⁸

Un estudio reciente demostró que la evaluación de la función e integridad sudomotora es una herramienta diagnóstica de alta sensibilidad para la detección de la neuropatía distal de fibras C.¹⁴ La Declaración del Consenso de San Antonio propuso que se debería evaluar la función sudomotora para el diagnóstico de NAD junto con las pruebas de reflejo cardiovascular establecidas.¹⁵ La DS se puede evaluar con diferentes pruebas, que incluyen la prueba

cuantitativa del reflejo axonal sudomotor (PCRAS), la prueba termorreguladora del sudor, la respuesta simpática cutánea, el potencial de la piel y la huella de sudor. A pesar de ser muy sensibles y reproducibles, estas pruebas son costosas y requieren tiempo, y por ende, no se utilizan como rutina en la práctica clínica diaria. De hecho, si se considera que los métodos actuales para la evaluación de DS no están ampliamente disponibles y requieren un equipo técnico especial y personal experto, una prueba de detección simple de realizar y barata, tal como Neuropad, se puede incluir en la batería de pruebas diagnósticas para NPD en la atención primaria.

La utilidad de la prueba para la detección de neuropatía periférica

Neuropad es primariamente una prueba para la detección de DS. A pesar de esto, la prueba también se puede utilizar como un método de detección efectivo de NSP¹⁶ debido a la alta concordancia entre NSP y DS, comúnmente observada en los individuos diabéticos.¹⁷ Datos recientes sugieren que en pacientes diabéticos con neuropatía, el compromiso de las fibras pequeñas somáticas y autonómicas tiende a presentarse de modo concurrente en el sitio local de las extremidades inferiores.¹⁷

Las normas clínicas de la Asociación Americana de Diabetes recomiendan el uso combinado de más de una prueba de detección, como la sensibilidad al pinchazo, a la temperatura, la percepción de la vibración, el monofilamento 10 g Semmes-Weinstein y el examen de los reflejos aquilianos para la detección de NSP.⁶ Se informó que la combinación de pruebas diagnósticas múltiples posee una sensibilidad mayor del 78% para la detección de NSP.⁶ Sin embargo, la evaluación clínica de la neuropatía diabética con estos instrumentos de detección depende en gran parte de la habilidad, experiencia e interpretación subjetiva de cada médico clínico.¹⁸ La validez de Neuropad para el diagnóstico de NSP no demostró ser inferior a la prueba de monofilamento, que presenta una sensibilidad del 30% al 70% en varios estudios y una mayor especificidad que Neuropad.^{18,19} Neuropad también se comparó con la Escala de Síntomas de la Neuropatía (ESN) y la Escala de Discapacidad de la Neuropatía (EDN) y se encontró que era igualmente confiable y sensible en la detección de NSP. Se observó una excelente sensibilidad y una menor especificidad de Neuropad en el diagnóstico de NSP en varios estudios. Cuando los investigadores utilizaron el Índice de Neuropatía Diabética (IND) como método de referencia para el diagnóstico de NSP, la prueba Neuropad demostró tener una alta sensibilidad (94.4%), pero menor especificidad (69.7%) para la detección de NSP.²⁰ Esto podría explicarse en parte por el hecho de que la DS representa una manifestación temprana de la polineuropatía diabética y se puede detectar en el inicio del curso de la diabetes, en un estadio sin neuropatía clínicamente aparente, aun en pacientes cuyos estudios de conducción nerviosa se mantienen dentro de valores normales.^{21,22} Todos los estudios concuerdan en que Neuropad tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de NSP y una excelente reproducibilidad intraobservador e interobservador.²³

Un estudio comparó el rendimiento de Neuropad con la prueba del umbral de percepción de la vibración (UPV) y el examen clínico (EDN) para el diagnóstico de NSP en sujetos con diabetes tipo 2. Los autores encontraron que la prueba Neuropad tenía mayor sensibilidad pero menor especificidad

que el UPV para el diagnóstico de NSP.²⁴ Además, el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de Neuropad para el diagnóstico de NSP fue 80.7% y 95.6%, respectivamente. La alta sensibilidad y VPN de Neuropad enfatiza su utilidad considerable como método de detección de NSP.²⁴ Como se mencionó anteriormente, la modesta especificidad de Neuropad podría atribuirse al diagnóstico del deterioro sudomotor en alrededor de un tercio de los pacientes que no tienen signos de NPD.^{21,22} Un interesante e intrigante hallazgo adicional del mismo estudio, que requiere mayor esclarecimiento, fue que el tiempo para completar el cambio de color mostró una correlación positiva significativa con UPV.²⁴ Más aun, Spallone y col. encontraron una asociación significativa entre el tiempo hasta el cambio completo de color de la prueba Neuropad y los índices de función autonómica, así como el UPV.²⁵ Dado que el UPV es altamente predictivo del riesgo de pie diabético ulcerado, uno se siente tentado a suponer que la medición del tiempo para completar el cambio de color de Neuropad podría predecir la ulceración del pie. En efecto, se halló que por cada incremento de 1 voltio de UPV, el riesgo de ulceración del pie aumenta alrededor de 5.6% a un año.²⁶ De todos modos, se necesitan muchos más estudios para investigar si realmente el tiempo prolongado hasta lograr un cambio de color completo confiere un riesgo elevado de ulceración.

Por último, pero no por eso menos importante, los resultados con Neuropad mostraron una asociación significativa con el grado de gravedad de la NSP, determinada tanto desde el punto de vista clínico como mediante la evaluación electrofisiológica, de acuerdo con el sistema de clasificación cuantitativa Michigan de dos pasos (clínico y electrofisiológico).²⁷ El tiempo hasta lograr el cambio completo de color de Neuropad aumentó en paralelo con la gravedad de la NSP (del estadio 0 al estadio 3). Un valor umbral por encima de los 1 440 segundos (24 minutos) tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99% para el diagnóstico de la neuropatía diabética avanzada (estadio 3).²⁷ Además, se encontró una correlación altamente significativa entre el tiempo hasta lograr el cambio completo de color y la gravedad de Michigan correspondiente a la neuropatía.²⁷ Estos hallazgos indican que la prueba Neuropad puede contribuir considerablemente no sólo al diagnóstico sino también a la evaluación de la gravedad de la NSP en la diabetes.

Lecciones a partir de la experiencia clínica de nuestro grupo de investigación

La utilidad para el diagnóstico de la neuropatía sensitivomotora y autonómica en la diabetes

Investigamos el rendimiento de Neuropad como herramienta de diagnóstico tanto para NSP como para neuropatía autonómica cardíaca (NAC) en pacientes con diabetes.¹⁶ En este estudio, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la detección de NSP fueron 86%, 67%, 66.2% y 86.5%, respectivamente. Resumiendo los hallazgos fundamentales de este estudio, la prueba Neuropad mostró una alta sensibilidad y VPN pero una menor especificidad para el diagnóstico de NSP, mientras que demostró una sensibilidad relativamente baja para la detección de formas leves de NAC.¹⁶ Sin embargo, el rendimiento de Neuropad para el diagnóstico de NAC aumentó significativamente cuando se examinaron los casos de NAC grave.¹⁶ Los autores destacan la utilidad clínica significativa de Neuropad, poniendo un énfasis particular en su alta sensibilidad, su alto

VPN y su simplicidad considerable.¹⁶ Más aun, señalan que la menor especificidad de Neuropad no debería interpretarse como una incapacidad del método para detectar NSP, sino que se relaciona con el hecho de que la prueba Neuropad podría ser anormal en pacientes con NSP subclínica.¹⁶

Neuropad tuvo escaso rendimiento para detectar las formas leves de NAC. Esto concuerda con observaciones previas, e indica que la DS de las extremidades inferiores no necesariamente se correlaciona con la disfunción autonómica cardiovascular.^{28,29} Una explicación potencial para esta falta de asociación entre NAC y DS podría ser que la DS coexiste con formas más graves de NAC en pacientes diabéticos.¹⁶ Se supone que estos casos graves de NAC están relacionados por lo general con neuropatía diabética difusa, que se puede manifestar como un resultado anormal de la prueba Neuropad.¹⁶

En otro estudio de corte transversal realizado por Bilen y col., se comparó el resultado de Neuropad con el intervalo QT corregido (una manifestación electrocardiográfica de NAC) en términos de detección de neuropatía autonómica en pacientes con diabetes tipo 2.³⁰ Se diagnosticó neuropatía autonómica en 38.1% de los pacientes mediante medición del intervalo QTc, y en 68.6% de los pacientes con Neuropad. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de Neuropad para la detección de NAC fueron 87.5%, 43.1%, 48.6% y 84.8%, respectivamente. Es interesante señalar que los pacientes con una respuesta anormal a Neuropad tenían intervalos QTc más prolongados que aquellos cuyos resultados eran normales.³⁰

Autoexamen y autoevaluación con Neuropad para el diagnóstico de neuropatía

Uno de los hallazgos clínicamente más relevantes surgidos de nuestro grupo fue el alto grado de confiabilidad y viabilidad práctica de Neuropad, que asegura su aptitud y conveniencia para realizar el autoexamen en el hogar, con el fin de diagnosticar NSP con precisión y reproducibilidad.¹³ La facilidad con la que se realiza la prueba Neuropad la hace apropiada para el autoexamen en el hogar, con la condición de que se brinden instrucciones claras para su uso y evaluación. La perspectiva de una prueba autoadministrada que sea capaz de detectar de modo confiable la neuropatía en pacientes diabéticos ha causado un debate considerable en la bibliografía reciente y parece tener importantes consecuencias clínicas, al ofrecer una simplificación sustancial del proceso de pesquisa con Neuropad.

Tentolouris y col. examinaron la confiabilidad interevaluador de Neuropad, entre pacientes y profesionales de la salud, para el diagnóstico de NSP en 156 pacientes con diabetes.¹³ Durante la visita original, los profesionales de la salud realizaron la evaluación con Neuropad. Luego, se les suministró a los pacientes la prueba junto con las instrucciones escritas para su uso y evaluación, así como un cuestionario para evaluar la facilidad y viabilidad del autoexamen con Neuropad. El cuestionario se diseñó con una escala analógica visual que va de 0 a 10, con el fin de evaluar la facilidad para comprender las instrucciones, utilizar la prueba, y finalmente evaluar los resultados de la prueba. Incluso se instruyó a los pacientes para que informaran si habían necesitado cualquier tipo de ayuda para realizar la autoevaluación.

La realización de la prueba Neuropad para el diagnóstico de neuropatía periférica basada en el autoexamen fue sorprendentemente aceptable. Más específicamente, su

sensibilidad fue del 87%, con una especificidad del 66%, un VPP del 94% y un VPN del 79% para la detección de NSP.¹³ El consenso global entre pacientes y médicos sobre la evaluación con Neuropad como normal o anormal fue muy alto (90.3%) mientras que los pacientes evaluaron tanto las instrucciones como la prueba Neuropad como suficientemente fáciles y factibles.¹³ Solo en 8 casos, los pacientes caracterizaron la prueba como normal y los médicos como anormal, lo que indica que un 5.2% de los pacientes podría evaluar una prueba anormal como normal y quedar erróneamente clasificados como portadores de una sensación de protección normal si confían solamente en los resultados del autoexamen.¹³

Todos estos pacientes informaron algún grado de deterioro visual. Curiosamente, alrededor del 20% de los pacientes informaron que habían necesitado ayuda para realizar el autoexamen.¹³ Estos pacientes eran de edad más avanzada y la mayoría refirió problemas motores o visuales. El estado de la neuropatía no estaba asociado con las dificultades en el autoexamen.¹³

Un hallazgo adicional interesante fue que todos los cuestionarios que se entregaron fueron devueltos completos (alto cumplimiento por parte de los participantes), lo que sugiere que los pacientes diabéticos están profundamente interesados en el cuidado de sus pies.¹³ Dada la complejidad de la mayoría de los procedimientos de detección para el diagnóstico de NSP y NAD, la perspectiva de un autoexamen y un autodiagnóstico confiables logrado por medio de esta prueba la convierte en una opción verdaderamente ventajosa y promisoría para el diagnóstico de NSP.

La asociación entre disfunción sudomotora y ulceración del pie en la diabetes

En un estudio de corte transversal, examinamos la asociación entre la sequedad de la piel en los pies evaluada por Neuropad y las lesiones ulcerativas en los pies.³¹ Los pacientes diabéticos con ulceraciones en los pies, comparados con aquellos sin ulceraciones, tuvieron peor índice de NSP incluyendo UPV, ESN y EDN y prueba de monofilamento. Resultó interesante que la vasta mayoría de los pacientes con úlceras en los pies mostró una respuesta anormal a Neuropad. El análisis por regresión logística multivariado, luego del ajuste por factores de confusión potenciales, demostró que la posibilidad de ulceración de los pies aumenta significativamente con una respuesta anormal con Neuropad (*odds ratio* = 16.28; intervalo de confianza: 6.27-38.24). La sensibilidad y especificidad de Neuropad para predecir la ulceración de los pies fue 97.1% y 49.3%, respectivamente. Esto implica que hubo una respuesta anormal con Neuropad en casi el 50% de los sujetos sin úlceras en los pies.³¹ Por otra parte, Neuropad resultó anormal en el 95% de los pacientes con úlceras en los pies

(alta sensibilidad, proporción baja de falsos negativos), lo que indica que la piel seca en los pies es realmente la regla en los pacientes con úlceras en los pies. Como dato interesante, en un informe previo de nuestro grupo, las probabilidades de ulceración en los pies fueron de 15:3 cuando la condición de humedad de los pies se evaluó utilizando un método diferente, a saber, la respuesta simpática de piel.³² Las probabilidades de ulceración en los pies fueron mayores cuando Neuropad fue anormal en comparación con aquellas de EDN ≥ 6 , UPV ≥ 25 voltios, o la prueba del monofilamento, que son pruebas comúnmente utilizadas para la predicción de las ulceraciones en los pies.³¹ Sin embargo, los resultados obtenidos mediante Neuropad demostraron ser igualmente informativos con aquellos obtenidos mediante la determinación de UPV, de EDN y la prueba de monofilamento para la predicción de la ulceración de los pies. Es digno de mencionar que Neuropad muestra una sensibilidad mayor pero una especificidad menor comparada con las otras pruebas estudiadas para identificar los pacientes con ulceración de los pies.³¹

En un estudio adicional que apoya el hecho de que Neuropad es una herramienta de detección efectiva de primera línea para evaluar el riesgo ulcerativo, los investigadores evaluaron la aplicación de Neuropad a tales efectos.³³ Todos los pacientes fueron evaluados mediante código ciego con Neuropad, después de haber sido estratificados según el riesgo ulcerativo (ausente, intermedio, alto). Ciento por ciento de los pacientes con alto riesgo ulcerativo tuvieron una prueba Neuropad positiva, mientras que 100% de los pacientes sin riesgo ulcerativo tuvieron resultado negativo a la prueba.³² Al dividir los pacientes en dos grupos de acuerdo con la presencia de riesgo ulcerativo o su ausencia, la sensibilidad de Neuropad fue del 100%, mientras que su especificidad fue del 48%. Los VPP y VPN fueron 51% y 100%, respectivamente.³³ Si estos hallazgos se confirman prospectivamente, Neuropad podría incluirse dentro de las pruebas de pesquisa clásicas para la predicción de la ulceración de los pies.

La identificación y cuantificación del riesgo ulcerativo es un paso fundamental de gran significación clínica para el manejo de los pacientes con diabetes. La mayoría de los procedimientos de detección son complejos y requieren tiempo y experiencia para asegurar su confiabilidad. Neuropad es una herramienta diagnóstica simple y confiable, que permite detectar el riesgo ulcerativo. Su uso clínico generalizado puede contribuir a expandir la práctica de la pesquisa en la atención primaria, así como en escenarios con incapacidad para afrontar un procedimiento de detección integral en todos los pacientes con diabetes, y a identificar pacientes con riesgo de patología podálica para evaluaciones ulteriores.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 20/1/2010 - Aprobación: 11/6/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

Bibliografía

1. Dyck JB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. Diabetic neuropathy, 2nd ed. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company, pp. 255-278, 1999.
2. Tentolouris N. Diabetic neuropathy. In: Katsilambros N, ed. Diabetes in clinical practice: Questions and answers from case studies. Chichester: John Wiley and Sons Ltd, pp. 187-199, 2006.

3. Boulton AJM. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. Diabetologia 47:1343-53, 2004.
4. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. Diabetologia 43:957-73, 2000.
5. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. Cleve Clin J Med 68:928-44, 2001.

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 - Intolerancia a la Glucosa y Riesgo Cardiometaabólico en Adolescentes Expuestos a Diabetes Gestacional Materna

Tam W, Wan Ma R, Chan N y colaboradores

Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

[Glucose Intolerance and Cardiometabolic Risk in Adolescents Exposed to Maternal Gestational Diabetes: A 15-Year Follow-Up Study]

Diabetes Care 33(6):1382-1384, Jun 2010

La hiperinsulinemia intraútero, independientemente del grado de diabetes gestacional materna, se asoció con un riesgo aumentado de sobrepeso y síndrome metabólico en los hijos adolescentes.

Diversos estudios señalaron una posible relación entre la diabetes materna gestacional (DG) y el aumento en la predisposición a la diabetes en sus hijos. Sin embargo, como limitaciones esas investigaciones tuvieron un diseño retrospectivo y carecieron de un grupo control. En el presente estudio, prospectivo y controlado, los hijos de mujeres con DG presentaron niveles significativamente superiores de presión arterial e inferiores de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en comparación con los hijos de mujeres con tolerancia normal a la glucosa durante el embarazo. Además, se observó que la hiperinsulinemia intraútero fue predictora de tolerancia anormal a la glucosa a la edad de 8 años. Asimismo, se revaluó el riesgo cardiometaabólico de esa cohorte a la edad de 15 años.

Métodos

Entre 1992 y 1994 se incluyeron 942 embarazadas chinas en un estudio diseñado para definir los métodos óptimos de pesquisa y los criterios diagnósticos de DG. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, las participantes se clasificaron como con tolerancia normal a la glucosa ($n = 808$) o como con DG ($n = 134$). En el momento del parto, se recolectó sangre del cordón umbilical para medir los niveles de péptido C y de insulina. A los 8 años del parto, todas las madres con DG y sus hijos y un grupo control de 268 mujeres de edad similar, junto con su descendencia, fueron invitados a participar en un seguimiento para evaluar el riesgo cardiometaabólico. Los participantes de la presente investigación fueron 164 de aquellos niños que formaron parte de la evaluación realizada a los 8 años. Los adolescentes fueron sometidos a una prueba de tolerancia oral a la glucosa después de una noche de ayuno de 8 horas o más. Se tomaron medidas antropométricas y se determinó el porcentaje de grasa corporal con un analizador de composición corporal. Además, se midió la presión arterial en 3 oportunidades y se evaluó el estadio puberal. Se definió sobrepeso como un índice de masa corporal (IMC) específico para la edad y el sexo en el percentil 90 o superior, según los parámetros de referencia de la población local. El diagnóstico de síndrome metabólico se realizó de acuerdo con los criterios de la *International Diabetes Foundation* con

modificaciones en los parámetros referidos a la circunferencia de cintura (igual o mayor que el percentil 90 específico por edad y sexo según los parámetros de referencia de la población china) y a la presión arterial (igual o mayor que el percentil 90 específico por edad y sexo según los parámetros de referencia de la población china).

Las diferencias entre los grupos se compararon con las pruebas de la *t* de Student y la *U* de Mann-Whitney para las variables continuas y de χ^2 o exacta de Fisher para las variables categóricas. Se utilizó un análisis de regresión logística multivariado ajustado para determinar los *odds ratios* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC), para tolerancia anormal a la glucosa, sobrepeso y síndrome metabólico en los niños expuestos a hiperinsulinemia intraútero (niveles de insulina o péptido C en el cordón umbilical en el percentil 90 o superior de la cohorte original de 942 madres). Los ajustes se realizaron por el peso de nacimiento, el estadio puberal de Tanner, el nivel de DG materna y el IMC materno en la evaluación de seguimiento. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Un total de 129 adolescentes hijos de 87 mujeres con tolerancia normal a la glucosa y de 42 mujeres con DG completaron el examen físico y la realización de estudios de laboratorio. De las mujeres con DG, sólo 6 requirieron dieta durante el embarazo. La edad, el sexo y los parámetros antropométricos en la evaluación realizada a los 8 años; así como el peso de nacimiento y la presencia de DG fueron similares en los adolescentes que participaron en la presente evaluación a los 15 años y los que no lo hicieron.

No se encontraron diferencias significativas en la edad, estadio puberal de Tanner, medidas antropométricas, niveles de presión arterial, perfil lipídico y tasa de tolerancia anormal a la glucosa entre los hijos de mujeres con DG y aquellos de mujeres con tolerancia normal a la glucosa. La tolerancia anormal a la glucosa incluyó la diabetes, la intolerancia a la glucosa y la intolerancia a la glucosa en ayunas según los criterios de la *American Diabetes Association*. A 14 adolescentes se les realizó el diagnóstico de tolerancia anormal a la glucosa (1 diabetes mellitus, 12 intolerancia a la glucosa y 1 intolerancia a la glucosa en ayunas). Este grupo tuvo un mayor IMC y mayor adiposidad que el grupo con tolerancia normal a la glucosa ($p = 0.03$ y 0.02 , respectivamente). Tanto los niveles de insulina como de péptido C aumentados en la sangre del cordón umbilical incrementaron significativamente el riesgo de sobrepeso (OR 7.66, IC 1.32-44.5, $p = 0.023$ y OR 10.8, IC 1.69-69.2, respectivamente, $p = 0.012$) luego del ajuste por el peso de nacimiento, el estadio de Tanner, el nivel de DG y el IMC materno en la evaluación de seguimiento. Sólo los niveles aumentados en sangre de cordón umbilical de péptido C, pero no de insulina, incrementaron el riesgo de síndrome metabólico (OR 17.6, IC 1.32-235, $p = 0.03$) después del ajuste. Ni los niveles aumentados de insulina ni los de péptido C en sangre del cordón umbilical fueron predictores de

tolerancia anormal a la glucosa después del ajuste por el peso de nacimiento, la edad, el sexo, el estadio de Tanner y la presencia de diabetes en las madres en la evaluación de seguimiento.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio indican que la hiperinsulinemia intraútero en mujeres con DG, independientemente de su gravedad, se asoció con un incremento en el riesgo de sobrepeso y síndrome metabólico en los hijos adolescentes. Estos hallazgos concuerdan con una investigación con hijos de mujeres con diabetes antes de la gestación. Investigaciones previas señalaron que el efecto de la DG sobre la descendencia en cuanto a la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en la infancia se limitó a aquellos con alto peso para la edad gestacional. En cambio, en este estudio, el efecto de la hiperinsulinemia sobre el sobrepeso y el síndrome metabólico fue independiente del peso de nacimiento y permaneció significativo luego del control por el IMC materno. Como limitaciones de la investigación señalan el tamaño de la muestra y su falta de poder para detectar el efecto de la DG materna sobre la tolerancia anormal a la glucosa y otros riesgos metabólicos en los hijos adolescentes. Es necesaria la realización de un gran estudio prospectivo desde la primera infancia hasta la adolescencia y la adultez para evaluar los posibles efectos de la hiperinsulinemia intraútero sobre la programación epigenética y el riesgo cardiometabólico futuro en la descendencia.

En conclusión, la hiperinsulinemia intraútero, independientemente del grado de DG materna, el peso de nacimiento, el estadio de Tanner y el IMC materno en la evaluación de seguimiento, se asoció con un riesgo aumentado de sobrepeso (de hasta 10 veces) y de síndrome metabólico (de hasta 17 veces) en los hijos adolescentes.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/resiic.php/115662

2 - La Progresión de la Atrofia Cerebral y la Hiperintensidad de la Sustancia Blanca en Pacientes con Diabetes Tipo 2

de Bresser J, Tiehuis A, Jan Biessels G

University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Bajos

[Progression of Cerebral Atrophy and White Matter Hyperintensities in Patients with Type 2 Diabetes]

Diabetes Care 33(6):1309-1314, Jun 2010

Los pacientes con diabetes tipo 2 presentan mayor incremento del volumen ventricular lateral que aquellos no diabéticos; esto indica que la diabetes se asocia con la atrofia cerebral.

Diversos estudios han señalado la relación entre la diabetes tipo 2 (DBT2), el deterioro cognitivo leve a moderado y el mayor riesgo de demencia, aunque se desconocen los motivos de esta asociación. Por otro lado, en estudios transversales se ha informado que la DBT2 parece vincularse con un grado moderado de atrofia cerebral, aunque la asociación con hiperintensidad de la sustancia blanca (HSB) en la resonancia magnética nuclear (RMN) no está tan bien fundamentada. Se desconocen los factores de riesgo relacionados con la progresión de las alteraciones cerebrales en la DBT2.

Los autores del presente estudio intentaron cuantificar el efecto de la DBT2 sobre la atrofia cerebral y la progresión de la HSB a lo largo de 4 años y analizar la relación entre los cambios en los volúmenes cerebrales y los factores metabólicos y vasculares de riesgo.

Métodos

Entre 2002 y 2004 se seleccionaron 122 pacientes con DBT2 y 56 personas (grupo control) con edades, distribución por sexo y coeficiente intelectual (CI) similares, con edades comprendidas entre los 56 y 80 años. Los pacientes debían tener al menos un año de evolución de la DBT2 y ser funcionalmente independientes. Los criterios de exclusión abarcaron la presencia de trastornos psiquiátricos o neurológicos (no relacionados con la DBT2) que pudiesen alterar los resultados de las pruebas cognitivas, antecedentes de abuso de alcohol u otras sustancias, demencia o glucemia en ayunas ≥ 7 mmol/l.

A todos los participantes se les propuso un nuevo control 4 años después. Inicialmente, se dispuso de imágenes adecuadas para los análisis volumétricos en 110 participantes con DBT2 y en 50 controles. De estos 160, 6 fallecieron, 4 no pudieron ser contactados, 2 presentaban alguno de los criterios de exclusión (un sujeto control tenía glucemia en ayunas ≥ 7 mmol/l y otro presentaba una comorbilidad grave) y 63 no pudieron o no quisieron tomar parte en el seguimiento. Las razones para no participar del estudio fueron falta de interés ($n = 26$), comorbilidades ($n = 20$), negativa o nuevas contraindicaciones detectadas en la RMN, como la presencia de un marcapasos ($n = 9$) u otras ($n = 8$). Dos sujetos fueron excluidos debido a artefactos en las imágenes diagnósticas que no permitieron las determinaciones volumétricas. En total, quedaron 83 participantes -55 pacientes con DBT2 y 28 controles-, que fueron seguidos por una media de 4.1 ± 0.4 años.

No hubo diferencias significativas entre la distribución por sexo, el CI o los volúmenes cerebrales entre los participantes incluidos y los excluidos. Al ingresar al estudio se evaluaron los niveles de educación (7 categorías), el uso de medicamentos, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, el antecedente de eventos macrovasculares (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, con necesidad de internación o intervención quirúrgica o tratamiento endovascular de enfermedad aterosclerótica) y la duración de la DBT2. Se valoraron la altura y el peso, se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se determinaron los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucemia en ayunas y colesterol. También se midió la presión arterial (PA) al inicio y en 10 momentos distintos del día en el domicilio y, durante el seguimiento, 3 veces en la visita de control. Con estos valores se calculó la media de PA. La hipertensión (HTA) se definió a partir de una PA sistólica > 160 mm Hg o de una PA diastólica > 95 mm Hg o por el uso de antihipertensivos. La hipercolesterolemia se estableció a partir de un nivel de colesterol en ayunas > 6.2 mmol/l o por el uso de hipolipemiantes. Los participantes también fueron sometidos a un examen neurológico al inicio y en el seguimiento, en el que ningún participante mostró alteraciones focales que sugiriesen lesiones centrales. Asimismo, se determinó el CI mediante el *National Adult Reading Test* (versión holandesa) y una semana después del control de seguimiento se evaluó la cognición tanto de los participantes como de los no participantes con la versión modificada de la *Telephone Interview for Cognitive Status* (TICS_m), que identifica a las personas con demencia (umbral = 28).

Se realizaron RMN al inicio y en el seguimiento. Se calculó el volumen cerebral total (VCT) (sustancia blanca y gris, HSB e infartos), el del líquido cefalorraquídeo periférico (VLCRp), el ventricular lateral (VVL) y el de la HSB (VHSB).

Las características de los pacientes con DBT2 y de los controles se compararon mediante pruebas *t* y se hicieron análisis de regresión lineal con ajustes por edad y sexo para evaluar la relación entre los volúmenes cerebrales iniciales en cada grupo (DBT2 y controles), así como los cambios en esos volúmenes en cada grupo. También se analizaron por separado hombres y mujeres, ya que se detectaron diferencias en el tejido cerebral al inicio. Se intentó identificar factores relacionados con las diferencias entre los volúmenes cerebrales y, para ello, se consideró la duración de la DBT, los niveles de HbA_{1c} y los de colesterol, la PA, la HTA, la hipercolesterolemia, el IMC y el antecedente de eventos cardiovasculares.

Resultados

Las únicas diferencias entre ambos grupos (DBT y controles) se verificaron en términos de riesgos vasculares y control glucémico. En el seguimiento, 9 pacientes presentaron nuevos infartos cerebrales. Los niveles de los factores de riesgo no se modificaron con el tiempo.

La TCsm se aplicó en 51 (76% de los sujetos con DBT2) de los 67 no participantes (excluidos inicialmente) que pudieron ser contactados y en 79 (66% de los sujetos con DBT2) de los 83 participantes. Entre los primeros, 3 pacientes con DBT2 (3% de la muestra inicial) y 2 controles (4% de la muestra inicial) mostraron deterioro cognitivo notable, según las referencias de sus cuidadores o los resultados de la TICsm (< 28). Con el tiempo, en todos los participantes disminuyeron los VCT y aumentaron los VLCRp, los VVL y los VHSB ($p \leq 0.001$ en ambos grupos, en todos los casos).

Al inicio, los pacientes con DBT2 tenían un VCT significativamente menor que el de los controles (diferencia ajustada, intervalo de confianza del 95% [IC]: -1.36% [-2.31 a -0.40]; $p = 0.006$) y mayor VLCRp (0.98% [0.07 a 1.9]; $p = 0.036$). El VVL aumentó más en los pacientes con DBT2 (0.11% en 4 años [0.0 a 0.22]; $p = 0.047$). En relación con el VVL inicial, representó un 3.6% más de incremento en los pacientes diabéticos que en los controles (aumento relativo de $15.2 \pm 12.9\%$ frente a $11.6 \pm 7.8\%$ en los controles). No hubo diferencias significativas a lo largo del tiempo en el VCT, el VLCRp o el VHSB ($p > 0.05$). Durante el seguimiento, 14 controles presentaron glucemia alterada en ayunas (5.6 a 6.9 mmol/l). En estos pacientes, los volúmenes cerebrales iniciales no mostraron diferencias sustanciales respecto de los demás controles, y su exclusión de los análisis no modificó los resultados.

No hubo diferencias entre los sujetos diabéticos y los controles menores de 65 años o mayores de esa edad. Las mujeres con DBT2 tuvieron un VCT inicial menor respecto de aquellas del grupo de control (-2.07% [-3.36 a -0.78]; $p = 0.002$), mayores VLCRp iniciales (1.28% [0.09 a 2.47]; $p = 0.036$) y VVL (0.78% [0.25 a 1.32]; $p = 0.005$), y mayor aumento del VLCRp en el tiempo (0.21% en 4 años [0.04 a 0.37]; $p = 0.016$). En los hombres se verificaron tendencias similares, pero sin significación estadística. La edad más avanzada se asoció con un VCT menor (diferencia por cada 5 años: -1% [-1.59 a -0.41]; $p = 0.001$) y mayor VLCRp (0.93% [0.38 a 1.48]; $p = 0.001$). También se verificó una relación entre la mayor reducción en el seguimiento del VCT (-0.06% por año [-0.10 a -0.02]; $p = 0.005$) y el mayor incremento del VVL (0.05% [0.01 a 0.09]; $p = 0.010$).

La HTA no se asoció con diferencias en los volúmenes cerebrales iniciales, pero sí con la mayor disminución del VCT (-0.10% por año [-0.2 a -0.01]; $p = 0.033$) y con mayor aumento del VLCRp (0.12% [0.04 a 0.20]; $p = 0.006$).

No se identificaron influencias del sexo, la duración de la DBT, los valores de HbA_{1c}, la PA media, los niveles de colesterol total, la hipercolesterolemia, el IMC o los

antecedentes de evento macrovascular en los volúmenes cerebrales iniciales o en su variación.

Discusión

Los pacientes con DBT2 presentaron inicialmente mayor atrofia cerebral que los controles, en tanto que ambos grupos mostraron una progresión significativa de esa atrofia y del VHSB a lo largo de 4 años, aunque el incremento del VVL fue mayor en los pacientes diabéticos. En estos, la edad más avanzada se asoció con mayor atrofia y con mayor progresión de ésta, mientras que la HTA se vinculó con mayor progresión.

Los hallazgos iniciales se corresponden con resultados de estudios transversales previos acerca de la relación entre la DBT2 y la atrofia cerebral. Un trabajo longitudinal sobre factores de riesgo cardiovascular y demencia en adultos mayores describió la asociación entre la DBT y el mayor incremento del VVL. Según los resultados del presente estudio, los autores sugieren que la atrofia cerebral en los pacientes con DBT2 progresa lentamente respecto de los controles. Por ende, la velocidad de deterioro en los individuos diabéticos permanece dentro del rango del envejecimiento normal y no alcanza la de otros trastornos, como la enfermedad de Alzheimer. Tampoco se verificó un deterioro cognitivo más veloz en los pacientes con DBT2 frente a los controles.

Los estudios sobre la relación entre la DBT2 y la HSB no arrojaron resultados concluyentes, aunque se observó una asociación modesta al usar escalas visuales más detalladas. Otros trabajos longitudinales señalaron una relación entre la progresión de la HSB y los factores de riesgo vascular entre los adultos mayores, incluida la DBT. Los autores de este estudio no confirmaron esa asociación y señalan que la discrepancia podría explicarse por la gran variabilidad interindividual en el VHSB, las diferencias pequeñas entre ambos grupos y el tamaño pequeño de la muestra analizada.

Las diferencias en los volúmenes cerebrales en relación con el sexo ya habían sido informadas previamente por los autores, aunque otros estudios sobre la función cognitiva o la demencia en personas con DBT no hallaron velocidades distintas de deterioro en función del sexo. Se requieren nuevos estudios en este sentido, señalan los investigadores.

Si bien hay trabajos que le atribuyen efectos a la HTA, la duración de la DBT, los antecedentes de eventos cardiovasculares, los niveles de HbA_{1c}, el IMC o el volumen de HSB, no ha podido demostrarse una relación de causalidad entre estos y la atrofia cerebral. En este estudio, la HTA se asoció con mayor progresión de la HSB. Los mecanismos posibles de daño neurológico en la DBT2 comprenden la toxicidad de la glucosa, los trastornos vasculares y las alteraciones en la señalización de la insulina en el cerebro.

Como ventajas de este trabajo, los autores señalan su carácter prospectivo, la evaluación precisa de los volúmenes cerebrales y de los determinantes vasculares y metabólicos en los pacientes y en los controles. Como limitaciones, mencionan la pérdida de pacientes en el seguimiento, aunque de ello no se derivó sesgo alguno; el tamaño pequeño de la población analizada y las dificultades inherentes a ciertas determinaciones, como la duración de la DBT2 y las posibles variaciones que pueden sufrir los factores de riesgo con el tiempo.

Como conclusión, sostienen que los pacientes con DBT2 presentan mayor aumento del VVL a lo largo del tiempo respecto de los controles, lo que implica un incremento leve de la atrofia cerebral con el correr de los años.

3 - ¿Puede la Genética de la Diabetes Tipo 1 y de la Diabetes Tipo 2 Esclarecer la Correspondiente a la de la Diabetes Autoinmune Latente del Adulto?

Grant S, Hakonarson H, Schwartz S

University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, EE.UU.

[Can the Genetics of Type 1 and Type 2 Diabetes Shed Light on the Genetics of Latent Autoimmune Diabetes in Adults?]

Endocrine Reviews 31(2):183-193, Abr 2010

La diabetes autoinmune latente del adulto se presenta en individuos mayores de 35 años, sin requerimientos iniciales de insulina pero con autoanticuerpos circulantes similares a los de la diabetes tipo 1.

Si bien la diabetes tipo 1 (DBT1) y la diabetes tipo 2 (DBT2) presentan alteraciones en los efectos de la insulina y complicaciones similares, sus mecanismos biológicos parecen diferir. En el terreno genético no se han identificado genes en común para ambas enfermedades.

La fisiopatología de la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es aún menos conocida, y comparte ciertos rasgos clínicos con la DBT1 y la DBT2. La presentación más habitual es un adulto joven sin dependencia de insulina al momento del diagnóstico y con anticuerpos anticélulas insulares (ACI). De hecho, el 8% al 10% de los pacientes identificados como portadores de DBT2 en realidad presentan LADA.

La aparición de la genotipificación por polimorfismos de nucleótidos únicos ha permitido a los investigadores realizar estudios de asociación genómica amplia (GWA) para identificar los *loci* de la DBT1 y la DBT2. Se han detectado al menos 20 *loci* en total, que se suman a los genes involucrados en la DBT conocidos previamente. Por el contrario, aún faltan estudios genéticos referidos a la LADA; sin embargo, los nuevos conocimientos en la genética de la DBT1 y la DBT2 esclarecen algunos aspectos de su misterioso fenotipo.

Epidemiología de la LADA

La DBT afecta en total a unos 194 000 000 de personas en todo el mundo, y a más de 18 000 000 en los Estados Unidos. Sus consecuencias principales son las complicaciones crónicas y la mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular. Alrededor del 90% al 95% son casos de DBT2, los que suelen presentarse en adultos > 40 años; la hiperglucemia característica ocurre por dos mecanismos fundamentales: las alteraciones en la secreción de insulina por defectos en las células beta del páncreas, y la resistencia a la insulina en los tejidos esquelético, muscular, hepático y adiposo. La DBT1, por otro lado, suele manifestarse en la niñez y tiene un componente genético más importante; la destrucción autoinmune de las células beta es la causa de la producción insuficiente de insulina. Se considera de etiología autoinmune y se caracteriza por una destrucción pancreática mediada por células T. Este tipo de DBT tiene una prevalencia de aproximadamente un 10%, y es más frecuente en personas de ascendencia europea. Se reconoce un aumento global anual en su incidencia del 3%, que se explica en parte por la disminución en la edad de aparición, y se estima que su prevalencia será un 40% mayor en 2010 respecto de 1998. Variantes alélicas comunes en *loci* de clase II del sistema HLA provocan el mayor riesgo genético.

Además de la DBT1 y la DBT2, se menciona la DBT juvenil de comienzo en la edad adulta, una forma autosómica dominante rara en la que no hay dependencia de insulina, que se diagnostica antes de los 25 años.

Los autoanticuerpos contra la glutamato descarboxilasa (GADA), contra células del islote (ICA), contra la tirosina fosfatasa IA-2, contra la propia insulina (IAA) y contra ZnT8 son marcadores reconocidos de la DBT1; sin embargo, aún no queda claro si identifican la misma enfermedad en niños y adultos. De hecho, un subgrupo de pacientes diagnosticados con DBT2 presenta GADA y ACI, por lo que serían casos de LADA.

Se considera aceptado que los adultos con DBT con autoanticuerpos positivos no suelen requerir insulina al momento del diagnóstico y progresan más lentamente que los pacientes con DBT1. Estas observaciones dieron lugar a la definición de LADA por la Organización Mundial de la Salud, aunque en algunos escenarios se la continúa considerando un subtipo de la DBT1. La edad de aparición de LADA varía según distintas fuentes entre los 20 y 40 años.

Además del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), los estudios sobre LADA son pequeños y carentes de poder estadístico. Muchos demuestran que la positividad de GADA o ACI se correlaciona fuertemente con la deficiencia absoluta o relativa de insulina, tanto en personas de raza blanca como japonesas. En un estudio finlandés se observó que las diferencias entre los pacientes con DBT2 con GADA y aquellos con DBT1 consistían en que los primeros tenían niveles mayores de péptido C y más síntomas de síndrome metabólico. Sus autores sugirieron como edad umbral para el diagnóstico de LADA los 35 años, así como la falta de requerimiento de insulina dentro de los primeros 6 meses del diagnóstico.

Pruebas de un componente genético

En la DBT se reconocen componentes de origen ambiental y genéticos. En relación con la DBT2, los indicios de la influencia genética derivan de las diferencias observadas entre distintos grupos étnicos, la mayor concordancia entre gemelos monocigóticos que en dicigóticos y estudios familiares que comprobaron *risk ratios* entre hermanos de pacientes con DBT2 de aproximadamente 3.5.

La DBT1 es más frecuente en poblaciones de ascendencia europea; tiene un fuerte carácter hereditario, los familiares de primer grado presentan un riesgo 15 veces mayor que la población general y la concordancia entre gemelos monocigóticos alcanza el 50%. Sin embargo, la mayoría de los casos surgen de la población general.

La DBT de la madurez de aparición en la juventud es una enfermedad genética considerada como una forma monogénica de DBT, con 7 genes identificados, y con las mutaciones más frecuentes en los genes que codifican para la enzima glucólítica, la glucoquinasa y el factor de transcripción del factor nuclear hepático 1-alfa.

Existe menos información sobre la genética de la LADA, aunque se postula que se ubicaría en la intersección genética de la DBT1 y la DBT2.

Estudios genéticos previos

Anteriormente se usaron métodos de estudio de genes candidatos o de unión a marcadores genéticos (*linkage*) para caracterizar genéticamente enfermedades complejas como la DBT. La aparición del proyecto *International HapMap* aportó nuevos elementos para comprender la diversidad genética del genoma humano. Esto a su vez, facilitó la genotipificación de más de 500 000 secuencias de nucleótido simple predeterminadas, además de la identificación de variaciones en el número de copias. Los métodos para obtener esta información se encuentran actualmente disponibles en forma rápida y confiable.

La DBT1 y la DBT2 parecen tener mecanismos biológicos diferentes, y ninguno de los genes identificado hasta la fecha en cada entidad se asoció con otra enfermedad. Aún se requieren estudios de GWA para caracterizar la LADA.

DBT1

El locus principal relacionado con la DBT1 se ubica en 6p21, y la variación de esta región es responsable de aproximadamente la mitad de su riesgo genético; esta región coincide con los genes del sistema HLA II (principalmente *HLA-DRB1*, *-DQA1*, y *-DQB1*) que codifican proteínas de presentación de antígenos, altamente polimórficas. Otros loci reconocidos con efectos más modestos son el de insulina (*INS*) VNTR en 11p15, el *CTLA4* en 2q31 y el *PTP22* en 1p13. Se ha descubierto recientemente un quinto locus de susceptibilidad para la DBT1 en el locus del receptor alfa de interleuquina-2 (*IL2RA*) en 10p15, y un sexto, el *IFIH1* en 2q24.

En el estudio de GWA publicado por los autores, además de los loci identificados previamente observaron una asociación altamente significativa con las variantes no codificantes del gen *KIAA0350*; actualmente hay datos que sugieren que ese gen codifica para una proteína con una estructura de dominio de lectina tipo C que se une a los azúcares, actualmente denominada *CLEC16A*. Recientemente se describió una asociación entre el locus de los genes que codifican para *UBASH3A* y la DBT1.

Otro metanálisis corroboró la relación antes mencionada con los loci *PTPN22*, *CTLA4*, *MHC*, *IL2RA*, *12Q13*, *C12orf30* en 12q24, *CLEC16A* y *PTPN2* en 18p11, pero con menos fuerza la asociación con el *IFIH1* y el *INS*. También se halló asociación con los loci de *IL2-IL21*, *BACH2*, *PRKCCQ* en 10p15, *CTSH* en 15q24 y en 22q13 que contiene los genes que codifican para C1q y la proteína 6 relacionada con el factor de necrosis tumoral alfa (*C1QTNF6*) y el receptor 3 de somatostatina.

El último y mayor metanálisis hasta el momento informó nuevas asociaciones con el loci en 1q32.1 (que contiene los genes para *IL10*, *IL9* e *IL20*), *GLIS3*, *CD69* e *IL27*.

La genética de la DBT1 no está aún totalmente dilucidada.

DBT2

La DBT2 ha sido objeto de estudio con GWA más que ninguna otra enfermedad. A los ya conocidos, especialmente *PPARG*, *CAPN10* y *KCNJ11*, se han sumado nueve genes más: *CDKAL1*, *SLC30A8*, *HHEX*, *LOC387761*, *EXT2*, *IGF2BP2*, *CDKN2A/B*, una región intragénica en 11p12, y *TCF7L2*. La presencia de la variante dentro de *TCF7L2* se corresponde con un aumento del riesgo de DBT2 de aproximadamente un 50%, y es 1.5 veces más frecuente en los pacientes que en los controles; se considera el hallazgo genético más significativo en la DBT2 hasta el momento, y su principal efecto parece darse en los islotes pancreáticos.

La obesidad es otro factor de riesgo importante en la DBT2. El descubrimiento del gen asociado con la masa grasa y la obesidad (*FTO*) fue una consecuencia indirecta de los estudios de GWA en DBT2.

Otros loci descritos en relación con la DBT2 comprenden el *JAZF1*, *CDC123-CAMK1D*, *TSPAN8-LGR5*, *THADA*, *ADAMTS9*, *NOTCH2*, *KCNQ1*, *MTNR1B* y *TCF2*. A pesar de la gran cantidad de loci asociados con la DBT2, estos explican menos del 10% del componente genético de la enfermedad, por lo que se requieren más investigaciones para dilucidar el 90% restante.

Los autores se preguntan si las asociaciones halladas con menos impacto podrían corresponder a LADA, ya que seguramente las poblaciones estudiadas comprendían pacientes con esta entidad.

El papel de los genes de la DBT1 en la DBT2 y viceversa

Se ha postulado una superposición en los determinantes de la predisposición genética de DBT1 y DBT2. En la DBT2 no se hallaron datos que sostengan esa teoría; en la DBT1, se requieren más datos respecto de los loci recientemente descritos. Por otro lado, no se encontraron pruebas que sustenten el papel del principal gen de la DBT2, *TCF7L2*, en la DBT1. Los autores de este artículo investigaron los demás loci descritos en la DBT2 (*IDE/HHEX*, *SLC30A8*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B* y *IGF2BP2*), y tampoco verificaron asociaciones significativas.

Otros investigadores analizaron las regiones de los 12 genes vinculados con la DBT2 en la DBT1 (*PPARG*, *CDKAL1*, *HNF1B*, *WFS1*, *SLC30A8*, *CDKN2A-CDKN2B*, *IGF2BP2*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *FTO*, *HHEX-IDE* y *THADA*). Sólo observaron una asociación con la variante *PPARG* Pro12A1a, lo que no resulta sorprendente ya que se relaciona con la función inflamatoria.

El gen *FTO* ejercería sus acciones a través del índice de masa corporal, y como se ha sugerido que el incremento ponderal en los niños favorecería la aparición más precoz de la DBT1, resulta llamativo que no se hayan descrito variaciones de este locus en la DBT1.

En resumen, se constata poca superposición genética entre la DBT1 y la DBT2.

LADA

Existe la suposición de que la LADA debe compartir genes de susceptibilidad con la DBT1; sin embargo, hay pocos estudios con el poder adecuado para determinarlo. El locus HLA, responsable de alrededor del 50% del riesgo genético de DBT1, demostró ciertas similitudes con la LADA, pero con algunas diferencias específicas, como por ejemplo: *DQB1*0201/*0302* es más frecuente en la DBT1 que en la LADA, mientras que los genotipos protectores **0602/X* y **0603/X* son más comunes en esta última que en la DBT1. Sin embargo, *INS* VNTR parece propiciar una susceptibilidad similar para ambas entidades.

Otro estudio halló asociaciones de variantes dentro del locus HLA, *INS* VNTR, *PTPN22* y *TCF7L2* con la LADA, lo que llama la atención ya que *TCF7L2* no se relaciona con la DBT1. La relación de *PTPN22* fue más débil con la LADA que con la DBT1, pero la de *TCF7L2* fue similar en la LADA y la DBT2 (aumentada en ambas). De estos datos se desprende, según los autores, que la LADA, desde el punto de vista genético, sería una mezcla de DBT1 y DBT2 más que un subgrupo de la DBT1.

Resumen

Hasta la fecha se conoce poco acerca de la genética de la LADA. Los puntos clave a dilucidar son si esta entidad representa una manifestación tardía de DBT1, si corresponde a una intersección genética entre DBT1 y DBT2 o es una enfermedad autónoma.

Los estudios de GWA no han logrado aclarar completamente la estructura genética de la DBT1 y la DBT2.

Una manera de lograr esto sería mediante un estudio de GWA de la LADA, pero esto resultaría costoso por la detección de los autoanticuerpos GADA. Según los autores, los hallazgos de dichas investigaciones serían una asociación significativa con *TCF7L2* y el sistema HLA; sin embargo, podrían aportar más información relevante, y al compararse con los datos de la DBT1 y la DBT2 se podrían caracterizar mejor las semejanzas y diferencias entre ambas entidades.

Más allá del método usado, se necesita una mejor comprensión de la LADA para ubicarla en el espectro de los fenotipos de la DBT, hecho que ayudaría en su tratamiento.

4 - Variantes de Hemoglobina Detectadas por el Análisis de la Hemoglobina Glucosilada (HbA_{1c}) y su Efecto sobre la Medición de la HbA_{1c}

Nasir N, Thevarajah M, Yean C

University of Malaya, Kuala Lumpur, Malasia; University Malaya Medical Center, Kuala Lumpur, Malasia

[Hemoglobin Variants Detected by Hemoglobin A1c (HbA1c) Analysis and the Effects of HbA1c Measurements]

International Journal of Diabetes in Developing Countries
30(2):86-90, Abr 2010

La identificación cromatográfica de hemoglobinopatías es muy importante, especialmente en las áreas de alta prevalencia, ya que en muchas ocasiones afectan las determinaciones de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos y resultan en un tratamiento metabólico incorrecto.

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) es aquella que presenta adición irreversible, lenta y no enzimática de residuos de azúcares a nivel de uno o ambos extremos N-terminales de valina de las cadenas beta y guarda relación directa con la glucemia. Como la vida media eritrocitaria alcanza los 120 días, la determinación de la HbA_{1c} permite establecer el grado de control metabólico del paciente durante los 2 o 3 meses previos.

Los niveles de HbA_{1c} pueden verse afectados, entre otros factores, por la presencia de variantes de hemoglobina (Hb), de las que se han identificado más de 1 000 variedades diferentes. Si bien en su mayoría son asintomáticas, en algunos casos pueden influir sobre los niveles de la HbA_{1c}, lo que puede conducir a una estimación incorrecta de los valores promedio de glucemia y generar modificaciones inadecuadas en el tratamiento.

La cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC [*high performance liquid chromatography*]) para la medición de la HbA_{1c} es un método que puede sufrir modificaciones en presencia de variantes de Hb, aunque tiene la ventaja de detectar hemoglobinopatías silentes por la presencia de picos visibles en los cromatogramas.

El objetivo de este estudio fue comparar los resultados de la determinación de HbA_{1c} por HPLC y por inmunoensayo en pacientes con diabetes tipo 2 que presentaban alguna variante de Hb.

Materiales y métodos

Se estudiaron muestras de pacientes con diabetes tipo 2, estables, sin cambios en sus tratamientos durante los 12 meses previos. Se realizó cromatografía para identificar la presencia de patrones que sugirieran variantes de Hb, como la observación de picos adicionales al de HbA o la presencia de un pico de HbF >10%. Los resultados alterados se confirmaron por HPLC y por electroforesis de Hb. Los valores de HbA_{1c} determinados por HPLC de los pacientes que presentaban variantes de Hb fueron comparados retrospectivamente con los obtenidos por método inmunoturbidimétrico.

Se utilizó regresión lineal y el coeficiente de correlación para establecer la comparación entre ambos métodos de laboratorio para la determinación de la HbA_{1c}. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

Se detectaron 43 pacientes diabéticos con variantes de Hb, que incluyeron HbF elevada (n = 13), HbE heterocigota (n = 12), HbS heterocigota (n = 7), HbS homocigota (n = 1),

HbD heterocigota (n = 7), asociación de HbE y beta talasemia (n = 2) y HbC heterocigota (n = 1).

En 5 casos –4 con HbD y uno con HbS homocigota–, la HbA_{1c} no fue detectable por HPLC, mientras que el método de inmunoensayo permitió la medición. En los pacientes con aumento de HbF no se hallaron diferencias significativas entre ambos métodos ($7.73 \pm 2.84\%$ por HPLC contra $6.35 \pm 1.0\%$ por inmunoensayo). En los sujetos portadores heterocigotas de HbE, los resultados fueron significativamente menores cuando se empleó HPLC ($6.04 \pm 1.53\%$ frente a $7.24 \pm 1.67\%$ con inmunoensayo; $p < 0.05$), en tanto que, en los heterocigotas para HbS, los valores de HbA_{1c} obtenidos por inmunoensayo fueron significativamente más elevados que con HPLC ($9.94 \pm 3.36\%$ frente a $7.99 \pm 2.42\%$; $p < 0.05$). El resto de las variantes de Hb no pudo compararse debido al escaso número de casos.

Discusión y conclusiones

El procedimiento de HPLC permite separar las diferentes variedades de Hb sobre la base de su carga. Cuando las variantes de Hb o sus derivados glucosilados no pueden separarse de la HbA o de la HbA_{1c} se producen determinaciones incorrectas de los valores de este último parámetro. De este modo, la coelución de la variante de Hb con HbA_{1c} puede causar sobreestimación de los valores de esta última, mientras que su coelución con HbA, los puede subestimar. Los anticuerpos empleados en el inmunoensayo reconocen 4 a 10 de los primeros aminoácidos glucosilados N-terminales de las cadenas beta de la Hb, por lo que las mutaciones que afectan esta región van a modificar la determinación de HbA_{1c} por inmunoensayo. Sin embargo, el efecto de las variantes de Hb sobre la determinación de la HbA_{1c} varía notoriamente en función del método empleado.

Los niveles normales de HbF en el paciente adulto son < 5%, en tanto que en los sujetos que presentaban elevación > 10% de la HbF no se observaron modificaciones en la determinación de HbA_{1c} por HPLC y por inmunoensayo. Sin embargo, un estudio previo mostró que el inmunoensayo producía valores bajos falsos de HbA_{1c} en esta población, mientras que otro investigador halló una correlación directa entre el aumento de los porcentajes de HbF y la diferencia de resultados con HPLC e inmunoensayo.

La HbE es la segunda hemoglobinopatía más frecuente a nivel mundial. Los pacientes con este trastorno tuvieron valores de HbA_{1c} significativamente más bajos cuando fueron evaluados con HPLC, respecto de inmunoensayo. Dado que esta variante resulta de la sustitución de un aminoácido en posición 26 de las cadenas beta de globina, la técnica de inmunoensayo no se ve afectada, ya que los anticuerpos se ligan en los primeros 10 residuos. Otros investigadores hallaron diferencias en los resultados al comparar HPLC y cromatografía por afinidad.

La HbS representa la hemoglobinopatía más frecuente y resulta de la sustitución de un aminoácido en la posición 6 de la beta globina. El estudio en pacientes con afección heterocigota mostró valores significativamente más elevados de HbA_{1c} cuando se midió por inmunoensayo en comparación con la HPLC, probablemente debido a que la sustitución del aminoácido altera la forma de la cadena proteica y su forma de interactuar con el anticuerpo utilizado para la reacción y, de esta forma, provoca un valor elevado falso. En el caso del paciente homocigota para HbS, la HbA_{1c} no pudo ser detectada por HPLC, pero sí por inmunoensayo, con resultados superiores a los valores de referencia. Estos datos coinciden parcialmente con otros ensayos publicados, que muestran valores de HbA_{1c} no detectables con HPLC, aunque con valores menores falsos por el método de inmunoensayo, debido a la disminución de la supervivencia

eritrocitaria y al alto porcentaje de HbF. Por lo tanto, los autores señalan que la medición de la HbA_{1c} en pacientes diabéticos con HbS homocigota tiene poco valor, ya que sufre modificaciones por muchos factores no relacionados en forma directa con la diabetes. En esta población deberían emplearse métodos alternativos para el control metabólico, como la determinación de la fructosamina, de la glucosilación de las proteínas plasmáticas o la autoevaluación de la glucemia.

La HbD se produce por la sustitución de aminoácidos en la posición 121 de la cadena beta de la globina. En esta población, en 4 individuos, sobre un total de 7, la HbA_{1c} no pudo detectarse por HPLC pero fue mensurable por inmunoensayo; en los sujetos restantes, los valores obtenidos por HPLC fueron menores que con inmunoensayo, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística debido al número pequeño de casos. La bibliografía señala que el 75% de los casos con este trastorno presentan resultados no detectables con HPLC y, los restantes, muestran valores bajos artificiales, mientras que los resultados por inmunoensayo no se ven afectados por la presencia de HbD.

En el caso de la asociación de HbE y beta talasemia, si bien los autores no pudieron extraer conclusiones porque sólo contaron con 2 casos, se estima que la determinación por HPLC arroja resultados significativamente mayores que el inmunoensayo.

Por último, sólo hubo un paciente con HbC, lo que no permitió establecer comparación alguna.

Los autores concluyen que la identificación de la presencia de variantes de la Hb en los cromatogramas es muy importante, especialmente en las áreas de alta prevalencia de hemoglobinopatía, ya que en muchas ocasiones afectan las determinaciones de HbA_{1c} en pacientes diabéticos y resultan en un tratamiento metabólico errado. En estos casos, deben plantearse métodos alternativos para el control metabólico, como la medición de la fructosamina, de albúmina glucosilada o la autoevaluación de la glucemia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115601

5 - La Actividad Sexual en los Pacientes Diabéticos que son Sometidos a Terapia de Infusión Subcutánea Continua de Insulina

Riveline J, Franc S, Charpentier G y colaboradores

Sud-Francilien Hospital, Corbeil-Essonnes, Francia

[Sexual Activity in Diabetic Patients Treated by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy]

Diabetes & Metabolism 36(3):229-233, 2010

La infusión subcutánea continua de insulina no interfiere con la actividad sexual en la gran mayoría de los pacientes. Solamente un 10% refiere incomodidades relacionadas con la bomba, principalmente debido al catéter.

El control intensivo de la glucemia retrasa la progresión de las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus tipo 1. La terapia de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) con la utilización de análogos de la insulina de acción rápida parece ser la manera más eficiente de lograr dicho control. A pesar de esta gran ventaja, sólo un pequeño porcentaje de los pacientes diabéticos utiliza este

tipo de bomba de infusión. El motivo no parece ser económico, ya que en Francia se le reintegra el 100% del costo al paciente. Es posible que ciertas preocupaciones acerca de la influencia de la ISCI sobre la actividad sexual sean un obstáculo para la utilización de este tipo de tratamiento, ya que los pacientes deben llevar la bomba con ellos en todo momento. Probablemente, el temor de que la ISCI afecte la vida sexual, sobre todo la frecuencia de las relaciones, sea la razón principal para rechazar esta opción. Por este motivo, el objetivo de este estudio fue evaluar de forma retrospectiva la influencia de la ISCI en la actividad sexual mediante una encuesta a pacientes diabéticos que se encontraban bajo dicho tratamiento.

Pacientes y métodos

Los pacientes estudiados se encontraban incluidos en un registro de terapia de ISCI en una zona ubicada al sur de París, Francia. A lo largo de 6 meses, los pacientes respondieron encuestas con preguntas acerca de su calidad de vida. Se les preguntó la edad, el sexo, el nivel educativo, el tipo de ocupación, el tipo, la duración y las complicaciones de la diabetes, el tipo de bomba, las dosis de insulina, la tasa de insulina basal, la tolerancia al equipo de infusión, la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), el número promedio de episodios de hipoglucemia leve (definidos como aquellos que se resolvieron con la autoadministración de azúcar), el número promedio de episodios de hipoglucemia grave (definidos como aquellos que requirieron la asistencia de otra persona) y el número de episodios de cetosis y cetoacidosis. También se utilizó una escala visual analógica (EVA) para cuantificar los grados de molestia, de aceptación y de satisfacción con el catéter de la bomba de infusión. La relación entre la ISCI y la actividad sexual se evaluó de forma cuantitativa (frecuencia de relaciones sexuales) y cualitativa (se les preguntó si la bomba tuvo una influencia negativa en su actividad sexual). Por último, se les preguntó si desconectaban el catéter durante la actividad sexual o si no lo hacían.

Resultados

Se evaluaron 271 pacientes diabéticos que se encontraban en tratamiento con ISCI. La edad promedio fue de 44 ± 17 años (media \pm desvío estándar). Un 51% eran mujeres y un 22% solteros. La duración media de la diabetes fue de 19 ± 11 años. Las complicaciones diabéticas más frecuentes fueron la retinopatía (45%), la nefropatía (18%), la neuropatía (32%) y la macroangiopatía (10%). Los motivos de la indicación de ISCI fueron un control metabólico insuficiente ($HbA_{1c} > 8\%$) en un 42% de los sujetos, una glucemia inestable en un 34%, embarazo (13%), intolerancia a las inyecciones (6%), resistencia a la insulina (3%) y características particulares del estilo de vida (2%). Los pacientes estudiados estuvieron bajo tratamiento con ISCI durante un período medio de 4.2 ± 5.9 años. Sus valores de HbA_{1c} fueron $7.7 \pm 1.1\%$ y tuvieron 2.4 ± 2.1 episodios de hipoglucemia leve en la semana previa a la consulta y 0.2 ± 0.6 episodios de hipoglucemia grave y 0.03 ± 0.2 episodios de cetoacidosis durante el año anterior a la consulta.

Un 88.9% de los pacientes desconectaron su bomba al menos una vez al día debido a motivos de higiene, deportivos o relacionados con la actividad sexual. La tolerancia al sistema de infusión fue buena en un 80.2% de los pacientes.

Los resultados de la EVA de tolerancia, comodidad y satisfacción con el sistema de infusión fueron muy positivos, con un promedio aproximado de 8 sobre 10 puntos en cada uno de los 3 parámetros.

Con respecto a la frecuencia de actividad sexual, un 29.9% de los participantes no tenían relaciones sexuales, un

12.3% las tenían menos de una vez al mes, un 18.2% más de una vez al mes, pero menos de una vez por semana, y un 39.6% más de una vez por semana. Los análisis multivariados demostraron que solamente la edad y la convivencia estuvieron independientemente relacionadas con la frecuencia de actividad sexual ($p < 0.0001$ y $p < 0.0003$, respectivamente). La duración de la diabetes o la tasa de complicaciones no tuvieron una influencia significativa.

Un 72% de los pacientes respondió que la bomba no tenía ninguna influencia negativa sobre su actividad sexual, mientras que un 10% consideró que sí la tenía. Las personas que consideraron que la bomba tenía una influencia negativa sobre la actividad sexual tenían en promedio una frecuencia significativamente menor de relaciones que aquellos que consideraban que el dispositivo no afectaba su vida sexual. El 18% restante no respondió a la pregunta.

Un 22% de los individuos jamás desconectaban el catéter durante la actividad sexual, mientras que un 12% sólo lo hacían infrecuentemente, un 18% a veces y un 48% lo desconectaban siempre.

Discusión

El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de la ISCI sobre la actividad sexual mediante una encuesta respondida por los pacientes. La mayoría de ellos (90%) consideraron que la ISCI no tuvo ningún impacto sobre su actividad sexual. Los datos vinculados con la ISCI, como la duración de la terapia o la dificultad en aceptar el dispositivo, no se relacionaron con la frecuencia de actividades sexuales. Este parámetro sólo se vio afectado de forma significativa por los datos demográficos habituales: la edad y el hecho de estar en pareja o soltero. Al igual que en la población general de Francia, la frecuencia de relaciones fue menor en los pacientes de mayor edad. Un pequeño porcentaje de los participantes (10%) consideraron que la ISCI tuvo una influencia negativa en su actividad sexual. Es interesante destacar que estos pacientes no tenían diferencias clínicas apreciables con el resto, con la excepción de diferencias sutiles en el control metabólico. Como era esperable, su frecuencia de relaciones sexuales era menor. El motivo de molestia más frecuentemente citado fue el catéter. La mayor parte de los pacientes que admitieron desconectarse del catéter durante el acto sexual eran hombres, individuos jóvenes y que se sentían avergonzados por el catéter. Sin embargo, se observó que las personas que habían tenido la ISCI durante más tiempo tendían a dejar conectado el catéter más frecuentemente. Este hallazgo sugiere que, con el tiempo, los pacientes aprenden a tolerar mejor el dispositivo o al menos eligen evitar las complicaciones potenciales que conlleva desconectarlo. De cualquier modo, no se observó que la desconexión del catéter haya tenido un efecto deletéreo sobre el control metabólico ni sobre la frecuencia de cetoacidosis.

Se han publicado algunos artículos acerca de la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo 1 bajo terapia de ISCI, pero los resultados son dispares. Un estudio reciente de casos y controles demostró una mejor calidad de vida en pacientes tratados con ISCI con respecto a otros medicados con un régimen de inyecciones de glargina o de NPH, ya que tenían una mayor flexibilidad en el estilo de vida, un menor temor a la hipoglucemia y una mayor satisfacción con su tratamiento. Sin embargo, en ese ensayo no se evaluó la actividad sexual, factor que puede ser un determinante importante del rechazo a la ISCI. Sin embargo, los resultados del presente estudio sugieren que la ISCI no interfiere con la actividad sexual en un 90% de los pacientes. El 10% restante tiene sentimientos de vergüenza con respecto al catéter y, en algunos casos, una

menor frecuencia de relaciones sexuales. Sin embargo, esta desventaja parece disminuir con el tiempo.

Conclusión

Este estudio demuestra que la ISCI no interfiere con la actividad sexual en la gran mayoría de los pacientes. Solamente un 10% refiere incomodidades relacionadas con la bomba, principalmente debido al catéter. De hecho, esto indica que es necesario que los nuevos dispositivos como la bomba en forma de parche estén disponibles cuanto antes para mejorar la calidad de vida de los pacientes. De cualquier modo, en la actualidad es posible demostrarles a los individuos que podrían beneficiarse con la ISCI que dicha modalidad terapéutica no afecta negativamente la actividad sexual en la mayoría de los pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/115684

6 - La Quemerina, una Nueva Adipoquina que Participa en la Regulación de la Angiogénesis

Bozaoglu K, Curran J, Jowett J y colaboradores

Deakin University, Geelong, Australia; Southwest Foundation for Research, San Antonio, EE.UU.; Baker IDI Heart & Diabetes Institute, Melbourne, Australia

[Chemerin, a Novel Adipokine in the Regulation of Angiogenesis]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
95(5):2476-2485, May 2010

La quemerina es una adipoquina cuyos niveles aumentan en la obesidad y el síndrome metabólico. Esta investigación demuestra la existencia de un patrón hereditario que se correlaciona con los niveles plasmáticos de quemerina y con su efecto angiogénico in vitro.

La quemerina es un péptido secretado como proquemerina con efectos quimiotácticos y antiinflamatorios, los que dependen del modo de clivaje que sufra el compuesto precursor en su carboxilo terminal. Este mediador actúa a través del receptor 1 de quimioquinas. Se ha descrito que la quemerina se encuentra en concentraciones elevadas en individuos obesos y con síndrome metabólico (SM). También se ha informado el aumento de la expresión de este mediador en los depósitos de grasa de los animales obesos y durante la diferenciación fibroblástica en adipocitos. En sujetos con SM, los niveles de quemerina se correlacionan con el índice de masa corporal, la presión arterial y la concentración de triglicéridos plasmáticos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la existencia de un patrón hereditario en los niveles circulantes de quemerina, identificar los mecanismos genómicos involucrados en este hecho y establecer si este mediador tiene acción angiogénica.

Materiales y métodos

Se obtuvieron muestras de plasma y de ADN de 1 354 miembros de 42 familias participantes de un estudio epidemiológico sobre factores de riesgo cardiovascular realizado en San Antonio, Estados Unidos. Los niveles de quemerina fueron determinados por ELISA. El estudio de tipificación genómica se realizó en 858 sujetos mediante la evaluación del polimorfismo de nucleótido único usando la

tecnología *Infinuim II*. El efecto angiogénico de la quemerina fue evaluado *in vitro* en un cultivo celular que contenía células endoteliales e intersticiales. A modo de controles, se emplearon cultivos tratados con factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), con suramina (un inhibidor de la angiogénesis) o con un inhibidor de la vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAPK) llamado PD98059. Se determinó el crecimiento de estructuras similares a capilares mediante inmunohistoquímica con un anticuerpo contra CD31 y un sistema de análisis de imágenes.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba del análisis de la varianza y se consideraron valores de $p < 0.05$, < 0.001 y < 0.0001 como estadísticamente significativos para las diferentes evaluaciones.

Resultados

Los niveles circulantes de quemerina se correlacionaron en forma estadísticamente significativa con los distintos fenotipos del SM, como por ejemplo, el índice de masa corporal ($p < 0.0001$), los niveles de triglicéridos ($p < 0.0001$), la insulinemia en ayunas ($p < 0.0001$) y el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad ($p < 0.00014$). Los niveles sanguíneos de quemerina tienen un componente genético hereditario importante, que se relaciona con alrededor del 25% de la variación que se observa en este parámetro. Mediante el análisis genómico se hallaron 68 polimorfismos vinculados con un solo nucleótido significativamente asociados con los niveles plasmáticos de quemerina. La variante genómica que mostró la prueba más robusta de tal asociación fue la rs 347344, la cual se localiza próxima al gen que codifica la citoquina angiogénica EDIL3.

El cultivo celular tratado con una concentración de quemerina de 0.3 ng/ml presentó un incremento en la formación de estructuras similares a capilares respecto del control de 1.34 veces ($p < 0.05$), mientras que cuando la concentración de quemerina fue de 1 o de 3 ng/ml, el aumento fue de 1.38 veces ($p < 0.0001$). Este aumento fue similar al presentado por los cultivos con VEGF. La incubación conjunta de quemerina y PD98059 redujo la angiogénesis en forma significativa.

Discusión

Los autores destacan que este trabajo demuestra por primera vez que los niveles circulantes de quemerina presentan un patrón hereditario, con un 25% de la variación sujeta a factores hereditarios, y que este mediador posee un efecto angiogénico.

Un importante componente de la variación en los niveles plasmáticos de quemerina que se identificó en esta investigación se vincula con polimorfismos del gen EDIL3, un ligando de integrinas que estimula la migración y la adhesión de las células endoteliales a la matriz extracelular durante la embriogénesis.

La obesidad está asociada con la remodelación de la estructura del tejido adiposo, lo que ocurre a través de la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos y el reclutamiento de los macrófagos activados, recuerdan los expertos. La expansión de los depósitos de grasa requiere del aumento del flujo sanguíneo mediante la dilatación de los capilares existentes y la formación de nuevos vasos sanguíneos. Está demostrado que la inhibición de la angiogénesis impide el desarrollo de los depósitos de grasa, y que la hipoxia resultante de una irrigación insuficiente lleva a la inflamación sistémica. Diferentes trabajos revelaron que el tejido adiposo secreta factores angiogénicos como el VEGF, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), entre otros.

En modelos experimentales de angiogénesis en cultivos celulares, la quemerina estimuló la formación de microtúbulos y de una estructura similar a una red de capilares en forma dependiente de la dosis del mediador. Estos hallazgos son compatibles con otros trabajos ya publicados en otros modelos experimentales. La quemerina actuaría a través de la vía de las MAPK, motivo por el cual el cultivo en presencia de PD98059 no presentó desarrollo angiogénico. La hipoxia es un potente inductor de la angiogénesis y de la remodelación vascular. Se ha postulado que en la obesidad, a medida que se expande el tejido adiposo se aleja de la circulación, y la hipoxia resultante estimula su inflamación. Esto puede inducir la expresión local de genes de mediadores proinflamatorios como el PAI-1, el TNF-alfa, la interleuquina 6 y la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1). También se observó que aumenta la expresión de factores angiogénicos como el VEGF y el factor angiogénico 1 alfa inducible por la hipoxia. Si bien no existe información acerca de una relación entre la hipoxia y la quemerina, los autores postulan que la hipoxia debería inducir la expresión de este mediador, lo cual sería compatible con el aumento de la expresión del EDIL3 en el tejido adiposo ante dicho estímulo.

Dada la relación entre la obesidad y algunos tipos de cáncer y basados en el hecho de que existe un factor derivado de los adipocitos que estimula el crecimiento tumoral, los autores estiman que los niveles elevados de quemerina en las personas obesas podría ser un factor adicional que contribuye a un mayor riesgo de cáncer.

Conclusiones

Los autores concluyen que este trabajo demuestra que los niveles de quemerina presentan un patrón hereditario y que este mediador puede estimular la angiogénesis. Esta función sugiere que la quemerina tiene un papel en la aparición de la obesidad, ya que promueve la angiogénesis durante la expansión del tejido adiposo.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/resiic.php/115600

7 - Los Efectos de la Intervención del Estudio Look AHEAD sobre el Uso de Fármacos y el Costo Relacionado para el Tratamiento de los Factores de Riesgo Cardiovascular en Individuos con Diabetes de Tipo 2

Redmon J, Bertoni A, Montgomery B y colaboradores

University of Minnesota Medical School, Mineápolis, EE.UU.; Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, EE.UU.; University of Washington, Seattle, EE.UU.

[Effect of the Look AHEAD Study Intervention on Medication Use and Related Cost to Treat Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes]

Diabetes Care 33(6):1153-1158, Jun 2010

El programa de intervención intensiva en el estilo de vida del estudio Look AHEAD logró mayores disminuciones en la glucemia, la presión arterial y la concentración plasmática de lípidos luego de 1 año comparado con el cuidado habitual.

La diabetes de tipo 2 (DBT2) es un tema de gran importancia para la salud pública norteamericana debido a su alta prevalencia y a su impacto negativo sobre la expectativa

y la calidad de vida. Asimismo, su tratamiento implica un gran costo económico. Las tendencias actuales muestran un continuo aumento de la prevalencia, por lo que es de prever que estos problemas se agravarán en el futuro cercano.

La morbilidad y la mortalidad que tienen los pacientes con DBT2 se deben principalmente al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, que está estrechamente relacionado con la tríada hiperglucemia-hipertensión-dislipidemia. Por lo tanto, la mayor parte de las intervenciones terapéuticas están orientadas a corregir estos 3 factores de riesgo. Varias asociaciones profesionales y consensos internacionales han definido objetivos concretos con respecto a los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), presión arterial y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

En la actualidad, sólo una minoría de los pacientes con DBT2 alcanzan los objetivos que corresponden a una atención óptima para disminuir los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Los cambios del estilo de vida incluyendo la pérdida de peso y el aumento de la actividad física han demostrado disminuir los FRCV y, por lo tanto, son considerados la primera línea de tratamiento para mejorar la glucemia, la presión arterial y la concentración de lípidos. Sin embargo, en la práctica muchos de los pacientes no logran implementar cambios significativos en el largo plazo, por lo que requieren tratamientos farmacológicos múltiples para alcanzar las metas de reducción de FRCV. Lamentablemente el consumo de un número importante de drogas está asociado con efectos adversos, una menor calidad de vida y un mayor costo.

Varios estudios previos demostraron que la reducción de peso está asociada con un menor uso de fármacos y un menor costo, pero la mayor parte de esos estudios fueron pequeños y no controlados. El *Look AHEAD (Action for Health and Diabetes)* es un ensayo clínico de larga duración que estudia los efectos de una intervención intensiva en el estilo de vida (IIEV) sobre las tasas de morbimortalidad cardiovascular en individuos con DBT2. En este informe se examinan los efectos de esta intervención sobre los requerimientos de tratamiento farmacológico y los costos asociados para reducir los FRCV.

Materiales y métodos

Se incluyeron 5 145 personas con DBT2 y sobrepeso u obesidad de 16 centros de los Estados Unidos. La edad promedio de los participantes era de 59 ± 7 años (media \pm desvío estándar), su índice de masa corporal era $> 25 \text{ kg/m}^2$ ($> 27 \text{ kg/m}^2$ si se encontraban bajo tratamiento con insulina), su $HbA_{1c} < 11\%$, su presión arterial $< 160/100 \text{ mm Hg}$ y su trigliceridemia en ayunas $< 600 \text{ mg/dl}$.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una cohorte de cuidado habitual, en la cual realizaban un programa de apoyo y educación general de la diabetes (PAEGD), o a la cohorte de IIEV. En esta intervención intensiva se realizó un programa de dieta, modificación de la conducta y aumento de la actividad física con el objetivo de lograr una disminución de peso de al menos el 7% del peso inicial y un mínimo de 175 minutos a la semana de actividad física moderada (por ejemplo, caminar). Se realizaron encuentros frecuentes con nutricionistas, psicólogos y especialistas en deporte. Si en 6 meses los participantes asignados a esta rama no lograban alcanzar los objetivos, se realizaban intervenciones adicionales sobre la conducta y se les administraba orlistat, un fármaco para disminuir de peso.

Se realizaron evaluaciones al comienzo del ensayo y al año, en las cuales se midieron la altura, el peso, la presión arterial, la HbA_{1c} y la concentración de lípidos en ayunas. Se consideró que los pacientes estaban en un estado óptimo de

cuidado si cumplían con todos los siguientes criterios: $HbA_{1c} < 7\%$, presión arterial $< 130/80 \text{ mm Hg}$, LDLc en ayunas $< 100 \text{ mg/dl}$.

Resultados

Al finalizar el año de seguimiento, 4 959 participantes acudieron a la consulta final de control. Los individuos de ambas ramas tenían características demográficas similares al comenzar el estudio, pero luego de 1 año se vio que los que estaban asignados a la IIEV tuvieron una disminución de peso significativamente mayor que aquellos en la rama del PAEGD (8.7 kg y 0.8 kg, respectivamente; $p < 0.0001$) y, por lo tanto, un índice de masa corporal significativamente menor. También se observó que los pacientes asignados a la IIEV tenían un estado físico significativamente mejor que los asignados al cuidado habitual.

Con respecto al uso de medicación, al inicio del estudio no había diferencias significativas entre las 2 ramas. Sin embargo, al año se vio que el uso de fármacos era significativamente menor en el grupo de la IIEV. Si bien este efecto se observó en las drogas utilizadas para controlar la hipertensión, la hiperglucemia y la dislipidemia, la diferencia fue más notoria en las drogas hipoglucemiantes. Al año, un 52% de los participantes en el PAEGD tomaban 2 o más drogas hipoglucemiantes, mientras que sólo un 37% de los pacientes en la IIEV lo hacían. Luego del año, un 25% de los asignados a la IIEV no tomaban ninguna medicación, comparado con un 12% en la rama de cuidado habitual. El tratamiento con insulina, que inicialmente estaba prescrita de forma uniforme en ambos grupos, fue significativamente mayor en el grupo de cuidado habitual que en el de la IIEV al año (17% y 13% respectivamente; $p < 0.0001$). Los fármacos antihipertensivos y los hipolipemiantes también se utilizaron menos en la rama de la IIEV, aunque la diferencia no fue significativa en el caso del tratamiento para la hipertensión.

Con respecto a los costos, al inicio del estudio ambos grupos gastaban un promedio de 155 dólares por mes, mientras que al final del estudio los individuos en la rama de IIEV gastaban significativamente menos que los asignados a cuidado habitual (143 dólares/mes y 173 dólares/mes, respectivamente).

Por último, al inicio del estudio sólo un 10% de los participantes de ambas ramas estaban dentro del rango óptimo de cuidado. Luego de la intervención, el número de pacientes en cuidado óptimo fue significativamente mayor en la rama asignada a la IIEV. Además, estos pacientes tenían menores concentraciones plasmáticas de HbA_{1c} , LDLc, triglicéridos y una menor presión arterial sistólica.

Discusión

Al momento de la aleatorización, se vio que los participantes tomaban un promedio de 3.3 fármacos para controlar la tríada de FRCV hiperglucemia-hipertensión-dislipidemia, lo que costaba aproximadamente 155 dólares por mes. A pesar de ello, solamente un 10% alcanzaba los objetivos óptimos de tratamiento. Luego de 1 año de una IIEV orientada a la reducción de peso y al aumento de la actividad física, los individuos asignados a este grupo mostraron mejoras significativas en la HbA_{1c} , la presión arterial y los valores de lípidos. A su vez, esta mejora clínica estuvo acompañada por una reducción en la cantidad de fármacos consumidos y en el costo. El grupo asignado al PAEGD tuvo una mejora modesta en algunos parámetros de laboratorio, pero en el contexto de un mayor tratamiento farmacológico y un mayor costo. Los costos del tratamiento farmacológico subieron aproximadamente un 10% en la rama del PAEGD y disminuyeron un 10% en el grupo de la IIEV. Al año, casi un 40% de los pacientes en la IIEV

tomaban 2 o menos drogas, comparado con un 28% en el grupo del PAEGD. A su vez, más del 50% de los pacientes bajo cuidado habitual tomaban 4 o más drogas, mientras que sólo un 41% de los que estaban en la IIEV lo hacían.

Al comienzo del ensayo, los pacientes que estaban dentro del rango óptimo de cuidado tomaban más medicación y tenían un mayor costo. La IIEV aumentó a más del doble la cantidad de pacientes en estado óptimo de cuidado y, al mismo tiempo, disminuyó la cantidad de fármacos consumidos y el costo asociado. Los efectos de la intervención fueron más notorios sobre la glucemia y la presión arterial, mientras que la disminución del LDLc fue modesta. Esto último no es sorprendente, ya que se sabe que la reducción de peso tiene un mayor efecto sobre la trigliceridemia que sobre la concentración de LDLc.

Los autores destacan que los datos publicados acerca de los costos de la medicación son una estimación del dinero que los pacientes con DBT2 deberían gastar si pagaran ellos mismos los fármacos. No se consideraron las dosis utilizadas ni los requerimientos de insulina en la estimación del costo. Por lo tanto, el análisis está limitado a comparar los gastos de medicación entre los participantes asignados a IIEV o al PAEGD. Tampoco se incluyeron otros costos asociados a las intervenciones respectivas. Ambos grupos recibieron sesiones de apoyo y cuidado general de la diabetes. Las sesiones fueron más frecuentes e intensivas en la rama de IIEV y, por lo tanto, implican un mayor gasto. Los participantes asignados a este grupo también recibieron productos dietéticos para contribuir a la pérdida de peso y algunos también recibieron orlistat. Todo esto forma parte del costo global de esta intervención. Por otra parte, se vio que el uso de insulina al año era significativamente menor en el grupo de la IIEV, lo que implica un menor gasto que en el grupo de cuidado habitual.

Los pacientes con DBT2 tienen una expectativa de vida de aproximadamente 8 años menos que la población general. Esta mayor mortalidad se debe principalmente a la enfermedad cardiovascular, por lo que la intervención más importante en este tipo de pacientes es la reducción de los FRCV como la hipertensión, la hiperglucemia y la hiperlipidemia, hasta alcanzar niveles óptimos. Al finalizar este estudio, los pacientes en el PAEGD que alcanzaron este estado óptimo tomaban al menos 4 fármacos, lo que implicaba un costo de aproximadamente 200 dólares al mes. Los participantes en la IIEV tomaban poco más de 3 drogas por día con un costo de 155 dólares al mes.

En 2007, el costo total de la diabetes en los Estados Unidos se estimó en 174 mil millones de dólares y gran parte de ese monto fue destinada al tratamiento farmacológico ambulatorio. Por lo tanto, un programa efectivo de intervención en el estilo de vida a largo plazo para personas con DBT2, que reduzca simultáneamente los FRCV y los costos de la medicación, tendría un enorme impacto en la salud pública.

Conclusión

Comparado con un PAEGD, el programa de IIEV del estudio *Look AHEAD* logró mayores disminuciones en la glucemia, la presión arterial y la concentración plasmática de lípidos luego de 1 año. Al mismo tiempo, se redujeron la cantidad de fármacos consumidos y el costo asociado con ellos. Estos beneficios fueron evidentes tanto en el subgrupo de pacientes que lograron un cuidado óptimo como en la población general del estudio. Si estos cambios se pudieran mantener en el largo plazo, se obtendrían grandes beneficios para la salud pública, destacan los autores.

8 - Inicio del Tratamiento con Insulina en la Atención Primaria en Pacientes con Diabetes Tipo 2: Estudio de 3 Años de Seguimiento

Dale J, Martin S, Gadsby R

University of Warwick, Coventry, Reino Unido

[*Insulin Initiation in Primary Care for Patients with Type 2 Diabetes: 3-Year Follow-Up Study*]

Primary Care Diabetes 4(2):85-89, Jul 2010

Un entrenamiento adecuado puede permitir a los profesionales de la salud del ámbito de la atención primaria iniciar y controlar el tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

La frecuencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares en la diabetes tipo 2 (DBT2) puede reducirse mediante el control estricto de la glucemia, así como la morbilidad y la mortalidad asociadas. La administración de insulina en los pacientes que no logran controles adecuados con dosis máximas de metformina y sulfonilureas está recomendado por la *American Diabetes Association*, la *European Association for the Study of Diabetes* y el *British National Institute of Clinical Excellence (NICE)*; sin embargo, ésta no es una conducta adoptada frecuentemente. El error de los trabajadores de la salud de intensificar el tratamiento antidiabético se ha atribuido en parte a la «inercia clínica», que podría ser una barrera sustancial para el control glucémico eficaz en la atención primaria, debido al menor conocimiento de los médicos de esta área en relación con la necesidad o la forma de implementar la intensificación mencionada.

En el Reino Unido, los pacientes con DBT2 que requerían insulina solían ser derivados a centros de atención secundaria; recientemente, con la llegada de programas de entrenamiento para los profesionales de la salud, es más frecuente que el comienzo de la terapia insulínica se haga en el contexto de la atención primaria. Existen pocos informes acerca de la eficacia y del mantenimiento del control glucémico a largo plazo cuando se comienza la insulina en este contexto.

Un estudio de observación de 9 meses, con extensión opcional a 20 meses, señaló una mejora significativa en el control glucémico en pacientes con DBT2 con respuesta inadecuada, que iniciaron el uso de insulina glargina en el ámbito de la atención primaria en Alemania.

Los autores de este trabajo hallaron previamente que, luego del entrenamiento de médicos generalistas y enfermeras en la terapia con insulina basal en la misma población de pacientes, se logró una reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 9.6% a 7.9% en 6 meses, con muy pocos eventos adversos.

En este estudio describen el impacto a largo plazo del inicio del tratamiento con insulina en pacientes con DBT2 mal controlada, en el ámbito de la atención primaria en el Reino Unido, mediante una auditoría de seguimiento en la población analizada en el trabajo anterior.

Métodos

El programa *Warwick Diabetes Care Intensive Management of Type 2 Diabetes* se basa en un método de «entrenamiento del entrenador», en el que los profesionales de la salud especializados en DBT de una zona determinada entrenan médicos generalistas y enfermeras, mediante presentaciones, pequeños grupos de trabajo y demostraciones prácticas, en la intensificación del tratamiento de la DBT2 y el comienzo de la terapia insulínica.

En el curso se enseñó que si una dosis diaria de insulina basal no logra el objetivo planteado de HbA_{1c} debía agregarse una dosis de insulina de acción corta antes de la comida principal, que podía incrementarse; si esto resulta insuficiente, se agrega una segunda dosis antes de la segunda comida principal; y, si es necesario, podía indicarse una tercera.

Los 115 centros de atención primaria que participaron del estudio anterior recibieron una invitación para aportar datos para el presente trabajo, referidos a los mismos pacientes incluidos en el estudio previo. De cada paciente se solicitaron informes sobre la HbA_{1c}, el peso, el esquema de insulina y el tratamiento con hipoglucemiantes por vía oral (HGO), relativos a por lo menos 8 momentos diferentes desde el comienzo del uso de insulina: al inicio y 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses después. También se solicitaron datos referidos a eventos adversos, como hipoglucemias graves.

Resultados

De los 115 centros de atención primaria elegibles, que habían participado del estudio anterior, 55 (47.8%) enviaron los datos solicitados. Diecinueve (16.5%) no contestaron la invitación, 10 (8.8%) se negaron y 31 (26.9%) la aceptaron, pero no enviaron los datos en tiempo y forma a pesar de 2 recordatorios. Aparentemente, esto último se debió a la falta de tiempo o de compensación económica.

En total, se recibieron informes de 516 pacientes. En 338 (65.5%) casos, se enviaron todos los datos pedidos (8 ítems); en 42 (8.1%), los referidos a 6 o 7 ítems; en 27 (5.2%), los referidos a 5 o 6 ítems y en 109 (21.1%), los referidos a 3 o menos. Las razones de no haber completado los datos fueron la muerte del paciente en 44 casos (8.5%), traslados en 32 (6.2%) y por falta de identificación en 34 (6.8%); en los 68 casos restantes (13.2%) no se aclararon los motivos.

La media de edad de los pacientes fue de 64.2 años (intervalo de confianza del 95% [IC]: 61.8, 66.6), similar a la de 65.3 años del estudio anterior (IC: 64.5, 66.1 [p = 0.089]).

La dosis media diaria de insulina en los 364 pacientes que la recibieron fue de 58.5 UI/día (IC: 54.8, 62.1; entre 10 y 210) a los 36 meses. De ellos, se especificó el tipo de insulina en 318: 184 (57.5%) continuaban con insulina basal sola y 134 (42.5%) habían incorporado insulinas de acción corta.

Se recogieron los datos de 431 pacientes (83.5%) acerca del uso de HGO a los 36 meses. El más utilizado fue metformina (284; 66%), seguido por sulfonilureas (87; 16.9%) y glitazonas (13; 2.5%), en tanto que 47 (11%) sujetos usaban otros agentes. De éstos, 66 (15.3%) recibían 2 HGO y 1 (0.2%), era tratado con 3.

La mejora promedio en los niveles de HbA_{1c} en los 6 primeros meses fue del 1.4% (entre -3.8% y +8.2%, mediana: 1.4%), con una caída desde una media de 9.3% (IC: 9.17, 9.43) al inicio hasta una de 7.9% (IC: 7.78, 8.02) a los 6 meses. Luego, entre los 6 y los 36 meses, en general, no hubo diferencias significativas, si bien en casos individuales se observaron variaciones entre -4.9% y +7.5%.

Los análisis multivariados de regresión lineal que incluyeron la edad, el peso inicial, el esquema usado de insulina y los niveles de HbA_{1c} indicaron que la variable más fuertemente asociada con el nivel de HbA_{1c} a los 36 meses fue su valor a los 30 meses (p = 0.000) y a los 6 meses (p = 0.003).

Se observó una diferencia persistente en los niveles promedio de HbA_{1c} entre los pacientes que recibían sólo insulina basal hacia el final del período de estudio frente a aquellos tratados con un régimen mixto de insulina; esta diferencia fue significativa (p = 0.002), así como la referida al cambio en la HbA_{1c} a lo largo del tiempo (p < 0.001), pero sin interacciones entre ellos (p = 0.944), lo que implica que el patrón de cambio en los niveles de HbA_{1c} fue independiente del régimen utilizado de insulina.

La mediana de HbA_{1c} a los 36 meses fue de 7% o menos en 7 (12.7%) centros; entre 7.1% y 7.5% en 14 (25.5%) instituciones; entre 7.6% y 8% en 20 (36.3%) entidades y mayor a 8.1% en 14 (25.5%) centros. En este último grupo, los valores de HbA_{1c} variaron entre 8.1% y 10.7%.

En cuanto a la proporción de pacientes que logró el objetivo de la HbA_{1c} de menos de 7.4%, se verificó escasa mejora desde los 6 meses después del comienzo de la terapia con insulina. A los 36 meses, 141 (41%) pacientes, que contaban con datos disponibles, habían alcanzado el objetivo propuesto: 98 (29%) llegaron con un valor de 7% o menos. Las variables más fuertemente asociadas con el logro de este objetivo fueron una menor HbA_{1c} inicial (promedio: 9.1% frente a 9.7%; p < 0.001), menor peso a los 36 meses (promedio: 88 kg frente a 93.5 kg; p 0.05), el uso solo de insulina basal (88, 47.1% frente a 46, 34.6%; p < 0.05) y una edad algo mayor (promedio: 64.5 años frente a 61.7; p < 0.05).

Los pacientes presentaron aumento progresivo de peso, desde una media inicial de 88 kg (entre 42.5 y 182 kg, mediana: 86.4 kg) hasta una de 91.6 kg (entre 45.5 y 160 kg, mediana: 91 kg) a los 36 meses. En detalle, 289 (56%) sujetos aumentaron de peso (promedio: 6.45 kg), 145 (28%) presentaron descenso ponderal (promedio: 4.29 kg) y en 82 (16%) este parámetro se mantuvo.

Se recibieron informes adicionales de 333 pacientes (64.5%) que describieron, fundamentalmente, los cambios en las condiciones clínicas, muchas de orden cardiovascular, y sólo 2 se refirieron a episodios de hipoglucemias (uno requirió internación). Si bien una proporción significativa de los pacientes falleció durante el seguimiento, ninguna de las muertes se relacionó con la terapia insulínica.

Discusión

Este estudio mostró el mantenimiento durante 36 meses del control glucémico logrado en los primeros 6 meses de tratamiento con insulina en pacientes con DBT2 mal controlada. Al comparar los hallazgos con los del estudio previo, los investigadores señalan que mientras que a los 6 meses el 95.3% de los sujetos mantenía sus niveles sólo con insulina basal, a los 36 meses el 42.5% necesitaba una combinación de insulinas. La dosis diaria promedio de insulina aumentó de 38.2 UI a los 6 meses, a 58.5 UI a los 36 meses. También se observó un aumento ponderal leve, de 1.5 kg en el estudio anterior, a 3.6 kg en el presente trabajo. Se detectaron pocos eventos adversos.

Según los autores, estos hallazgos avalan el concepto de que los profesionales de la salud de la atención primaria en el Reino Unido que participaron en un programa breve de entrenamiento pueden iniciar e intensificar la terapia insulínica.

En la población analizada, los beneficios de esta conducta en el largo plazo se limitaron a mantener los logros de los primeros 6 meses de tratamiento, con poco incremento de la proporción de pacientes que logró los objetivos de HbA_{1c}. Algunos centros lograron mejoras más notables que otros: en el 38.2% (n = 21) se redujo la mediana de HbA_{1c} a menos de 7.5% y en 32.7% (n = 18), ésta se mantuvo por encima del 8%.

Estos resultados coinciden con los de un trabajo alemán, en el que los beneficios de la terapia insulínica se mantuvieron durante 21 meses, aunque la mejora de la HbA_{1c} fue mayor.

Se registraron escasos eventos adversos graves, como hipoglucemias, aunque es posible que algunos episodios se hayan pasado por alto.

Como limitaciones, los autores señalan que no se validaron los datos provistos por cada centro, que las instituciones que participaron del entrenamiento podrían haber tenido un

mayor grado de conocimiento y de interés en el tratamiento de la DBT2 y, por lo tanto, no reflejar la atención primaria del Reino Unido en su conjunto; por último, señalan, quizá los hallazgos no sean aplicables a otros centros de atención primaria. Finalmente, no todos los centros aportaron datos para este seguimiento, por lo que los resultados no podrían generalizarse a los centros que no participaron.

Se necesita de más investigación acerca de los factores que influyen en la implementación de la intensificación de la terapia insulínica y de los objetivos terapéuticos en el control glucémico. La recomendación de niveles más bajos de HbA_{1c} aumentará la necesidad del entrenamiento en los centros de atención primaria en este sentido, concluyen los investigadores.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115715

9 - El Hígado Graso de Origen No Alcohólico se Asocia de Manera Independiente con una Mayor Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica y Retinopatía Diabética en Pacientes con Diabetes Tipo 1

Tangher G, Bertolini L, Bonora E y colaboradores

University of Verona, Verona, Italia; Sacro Cuore Hospital of Negrar, Verona, Italia

[Non Alcoholic Fatty Liver Disease is Independently Associated with an Increased Prevalence of Chronic Kidney Disease and Retinopathy in Type 1 Diabetic Patients]

Diabetologia 53(7):1341-1348, Jul 2010

El diagnóstico de hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes tipo 1 se relaciona con una prevalencia significativamente mayor de retinopatía y nefropatía diabéticas.

La causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en occidente es el hígado graso de origen no alcohólico (HGNA), que comprende un espectro de hepatopatías desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la cirrosis.

Una característica clínica relevante del HGNA es su asociación con mayor frecuencia de morbilidad y mortalidad vinculada con enfermedad cardiovascular (ECV) que, de hecho, es la principal causa de muerte en los pacientes con HGNA. Esta asociación es independiente de los factores de riesgo tradicionales, como los componentes del síndrome metabólico, tanto en personas con diabetes tipo 2 (DBT2) como sin ella.

Un estudio reciente señaló que el HGNA, en los pacientes con DBT2, se relaciona independientemente con mayor prevalencia de retinopatía diabética y enfermedad renal crónica (ERC). La importancia de esta relación radica en que estas complicaciones constituyen un problema serio de salud pública.

Según los autores, el conocimiento sobre la asociación entre HGNA y ERC y retinopatía en pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) es escaso, y como la evolución natural de esta última es diferente de la de la DBT2, se propusieron evaluar si el HGNA diagnosticado por ecografía se vincula con un incremento de la prevalencia de nefropatía y retinopatía en los pacientes adultos con DBT1.

Métodos

Se seleccionaron 301 pacientes con DBT1 entre enero y diciembre de 2009. Se excluyeron 51 por falta de ecografía hepática, y 48 por la presencia de cirrosis u otras causas de hepatopatía crónica (consumo > 20 g/días de alcohol, hepatitis viral, hepatitis autoinmune, hemocromatosis y uso de fármacos hepatotóxicos). En total se incluyeron 201 pacientes. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) al dividir el peso por el cuadrado de la altura (kg/m²), se determinó la presión arterial y se registraron antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol y uso de medicamentos concomitantes, mediante cuestionarios.

Se tomaron muestras de sangre venosa luego de un ayuno nocturno y se determinaron los niveles de enzimas hepáticas y creatinina, entre otros. Los valores de referencia para las transaminasas fueron de 10 a 40 UI/l para hombres y mujeres. El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad se calculó mediante la fórmula de Friedewald, excepto si la concentración de triglicéridos (TG) era > 4.55 mol/l. Se determinó el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), con un límite superior normal de 5.9%.

Se estimaron la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la excreción de albúmina urinaria (EAU), y se definieron la microalbuminuria como una EAU > 2.5 mg/mmol y la macroalbuminuria como una EAU > 30 mg/mmol. La ERC se estableció a partir de una TFG ≤ 60 ml/min/1.73 m². Estas últimas determinaciones se confirmaron en al menos dos ocasiones (dentro de los 3 y 6 meses del examen inicial).

Para el diagnóstico de síndrome metabólico se usó una definición modificada del *Adult Treatment Panel* (ATP) III, debido a que en muchos casos no se contaba con la medición de la circunferencia de cintura. Se consideró que los pacientes con DBT1 tenían síndrome metabólico si cumplían con al menos dos de los siguientes criterios: IMC > 28 kg/m² en hombres o > 27 kg/m² en mujeres; TG ≥ 1.7 mmol/l; colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) < 1 mmol/l en hombres y < 1.29 mmol/l en mujeres o uso de hipolipemiantes, y presión arterial ≥ 130/85 mm Hg o uso de antihipertensivos.

La detección de retinopatía estuvo a cargo de un oftalmólogo mediante un fondo de ojo con dilatación pupilar. La retinopatía se clasificó en cuatro categorías: ausente, no proliferativa, proliferativa, o tratada con láser. La retinopatía proliferativa se confirmó por angiografía con fluoresceína.

La presencia de esteatosis hepática se estableció mediante ecografía. El hígado con esteatosis leve, moderada o grave, es fino y difusamente hiperecoico en comparación con la corteza del riñón derecho (hígado «refringente»); en la esteatosis moderada y grave, además, hay una atenuación del haz de ultrasonido y menor visualización de los bordes vasculares intrahepáticos y del diafragma. Según diversos estudios, la sensibilidad y la especificidad de la ecografía en el diagnóstico de hígado graso oscilan entre el 60% y 94% y entre el 84% y 95%, respectivamente, aunque la sensibilidad se reduce si la infiltración grasa (determinada por biopsia) es < 33%. La ecografía tampoco distingue entre EHNA y esteatosis o el grado de fibrosis hepática.

Los resultados se presentan como promedios ± desvíos estándar o frecuencias. Se hicieron análisis de regresión logística para evaluar la asociación independiente entre HGNA y ERC, retinopatía, o ambas (criterio de valoración combinado), luego de ajustes por diversos factores de confusión. Se hizo un primer modelo de regresión ajustado por edad y sexo (modelo 1); otro por edad, sexo, duración de la DBT y valores de HbA_{1c} (modelo 2); otro por lo anterior más la presencia o ausencia de síndrome metabólico (modelo 3), y en el último se reemplazó el síndrome metabólico por IMC y

uso de hipolipemiantes o antihipertensivos (modelo 4). Los resultados se presentan como *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%; se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La media de edad de los 202 participantes del estudio fue de 43.2 años; la media del IMC, de 24.8 kg/m²; la de los niveles de HbA_{1c}, de 8.2%, y la de la duración de la DBT, de 18.5 años. Del total de individuos, 91 (45.1%) no presentaban alteraciones ecográficas, en los niveles de enzimas hepáticas ni en el consumo de alcohol excesivo, y tampoco presentaban hepatitis virales ni usaban fármacos hepatotóxicos; los 11 (54.9%) restantes cumplían los criterios para HGNA.

Estos últimos eran de más edad, principalmente de sexo masculino y obesos, con mayor duración de su DBT, y mayor frecuencia de síndrome metabólico y alteraciones de la albuminuria. También presentaban menor TFG y niveles más altos de HbA_{1c}, TG y enzimas hepáticas (aunque el 80.2% tenían valores de alanino-aminotransferasa dentro de los límites de la normalidad); una mayor proporción de ellos tomaban hipolipemiantes (38% frente a 6.6%) o antihipertensivos (55% frente a 14.3%).

Se detectó algún grado de retinopatía en 77 (38.1%) de los participantes (64 no proliferativa y 13 proliferativa o tratada con láser) y 51 (25.2%) presentaban ERC, definida por una TFG ≤ 60 ml/min/1.73 m² (40 con microalbuminuria o macroalbuminuria y una TFG estimada > 60 ml/min/1.73 m², 11 con una TFG estimada ≤ 60 ml/min/1.73 m², independientemente de la albuminuria). En 94 casos (46.5%) se constató retinopatía, ERC, o ambas (criterio de valoración combinado).

Los pacientes con HGNA tuvieron una prevalencia ajustada por edad y sexo notablemente mayor ($p < 0.0001$) de retinopatía diabética, ERC, o ambas.

Se observó que el HGNA se asoció significativamente con retinopatía, ERC, o ambas. Por otro lado, la edad, duración de la DBT, presión arterial sistólica, IMC, niveles de HbA_{1c} y síndrome metabólico también mostraron una relación significativa ($p < 0.01$ - 0.001) con la retinopatía diabética o la ERC.

Cuando la población se estratificó por proporción de sexo y por los valores medios de edad, duración de la DBT, IMC o niveles de HbA_{1c}, estas asociaciones se mantuvieron.

En los análisis de regresión logística multivariados, la relación del HGNA con la retinopatía y la ERC se atenuaron levemente en los modelos 1 y 2, y no hubo diferencias en los modelos 3 y 4.

La mayor duración de la DBT y la presencia de hipertensión (por valores de presión arterial sistólica mayores o el uso de antihipertensivos) también se asociaron significativamente con la retinopatía y la ERC.

Discusión

Recientemente se ha reconocido la influencia del HGNA en la frecuencia de retinopatía diabética y ERC en los pacientes con DBT2, pero es poco lo que se sabe en relación con la DBT1. Según los autores, éste es el primer estudio transversal que investiga la asociación entre HGNA y ERC o retinopatía en personas con DBT1.

El principal hallazgo fue que el HGNA diagnosticado por ecografía y antecedentes se vincula fuertemente con una mayor prevalencia de retinopatía y nefropatía diabéticas en adultos con DBT1. Esta asociación resultó independiente de la edad, sexo, duración de la DBT, niveles de HbA_{1c}, medicaciones concomitantes, IMC y otros componentes del síndrome metabólico. También se observó una prevalencia alta de este último.

Otro hallazgo significativo fue la frecuencia de HGNA alta establecida por ecografía en sujetos con DBT1 (aproximadamente el 50%), los que en su mayoría, 80.2%, presentaban valores normales de enzimas hepáticas. Aun con límites de referencia más estrictos, este porcentaje no bajó de 48%. Esto indica que los niveles normales de enzimas hepáticas no alcanzan para excluir el HGNA.

Estudios previos han señalado que los pacientes con DBT2 y HGNA, independientemente de los factores de riesgo tradicionales, tienen mayor prevalencia de retinopatía y ERC.

Dado el carácter transversal de este trabajo no se pudo demostrar una causalidad de la asociación entre HGNA y las complicaciones diabéticas mencionadas. Podría decirse que la mayor frecuencia de retinopatía y ERC en los pacientes con HGNA simplemente refleja la coexistencia de factores de riesgo en común (edad, duración de la DBT, HbA_{1c}, IMC y otros). Sin embargo, como la asociación resultó independiente de los factores de riesgo mencionados, puede postularse que el HGNA tenga algún papel en la aparición de retinopatía y ERC, aunque la causalidad reversa no puede ser descartada. Los estudios prospectivos en este sentido también parecen reconocer el carácter predictor del HGNA para las complicaciones mencionadas. Los mecanismos de la relación señalada se desconocen.


Se presume, con base en diversos informes de casos, que el HGNA podría participar del origen de la retinopatía y la nefropatía en la DBT1 por la liberación sistémica de mediadores desde el hígado esteatósico o inflamado, incluso productos de glucosilación avanzada, especies reactivas de oxígeno, proteína C-reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento beta y otras citoquinas proinflamatorias.

Los resultados detallados implican que el hallazgo casual de HGNA por ecografía puede indicar la existencia de complicaciones microvasculares, hecho que debería incentivar su investigación y tratamiento.

Como limitaciones, los autores reconocen el carácter transversal del estudio; el uso de la TFG estimada en lugar de la real, aunque es la recomendada por diversas organizaciones tanto en estudios clínicos como en la práctica; el diagnóstico de la retinopatía no proliferativa sólo con el fondo de ojo, y el diagnóstico de HGNA sólo mediante ecografía y no por biopsia. Sin embargo, la ecografía es el método no invasivo más usado para su detección en la práctica, si bien su sensibilidad disminuye si la infiltración grasa es $< 33\%$.

Los autores concluyen que sus resultados sugieren que el diagnóstico ecográfico de HGNA se asocia significativamente con mayor prevalencia de retinopatía y nefropatía diabéticas, más allá de otros factores de riesgo tradicionales. Estos resultados deben impulsar la realización de más estudios con carácter prospectivo y con técnicas no invasivas más precisas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115609

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Novedades seleccionadas

10 - Analizan el Beneficio de la Intervención Telefónica para Elevar el Rastreo de la Retinopatía Diabética

Jones H, Walker E, Schechter C, Blanco E

Diabetes Educator 36(1):118-126, Ene 2010

La retinopatía es una causa frecuente de ceguera en los pacientes con diabetes. De hecho, la diabetes es la principal causa de ceguera en los adultos de 20 a 74 años. En los Estados Unidos se estima que la cantidad de sujetos de 40 años o más con retinopatía diabética aumentará considerablemente en los próximos años.

El rastreo de la enfermedad es esencial para reducir el riesgo de ceguera; la detección y el tratamiento precoz de la retinopatía reducen significativamente, un 50% a un 60%, el riesgo de perder la visión. Los *Centers for Disease Control and Prevention* estimaron que la retinopatía diabética origina de 12 000 a 24 000 nuevos casos de ceguera por año; sin embargo, en el período comprendido entre 1994 y 2004, sólo 61.9% de los sujetos adultos con diabetes fueron sometidos al estudio oftalmológico correspondiente. Otro trabajo reveló que sólo 16% de los 4 410 enfermos con diabetes habían sido controlados oftalmológicamente en forma anual, en 2 años consecutivos. La información en conjunto sugiere que un gran porcentaje de pacientes diabéticos no son evaluados en forma sistemática, una situación especialmente negativa si se tiene en cuenta que la retinopatía es una enfermedad prevenible. En este contexto, la *American Diabetes Association* recomienda realizar un examen oftalmológico con dilatación pupilar (EODP) poco después del diagnóstico y luego anual en los adultos con diabetes tipo 2. Los controles deberían ser más seguidos cuando se constata progresión de la retinopatía.

Las minorías étnicas son más vulnerables a presentar complicaciones asociadas con la diabetes; según diversos trabajos, ciertos grupos raciales y étnicos tienen una incidencia elevada de retinopatía diabética y de ceguera en comparación con los sujetos blancos no hispanos.

El estudio aleatorizado y controlado *Vision Is Precious* (VIP) halló un incremento del índice de rastreo del 74% en relación con el programa de intervención telefónica. El estudio se llevó a cabo en pacientes de zonas urbanas de bajos recursos, no sometidos a EODP en más de un año. El objetivo de la presente investigación es brindar una descripción detallada del éxito de dicha intervención, su implementación y sus características. El propósito es que el programa pueda ser repetido en otros contextos similares.

El principal objetivo del VIP fue evaluar la hipótesis de que una intervención adaptada a las características del enfermo y realizada en forma telefónica –en inglés o en español según la preferencia del paciente– podría aumentar el índice de rastreo de la retinopatía diabética, en comparación con una intervención estándar impresa. La muestra de estudio abarcó a 598 adultos con diabetes, residentes en Nueva York. Se tuvieron en cuenta las características demográficas (raza, grupo étnico, sexo, idioma) y las modificaciones en la percepción de la diabetes a lo largo del tiempo. El programa VIP se completó entre 2001 y 2006.

La creación y la implementación de la intervención se basaron en el modelo de «preceder-proceder» en la promoción de la salud. El objetivo principal fue lograr que los enfermos se sometieran al EODP mediante técnicas de intervención motivacional (IM).

Los participantes asignados a la entrevista telefónica (n= 305) tuvieron una entrevista especial con educadores de la salud especialmente entrenados, representantes de diversos grupos étnicos de la comunidad. La entrevista se efectuó en inglés o en castellano y se adaptó a las necesidades del enfermo.

Los entrevistadores recibieron alrededor de 20 horas de entrenamiento con un profesional de enfermería especializado en diabetes (ED). El entrenamiento incluyó reuniones semanales y tuvo por finalidad analizar la implementación de la intervención y discutir diversos problemas en particular.

Los participantes recibieron hasta 7 llamadas telefónicas en el transcurso de 6 meses, que cesaron cuando el enfermo realizó el EODP. En las entrevistas se intentaron identificar los obstáculos que impedían efectuar el estudio oftalmológico y brindar las soluciones correspondientes.

Los educadores discutieron con los pacientes los problemas oculares asociados con la diabetes, entre ellos, la retinopatía. Hicieron hincapié en la importancia de la detección y del tratamiento precoz de la complicación. Alertaron a los enfermos sobre los efectos desfavorables del control inadecuado de la glucemia y de la presión arterial.

Las intervenciones telefónicas se adaptaron a las necesidades del enfermo y tuvieron como principal objetivo ayudar a los pacientes a superar las barreras para el rastreo (falta de tiempo, problemas económicos y temor a perder el trabajo, entre otras). Se estableció un «diálogo culturalmente sensible»: capacidad del educador para conectarse mejor con el paciente por las similitudes culturales y sociales, ya que así se puede «captar» mejor la problemática de los enfermos.

Al final de cada entrevista telefónica, los educadores pactaron una fecha para un nuevo contacto, de manera que el paciente tuviera tiempo para reflexionar acerca de los temas comentados. En la siguiente entrevista se determinó si el enfermo había realizado el estudio oftalmológico o había solicitado un turno para hacerlo. Sólo se volvieron a contactar los sujetos que no habían efectuado el EODP; el máximo posible de llamadas fue de 7 en los 6 meses.

La predisposición al cambio de actitud se valoró en las 4 fases: precontemplación (los sujetos no deseaban hablar del problema), contemplación (los pacientes conocían el problema y consideraban la posibilidad de realizar el rastreo), preparación (los enfermos se comprometieron verbalmente a tomar un turno para efectuar el examen) y acción (los pacientes refirieron verbalmente haber solicitado un turno); la entrevista intentó motivar el curso de estas fases y brindar la ayuda necesaria en cada caso. La evolución de la conversación telefónica se clasificó en 12 categorías. El contenido de la llamada se dividió en 5 puntos: entablar una buena relación con el paciente, educación específica, apoyo logístico, solución de los problemas y los restantes aspectos. Se determinaron los factores que contribuyen a la realización del EODP en el transcurso de los 6 meses: parámetro primario de evaluación; para ello se aplicaron pruebas de χ^2 y análisis de regresión logística.



Información adicional en www.siic.salud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Los problemas oculares fueron la complicación de la diabetes más tenida en cuenta por los entrevistados (19% de los casos); cabe destacar que en ese momento, los participantes desconocían el objetivo específico de la investigación. Las enfermedades de los pies fueron el segundo motivo de preocupación (17% de los casos); en tercer lugar se ubicó el temor por las complicaciones cardiovasculares (12% de los enfermos).

El 76.4% de los entrevistados telefónicamente hablaban inglés, 45.9% eran de raza negra, 53.1% eran blancos no hispanos y 60.7% eran mujeres. La edad promedio en el grupo de intervención fue de 56.4 años y la diabetes llevaba una duración de 8.9 años. Las pruebas estadísticas no mostraron asociaciones entre las características demográficas y el número de llamadas recibidas. Tampoco se constataron diferencias en cuanto al sexo, el origen étnico, la raza y el lenguaje en los pacientes entrevistados telefónicamente y que realizaron el EODP y los que no completaron el examen.

Los participantes en el grupo de intervención recibieron en promedio 3.5 llamadas telefónicas y hablaron con un educador de salud alrededor de 31.4 minutos en total. Se realizaron 930 llamadas, con una duración promedio de 8.8 minutos por llamada. El análisis de sensibilidad mostró que casi todos los participantes efectuaron el EODP después de 4 o 5 llamadas. La sexta y séptima llamada no se asociaron con beneficios adicionales.

La coincidencia étnica entre el paciente y el educador no se asoció en forma significativa con el éxito de la intervención. Se constató una asociación negativa entre el tiempo destinado a entablar una buena relación con el paciente y la realización del estudio oftalmológico. En cambio, el mayor tiempo destinado a la educación elevó la probabilidad del EODP. Cuanto mayor el temor por las complicaciones de la diabetes, mayor la probabilidad de realizar el EODP (*odds ratio* de 3.47). Este fenómeno no se observó en los individuos que recibieron la intervención por escrito.

Los resultados del estudio VIP indican que la intervención telefónica sobre la base del comportamiento y llevada a cabo por educadores en salud bajo la supervisión de un ED eleva el índice de rastreo de la retinopatía diabética un 74% en los sujetos de barrios de menos recursos económicos.

La intervención fue exitosa en todos los grupos étnicos y no se registraron diferencias significativas en relación con las características demográficas entre los sujetos que realizaron el EODP y los que no lo efectuaron.

La concordancia étnica entre el entrevistado y el entrevistador no afectó en forma significativa la evolución, tal vez porque la intervención sólo abarcó 7 llamadas y un período relativamente breve.

El tiempo dedicado a entablar una buena relación con el paciente y a la educación tuvo una influencia decisiva en los resultados (el primero se asoció inversamente mientras que el segundo se relacionó en forma directa con el éxito de la intervención). En opinión de los expertos, el resultado es lógico ya que si se dedica mucho tiempo a la relación en general se reducen las posibilidades de brindar más información médica específica.

En conjunto, los hallazgos indican que la intervención de este tipo es muy eficaz; sin embargo, se identificaron múltiples barreras que pueden comprometer el éxito, sobre las cuales es necesario trabajar, comentan por último los expertos.

11 - El Funcionamiento Ejecutivo se Relacionó con la Adhesión Terapéutica y el Control de la Enfermedad en los Niños con Diabetes Tipo 1

McNally K, Rohan J, Drott D y colaboradores

Diabetes Care 33(6):1159-1162, Jun 2010

La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica muy frecuente. Según datos de la *American Diabetes Association* (ADA), afecta a 1 de 400 a 600 jóvenes. El control glucémico eficaz mostró reducir el riesgo de la mayoría de las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Sin embargo, la falta de cumplimiento con el tratamiento es preocupante y el control glucémico no es óptimo. El logro y el mantenimiento de la adhesión al tratamiento y el control glucémico en los niños con diabetes tipo 1 requieren la participación familiar para organizar las diferentes tareas, como el ejercicio, la ingesta alimentaria, el monitoreo de los niveles de glucemia y la administración de la insulina. La realización de estas tareas exige diversas habilidades cognitivas, como la organización, la planificación, la resolución de los problemas, la memoria a corto plazo y la autorregulación conductual, que engloban el dominio cognitivo de la función ejecutiva. El nivel general de competencia en el funcionamiento ejecutivo del niño, como la capacidad para organizar tareas y la flexibilidad para adaptarse a los regímenes terapéuticos, puede ser importante en la adhesión al tratamiento y el control glucémico. No obstante, se sabe poco acerca de la relación entre el funcionamiento ejecutivo, la adhesión al tratamiento y el control glucémico en la diabetes tipo 1 en la población pediátrica. Sólo se publicó un estudio al respecto que mostró una asociación entre el funcionamiento ejecutivo y la adhesión al tratamiento en pacientes de entre 8 y 19 años con diabetes tipo 1, pero presentó problemas metodológicos. A fin de resolver esos problemas, los autores se propusieron evaluar una gran muestra de pacientes con diabetes tipo 1 con una edad más homogénea (9 a 11 años), que incluyó 2 modelos alternativos hipotéticos sobre la relación entre el funcionamiento ejecutivo, la adhesión al tratamiento y el control glucémico. La hipótesis principal fue que el mayor nivel de funcionamiento ejecutivo se asoció con una mejor adhesión terapéutica y, en consecuencia, un mejor control glucémico. La hipótesis secundaria fue que la relación entre el funcionamiento ejecutivo y el control glucémico depende de la adhesión al tratamiento.

Participaron 235 niños con diabetes tipo 1 y sus familias seguidos en 3 centros diabetológicos pediátricos estadounidenses dependientes de la universidad. Los datos se recolectaron como parte de un estudio longitudinal en curso de 3 años de duración, cuyo objetivo fue investigar los procesos psicológicos que puedan promover la adhesión al tratamiento durante las etapas tempranas de la adolescencia en los pacientes con diabetes tipo 1. Para este análisis, sólo se consideraron los datos basales. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de diabetes tipo 1 por al menos 1 año, edad entre 9 y 11 años, ausencia de causas secundarias de diabetes tipo 1, habla inglesa y ausencia de planes de mudanza en los próximos 3 años. La muestra comprendió 108 varones y 127 mujeres, con edades entre 9 y 12.1 años (media 10.54 ± 0.95); 4 niños se reclutaron a los 11 años pero no se evaluaron hasta los 12 años. En promedio, los participantes tenían la enfermedad por 4.39 ± 2.46 años (1 a 11 años). Tres niños tenían antecedentes de episodios hipoglucémicos graves en los últimos 3 meses.

El funcionamiento ejecutivo se determinó con el *Behavior Rating Inventory of Executive Functioning* (BRIEF), un

cuestionario de 86 ítems realizado por los padres. Se obtuvo el *Global Executive Composite* (GEC) que es la sumatoria del puntaje de todas las subescalas (rango 72 a 216). El puntaje crudo GEC y el puntaje T GEC estandarizado (rango 30 o menos de 100 o más) fueron prácticamente idénticos. Los puntajes crudos se utilizaron en el análisis estadístico principal.

Para evaluar las conductas vinculadas a la adhesión al tratamiento de la diabetes en los últimos 3 meses se utilizó una entrevista estructurada de 25 ítems (*Diabetes Self-Management Profile* [DSMP]). Se indagó sobre la administración de insulina, el monitoreo de la glucemia, el ejercicio, la dieta y el control de la hipoglucemia. Los niños y sus padres se entrevistaron por separado.

Como medida del control glucémico se utilizó la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

Los niveles promedio de HbA_{1c} en la muestra fueron 8.16 ± 1.33 (5.7-16.8); la ADA recomienda niveles del 8% o menos en los niños entre 6 y 12 años. Por ende, en esta muestra el control glucémico fue bastante adecuado. En el BRIEF, el GEC promedio fue de 118.98 ± 27.55 y el puntaje T GEC promedio corregido por edad y sexo fue de 52.12 ± 11.17 , en el rango de funcionamiento normal. Para la DSMP, el puntaje de adhesión informado por los padres (65.16 ± 8.48) fue superior al comunicado por los niños (60.86 ± 8.10 , $t = -7.33$, $p < 0.01$).

En este estudio se analizaron 2 modelos hipotéticos alternativos sobre la relación entre el funcionamiento ejecutivo, la adhesión al tratamiento y el control glucémico. En el modelo A, el control glucémico media la relación entre la adhesión al tratamiento y el funcionamiento ejecutivo. En el modelo B, la adhesión al tratamiento media la relación entre el funcionamiento ejecutivo y el control glucémico. En la evaluación del modelo A, el análisis bivariado no indicó asociación entre el control glucémico y el funcionamiento ejecutivo. Esto demuestra que el control glucémico no media la relación entre la adhesión terapéutica y el funcionamiento ejecutivo. En la evaluación del modelo B, el análisis bivariado indicó correlaciones significativas entre el funcionamiento ejecutivo y la adhesión terapéutica ($r > -0.27$, $p < 0.001$) y entre la adhesión terapéutica y el control glucémico ($r = -0.33$, $p < 0.001$). Se utilizó el modelo de ecuación estructural (SEM) para evaluar la adecuación del modelo B. En el análisis del SEM, se incluyó la DSMP realizada por los niños y los padres. El SEM indicó que el modelo B, en el cual la adhesión al tratamiento media la relación entre el funcionamiento ejecutivo y el control glucémico, fue apropiado.

Los hallazgos principales obtenidos en esta investigación fueron los siguientes. Primero, el nivel de funcionamiento ejecutivo del niño se asoció con la adhesión al tratamiento y el autocuidado, de modo que a mayores niveles de funcionamiento ejecutivo mejor adhesión terapéutica. Segundo, la adhesión terapéutica del niño se relacionó con el control glucémico, de modo que un mejor control metabólico se asoció con un mayor cumplimiento terapéutico. Tercero, el control glucémico del niño depende de la adhesión al tratamiento. Según los investigadores, esta es la primera demostración empírica de la interrelación entre el funcionamiento ejecutivo, la adhesión al tratamiento y el control glucémico en una muestra de niños con diabetes tipo 1. Estos resultados destacan la importancia de las diferencias individuales en el funcionamiento ejecutivo para promover la adhesión terapéutica y el control glucémico. Los niños con mayor funcionamiento ejecutivo tienen más probabilidad de mostrar una mayor adhesión terapéutica que redundará en un mejor control glucémico.

Como limitaciones se señalan la imposibilidad de generalizar los resultados debido a que la muestra incluyó, en

su mayoría, a pacientes de raza blanca que no tienen riesgo aumentado de deficiencias en el funcionamiento ejecutivo según su edad en el momento del diagnóstico o la frecuencia de episodios hipoglucémicos. Es necesaria la realización de una investigación que incluya a niños y adolescentes con diabetes tipo 1 de diversas razas, nivel educativo y competencia ejecutiva. Además, los futuros estudios determinarán si los resultados obtenidos pueden generalizarse a una muestra más diversa de familias, niños con altas tasas de hipoglucemia, adolescentes de mayor edad que mostraron problemas en el funcionamiento ejecutivo y que tienen mayores niveles de responsabilidad en el control de su enfermedad que los de menor edad y el funcionamiento ejecutivo de los padres que puede influir en el tratamiento de los niños de menor edad (preescolares y escolares). Por otro lado, el diseño transversal impide concluir que el funcionamiento ejecutivo influyó en la adhesión terapéutica o que esta lo hizo sobre el control metabólico.

Los resultados de este estudio pueden tener consecuencias clínicas. La determinación del funcionamiento ejecutivo en el tratamiento de la diabetes tipo 1 puede ser útil para dilucidar los factores protectores asociados con un mejor control de la enfermedad y adhesión terapéutica. Los niños con deficiencias clínicamente significativas en el funcionamiento ejecutivo pueden beneficiarse de intervenciones centradas en mejorar su organización, planificación y capacidad para resolver problemas.

En conclusión, el funcionamiento ejecutivo (planificación, resolución de problemas, organización y memoria a corto plazo) se relacionó con la adhesión terapéutica y, así, con el control de la enfermedad en una muestra de niños de entre 9 y 11 años.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115612

12 - Existe una Relación Inversa entre las Concentraciones Plasmáticas de Vitamina D y Hemoglobina Glucosilada

Kositsawat J, Freeman V, Gerber B, Geraci S

Diabetes Care 33(6):1236-1238, Jun 2010

La deficiencia de vitamina D es muy frecuente y sus manifestaciones clínicas son variadas. Cada vez existen más pruebas que relacionan la falta de esta vitamina con la aparición y la progresión de la diabetes. Sin embargo, no existían datos acerca de la asociación entre la concentración de vitamina D y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), un indicador del estado diabético, en la población norteamericana. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar esta relación en los adultos norteamericanos. Para ello, se utilizó información de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) obtenida entre 2003 y 2006. En total, fueron estudiados 9 773 individuos mayores de 18 años. Se realizaron análisis de regresión multivariados para estimar la relación entre las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) y HbA_{1c} . Se tomaron en cuenta otras variables como la edad, la etnia, el sexo, el índice de masa corporal, la actividad física, el uso de suplementos dietarios y la concentración de hormona paratiroidea. Los pacientes fueron estratificados según su grupo etario y la presencia o ausencia de diabetes.

Los resultados mostraron que existe una relación inversa entre las concentraciones de 25(OH)D y la HbA_{1c} en la población de entre 35 y 74 años ($p = 0.0045$). Por otra parte, no se detectaron asociaciones significativas en el resto de los grupos etarios. También se verificó una relación inversa significativa en las personas no diabéticas ($p = 0.0282$), pero la interacción no fue de importancia estadística en los individuos que presentaban esta enfermedad. Estos resultados sugieren una relación causal entre esta vitamina, el metabolismo de la glucosa y, posiblemente, la aparición y el progreso de la diabetes en un segmento importante de la población estadounidense. Aparentemente, pueden estar involucradas tanto la tasa de secreción de la insulina como la sensibilidad a esta hormona. Por otra parte, si bien la relación no fue significativa en los grupos más jóvenes y en los más ancianos, esto pudo deberse a la baja prevalencia de alteraciones de la homeostasis de la glucosa en los pacientes jóvenes y al escaso número de participantes mayores de 74 años.

Los resultados obtenidos son coherentes con lo observado en otros ensayos previos más pequeños en países como Nueva Zelanda o el Reino Unido.

Una de las mayores virtudes de este estudio fue su gran número de participantes, ya que incluyó gran proporción de la población norteamericana. Por otra parte, se tomaron en cuenta posibles factores de confusión, como los niveles de hormona paratiroidea. La mayor debilidad del presente estudio fue su diseño transversal, por lo que no hubo un seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo.

En conclusión, se halló una relación inversa, estadísticamente significativa, en las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D y HbA_{1c} en todos los individuos norteamericanos de 35 a 74 años y en aquellos no diabéticos. Por ello, los autores consideran que sería prudente realizar el rastreo de deficiencia de vitamina D en pacientes diabéticos y, de modo inverso, realizar una medición de la concentración de HbA_{1c} en los individuos con este déficit. Aún se desconoce si la administración de suplementos de vitamina D podría retrasar la aparición de la diabetes, por lo que se requieren nuevos ensayos para probar esta hipótesis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/115620

13 - Validación de un Esquema Personalizado de Tratamiento Flexible e Intensivo con Insulina

Franc S, Dardari D, Charpentier G

Diabetes & Metabolism 35(6):463-468, Dic 2009

La utilización de parámetros individualizados asegura un ajuste más veloz y apropiado de la dosis prandial en los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) que reciben tratamiento con esquemas flexibles e intensivos de insulina (EFII).

En la actualidad puede considerarse que el EFII representa la terapia de elección en los sujetos con DBT1. Esta modalidad de tratamiento incluye un análogo de la insulina


de acción prolongada para el control de la glucemia en ayunas y la utilización de una formulación de acción corta o de un sistema de infusión subcutánea continua para corregir los incrementos posprandiales de la glucosa plasmática. De este modo, el esquema de tratamiento intenta asemejarse a la secreción fisiológica de insulina. Los EFII fueron diseñados para intentar un control adecuado de la diabetes sin la necesidad de seguir un esquema rígido de alimentación.

La implementación correcta de un EFII requiere tanto del recuento de hidratos de carbono (RHC) de cada una de las comidas como de la implementación de algoritmos de ajuste de la dosis prandial de insulina en función de este recuento. La mayor parte de los enfermos utiliza algoritmos estandarizados al comienzo de la terapia. No obstante, la individualización de estos esquemas se asocia con una dosificación más apropiada.

En este contexto, los autores se propusieron un análisis para validar algoritmos personalizados de aplicación prandial de insulina en un EFII. Con ese objetivo, llevaron a cabo un estudio de observación en el cual participaron pacientes con DBT1 ($n = 35$, media de edad 39.1 ± 10.8 años) que habían recibido previamente un tratamiento con un EFII durante no menos de 6 meses. El promedio de hemoglobina glucosilada inicial fue del 7.8%. Los enfermos utilizaban inicialmente un algoritmo estandarizado de Howorka, según el cual la dosis de insulina se corregía en función de los aumentos de la glucemia vinculados con el RHC de la dieta. Se indicó a los participantes que registrarán las diferentes variables (glucemia capilar, actividad física, RHC) en una computadora de mano (PDA) en forma electrónica, para sustituir a las anotaciones manuales. La PDA calculaba en forma automática la dosis de corrección prandial de insulina en función de esos parámetros, pero los pacientes contaban con la posibilidad de aceptar o rechazar la dosificación propuesta si deseaban utilizar un cálculo manual.

De acuerdo con los expertos, en forma independiente de la cantidad de porciones de alimentos y del RHC, el promedio de la glucemia posprandial se mantuvo alrededor de 7.8 mmol/l y los algoritmos de compensación permitieron una corrección más exacta en los casos de hiperglucemia. Por otra parte, las concentraciones finales de hemoglobina glucosilada fueron significativamente menores que en la etapa inicial del ensayo ($p = 0.003$). No se describieron episodios de hipoglucemia grave, sino que se observó una tendencia a la disminución en la incidencia de esta complicación ($p = 0.156$). En consecuencia, los expertos aseguran que el control metabólico se optimizó a pesar de la utilización previa de un EFII en la población de estudio.

Si bien los algoritmos empleados en la etapa final del estudio no difirieron de modo significativo de los esquemas calculados al principio del protocolo, el uso de parámetros individualizados permitió alcanzar valores de glucemia posprandiales y en ayunas más próximos a la meta terapéutica en forma independiente de la concentración preprandial de glucosa. Por otra parte, los pacientes contaron con la posibilidad de una mayor libertad en la dieta, ya que el RHC no se repitió en por lo menos la mitad de las raciones. Así, los expertos concluyen que el mantenimiento de valores de glucemia de alrededor de 8.3 mmol/l obtenidos a las 2 h de la ingesta bajo una dieta más liberada permite demostrar la validez de estos algoritmos personalizados.

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/112320

14 - La Hipoglucemia Grave es más Frecuente en los Sujetos con un Menor Nivel de Alerta para esta Complicación

Choudhary P, Geddes J, Frier B y colaboradores

Diabetic Medicine 27(6):666-672, Jun 2010

Se ha descrito que aquellos pacientes con diabetes tipo 1 que tienen un menor nivel de alerta para identificar los síntomas de la hipoglucemia presentan un mayor riesgo de experimentar episodios de hipoglucemia grave.

La disminución del nivel de alerta respecto de esta complicación de la diabetes representa un factor de riesgo relacionado con la aparición de la denominada hipoglucemia bioquímica asintomática. Los antecedentes de episodios de hipoglucemia se vinculan con la patogénesis de esta disminución en el nivel de alerta mediante la abolición de los síntomas y de la acción de las hormonas de contrarregulación. La importancia clínica y la frecuencia de la hipoglucemia bioquímica asintomática en los individuos con menor umbral de alerta al descenso de la concentración plasmática de glucosa es un tema poco claro aún.

Los autores de este ensayo se propusieron el uso de métodos de monitoreo continuo de la glucemia (MCG) para reconocer la hipoglucemia en los sujetos con un menor nivel de alerta para esta complicación. El MCG permite la determinación repetida de la glucosa intersticial durante períodos de hasta 3 a 5 días. Se incluyeron en el modelo de análisis un total de 95 sujetos con diabetes tipo 1; 74 de ellos tenían un nivel de alerta normal, los 21 restantes tenían un nivel de alerta disminuido. Se llevó a cabo la detección prospectiva de los episodios de hipoglucemia mediante el autocontrol de la glucemia capilar con 4 mediciones diarias durante 9 a 12 meses. Asimismo, se empleó un sistema de MCG durante 5 días. Se compararon los eventos de hipoglucemia bioquímica y de las formas graves de esta complicación en función de su aparición en el grupo de enfermos con nivel de alerta conservado y en el grupo de pacientes con un nivel de alerta disminuido.

No se describieron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de la edad, el índice de masa corporal, el sexo, la media de la dosis diaria de insulina y la hemoglobina glucosilada. No obstante, los sujetos con menor nivel de alerta tenían un promedio de duración de la diabetes significativamente más prolongado en términos absolutos ($p < 0.001$) y relativos ($p = 0.002$).

De acuerdo con los expertos, los pacientes con diabetes tipo 1 que tenían un menor nivel de alerta presentaron una incidencia de episodios de hipoglucemia grave 3 veces mayor que los enfermos con un nivel de alerta conservado (razón de tasas de incidencia [IRR] = 3.37; $p = 0.01$). En coincidencia, en esa población se demostró una mayor tasa de eventos semanales de hipoglucemia bioquímica en el autocontrol (IRR = 1.63; $p = 0.02$). Sin embargo, no se confirmaron diferencias de significación estadística en relación con el MCG (RR = 1.47; $p = 0.12$).

De este modo, el mayor riesgo de hipoglucemia asintomática o de episodios graves en los sujetos con menor alerta no se asoció con la frecuencia, la duración o la gravedad de la disminución de la glucosa intersticial determinada mediante el MCG. Los expertos reconocen que la incapacidad del método para detectar diferencias en las características de la hipoglucemia en ambos grupos de pacientes podría atribuirse al breve período de su utilización.

En consecuencia, los autores concluyen que los individuos con diabetes tipo 1 y con una disminución del nivel de alerta presentan un aumento significativo en la frecuencia de hipoglucemia bioquímica asociada con episodios graves de

esta complicación cuando se los controló mediante autocontrol de la glucemia. Asimismo señalan que el MCG no parece constituir un método apropiado para la identificación de un menor nivel de alerta a la hipoglucemia en estos enfermos.

 Información adicional en www.siicSalud.com/dato/insiic.php/115397

15 - Impacto de un Desastre Natural sobre el Control Metabólico en los Niños con Diabetes Tipo 1

Kamps J, Varela E

Diabetes Research and Clinical Practice 88(3):234-241, Jun 2010

En investigaciones previas se identificaron diversos factores que influyen sobre el control metabólico en la población pediátrica con diabetes tipo 1, como la falta de adhesión al tratamiento, el miedo a la hipoglucemia y la ansiedad. La mayoría de estas investigaciones tuvieron un diseño de tipo transversal y no consideraron la experiencia frente a un desastre natural. Hay pruebas acerca de la relación entre la exposición a factores estresantes y el mal control de las enfermedades crónicas. Con respecto a los pacientes con diabetes, se identificó que los jóvenes con diabetes tipo 1 sometidos a un estrés significativo tuvieron riesgo de mala adhesión al tratamiento y un peor control metabólico. Sin embargo, hasta el momento no se han determinado los efectos que provoca haber experimentado un desastre natural, como un huracán, sobre el control metabólico en la población pediátrica con diabetes tipo 1. La vivencia de un huracán se ha relacionado con condiciones emocionales negativas, como síntomas somáticos, ansiedad, depresión y trastorno por estrés postraumático. La exposición a un huracán u otro desastre puede alterar el tratamiento de la diabetes, al limitar el acceso a las provisiones básicas y los servicios médicos. El objetivo de este estudio fue evaluar prospectivamente el impacto del miedo a la hipoglucemia, la adhesión a un aspecto del tratamiento (monitoreo de la glucemia) y la ansiedad sobre el control metabólico en jóvenes con diabetes tipo 1 en el contexto de un huracán, el Katrina. La hipótesis fue que los niños que vivieron el huracán Katrina presentarían mayores niveles de ansiedad, falta de adhesión terapéutica, específicamente en cuanto al control diario de la glucemia y un mayor temor a la hipoglucemia, con el consiguiente peor control metabólico con respecto de quienes no lo vivieron.

Participaron 158 niños con diabetes tipo 1 y sus cuidadores. Los criterios de inclusión fueron edad entre 8 y 16 años y diagnóstico de la enfermedad por al menos 6 meses. Las evaluaciones se completaron en 2 períodos. Cien pacientes completaron las variables evaluadas antes del huracán Katrina entre marzo de 2005 y mediados de agosto de 2005 (grupo prehuracán), con una duración promedio entre las consultas de 3.38 meses. Cincuenta niños las completaron antes y después del huracán, que se produjo el 29 de agosto de 2005 (grupo del huracán), con una duración promedio entre las consultas de 8.28 meses. La diferencia entre ambos grupos en la media del intervalo entre las consultas fue significativa ($p < 0.01$). Las variables evaluadas fueron el miedo a la hipoglucemia, la ansiedad, el control metabólico y la adhesión al monitoreo de la glucemia. Para evaluar el miedo a la hipoglucemia se utilizó un cuestionario

de 25 ítems, el *Children's Hypoglycemia Index* (CHI), que evaluó 3 aspectos: el miedo general (subescala de 9 ítems), el miedo en situaciones específicas (subescala de 7 ítems) y las conductas para evitar la hipoglucemia más allá del miedo (subescala conductual de 9 ítems). La ansiedad se evaluó por la escala de 37 ítems *Revised Children's Manifest Anxiety Scale* (RCMAS), que permite determinar el nivel y la naturaleza de la ansiedad en niños de entre 6 y 19 años. El control metabólico se evaluó mediante la medición de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y los controles diarios realizados por los pacientes. Con respecto a la adhesión al monitoreo de la glucemia y sobre la base de los datos aportados por los participantes, se calculó la frecuencia de mediciones de la glucemia realizadas por día como parámetro de la adhesión al tratamiento. Se utilizó un análisis de regresión jerárquico para evaluar cómo el miedo a la hipoglucemia, la adhesión al monitoreo de la glucemia y la ansiedad en la primera evaluación y la exposición al huracán influyeron sobre el control metabólico (HbA_{1c}, glucemias de 70 mg/dl o menos o de 300 mg/dl o más en la segunda evaluación).

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo prehuracán y el grupo del huracán en cuanto a la edad, el sexo, la raza, la educación de los padres y los ingresos familiares. La media de edad en el grupo prehuracán fue de 12.7 años y en el grupo del huracán, de 13 años. En el primer grupo, 49% de los participantes eran varones, 67% de raza blanca, 26% afroamericanos y 5% hispanos; mientras que las cifras respectivas en el grupo restante fueron de 41%, 77.6%, 19% y 3.4%. En el grupo prehuracán, 67% de las madres y 53% de los padres tenían algún estudio universitario y en el grupo del huracán, las cifras respectivas fueron de 70.7% y 51.7%. El 34% de las familias del grupo prehuracán y el 39.7% de las del grupo del huracán informaron ingresos superiores a 60 000 dólares. Los 2 grupos no mostraron diferencias significativas en las variables relacionadas con la enfermedad determinadas en la primera evaluación, pero sí las hubo en la segunda. Los niños del grupo del huracán tuvieron un mayor porcentaje de valores de glucemia de 300 mg/dl o más ($p < 0.05$) y mayores puntajes en la RCMAS ($p < 0.05$). Sin embargo, luego de la corrección de Bonferroni modificada, las diferencias no permanecieron como significativas. Cada grupo mostró diferencias entre la primera y la segunda evaluación. Los participantes del grupo prehuracán tuvieron disminuciones significativas en los puntajes del CHI total y de las subescalas, la RCMAS y la frecuencia de monitoreo de la glucemia entre la primera y la segunda evaluación; a excepción de la RCMAS, el resto de las variables permanecieron como significativas luego de la corrección de Bonferroni modificada. Los niños del grupo del huracán mostraron una reducción significativa en el porcentaje de valores de glucemia entre 71 y 299 mg/dl, el puntaje total del CHI y la subescala de situaciones específicas y un incremento en el porcentaje de valores de glucemia de 300 mg/dl o más entre la primera y la segunda evaluación, pero luego de aplicar la corrección de Bonferroni modificada sólo la última permaneció como estadísticamente significativa.

Según los resultados del análisis de regresión, los niveles de HbA_{1c} en la primera evaluación explicaron el 50% de la variación en los niveles de la segunda evaluación con respecto a las características demográficas. Hubo una interacción significativa entre el grupo del huracán y la subescala de situaciones específicas del CHI. El mayor temor a la hipoglucemia en situaciones específicas (en la escuela, durante la noche, en reuniones con amigos) en la primera evaluación se asoció con niveles superiores de HbA_{1c} en la segunda evaluación sólo en el grupo del huracán. Los

resultados de las regresiones para predecir el porcentaje de valores de glucemia < 70 mg/dl en la segunda evaluación indicaron que los niveles inferiores a 70 mg/dl en la primera evaluación fueron los mejores predictores, con el 35% de la varianza con respecto a los datos demográficos. El porcentaje de niveles de glucemia inferiores a 70 mg/dl en la primera evaluación fue el único predictor del porcentaje de valores de glucemia inferiores a dicho valor en la segunda evaluación en todos los modelos finales. Los resultados de las regresiones para predecir el porcentaje de niveles de glucemia de 300 mg/dl o más en la evaluación 2 indicaron que el porcentaje de esos valores en la evaluación 1 explicó el 41% de la variación en los valores con respecto a las características demográficas. Hubo una interacción significativa entre el grupo del huracán y la subescala de miedo antes situaciones específicas del CHI. El mayor temor a la hipoglucemia en situaciones específicas en la primera evaluación se asoció con el porcentaje de niveles de glucemia de 300 mg/dl o más en la segunda evaluación sólo en el grupo del huracán.

Uno de los hallazgos principales de este estudio fue que el miedo a la hipoglucemia en situaciones específicas fue predictor de niveles elevados de glucemia y mayores niveles de HbA_{1c} sólo en el grupo de niños que vivieron la experiencia de un huracán. El miedo a la hipoglucemia ya se había relacionado con niveles elevados de glucemia, pero no en investigaciones prospectivas. Los niños con temor a la hipoglucemia tienen mayor riesgo de un peor control metabólico, con el mantenimiento de niveles elevados de glucemia, frente a un factor estresante significativo. Como explicaciones se señalan el incremento del temor a la hipoglucemia frente a un factor estresante con conductas compensatorias que llevan al incremento en los niveles de glucemia y de la HbA_{1c} y la alteración en las rutinas diarias que pueden observarse ante un huracán. Otro hallazgo importante fue que el mejor predictor de control metabólico en la evaluación 2 en todos los análisis de regresión fue el control metabólico anterior. En cambio, en contrario con la hipótesis de los autores, la ansiedad y el miedo a la hipoglucemia en la primera evaluación no fueron predictores significativos de mal control metabólico en la evaluación 2. Estas variables habían sido relacionadas con el control metabólico en estudios transversales. Tampoco se confirmó la hipótesis de los posibles efectos del huracán Katrina sobre un incremento en la ansiedad, la falta de adhesión y el miedo a la hipoglucemia.

En conclusión, esta investigación avala el concepto de que los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 expuestos a un factor estresante significativo, como un desastre natural, están en riesgo de un peor control metabólico. En especial, los niños con un temor preexistente a la hipoglucemia en situaciones específicas tienen riesgo de presentar niveles elevados de glucemia y de HbA_{1c} en el contexto de un factor estresante significativo. Esta información puede ser útil para la elaboración de programas de prevención en los niños que mostraron un miedo sustancial a la hipoglucemia o con otros factores de riesgo para un mal control metabólico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115671

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.

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 Utilidad de la Prueba Visual Neuropad...	• Dr. Chrysi Koliaki, First Department of Propaedeutic Medicine, Laiko General Hospital, University of Athens Medical School, GR-11527, Atenas, Grecia.
1	Intolerancia a la Glucosa y Riesgo...	• Dr. W.H. Tam. Chinese University of Hong Kong, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hong Kong, China
2	La Progresión de la Atrofia Cerebral y la...	• Dr. J. de Bresser. University Medical Center Utrecht, Department of Neurology, Utrecht, Países Bajos
3	¿Puede la Genética de la Diabetes Tipo 1...	• Dr. S. Schwartz. Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia Heart Institute, PA 19104, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.
4	Variantes de Hemoglobina Detectadas por...	• Dr. M. Thevarajah. Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Malaya, 50603, Kuala Lumpur, Malasia
5	La Actividad Sexual en los Pacientes Diabéticos...	• Dr. J.P. Riveline. Service de Diabétologie Centre Hospitalier, Sud-Francilien, 91100, Corbeil-Essonnes, Francia
6	La Chemerina, una Nueva Adipoquina que...	• Dr. J.B.M. Jowett. Baker IDI Heart & Diabetes Institute, 3004, Prahran, Victoria, Australia
7	Los Efectos de la Intervención del Estudio...	• Dr. B. Redmon. Division of Endocrinology, Department of Medicine. University of Minnesota Medical School, Miniápolis, Minesota, EE.UU.
8	Inicio del Tratamiento con Insulina en la...	• Dr. J. Dale. University of Warwick, Warwick Medical School, CV4 7AL, Coventry, Reino Unido
9	El Hígado Graso de Origen No Alcohólico...	• Dr. G. Tänger. University of Verona, Section of Endocrinology and Metabolism, Department of Biomedical and Surgical Sciences, 37126, Verona, Italia
10	Analizan el Beneficio de la Intervención...	• Dr. E.A. Walter. Diabetes Research Center, Albert Einstein College of Medicine, NY 10461, Bronx, Nueva York, EE.UU.
11	El Funcionamiento Ejecutivo se Relacionó con...	• Dr. D. Drottar. Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Columbia, Ohio, EE.UU.
12	Existe una Relación Inversa entre las...	• Dr. J. Kositsawat. Medical Service, GV Sonny Montgomery VA Medical Center, Jackson, Mississippi, EE.UU.
13	Validación de un Esquema Personalizado de...	• Dr. S. Franc. Department of Diabetes, Sud-Francilien Hospital, 91100, Corbeil-Essonnes, Francia
14	La Hipoglucemia Grave es más Frecuente en...	• Dr. B.M. Frier. Department of Diabetes, Royal Infirmary, EH16 4SA, Edimburgo, Reino Unido
15	Impacto de un Desastre Natural sobre el Control...	• Dr. J.L. Kamps. Department of Psychology, Children's Hospital, LA 70118, New Orleans, Louisiana, EE.UU.

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	La hiperinsulinemia intraútero en mujeres con diabetes gestacional ¿qué riesgos produjo en su descendencia evaluada en la adolescencia?	A) Riesgo aumentado de sobrepeso y síndrome metabólico. B) Riesgo aumentado de diabetes e hiperlipidemia. C) Riesgo aumentado de hipertensión e hiperlipidemia. D) Riesgo aumentado de sobrepeso y diabetes.
2	¿Cuál de los siguientes factores parece influir en los volúmenes cerebrales y sus variaciones a lo largo del tiempo?	A) Los niveles de hemoglobina glucosilada. B) Los niveles de colesterol. C) El índice de masa corporal. D) La edad.
3	Entre los pacientes caratulados como diabéticos tipo 2, ¿qué porcentaje se estima corresponde en realidad a la diabetes autoinmune latente del adulto?	A) El 20%. B) El 25%. C) Menos del 5%. D) El 10%.
4	Señale cuál de las siguientes variantes de hemoglobina se asocia con valores discordantes de hemoglobina glucosilada con cromatografía líquida de alta eficacia y con inmunoensayo.	A) Hemoglobina (Hb) D. B) HbE. C) HbS. D) Todas son correctas.
5	¿Cuál o cuáles de los siguientes parámetros influyen de forma negativa sobre la frecuencia de relaciones sexuales?	A) Una mayor concentración plasmática de hemoglobina A1C. B) Una mayor duración de la diabetes. C) Una edad más avanzada. D) Todas son correctas.
6	Señale la opción correcta con respecto a las características de la quemerina.	A) Actúa a través de los receptores del VEGF. B) Se ha demostrado que su secreción aumenta en la hipoxia. C) Induce resistencia a la insulina. D) Estimula la angiogénesis <i>in vitro</i> .
7	¿Sobre cuál o cuáles de los siguientes factores de riesgo cardiovascular tiene mayor impacto la intervención intensiva en el estilo de vida?	A) Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. B) Presión arterial. C) Glucemia. D) B y C son correctas.
8	¿Cuál es el valor de hemoglobina glucosilada establecido como objetivo a lograr en el tratamiento de la diabetes tipo 2?	A) Menor del 15%. B) Menor del 12%. C) Menor del 9%. D) Menor del 7%.
9	¿Cuál es la principal causa de muerte en los pacientes con hígado graso de origen no alcohólico?	A) La cirrosis. B) Causas infecciosas. C) La enfermedad cardiovascular. D) La hemorragia digestiva.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Riesgo aumentado de sobrepeso y síndrome metabólico.	La hiperinsulinemia intraútero, independientemente del grado de diabetes gestacional materna, se asoció con un riesgo aumentado de sobrepeso de hasta 10 veces y de síndrome metabólico de hasta 17 veces en los hijos adolescentes. Sin embargo, no fue predictora de tolerancia anormal a la glucosa.	A
2	La edad.	El avance de la edad se asocia con menores volúmenes cerebrales y mayor variación de estos a lo largo del tiempo, lo que podría asociarse con atrofia cerebral. Los demás factores no demostraron tener influencia sobre este parámetro.	D
3	El 10%.	Aproximadamente del 8% al 10% de los pacientes diagnosticados como diabéticos tipo 2 en realidad tienen diabetes autoinmune latente del adulto.	D
4	Todas son correctas.	Las tres variantes de hemoglobina (Hb) D, E y S muestran valores discordantes de hemoglobina glucosilada, según se mida con cromatografía líquida de alta eficacia o con inmunoensayo, a diferencia de la HbF, que no muestra diferencias.	D
5	Una edad más avanzada.	En pacientes bajo tratamiento con bomba de insulina, solamente la edad y la convivencia estuvieron independientemente relacionadas con la frecuencia de actividad sexual.	C
6	Estimula la angiogénesis <i>in vitro</i> .	En modelos experimentales de angiogénesis en cultivos celulares, la quemerina estimuló la formación de microtubulos y de una estructura similar a una red de capilares en forma dependiente de la dosis.	D
7	B y C son correctas.	Los efectos de la intervención fueron más notorios sobre la glucemia y la presión arterial, mientras que la disminución del LDLc fue modesta.	D
8	Menor del 7%.	El objetivo propuesto es mantener los valores de hemoglobina glucosilada en 7% o menos para reducir la frecuencia de eventos microvasculares y macrovasculares.	D
9	La enfermedad cardiovascular.	La principal causa de muerte en pacientes con hígado graso no alcohólico es la enfermedad cardiovascular, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales.	C