

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

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

Volumen 4, Número 2, Octubre 2009

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

Artículos distinguidos

A - Diabetes, Hipertensión, Colesterol y Triglicéridos en la Enfermedad de Parkinson
Giulio Scigliano, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Hemoglobina Glucosilada y Pronóstico Cardiovascular en Personas con Diabetes Tipo 2: Estudio de Cohorte Prospectivo a Gran Escala
Elley C, Kenealy T, Robinson E, Drury P
Diabetic Medicine 25(11):1295-1301, Nov 2008..... 9

2 - Glucemia en Ayunas y HbA_{1c} como Factores de Riesgo de Diabetes Tipo 2
Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K
Diabetic Medicine 25(10):1157-1163, Oct 2008..... 10

3 - Revisión de las Dietas Hipoglucémicas y Reducidas en Carbohidratos y el Descenso de Peso en la Diabetes Tipo 2
Dyson P
Journal of Human Nutrition and Dietetics 21(6):530-538, Dic 2008..... 11

4 - Perfil Simultáneo de tres Autoanticuerpos Específicos de Organos en los Pacientes Adultos con Diabetes Tipo 1 y en sus Familiares Directos
Dagdelen S, Hascelik G, Bayraktar M
International Journal of Clinical Practice 63(3):449-456, Mar 2009..... 13

5 - Variaciones Posturales de la Presión Arterial y Factores Asociados en la Diabetes Tipo 1 de Larga Evolución...
Hirai F, Moss S, Klein B, Klein R
Journal of Diabetes and its Complications 23(2):83-88, Mar 2009..... 15

6 - Características de los Pacientes con Diabetes Tipo 2 que Comienzan el Tratamiento con Insulina: Datos Iniciales del Estudio INSTIGATE
Jones S, Benroubi M, Tynan A y colaboradores
Current Medical Research and Opinion 25(3):691-700, Mar 2009..... 17

7 - Efectos de la Exenatida Versus los Análogos de la Insulina sobre los Cambios de Peso en Sujetos con Diabetes Tipo 2: Análisis Conjunto Retrospectivo
Glass L, Qu Y, Bergenstal R y col.
Current Medical Research and Opinion 24(3):639-644, Mar 2008..... 18

8 - Efecto de la Insulina Lispro sobre el Control Glucémico en una Amplia Cohorte de Pacientes
Lind M, Fahlén M, Eliasson B y col.
Diabetes Technology & Therapeutics 11(1):51-56, Ene 2009..... 20

Novedades seleccionadas

9 - El Pie Diabético
Khanolkar M, Bain S, Stephens J
QJM 101(9):685-695, Sep 2008..... 22

10 - Evalúan el Impacto de los Procesos Psicopatológicos Maternos en el Bienestar Psicológico de los Niños Obesos
Roth B, Munsch S, Schneider S y col.
Eating and Weight Disorders 13(3):129-136, Sep 2008..... 24

11 - Beneficios de la Administración de Insulina en la Evolución del Infarto Agudo de Miocardio
Gan R, Wong V, Cheung N, McLean M
Diabetic Medicine 26(2):174-176, Feb 2009..... 26

12 - Tratamiento Multifactorial Logra Revertir un Caso de Nefropatía Diabética en Estadio Avanzado
Haraguchi K, Hara S, Kobayashi T y col.
Diabetes Research and Clinical Practice 83(3):295-299, Mar 2009..... 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.....	A, 1-6, 8, 10-12
Bioquímica.....	A, 1, 2, 4, 8
Cardiología.....	A, 1, 5, 11
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 1, 2, 4, 8
Educación Médica.....	1, 5, 12
Endocrinología y Metabolismo.....	3, 4, 6-12
Epidemiología.....	1-5, 8, 9, 11, 12
Farmacología.....	7, 8
Gastroenterología.....	4
Genética Humana.....	4
Geriatría.....	A
Infectología.....	9
Inmunología.....	4
Medicina Familiar.....	1-7, 9-12
Medicina Interna.....	A, 1-9, 11, 12
Nefrología y Medio Interno.....	12
Neurología.....	A
Nutrición.....	1-6, 8, 10, 12
Ortopedia y Traumatología.....	9
Pediatría.....	4, 10
Salud Mental.....	10
Salud Pública.....	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12





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
N° 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 - Diabetes, Hipertensión, Colesterol y Triglicéridos en la Enfermedad de Parkinson



Giulio Scigliano, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Neurologist, Fondazione Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milán, Italia

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/09o06002a.htm



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

Abstract

We performed a case-control study on 483 consecutive patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) and 533 age- and sex-matched controls to investigate the relationship between PD and risk factors for vascular diseases. Diabetes, high blood pressure, a history of cigarette smoking, high blood cholesterol, and high blood triglycerides were significantly less frequent in PD than in controls as studied by multivariable analysis. In addition, these associations were more evident for L-dopa-treated PD cases. We interpreted the association between PD and reduced risk factors for vascular disease as due to (a) impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis, (b) generalized sympathetic denervation in PD, and (c) central and peripheral stimulation of D1 and D2 dopamine receptors by L-dopa. These favorable metabolic and cardiovascular effects suggest that dopaminergic medication may be useful as therapy for cardiovascular disorders.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat053/09o06002i.htm

Introducción

La enfermedad de Parkinson idiopática (EP) se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia negra. Esto resulta en una disminución de los niveles de dopamina en el estriado, la cual es la principal causa de los síntomas motores en los pacientes con EP. Sin embargo, las vías colinérgicas y adrenérgicas que presentan trastornos,¹ y los cuerpos de Lewy, la característica neuropatológica distintiva, están presentes en las estructuras autonómicas tanto dentro como fuera del sistema nervioso central, incluido el hipotálamo, el núcleo motor dorsal del vago, la columna intermediolateral, los ganglios simpáticos y entéricos y la médula suprarrenal.²

El hipotálamo está comprometido de manera crucial en la integración de las respuestas autonómicas y endocrinas con la conducta, y en mantener la homeostasis. Recibe la información de sus propias estructuras sensoriales y de la mayor parte del resto del cuerpo, y envía señales a los órganos periféricos a través de los nervios autónomos y mediante el

Resumen

Realizamos un estudio de casos y controles con 483 pacientes consecutivos con enfermedad de Parkinson idiopática (EP) y 533 controles apareados por edad y sexo con el fin de investigar la relación entre la EP y los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Mediante análisis multivariado, la diabetes, la hipertensión, los antecedentes de tabaquismo, colesterol elevado y altos niveles de triglicéridos fueron significativamente menos frecuentes en la EP que en los controles. Además, estas asociaciones resultaban más evidentes para los pacientes tratados con L-dopa. Interpretamos esta asociación entre EP y reducción de los factores de riesgo vascular como debidos a insuficiencia en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, deservación simpática generalizada en la EP y estimulación central o periférica de los receptores dopamínicos D1 y D2 por la L-dopa. Estos efectos cardiovasculares y metabólicos favorables sugieren que la medicación dopaminérgica puede resultar útil en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares.

estímulo de la hipófisis para la liberación de hormonas.³ Este sistema integrado neurohumoral regula la actividad cardíaca y juega un papel importante en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, en el que están íntimamente involucradas las glándulas, el hígado y el páncreas. Las bases anatómicas de este sistema de control son las inervaciones del sistema simpático, de las suprarrenales y la sustancial inervación simpática y parasimpática del corazón, vasos sanguíneos, hígado y páncreas, en donde las terminaciones nerviosas están en íntima proximidad con las células endocrinas. Los nervios parasimpáticos posganglionares liberan acetilcolina mientras que los neurotransmisores del sistema suprarrenal-simpático son catecolaminas: noradrenalina, adrenalina y dopamina.

Las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso actúan en forma conjunta y con frecuencia de manera opuesta entre ambas como antagonistas fisiológicos. Revisamos brevemente los efectos inducidos por los transmisores noradrenalina, adrenalina y acetilcolina, los efectos de la dopamina los analizaremos en la Discusión.

Acciones sobre el sistema cardiovascular

La actividad simpática incrementa la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la fuerza contráctil cardíaca y genera

Participaron en la investigación: Gabriele Ronchetti, Floriano Girotti, Fondazione Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milán, Italia

Agradecimiento: A Don Ward, por su ayuda con la redacción en inglés.

vasoconstricción; el parasimpático induce hipotensión, efecto cronotrópico e inotrópico negativo y dilatación en la mayoría de las áreas vasculares.

Acciones sobre el metabolismo de la glucosa

La actividad simpática induce en el hígado el catabolismo del glucógeno y la síntesis y liberación de la glucosa, mientras que el sistema parasimpático reduce la secreción de glucosa. En los islotes pancreáticos la acción del sistema simpático inhibe la insulina y estimula la secreción de glucagón, el parasimpático estimula las células alfa y beta para liberar glucagón e insulina.^{5,6} Los altos niveles de glucemia incrementan la actividad vagal parasimpática y reducen la actividad simpática. Los bajos niveles séricos de glucosa inhiben la actividad vagal y activan el sistema simpático adrenérgico, lo que resulta en un incremento de la secreción de glucagón y una reducción de la insulina y en una rápida respuesta hiperglucemiante hepática;⁷ la hiperglucemia es incrementada por la estimulación beta adrenérgica del músculo esquelético y del tejido adiposo, que reduce la utilización periférica de la glucosa.⁸ Durante el estrés la respuesta simpática incrementa la glucemia mediante la inhibición de la secreción de insulina.⁶

La glucemia, habitualmente, se mantiene dentro de límites relativamente estrechos a través de estos mecanismos que están regulados mediante el control de la actividad pancreática y hepática por parte del hipotálamo y del tronco encefálico, la que es mediada por el sistema nervioso autónomo.⁹ Sin embargo, algunos estudios indican que el parasimpático sólo tiene un papel menor en el metabolismo de la glucosa.^{10,11}

Acciones sobre el metabolismo de los lípidos

El aumento del tono simpático se correlaciona con hipercolesterolemia¹² y la administración subcutánea de noradrenalina incrementa los niveles sanguíneos de triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y proteínas (todos componentes de las lipoproteínas de baja densidad).¹³ Por el contrario, los niveles séricos de colesterol en animales se reducen significativamente si se les administran agentes tóxicos para el sistema simpático.¹⁴ Existe escasa información acerca de los efectos del sistema parasimpático sobre el metabolismo de los lípidos, pero se ha informado un aumento en la síntesis de colesterol y una disminución en el uso de colesterol en ratas vagotomizadas en comparación con controles seudovagotomizados.¹⁵

La EP altera tanto el sistema parasimpático como el simpático. Independientemente de la gravedad y la duración del la EP se ha demostrado una desnervación generalizada del sistema simpático en esos pacientes.¹⁶ Son síntomas reconocidos la reducción en la motilidad intestinal, la constipación, la disfunción vesical y sexual en los enfermos con EP, los que son atribuidos a un falla parasimpática. Se han informado alteraciones en la arritmia sinusal respiratoria durante la respiración profunda, que también señala una función parasimpática alterada.¹⁷ Sin embargo, las alteraciones del sistema simpático resultan más evidentes en la EP que las del parasimpático.^{18,19} Se ha detectado la desnervación simpática en el sistema cardiovascular, en la tiroides y en la corteza renal en pacientes con EP, independientemente de su gravedad y duración.¹⁶ Además, la hipotensión ortostática es relativamente frecuente en la EP, y las glándulas suprarrenales presentan daños graves, lo que da como resultado una menor secreción de aldosterona y

renina,²¹ ACTH y cortisol,²² y catecolaminas.²³ Es importante recordar que del mismo modo que las catecolaminas, el cortisol también reduce la afinidad de la insulina por sus receptores, antagoniza tanto con la inhibición de la insulina a la liberación hepática de glucosa y la utilización muscular de la glucosa, y moviliza los ácidos grasos de los adipocitos.²⁴

Se ha estudiado extensivamente la insuficiencia del sistema autónomo en la EP, y las alteraciones del sistema nervioso autónomo en general, pero las investigaciones se han centrado principalmente en sus aspectos cardiovasculares: los efectos metabólicos han sido en general ignorados.²⁵ Si bien los alteraciones funcionales en el sistema nervioso autónomo podrían, en teoría, producir variaciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, ningún estudio, hasta nuestra reciente investigación,²⁶ ha informado sobre esta temática.

El estudio fue promovido porque, de acuerdo con nuestra experiencia clínica, la prevalencia de factores de riesgo vasculares en pacientes con EP parece ser inferior que la esperable, como también las consideraciones neurofisiológicas. Investigamos una serie de pacientes consecutivos y los comparamos con controles apareados por edad y sexo.

Pacientes y métodos

A todos los pacientes que ingresaron en nuestro instituto se les realizaron los exámenes rutinarios de ingreso, que incluían antecedentes médicos, examen neurológico y cardiológico, con ECG, radiografía de tórax y análisis de sangre, presión arterial en posición sentado y acostado; así como medición de peso y altura y cálculo de índice de masa corporal (IMC).

Pacientes con EP

Para nuestro estudio fueron considerados 305 pacientes consecutivos con EP hospitalizados por primera vez entre enero de 1970 y diciembre de 1980 en el Instituto Neurológico Besta de Milán. Fueron identificados retrospectivamente a partir de sus historias clínicas. Los enfermos en quienes se sospecha EP son habitualmente hospitalizados para su estudio y evaluación, y luego son dados de alta para su seguimiento por consultorios externos de la unidad de trastornos extrapiramidales. Se diagnosticó EP en su primera admisión luego de haber excluido todas las otras posibles causas de trastornos extrapiramidales mediante estudios clínicos, de laboratorio e instrumentales y cuando la bradicinesia estaba presente en al menos en dos de los siguientes criterios: temblor, rigidez, inestabilidad postural. Un criterio adicional era buena respuesta a la levodopa. Se excluyó a los pacientes con parkinsonismo secundario, incluidos los que presentaban parkinsonismo infeccioso, posinfeccioso, inducido por drogas, tóxico, metabólico o familiar, y atrofia en múltiples sistemas, degeneración corticobasal y parálisis supranuclear. Se evaluó la gravedad de la enfermedad mediante la escala de Hoehn y Yahr.²⁷ Doscientos cuarenta y dos pacientes (79.3%) tuvieron exámenes neurorradiológicos durante la internación o durante el seguimiento. Durante el seguimiento se cambió el diagnóstico inicial de 29 pacientes (9.5%) que fueron excluidos de este estudio. Las principales características de los 276 pacientes restantes (145 hombres y 131 mujeres) se muestran en Tabla 1. Cerca del 60% de los enfermos ya recibían levodopa en la primera internación, los restantes no habían tomado ese fármaco. La gravedad de la enfermedad era leve (estadios I-II de Hoehn y Yahr) en más del 70% de los casos.

Tabla 1. Características de los 276 pacientes incluidos en el estudio con enfermedad de Parkinson idiopática.

Edad promedio en años (rango)	59.26 (35-80)
Sexo (M/F)	145/131
Duración de la enfermedad (meses, media)	
Desde el diagnóstico (nuevo diagnóstico*)	9.4 (26.8%)
Desde el comienzo de los síntomas	48.7
EP tipo	Nº (%)
Con predominio del temblor	74 (26.8)
Acinesia-rigidez	96 (34.8)
Completa	106 (38.4)
Tratamiento con levodopa al ingreso	168 (60.9%)
Dosis media diaria (rango) levodopa	402.3 (200-800)
Gravedad de la enfermedad (estadio de Hoehn y Yahr) en el momento de la internación	
I	58 (21.0%)
II	139 (50.4%)
III	61 (22.1%)
IV	16 (5.8%)
V	2 (0.7%)

* Diagnosticado dentro del mes de la primera internación.

Controles

Seleccionamos un control de igual sexo y edad (± 2 años) por cada uno de los 305 pacientes con EP considerados inicialmente. Fueron seleccionados entre pacientes dados de alta de nuestro hospital aproximadamente por la misma fecha (± 30 días). Excluimos pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, cáncer o condiciones neurológicas graves (como enfermedad de Alzheimer o de Huntington) o con consecuencias neurológicas de una enfermedad metabólica como neuropatía diabética. Los diagnósticos al alta fueron: prolapso de disco intervertebral u osteoartritis de la columna, en 103 (33.7%), ansiedad o depresión en 59 (19.3%), neuralgia del trigémino en 36 (11.8%), cefaleas en 32 (10.5%), epilepsia en 19 (6.2%), síndrome del túnel carpiano en 19 (6.2%), y otras enfermedades del sistema nervioso en 37 (12.1%).

Métodos estadísticos

Examinamos todas las historias clínicas de los casos y de los controles, tomamos de ellas la información sobre presión arterial, glucemia en ayunas, colesterol, triglicéridos y lípidos totales: los antecedentes de tabaquismo, enfermedad cerebrovascular (ictus, ataques isquémicos transitorios) enfermedades cardiovasculares (infarto o angina confirmada por ECG), hipertensión y diabetes.

Se consideró pacientes hipertensos a aquellos con tratamiento específico o que tenían de manera consistente presión sistólica por encima de 150 mm Hg y diastólica superior a 90 mm Hg; los diabéticos fueron aquellos con tratamiento específico o los que al menos en dos determinaciones tenían en ayunas una glucemia de ≥ 125 mg/dl, o una concentración plasmática de 180 mg/dl 2 horas después de la administración de 75 g de glucosa.

Investigamos las siguientes variables en los pacientes y en los controles: edad, sexo, si habían fumado o no, presencia de diabetes, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, valores de presión arterial, glucemia en ayunas, colesterol, triglicéridos y lípidos totales. Las variables numéricas continuas (presión arterial, glucemia, colesterol, triglicéridos y lípidos totales) fueron categorizadas en terciles basados en su distribución en los controles. Y el tercio inferior fue considerado como categoría de referencia.

El tabaquismo, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares fueron consideradas variables dicotómicas, el antecedente negativo fue considerado como categoría de referencia. La fortaleza de la asociación entre EP y estas variables fue evaluada mediante análisis de regresión logística; los *odds ratio* fueron calculados a partir de los coeficientes de regresión; los intervalos de confianza (IC) del 95% fueron obtenidos de los errores estándar de los coeficientes de regresión.

Inicialmente los *odds ratio* crudos fueron calculados mediante análisis univariado. Luego se llevaron adelante análisis multivariados para evaluar la contribución independiente de cada una de las variables en el riesgo de padecer EP, para lo cual se consideraron sólo las características de los pacientes que eran estadísticamente significativas en el análisis univariado.

Resultados

Los casos y los controles no diferían en edad (media 59.26 años [35-80], vs. 58.75 años [36-80]) o proporción entre sexos (M/F = 145/131 vs. 159/146). Los padres de los pacientes con EP y los controles tenían diabetes (16.7% vs. 15.9%) e hipertensión (27.5% vs. 28.1%), respectivamente. Los antecedentes de tabaquismo, diabetes, hipertensión, enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares eran más frecuentes en el grupo control que entre los pacientes. Casi todos los diabéticos (97%, casos y controles) tenían diabetes tipo II. Las concentraciones medias de glucemia, colesterol, triglicéridos y lípidos totales y la presión media diastólica y sistólica, también eran más elevadas en los controles que en los pacientes. Los casos y los controles tenían un IMC prácticamente similar (25.8 vs. 25.2 kg/m²).

El análisis univariado mostró que los antecedentes de tabaquismo, diabetes e hipertensión estaban significativamente asociados con un menor riesgo de tener EP. El riesgo de EP era significativamente menor entre los terciles segundo y tercero más elevados de colesterol, triglicéridos y lípidos en comparación con el tercio más bajo. El riesgo de EP era también significativamente menor en los terciles más altos de glucemia en ayunas, presión sistólica y diastólica comparados con el más bajo.

Mediante análisis multivariado, los antecedentes de tabaquismo (OR 0.60; IC 95%: 0.40-0.90), diabetes (OR 0.23, IC 95%: 0.09-0.58) e hipertensión (OR 0.56, IC 95%: 0.32-0.98) estaban significativamente asociados con un riesgo reducido de EP. Los riesgos estimados eran muy similares a los univariados (Tabla 2). Mediante el análisis multivariado sólo el colesterol en el tercio más elevado (OR 0.49; IC 95%: 0.28-0.85) y los triglicéridos en el segundo (OR 0.49; IC 95%: 0.32-0.76) y en el tercio más alto (OR 0.36; IC 95%: 0.21-0.62) estuvieron asociados con riesgo reducido de EP en comparación con el primer tercio, mientras que la glucemia en ayunas y los lípidos totales ya no se encontraban significativamente asociados con padecer EP.

Discusión

Presentamos la hipótesis de que la función autónoma alterada, en especial el tono simpático reducido, podría hacer variar aspectos del control metabólico y vascular en la EP. Encontramos que los antecedentes de diabetes, hipertensión y tabaquismo, así como la presencia de altos niveles séricos de glucosa, colesterol, triglicéridos y lípidos totales eran significativamente menos frecuentes en pacientes con EP que

Tabla 2. Estimados univariados y multivariados de riesgo (*odds ratio*) de pacientes con EP comparados con controles sanos.

	Controles	EP	OR univariado (IC 95%)	OR multivariado (IC 95%)
Antecedentes de tabaquismo	170 (55.7%)	110 (39.8%)	0.55 (0.42-0.70)*	0.60 (0.40-0.90)**
Diabetes	34 (11.1%)	7 (2.5%)	0.23 (0.12-0.42)*	0.23 (0.09-0.58) ##
Hipertensión	77 (25.2%)	37 (13.4%)	0.46 (0.33-0.64)*	0.56 (0.32-0.98)#
Enfermedad cerebrovascular	9 (2.9%)	5 (1.8%)	0.54 (0.23-1.28)	0.49 (0.13-1.83)
Enfermedad cardiovascular	18 (5.9%)	14 (5.1%)	1.13 (0.65-1.95)	1.20 (0.53-2.73)
Glucemia en ayunas mg/dl media (número de casos)	90.7 (305)	84.2 (276)		
1er tercio [52-82]‡	104 (34.1%)	123 (44.5%)	1	1
2do tercio [83-91]	102 (33.4%)	99 (35.9%)	0.85 (0.63-1.2)	0.76 (0.49-1.17)
3er tercio [92-233]	99 (32.5%)	54 (19.6%)	0.49 (0.36-0.68)*	0.71 (0.43-1.16)
Colesterol mg/dl media (número de casos)	230.6 (215)	208.6 (202)		
1er tercio [93-208]	72 (33.5%)	105 (52.0%)	1	1
2do tercio [209-251]	70 (32.6%)	61 (30.2%)	0.61 (0.42-0.87)§	0.73 (0.46-1.15)
3er tercio [252-464]	73 (33.9%)	36 (17.8%)	0.37 (0.25-0.54)*	0.49 (0.28-0.85) §§
Triglicéridos mg/dl media (número de casos)	151.0 (208)	118 (196)		
1er tercio [45-116]	71 (34.1%)	120 (61.2%)	1	1
2do tercio [117-160]	67 (32.2%)	47 (24.0%)	0.42 (0.29-0.61)*	0.49 (0.32-0.76)*
3er tercio [161-535]	70 (33.6%)	29 (14.8%)	0.26 (0.17-0.39)*	0.36 (0.21-0.62)*
Lípidos totales mg/dl media (número de casos)	828.2 (200)	724.6 (191)		
1er tercio [433-717]	66 (33.0%)	99 (51.8%)	1	1
2do tercio [718-867]	68 (34.0%)	65 (34.0%)	0.63 (0.43-0.93)**	1.40 (0.77 -2.54)
3er tercio [868-1 700]	66 (33.0%)	27 (14.1%)	0.29 (0.18-0.45)*	1.42 (0.84 -2.42)
Presión arterial sistólica media mm Hg (número de casos)	145.4 (301)	140.7 (275)		
1er tercio [95-130]	101 (33.5%)	124 (45.1%)	1	1
2do tercio [131-150]	96 (31.9%)	91 (33.1%)	0.76 (0.57-1.02)	0.66 (0.40 -1.07)
3er tercio [151-240]	104 (34.5%)	60 (21.8%)	0.53 (0.39-0.72)*	0.67 (0.34 -1.31)
Presión arterial diastólica media mm Hg (número de casos)	89.2 (301)	86.4 (275)		
1er tercio [50-80]	126 (41.9%)	136 (49.4%)	1	1
2do tercio [81-90]	81 (26.9%)	66 (24.0%)	0.94 (0.7-1.22)	1.24 (0.76 -2.03)
3er tercio [91-140]	94 (31.2%)	73 (26.5%)	0.64 (0.47-0.87)***	1.04 (0.57 -1.91)

Los OR univariados están ajustados por edad y sexo. Los OR multivariados derivan del procedimiento escalonado que considera edad, sexo, tabaquismo, diabetes, hipertensión, glucemia, colesterol, triglicéridos, lípidos totales, presión arterial sistólica y diastólica.

‡ Los números entre paréntesis son los rangos para el tercio; * p = 0.001; ** p = 0.018; *** p = 0.004; § p = 0.007; §§ p = 0.011; # p = 0.043; ## p = 0.002.

en los controles equiparables en cuanto a sexo y edad. Los hallazgos multivariados sugieren que el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, el colesterol y los triglicéridos influyen sobre el riesgo de padecer EP de manera independiente entre sí, también lo hacen del mismo modo con las variables de laboratorio y la presión arterial, evaluadas al ingreso. Sugerimos que estas asociaciones negativas con la EP son atribuibles a profundas alteraciones en el sistema nervioso autónomo de los pacientes con Parkinson.

El sistema nervioso autónomo controla la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el tono vasomotor y las funciones viscerales, y también ejerce una fuerte influencia sobre el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos. El estrés, la actividad física, y en general cualquier situación que estimule el cuerpo, activa el sistema nervioso simpático que estimula el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal para que segregue ACTH, cortisol y catecolaminas,²⁸ que consecuentemente incrementan el débito cardíaco, la presión arterial y los niveles sanguíneos de glucosa y de lípidos. El sistema nervioso simpático juega un papel central en la génesis de la hipertensión:²⁹ mediante estímulo cardíaco, aumenta el tono vagal y la resistencia vascular renal, la liberación de renina y la retención de sodio. En la EP el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal está frecuentemente comprometido, y es habitual la deservación generalizada simpática.¹⁶

En este estudio, la hipertensión era alrededor de un 50% menos frecuente en los pacientes con EP que en los controles. Esto podría deberse a la deservación simpática y a la

consiguiente reducción en la producción de catecolaminas, renina y aldosterona por parte de las suprarrenales.

También encontramos una menor prevalencia de diabetes, niveles plasmáticos más bajos de colesterol y triglicéridos en los pacientes con EP en comparación con los controles. Estos hallazgos podrían explicarse por una secreción reducida de noradrenalina, adrenalina y cortisol.

En concordancia con otros estudios,³⁰ el tabaquismo presentaba una menor prevalencia en nuestros pacientes que en el grupo control, un hallazgo que habitualmente es interpretado como consecuencia de la personalidad premórbida de los pacientes parkinsonianos. Es conocida la relación entre el tabaquismo y la hiperlipidemia,³¹ y el menor tabaquismo en nuestros pacientes con EP puede contribuir a reducir los niveles de lípidos.

Papel de la dopamina y actualización de las investigaciones

Durante la estimulación simpática importante (tal como sucede en el estrés agudo o en el ejercicio físico intenso) se agrega la secreción de dopamina a la de adrenalina y noradrenalina.³²

Tradicionalmente, la dopamina extracerebral ha sido vista como un precursor inactivo de noradrenalina y adrenalina, pero la evidencia creciente sugiere un papel del sistema dopaminérgico en la modulación de la actividad simpático-suprarrenal. La dopamina modula la respuesta simpático al activar los receptores D₂ que inhiben la liberación de adrenalina y noradrenalina de la médula suprarrenal y de las terminaciones nerviosas simpáticas.^{32,33}

Además, los receptores dopaminérgicos D_1 en el músculo liso de los vasos median la vasodilatación y en las células de los túbulos renales incrementan la excreción de sodio.^{34,35} La estimulación dopaminérgica también reduce la biosíntesis de mineralocorticosteroides y su secreción por las suprarrenales,³⁶ y la de renina por los riñones.³⁷ La estimulación de los receptores D_2 reduce la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la hiperlipidemia;³⁸ se ha propuesto el agonista dopaminérgico bromocriptina para el tratamiento de la diabetes y la hipercolesterolemia.³⁹ El estímulo de los receptores D_1 y D_2 mediante la administración de levodopa es efectivo para reducir la presión arterial en pacientes hipertensos.⁴⁰

A partir de esta revisión sobre la función de la dopamina periférica, resulta evidente que el tratamiento con levodopa, que genera dopamina periférica, a pesar de los inhibidores de la descarboxilasa periférica de la formulación comercial de la droga,⁴¹ tiene el potencial de alterar el estado metabólico y cardiovascular de los pacientes con EP. Debido a ello realizamos dos estudios adicionales, en el primero consideramos por separado los pacientes con EP que nunca habían recibido levodopa y los comparamos con los primeros controles sin EP, y en el segundo los comparamos con los pacientes con EP que recibían levodopa.

En el primer estudio⁴² comparamos 178 pacientes consecutivos con EP, nunca tratados con levodopa con 533 controles apareados por edad y sexo, hábitos alimentarios e IMC. Encontramos que los niveles de glucemia en ayunas (85.0 vs. 91.5 mg/dl, $p = 0.002$), triglicéridos (134.0 vs. 1510 mg/dl, $p = 0.004$) y lípidos totales (761.0 vs. 828.2 mg/dl, $p = 0.01$) eran significativamente menores en los pacientes con EP que en los controles. El colesterol sérico también era más bajo, aunque no de manera significativa. En los pacientes con EP los casos de diabetes eran significativamente menos frecuentes que en los controles (3.4% vs. 10.9%, $p = 0.007$), como lo fue la hipertensión (15.7% vs. 25.1%, $p = 0.022$) y los antecedentes de

tabaquismo (41.6% vs. 55.2%, $p = 0.001$). Interpretamos estos hallazgos como un efecto de la deservación simpática generalizada y de la insuficiencia del eje hipotálamo-hipofisopararrenal informada en la EP.

En un segundo estudio⁴³ comparamos nuevamente los mismos 178 pacientes con EP, que nunca habían recibido tratamiento con drogas dopaminérgicas, con 305 pacientes que recibían levodopa. Encontramos una menor frecuencia de hipertensión (10.1% vs. 15.7%, $p = 0.046$) y de diabetes (2.3% vs. 34%, $p = 0.039$) y niveles plasmáticos menores de triglicéridos (109.8 vs. 134.0 mg/dl, $p = 0.013$), colesterol total (202.3 vs. 220.4 mg/dl, $p = 0.002$) y de lípidos (706.5 vs. 761.0 mg/dl, $p = 0.05$) en los pacientes con EP tratados con levodopa en comparación con aquellos que nunca habían recibido tratamientos con esa droga. La mayoría de los pacientes sin tratamiento con levodopa comenzaron con esa terapia luego de la evaluación clínica y alrededor del 40% de todos los enfermos (con tratamiento previo con levodopa y sin tratamiento previo) fueron nuevamente ingresados al hospital después de un año de su admisión inicial. En esta segunda internación los pacientes tratados con levodopa previamente a su primer ingreso no presentaban cambios en sus valores de laboratorio, mientras que los enfermos sin levodopa en su primera internación pero con ese tratamiento en su segunda internación, los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos, y lípidos totales habían descendido y eran próximos a los de los pacientes tratados, a pesar de la duración mas breve y la menor gravedad de la enfermedad. Este resultado demuestra que la dopamina derivada de la levodopa incrementa la depresión de la actividad simpática en EP, lo que reduce aun más la frecuencia de hipertensión, diabetes y dislipidemia.

Nuestro hallazgo de que la levodopa tiene un efecto metabólico y cardiovascular favorable sugiere que la medicación dopaminérgica podría ser de utilidad como tratamiento de los trastornos cardiovasculares.

Recepción: 16/3/2009 - Aprobación: 1/10/2009

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Bibliografía

- Jellinger K. Pathology of parkinsonism. In: Fahn S et al eds. Recent developments in Parkinson's disease. Raven Press, New York, pp. 33-66, 1986.
- Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 38(Suppl.2):2-7, 1997.
- Goodman LS, Gillman A. The pharmacological basis of therapeutics. Section: Relationship between the nervous and the endocrine system. 11th edition. Brunton LL Ed. McGraw-Hill Press, New York, 2007.
- Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 43(5):533-49, 2000.
- Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion-implications for health and disease. *Diabetologia* 43:393-410, 2000.
- Ahren B, Wierup N, Sundler F. Neuropeptides and the regulation of islet function. *Diabetes* 55(Suppl.2):98-107, 2006.
- Nijijima A. Neural control of blood glucose level. *Jpn J Physiol* 36(5):827-41, 1986.
- Attvall S, Fowelin J, von Schenck H, Lager I, Smith U. Insulin resistance in type 1 (insulin-dependent) diabetes following hypoglycaemia—evidence for the importance of beta-adrenergic stimulation. *Diabetologia* 30(9):691-7, 1987.
- Yamaguchi N. Sympathoadrenal system in neuroendocrine control of glucose: mechanisms involved in the liver, pancreas, and adrenal gland under hemorrhagic and hypoglycemic stress. *Can J Physiol Pharmacol* 70(2):167-206, 1992.
- Jackson PA, Pagliassotti MJ, Shiota M, Neal DW, Cardin S, Cherrington AD. Effects of vagal blockade on counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia in the dog. *Am J Physiol* 273:1178-88, 1997.
- Fabris SE, Thorburn A, Litchfield A, Prioetto J. Effect of parasympathetic denervation of liver and pancreas on glucose kinetics in man. *Metabolism* 45(8):987-91, 1996.
- Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. *J Hypertens* 24(7):1375-81, 2006.
- O'Donnell L, Owens D, McGee C, et al. Effects of catecholamines on serum lipoproteins of normally fed and cholesterol-fed rabbits. *Metabolism* 37(10):910-5, 1988.
- O'Meara NM, Devery RA, Owens D, Collins PB, Johnson AH, Tomkin GH. Alterations in cellular cholesterol metabolism following administration of 6-hydroxydopamine to rabbits. *Br J Pharmacol* 105(2):495-9, 1992.
- Scott LM, Tomkin GH. Cholesterol metabolism: regulatory effects of the vagus in the normal and diabetic animal. *Diabetes Res* 2(6):313-7, 1985.
- Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 58:1247-55, 2002.
- Camerlingo M, Aillon C, Bottacchi E, et al. Parasympathetic assessment in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45:267-9, 1987.
- Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshioka M, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 241(1-2):59-65, 2006.
- Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2(11):669-76, 2003.
- Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63(5):584-9, 1997.

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 SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Hemoglobina Glucosilada y Pronóstico Cardiovascular en Personas con Diabetes Tipo 2: Estudio de Cohorte Prospectivo a Gran Escala

Elley C, Kenealy T, Robinson E, Drury P

University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda

[Glycated haemoglobin and Cardiovascular Outcomes in People with Type 2 Diabetes: A Large Prospective Cohort Study]

Diabetic Medicine 25(11):1295-1301, Nov 2008

Los hallazgos de este estudio ponen de manifiesto la asociación entre el aumento de los niveles de hemoglobina glucosilada y el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2.

Diversas investigaciones concuerdan en que el riesgo de complicaciones macrovasculares en individuos diabéticos es más elevado que el de la población general. De hecho, la principal causa de morbilidad y mortalidad en la diabetes tipo 2 (DBT2) es la enfermedad cardiovascular (ECV), y esto guarda relación con factores como la edad, el tiempo de evolución del trastorno metabólico, el tabaquismo y la hipertensión arterial, entre otros.

Un metanálisis publicado recientemente informó que, en pacientes con DBT2, un incremento del 1% en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) estaba asociado con un riesgo relativo de 1.18 para ECV. Sin embargo, los autores del estudio al que se remite este artículo señalan algunas discrepancias entre los trabajos de investigación incluidos, particularmente en el diseño de la muestra, la duración del período de seguimiento de los participantes, la definición de las variables de interés y los ajustes por potenciales factores de confusión.

El principal objetivo de esta investigación fue evaluar la asociación entre el valor de HbA_{1c} y la aparición del primer evento cardiovascular en una cohorte de tamaño y heterogeneidad superiores a las de otros estudios llevados a cabo en pacientes con DBT2. Por otra parte, los autores se propusieron determinar la influencia del sexo en los hallazgos obtenidos y efectuar ajustes por una mayor cantidad de potenciales factores de confusión.

Materiales y métodos

Los autores recurrieron a la base de datos de un programa de control anual de diabetes denominado *Get Checked*, financiado por el Ministerio de Salud de Nueva Zelanda, que abarcó individuos de distintas áreas del país. Cada uno de ellos tenía asignada una clave única de identificación que permitió vincular sus antecedentes clínicos con los registros del *New Zealand Health Information Service*, lo cual garantizó la confidencialidad de sus datos personales.

La cohorte del estudio, de tipo prospectivo, estaba integrada por sujetos con DBT2, sin antecedente de ECV, que habían sido examinados por primera vez entre enero de 2000 y diciembre de 2005, y que contaban con al

menos una evaluación completa en el transcurso de ese período.

El principal criterio de valoración en el estudio fue el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento cardiovascular, fuese mortal o no (infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV], accidente isquémico transitorio o vasculopatía periférica).

Se catalogaron como potenciales factores de riesgo la edad al momento del diagnóstico de la DBT2, el tiempo de evolución de la enfermedad, el sexo, la raza, el antecedente de tabaquismo, el nivel socioeconómico, el índice de masa corporal, la presión arterial sistólica, los valores de HbA_{1c} , colesterol total (CT) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), y los cocientes CT : HDLc y albuminuria : creatinuria (normal, microalbuminuria [mayor o igual a 2.5 mg/mmol en hombres e mayor o igual a 3.5 mg/mmol en mujeres] y nefropatía diabética [mayor de 30 mg/mmol]). El antecedente de ECV fue considerado como cualquier internación por un evento cardiovascular antes del ingreso al programa de control anual de diabetes.

La asociación entre el valor de HbA_{1c} y el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento cardiovascular fue analizada con un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo también fue aplicado para los restantes factores de riesgo. Asimismo, los autores efectuaron dos análisis estadísticos en forma separada utilizando como criterios de valoración secundarios el IAM y el ACV.

Los *hazard ratios* (HR) para ECV y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) fueron calculados para cada rango de HbA_{1c} : menor de 6.0%, mayor o igual a 6.0% y menor de 7.0%, mayor o igual a 7.0% y menor de 8.0%, mayor o igual a 8.0% y menor de 9.0%, mayor o igual a 9.0% y menor de 10.0%, y mayor o igual a 10.0%.

Resultados

De un total de 72 534 individuos elegibles se seleccionaron 48 444 para formar parte de la cohorte en estudio según los criterios de inclusión establecidos por los autores. La mediana de seguimiento fue de 2.4 años. La cantidad de evaluaciones completas fue de cuatro o más en el 15% de la muestra, tres en el 17%, dos en el 27% y uno en el 42%. Durante el período de seguimiento se registraron 1 360 fallecimientos por ECV y 1 605 por otras causas, en tanto que 5 667 personas tuvieron el primer evento cardiovascular antes de finalizar este período, lo cual representó el 11.7% de la cohorte.

Asociación entre glucemia y primer evento cardiovascular

Por cada incremento del 1% en los niveles de HbA_{1c} , se observó un aumento del HR de 1.08 para ECV (IC 95% 1.06-1.10) ($p < 0.001$), luego de hacer los correspondientes ajustes por potenciales factores de riesgo. Del mismo modo, se detectaron aumentos del HR de 1.08 para IAM (IC 95% 1.04-1.11) y de 1.09 para ACV (IC 95% 1.04-1.13).

Cuando se efectuó el cálculo en pacientes que habían sido evaluados en más de una ocasión, se halló un valor de HR de

1.08 (IC 95% 1.05-1.11) ($p < 0.001$). El análisis estratificado por sexo reveló un HR de 1.09 en mujeres (IC 95% 1.07-1.12) y de 1.06 en hombres (IC 95% 1.04-1.09). Sin embargo, la asociación entre los niveles de HbA_{1c} y la aparición del primer evento cardiovascular no fue influenciada por el sexo en forma significativa ($p = 0.074$).

Discusión

Sobre la base de los hallazgos de este estudio, los autores concluyen que un incremento del 1% en los valores de HbA_{1c} se asocia con un aumento del 8% en el riesgo de padecer un evento cardiovascular en individuos con DBT2 sin antecedentes de ECV. Esta asociación no se modificó cuando se efectuaron sendos análisis estadísticos utilizando como variables dependientes el IAM y el ACV, y tampoco se observaron diferencias notables entre hombres y mujeres.

Hasta la fecha, este estudio es considerado el de mayor escala entre aquellos que se propusieron evaluar la relación entre el nivel de HbA_{1c} y el riesgo de ECV en pacientes con DBT2, ya que se estima que incluyó entre el 60% y el 70% de los individuos con la enfermedad. Por otro lado, el innovador servicio de información sanitaria que tiene Nueva Zelanda facilitó la recolección de los antecedentes clínicos de cada paciente en forma precisa y sistematizada. Otras ventajas del estudio fueron la inclusión de individuos de diversas edades y tiempos de evolución del trastorno metabólico y la adecuada estimación de su nivel socioeconómico.

No obstante, los autores reconocen como limitaciones la ausencia de información referida a la actividad física y a la alimentación de los participantes, la medición de los parámetros bioquímicos en diferentes laboratorios del país y la relativa brevedad del período de seguimiento, ésta última compensada en parte por el elevado número de eventos cardiovasculares observados.

Investigaciones previas habían informado riesgos cardiovasculares distintos en hombres y mujeres. Sin embargo, los autores aclaran que la cohorte de este estudio fue de mayor tamaño que la de aquellos trabajos, y que la cantidad de ajustes por potenciales factores de riesgo también fue superior. En contraste con otros estudios similares, éste no incluyó individuos con antecedente de ECV, por lo cual los autores no pueden asegurar que una reducción de los valores de HbA_{1c} ejerza un efecto protector en este grupo poblacional.

En síntesis, este estudio de observación pone de manifiesto la existencia de una asociación independiente y continua entre el incremento de los niveles de glucemia y el aumento concomitante del riesgo cardiovascular en individuos con DBT2, aunque queda por establecer la causalidad de tal asociación en futuras investigaciones. El desafío de los profesionales de la salud es, de acuerdo con el criterio de los autores, tomar las medidas farmacológicas y no farmacológicas necesarias en este sector de la población.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102254

2 - Glucemia en Ayunas y HbA_{1c} como Factores de Riesgo de Diabetes Tipo 2

Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K

University of Tokyo, Tokio; Jichi Medical University, Tochigi; Yuport Medical Check-up Center, Tokio, Japón

[Fasting Plasma Glucose and HbA_{1c} as Risk Factors for Type 2 Diabetes]

Diabetic Medicine 25(10):1157-1163, Oct 2008

Los valores aumentados de glucemia en ayunas y de HbA_{1c} son factores predictivos de diabetes tipo 2, en forma independiente de otros parámetros tales como edad, sexo e índice de masa corporal, entre otros.

La diabetes tipo 2 (DBT2) representa un grave problema de salud a nivel mundial, principalmente por el creciente número de individuos afectados. Ciertos factores han demostrado ser predictivos de la enfermedad, por lo que la detección precoz de los grupos de alto riesgo es fundamental a los efectos de la prevención primaria. Entre estos factores se encuentran el peso corporal, la actividad física, la presión arterial, la glucemia en ayunas (GA), el valor de triglicéridos séricos (TG), el perfil de enzimas hepáticas (PEH) y el recuento de leucocitos (RL).

La GA es el método de elección para el diagnóstico de diabetes por su bajo costo y su alta reproducibilidad en relación con otras pruebas. Por su parte, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) refleja los niveles de glucemia en los 2 o 3 meses previos a su medición, lo cual resulta de utilidad en el seguimiento de los pacientes afectados. Sin embargo, todavía se desconoce su papel en la detección de sujetos en riesgo de padecer la enfermedad a largo plazo.

Algunas investigaciones han propuesto utilizar ambos parámetros en forma conjunta, pero los autores argumentan que todos los estudios efectuados hasta el momento se han llevado a cabo con valores límites de GA y HbA_{1c} de 6.1 mmol/l y 6.1%, en forma respectiva. Por tal motivo, con este estudio se propusieron evaluar la incidencia de DBT2 tomando como referencia valores de GA y HbA_{1c} inferiores a los mencionados previamente.


Materiales y métodos

Los autores recurrieron a una base de datos diseñada a partir de un programa de pesquisa que se llevó a cabo en un centro médico de la ciudad de Tokio (Japón).

El período inicial del estudio estuvo comprendido entre abril de 1998 y marzo de 2002, en tanto que el período de seguimiento abarcó desde abril de 2002 hasta marzo de 2006. El número de sujetos evaluados al menos una vez en ambos lapsos fue de 11 129 y, luego de aplicar determinados criterios de exclusión (diabetes previa, GA ≥ 7.0 mmol/l, HbA_{1c} $\geq 6.4\%$, intervalo entre las evaluaciones en ambos períodos inferior a 2 años), la cohorte final quedó integrada por 10 042 participantes.

Las evaluaciones incluyeron mediciones de peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y presión arterial. Asimismo, se obtuvieron muestras de sangre en ayunas de cada participante y se llevaron a cabo mediciones de GA, HbA_{1c}, TG, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, PEH y RL.

En el período inicial, los niveles de GA fueron catalogados como normales (< 5.6 mmol/l) o alterados (5.6-6.9 mmol/l), en tanto que las concentraciones de HbA_{1c} fueron catalogadas como bajas ($< 5.5\%$) o altas (5.5%-6.4%). Sobre la base de sus hallazgos bioquímicos, los autores clasificaron a los pacientes en cuatro grupos: GA normal + HbA_{1c} baja, GA normal + HbA_{1c} alta, GA alterada + HbA_{1c} baja, y GA alterada + HbA_{1c} alta.

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

En el período de seguimiento, el diagnóstico de DBT2 se realizó con la presencia de valores de GA ≥ 7.0 mmol/l, o bien a partir de la evaluación clínica de un profesional durante el transcurso del estudio.

En total, 5 166 hombres y 4 876 mujeres con un promedio de edad de 53.0 años (intervalo 19-86 años) fueron controlados durante un promedio de 5.5 años (intervalo 2.0-8.0 años). Con el fin de descartar la presencia de sesgo de selección, los autores efectuaron comparaciones entre los 10 042 integrantes de la cohorte y las 9 949 personas que no participaron del período de seguimiento.

Los investigadores llevaron a cabo un análisis de varianza ajustado por edad y sexo con el propósito de comparar los promedios de los valores de GA y HbA_{1c} obtenidos en los cuatro grupos de pacientes durante el período inicial. Debido a su distribución asimétrica, los valores de TG, el PEH y el RL fueron transformados en forma logarítmica. Un valor de p de 0.005 fue considerado estadísticamente significativo. Se aplicaron modelos de riesgo proporcional de Cox ajustados por edad y sexo a los fines de estimar el *hazard ratio* (HR) de progresión hacia la DBT2 con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En primera instancia, se calcularon los HR en los cuatro grupos por separado. En un segundo paso, se adicionaron las variables GA y HbA_{1c}, y se obtuvieron los HR asociados con cada aumento de un desvío estándar en la GA, en la HbA_{1c} y en el IMC.

Resultados

Durante un promedio de seguimiento de 5.5 años, 368 participantes mostraron progresión hacia la DBT2, lo cual corresponde a una incidencia acumulativa de 3.7%. De ellos, 319 tenían una GA ≥ 7.0 mmol/l, 15 fueron catalogados como DBT2 de reciente comienzo y 34 se incluyeron en ambas categorías. La incidencia acumulativa de la enfermedad también se incrementó desde 0.4% en el grupo con GA normal + HbA_{1c} baja hasta 24.8% en el grupo con GA alterada + HbA_{1c} alta. Del total de casos incidentes, 328 habían tenido GA alterada en el período inicial (89.1%), mientras que 172 habían presentado GA alterada + HbA_{1c} alta (46.7%) en el mismo lapso. En contraste, solamente 40 pacientes habían presentado GA normal en el período inicial (10.9%). El grupo con GA normal + HbA_{1c} baja resultó ser el de menor riesgo de progresión hacia la enfermedad con relación al resto de la cohorte, en tanto que aquel con GA alterada + HbA_{1c} alta evidenció el riesgo más elevado.

En el análisis multivariado, la GA y la HbA_{1c} se mantuvieron como factores predictivos de DBT2 incidente; asimismo, otros factores de importancia fueron el valor de alanina aminotransferasa (HR 1.94, IC 95% 1.57-2.39) y el RL (HR 2.05; IC 95% 1.31-3.20). El sexo y el IMC no influyeron notablemente en la predicción de DBT2 incidente.

Discusión

Los autores llegaron a la conclusión de que los niveles aumentados de GA y HbA_{1c} tuvieron un papel fundamental en la predicción de DBT2 incidente en la cohorte estudiada, independientemente de otros parámetros tales como edad, sexo, IMC, valores de TG, PEH y RL. En particular, el incremento en la GA y la HbA_{1c} resultó ser altamente predictivo de la enfermedad, hecho que podría ayudar a identificar a la población en riesgo.

La GA y la HbA_{1c} reflejan diferentes aspectos del metabolismo de la glucosa. Por un lado, la GA depende de la resistencia a la insulina y de la producción hepática de glucosa. Por el otro, la HbA_{1c} se correlaciona con la glucemia posprandial, la resistencia a la insulina y el funcionamiento de las células pancreáticas, entre otros factores. De este modo, la combinación de GA y HbA_{1c} podría abarcar un mayor espectro

de procesos fisiopatológicos que ambos parámetros por separado.

En este estudio, el 27.3% de los participantes tuvieron GA alterada, de los cuales sólo el 25.3% se asoció con HbA_{1c} alta. No obstante, aquellos con ambas alteraciones representaron un 52.5% del total de casos de DBT2 incidente entre los individuos con GA alterada. La incidencia de la enfermedad fue de 0.4% en pacientes con GA normal y de 2.5% en aquellos con GA normal + HbA_{1c} alta. El PEH y el RL lograron predecir los casos incidentes en forma independiente de otros factores, lo cual concuerda con investigaciones previas.

A pesar de los aspectos positivos del estudio, se reconocen ciertas limitaciones. En primer lugar, todos los individuos que participaron lo hicieron en forma voluntaria, por lo que es factible que la cohorte haya incluido personas relativamente más saludables que la población general. En segundo lugar, la exclusión de aquellos participantes con progresión hacia la DBT2 en subsiguientes evaluaciones durante el período inicial puede haber causado una subestimación de los casos incidentes durante el período de seguimiento. En tercer lugar, ciertos casos de DBT2 diagnosticados en el transcurso del estudio pudieron haber presentado valores superiores a los límites, ya que los autores realizaron una sola medición de GA durante el lapso de seguimiento. En cuarto lugar, determinados trastornos hematológicos podrían aumentar la variabilidad de la HbA_{1c}, aunque los autores aclaran que estos trastornos son infrecuentes en la población japonesa.

En síntesis, la combinación de GA y HbA_{1c} como herramienta diagnóstica permite detectar individuos con alto riesgo de progresión hacia la DBT2 y, en particular, aquellos con intolerancia a la glucosa oral, que es la única categoría en la cual las modificaciones del estilo de vida son exitosas. La detección temprana de este grupo permitirá a los profesionales de la salud adoptar las medidas de prevención necesarias.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102255

3 - Revisión de las Dietas Hipoglucídicas y Reducidas en Carbohidratos y el Descenso de Peso en la Diabetes Tipo 2

Dyson P

Churchill Hospital, Oxford, Reino Unido

[A Review of Low and Reduced Carbohydrate Diets and Weight Loss in Type 2 Diabetes]

Journal of Human Nutrition and Dietetics 21(6):530-538, Dic 2008

Los pacientes con diabetes tipo 2 que adoptan dietas hipoglucídicas logran un importante descenso de peso y una significativa reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada.

El descenso de peso representa un gran beneficio para la salud de los sujetos con diabetes tipo 2 (DBT2) con sobrepeso y obesidad; sin embargo, no se ha establecido cuál es la dieta más apropiada para alcanzar este propósito. Se observó que la mayoría de los individuos diabéticos que adelgazan recuperan el peso en los próximos meses o años.

Según las organizaciones destinadas al control de la diabetes es posible lograr una adecuada reducción del peso por medio de la implementación de estrategias que incluyan el

incremento de la actividad física y la disminución del consumo de grasas y de hidratos de carbono procesados. Sobre la base de algunos hallazgos, se ha comunicado que las dietas ricas en glúcidos pueden estimular el apetito y aumentar el consumo de calorías en los individuos con DBT2 y síndrome metabólico, lo cual favorecería la obesidad y la hiperglucemia. Esto generó controversia con respecto a la cantidad óptima de hidratos de carbono que deben contener las dietas de los sujetos diabéticos para mejorar el control glucémico y estimular el descenso de peso. En consecuencia, se llevó a cabo una investigación para evaluar la eficacia y seguridad de las dietas hipoglucídicas.

La disminución de la disponibilidad de glucosa secundaria a la reducción del consumo de carbohidratos estimula la oxidación de grasas para proporcionar energía. Esto conduce a la disminución de las reservas de grasa corporal y, por ende, al descenso de peso. Diversos estudios aleatorizados y controlados han confirmado los efectos positivos de las dietas hipoglucídicas para lograr el adelgazamiento a corto plazo en individuos no diabéticos; sin embargo, hay pocos hallazgos acerca de la utilidad a largo plazo de estas dietas y en los sujetos con DBT2.

Al parecer, el mecanismo de acción de los regímenes hipoglucídicos produce beneficios en los pacientes con DBT2. Los sujetos diabéticos que bajan de peso suelen presentar una disminución de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y un incremento de la sensibilidad a la insulina. La hipertensión arterial, la dislipidemia y la obesidad central representan otros factores de riesgo que se asocian con la resistencia a la insulina. La presencia de estos factores en los sujetos con DBT2 con obesidad o sobrepeso caracterizan al síndrome metabólico, el cual aumenta el riesgo cardiovascular, principal causa de muerte entre estos pacientes.

Los autores resaltan la necesidad de evaluar los efectos que ejercen las dietas para bajar de peso sobre el control glucémico, la resistencia a la insulina y la reducción del riesgo cardiovascular en los sujetos con DBT2.

Definición de las dietas hipoglucídicas y reducidas en carbohidratos

Estas dietas son también conocidas como cetogénicas, hiperproteicas e hipergrasas. Se considera que las dietas hipoglucídicas son aquellas que aportan ≤ 50 g de hidratos de carbono por día. Los niveles plasmáticos de cetonas varían de acuerdo con la cantidad de carbohidratos que se incorporan con la dieta; cuando ésta es inferior a 50 g por día se pone de manifiesto la cetosis.

Las dietas reducidas en hidratos de carbono consideran las medidas nutricionales destinadas a disminuir el consumo habitual de estos compuestos.

Mecanismo de acción de las dietas reducidas en carbohidratos

Los hidratos de carbono son digeridos a glucosa que es la principal fuente de energía para todos los tejidos. El consumo excesivo de calorías conduce al depósito de grasas secundario al proceso de lipogénesis. Las dietas reducidas en carbohidratos aumentan la oxidación de las grasas para satisfacer los requerimientos de energía, lo cual favorece el descenso de peso.

Como consecuencia de la oxidación de las grasas se producen cuerpos cetónicos que pueden metabolizarse para generar energía. Si bien durante el ayuno se elevan los niveles

de cetonas, éstos no llegan a ser tan altos como los que se observan en los sujetos con cetoacidosis diabética, debido a que la presencia de insulina limita su producción. El papel de las cetonas en el mecanismo de pérdida de peso de las dietas hipoglucídicas es un tema controvertido. Según los resultados obtenidos por medio de modelos con animales, las cetonas circulantes tienen un efecto directo sobre el apetito.

La restricción del consumo de hidratos de carbono se asocia con la disminución del aporte energético total, lo cual conduce a la reducción del peso, en las personas con DBT2 o sin ella.

Dietas reducidas en carbohidratos y DBT2

Quedó demostrado que los pacientes con DBT2 que realizan dietas hipoglucídicas presentan una disminución de los niveles plasmáticos de glucosa, aumento de la sensibilidad a la insulina y reducción de la glucogenólisis posabsorción.

Hasta el momento, no se han publicado estudios aleatorizados y controlados realizados en personas con DBT2 que hayan recibido una cantidad diaria de hidratos de carbono ≤ 50 g. Se realizaron búsquedas electrónicas en las que se consideraron todas las investigaciones que evaluaban los efectos de una dieta hipoglucídica en los sujetos con DBT2. Los autores encontraron 6 estudios que incluyeron en esta revisión. Sólo uno de estos ellos era aleatorizado y controlado, dos eran transversales y el resto eran de una única rama. El período de seguimiento de estos ensayos varió entre 14 días y 22 meses e incluyeron entre 10 y 102 pacientes con un promedio de edad de 51 a 66 años. El consumo diario mínimo de hidratos de carbono informado fue < 20 g y el máximo de 95 g.

Peso y control glucémico

Por medio de algunos estudios se demostró que los individuos que adoptaban una dieta hipoglucídica presentaban una reducción significativa tanto del peso como de los niveles de HbA_{1c} . Los resultados de otro ensayo clínico que incluyó 10 pacientes obesos internados que recibían un aporte diario de 21 g de hidratos de carbono informaron un mayor adelgazamiento además de una mejoría significativa del control glucémico y de la sensibilidad a la insulina. Otros investigadores comunicaron que las dietas hipoglucídicas favorecían el descenso del peso corporal y mejoraban el perfil lipídico, aunque no encontraron cambios significativos con respecto a los niveles de HbA_{1c} . Se debe tener en cuenta que sólo tres de estos estudios redujeron el consumo de carbohidratos a menos de 50 g por día y que dos de ellos fueron de corta duración (menos de 6 meses).

Los autores reconocen que las cantidades variables de hidratos de carbono indicadas en las investigaciones realizadas hasta la actualidad y la falta de estudios aleatorizados y controlados en esta área, dificultan la determinación de la repercusión de los hidratos de carbono en el adelgazamiento y en el control glucémico en pacientes con DBT2.

Composición corporal

Sobre la base de los estudios publicados se ha informado que los sujetos con DBT2 que se someten a regímenes hipocalóricos e hipoglucídicos presentan una importante reducción de peso. Los autores sostienen la hipótesis de que este descenso observado con estas dietas se debe principalmente a la pérdida de líquido secundaria a la depleción de glucógeno y al incremento de la secreción urinaria de cetonas. Sin embargo, dos de los estudios en pacientes con diabetes que evaluaron la composición corporal demostraron que la pérdida de peso se debe principalmente a la reducción de la grasa corporal.

Los niveles altos de grasa visceral representan un importante factor de riesgo de diabetes y de enfermedades cardíacas. Los

investigadores evaluaron las modificaciones de la grasa intraabdominal en dos estudios y demostraron que la disminución del consumo de hidratos de carbono favorecería una reducción significativa de la circunferencia de la cintura.

Medicación

Los pacientes con DBT2 incluidos en la mayoría de los estudios recibían hipoglucemiantes tales como metformina, tiazolidindionas, sulfonilureas e insulina. Algunas investigaciones registraron una reducción de la dosis o la suspensión de la medicación luego de la implementación de una dieta hipoglucídica.

Posibles efectos adversos de las dietas reducidas en hidratos de carbono

Las dietas reducidas en carbohidratos suelen aportar mayores cantidades de grasas (en especial las saturadas) y de proteínas. Los posibles efectos adversos relacionados con este tipo de dieta son: dislipidemia secundaria al mayor consumo de grasas, deterioro de la función renal y pérdida de calcio de los huesos. Hay poca información acerca de la seguridad a largo plazo de este tipo de régimen alimentario en los sujetos con DBT2.

Riesgo cardiovascular

Los efectos del mayor consumo de grasas sobre el perfil lipídico y el riesgo de enfermedad cardiovascular generan preocupación. Por medio de un metanálisis se dejó en claro que las dietas hipoglucídicas producían cambios favorables en los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y de triglicéridos. Sobre la base de los resultados obtenidos en los estudios llevados a cabo se informó una tendencia a la reducción de los niveles de triglicéridos sin cambios significativos en las concentraciones de los otros lípidos. Con respecto al incremento del riesgo cardiovascular en los sujetos con DBT2, los hallazgos fueron escasos. Para la interpretación de estos resultados, se debe tener en cuenta que los estudios eran a corto plazo y que la mayoría no incluía grupo control.

Función renal

Según las recomendaciones nutricionales, los sujetos diabéticos deben consumir proteínas con moderación debido al riesgo de enfermedad renal. Se supone que las dietas hipoglucídicas contienen grandes cantidades de proteínas por lo que pueden deteriorar la función del riñón. Sólo dos estudios realizados en personas con DBT2 evaluaron la función renal. Ninguno de ellos obtuvo resultados estadísticamente significativos. Los autores reconocen la necesidad de realizar más investigaciones en esta área.

Metabolismo del calcio

Algunos investigadores plantearon que las dietas hipoglucídicas tienen una repercusión negativa sobre el metabolismo del calcio y la salud ósea ya que la acidosis que se asocia con la presencia de cetonas y el mayor consumo de proteínas estimula la pérdida urinaria de calcio. Sin embargo, no se ha obtenido información acerca de los efectos de estas dietas sobre el metabolismo del calcio y el riesgo de osteoporosis a largo plazo.

Consumo de alimentos

Las dietas reducidas en hidratos de carbono restringen la incorporación de alimentos saludables tales como frutas, verduras, cereales y productos lácteos. Por lo tanto, hay quienes sugieren que estos regímenes no son del todo adecuados. Algunos estudios informaron que a pesar de la reducción del consumo de calorías y de hidratos de carbono,

no había cambios significativos en la ingesta de proteínas y grasas. Por medio de otra investigación se encontró que los sujetos que habían adoptado regímenes reducidos en carbohidratos registraban un aumento sustancial de la cantidad de proteínas y grasas incorporadas con la dieta al compararse con el grupo control. De todas formas se debe destacar que si bien el consumo absoluto de proteínas y grasas era mayor en los individuos que realizaban un régimen hipoglucídico, éstas no superaban los niveles máximos recomendados. No hay suficiente información acerca de los efectos nutricionales de este tipo de dieta en los pacientes con DBT2.

Conclusiones

En todos los estudios que evaluaron los efectos de las dietas reducidas en carbohidratos en los sujetos con DBT2 se observó adelgazamiento y descenso de los niveles de HbA_{1c}. No se registraron efectos perjudiciales sobre el control glucémico o los factores de riesgo cardiovascular. De todas formas, se debe tener en cuenta que la mayoría de los ensayos eran a corto plazo y que no incluían grupo control. Actualmente, si bien se cree que las dietas hipoglucídicas son efectivas a corto plazo para lograr el descenso de peso de los pacientes con DBT2, no hay hallazgos que confirmen su utilidad a largo plazo.

Los autores concluyen que deben realizarse nuevos estudios que evalúen los efectos a largo plazo de este tipo de regímenes alimentarios sobre la pérdida de peso, el control glucémico, los niveles de lípidos, el metabolismo del calcio y una adecuada nutrición.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102335

4 - Perfil Simultáneo de tres Autoanticuerpos Específicos de Organos en los Pacientes Adultos con Diabetes Tipo 1 y en sus Familiares Directos

Dagdelen S, Hascelik G, Bayraktar M

Hacettepe University, Ankara, Turquía

[Simultaneous Triple Organ Specific Autoantibody Profiling in Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and their First-Degree Relatives]

International Journal of Clinical Practice 63(3):449-456, Mar 2009

La pesquisa serológica para la detección de los autoanticuerpos que caracterizan a la enfermedad celíaca y a la tiroiditis es útil no sólo en los niños sino también en la población adulta.

La diabetes tipo 1 (DBT1), la enfermedad celíaca (EC) y la tiroiditis autoinmune (TAI) pueden presentarse simultáneamente en el mismo enfermo o en los familiares directos. Se estima que del 15% al 30% de los pacientes con DBT1 y que el 8% de sus parientes más cercanos (de primer grado) tiene TAI y que del 4% al 9% de los sujetos con DBT1 y hasta el 6% de sus familiares padece EC. Todas estas enfermedades autoinmunitarias, específicas de órganos, se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos que suelen aparecer antes de las manifestaciones clínicas. Por ende, la pesquisa serológica se considera de mucha utilidad. En los niños y adolescentes, la *American Diabetes Association* (ADA) recomienda la búsqueda de anticuerpos asociados con la EC

en el momento del diagnóstico de la DBT1 y del monitoreo regular de la función de la tiroides con determinaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Sin embargo, no establece pautas específicas en relación con la búsqueda de anticuerpos antitiroideos. Más aun, la frecuencia de la pesquisa y el seguimiento de los enfermos con anticuerpos positivos son aspectos para los cuales todavía no se dispone de normas establecidas.

El estudio actual tuvo por objetivos determinar la prevalencia de autoanticuerpos características de la EC y de la TAI en los pacientes adultos con DBT1 y evaluar la frecuencia de anticuerpos de las 3 entidades en los parientes cercanos. La pesquisa selectiva de la EC y de la TAI en los pacientes con DBT1 y el monitoreo de los familiares cercanos parecen ser procedimientos epidemiológicos eficaces y relativamente sencillos en el ámbito clínico. No obstante, aún se desconoce la utilidad en términos de la relación costo-beneficio ya que no se sabe el valor de la detección precoz de la DBT1 preclínica, de la EC asintomática y de la TAI con eutiroidismo, otro propósito de esta investigación.

Diseño de la investigación y métodos

El estudio tuvo un diseño transversal y de casos y controles; fueron invitados a participar de él los pacientes con DBT1 asistidos en un hospital universitario entre 2002 y 2004 y sus familiares más cercanos. La DBT1 se confirmó en los pacientes en quienes la enfermedad comenzó antes de los 35 años, cuando transcurrieron menos de 3 años entre su inicio y el tratamiento con insulina y en los sujetos con un índice de masa corporal inferior a los 25 kg/m² en el momento del diagnóstico. También se confirmó DBT1 en los individuos que presentaron autoanticuerpos que reflejan destrucción de las células beta del páncreas (anti-glutamato descarboxilasa, GAD; anti-IA2, anticuerpos contra los islotes o autoanticuerpos contra la insulina en ausencia de *acantosis nigricans*). Se excluyeron los enfermos de menos de 18 años, los pacientes con DBT1 de menos de 2 años de duración, los sujetos con diabetes secundaria o con insuficiencia pancreática y los enfermos con deficiencia selectiva de IgA. El grupo control abarcó personas sanas sin antecedentes familiares de diabetes, comparables en edad y sexo con los enfermos. La población evaluada estuvo integrada por 65 pacientes con DBT1, 124 parientes cercanos (34 padres, 69 hermanos y 21 hijos) y 65 controles.

En todos los enfermos con serología positiva para EC se ofreció realizar biopsia de intestino delgado. Se tomaron muestras de sangre para la búsqueda de anticuerpos GAD, antiperoxidasa (ATPO), contra el receptor de la TSH (TSHR), IgG e IgA antitransglutaminasa (ATG) e IgG e IgA antigliadina (AGA).

Se consideró EC latente en los pacientes sin signos ni síntomas de EC (dispepsia, diarrea, pérdida de peso, deficiencias nutricionales, osteoporosis, diabetes lábil y retraso del crecimiento). La TAI latente se diagnosticó en los pacientes con eutiroidismo o con disfunción tiroidea subclínica asintomática. Para determinar la contribución de la pesquisa en el seguimiento rutinario de los pacientes se consideró el cociente entre el número de casos previamente diagnosticados o manifiestos y el número total de casos.

Las diferencias se analizaron con las pruebas de Fisher, de chi cuadrado o de Mann-Whitney. La agregación intrafamiliar se evaluó con el estadístico kappa ($k = 0$, agregación no superior a la esperable por casualidad; $k = 0.41$ a 0.60 ,

agregación moderada; $k = 0.61$ a 0.80 , agregación sustancial; $k > 0.80$, agregación casi perfecta y $k = 100$, agregación perfecta). Se evaluó el valor predictivo positivo de cada autoanticuerpo para anticipar la presencia de múltiples anticuerpos, en los diferentes subgrupos.

Resultados

La frecuencia de anticuerpos GAD fue 31.8 y 4.3 veces mayor en los pacientes con DBT1 ($p < 0.05$) y en los familiares ($p < 0.05$), respectivamente, que en los controles sanos. La presencia de GAD en los sujetos con DBT1 se asoció con mayor edad en el momento del inicio de la enfermedad (22.5 años respecto de 16.5 años; $p < 0.05$) y con menor duración de la diabetes (7.1 años y 12.4 años, $p < 0.05$). En los familiares, los anticuerpos GAD no se asociaron significativamente con la edad, con el sexo ni con el tipo de parentesco.

La prevalencia de ATPO fue significativamente más alta en los pacientes con DBT1 y en sus familiares cercanos ($p < 0.05$); en cambio, la frecuencia de anticuerpos TSHR fue semejante a la que se registró en el grupo control ($p > 0.05$). No se encontraron diferencias significativas en términos de la edad, el sexo, la edad en el momento del diagnóstico de la diabetes y la duración de la enfermedad entre los sujetos con anticuerpos ATPO o sin ellos. Sin embargo, la mayor edad y el tipo de parentesco (padres pero no hermanos o hijos) se asociaron con una frecuencia 2 y 4 veces mayor, respectivamente, de anticuerpos ATPO.

La prevalencia de dos o más anticuerpos asociados con la EC entre los enfermos con DBT1 y sus familiares fue 6 y 3.2 veces superior, respecto de los controles ($p < 0.05$). La frecuencia de EC entre los sujetos sanos (1.5%), añaden los expertos, fue semejante a la que se registró en estudios previos realizados en la población sana de Turquía (1.3%). La presencia de al menos un anticuerpo asociado con la EC se asoció levemente con la mayor edad (35.3 años en comparación con 28.6 años; $p > 0.05$), con la edad más alta en el momento del diagnóstico de la DBT1 (22.2 años y 19.1 años; $p > 0.05$) y con la mayor duración de la enfermedad (13.2 años respecto de 9.5 años; $p > 0.05$). Todos los parientes con anticuerpos que caracterizan a la EC fueron hermanos o hijos de los pacientes con DBT1. No se encontró ninguna correlación significativa entre la presencia de complicaciones macrovasculares o microvasculares y la concentración de la hemoglobina glucosilada y ninguno de los autoanticuerpos específicos de órganos.

La presencia de autoanticuerpos característicos de la DBT1, de la TAI y de la EC fue 4.3, 1.9 y 2.4 veces más frecuente en los familiares cercanos, en comparación con los controles ($p < 0.05$). Los casos de EC en los familiares diagnosticados por el estudio anatomopatológico de las muestras de intestino delgado se identificaron con la pesquisa. En cambio, todos los casos confirmados en los enfermos con DBT1 se habían diagnosticado previamente o tenían síntomas en el momento de la pesquisa.

En los enfermos con DBT1, el 31% de los casos con ATPO tenía TAI latente y el 74% se identificó mediante la pesquisa. El 64% de los familiares con ATPO tenía TAI latente y el 54% se identificó con la detección sistemática. En cambio ningún paciente con DBT1 y anticuerpos de la EC tenía EC latente y sólo el 20% se identificó mediante la pesquisa. Entre los pacientes con DBT1, la EC fue latente con menos frecuencia que la TAI. El estudio serológico para la detección de anticuerpos GAD entre los familiares no se asoció con la identificación de ningún caso nuevo de diabetes.

En ningún control se detectaron uno o más anticuerpos para las tres enfermedades; en cambio, en el 20.1% de los enfermos con DBT1 y en el 2.4% de sus parientes cercanos

se encontraron anticuerpos característicos de dos o de tres de ellas. Sin embargo, la presencia de anticuerpos para dos o tres entidades no representó ninguna agregación intrafamiliar ($k = 0.06$). Por el contrario, la agregación intrafamiliar de los anticuerpos de la EC y de la TAI fue sustancial, superior a la esperada por casualidad, con $k = 0.59$ y 0.58 , respectivamente. La presencia de anticuerpos de la EC se asoció con el mayor valor positivo para la predicción de anticuerpos para dos o tres enfermedades, en los sujetos con DBT1 y en sus familiares cercanos.

Conclusión

Los hallazgos de este estudio confirman una superposición sustancial de DBT1, EC y TAI en una población de sujetos adultos con diagnóstico de DBT1 y en sus familiares cercanos. Coincidentemente con los resultados de investigaciones anteriores, las observaciones sugieren una mayor prevalencia de EC y de TAI en los pacientes adultos con DBT1 y en sus parientes de primer grado.

Los estudios más recientes han sugerido que la incidencia o la prevalencia de EC son menos variables en relación con la geografía de las poblaciones analizadas. En cambio, la expresión clínica de la enfermedad (asintomática o manifiesta) tendría una variación geográfica importante, señalan los autores. Algunos grupos propusieron la teoría de que en las poblaciones que consumen grandes cantidades de trigo (por ejemplo, en Turquía), la incidencia de EC sería inferior por la presión selectiva sobre los genes que predisponen a la enfermedad. No obstante, la prevalencia de anticuerpos específicos en sujetos sanos de dicha población es del 1.3%, semejante a la que se observó en el grupo control incluido en esta investigación (1.5%). Otros investigadores sostienen que la exposición elevada a las proteínas del trigo induciría cierto tipo de tolerancia inmunológica, con síntomas más leves e inclusive con enfermedad asintomática.

Los hallazgos del trabajo actual confirman que la enfermedad autoinmunitaria de la tiroides es la más prevalente en los sujetos con DBT1. En cambio, a diferencia de lo que se registró con anterioridad, no se encontró una relación significativa entre la edad en el momento del diagnóstico de la diabetes y la prevalencia de TAI. El genotipo no asociado con los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad y el estado de yodo podrían explicar, en parte, las diferencias entre los estudios.

Otro objetivo de este estudio fue determinar si la pesquisa serológica se asocia con una relación favorable en términos económicos y sanitarios. Este parece ser el caso, especialmente en relación con la búsqueda de TAI. En cambio, la búsqueda serológica de la EC no ofrecería ventajas adicionales a las que se logran con la evaluación clínica apropiada. La pesquisa debería realizarse no sólo en el momento del diagnóstico de la DBT1 o en los niños (tal como está recomendado en la actualidad) sino también en todos los sujetos adultos con DBT1 y en sus familiares cercanos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/103673

5 - Variaciones Posturales de la Presión Arterial y Factores Asociados en la Diabetes Tipo 1 de Larga Evolución: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy

Hirai F, Moss S, Klein B, Klein R

University of Wisconsin, Madison, EE.UU.

[Postural Blood Pressure Changes and Associated Factors in Long-Term Type 1 Diabetes: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy]

Journal of Diabetes and its Complications 23(2):83-88, Mar 2009

Ciertos parámetros electrocardiográficos de neuropatía autonómica permiten detectar a los sujetos diabéticos con alto riesgo de padecer alteraciones en la respuesta a las variaciones posturales de la presión arterial.

La regulación de las variaciones de la presión arterial (PA) durante los cambios de posición del individuo comprende diversos mecanismos, entre los cuales el sistema nervioso autónomo tiene un papel fundamental.

En condiciones normales, al pasar del decúbito dorsal a la posición de pie, el flujo sanguíneo se concentra en el sistema venoso periférico, por lo que disminuye el retorno venoso y el gasto cardíaco. En respuesta a este fenómeno, la frecuencia cardíaca aumenta y se produce vasoconstricción periférica.

En individuos con diabetes tipo 1 (DBT1), se ha propuesto que la hiperglucemia crónica o ciertos mecanismos autoinmunitarios pueden causar daño estructural tanto del sistema nervioso simpático (SNS) como del parasimpático (SNPS), lo que se manifiesta por una respuesta inadecuada a las variaciones posturales de la PA. En tal caso, cuando el sujeto se pone de pie, la PA disminuye hasta un nivel crítico y aparece hipotensión ortostática. Por otro lado, la excesiva estimulación del SNS por el descenso del gasto cardíaco puede ocasionar hipertensión ortostática. Algunos investigadores afirman que el riesgo de neuropatía autonómica a nivel cardíaco en la DBT1 se incrementa en presencia de factores tales como la edad avanzada, hipertensión arterial (HTA) y elevación de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), entre otros.

Según los autores, numerosas investigaciones han informado una mayor prevalencia de hipotensión ortostática en pacientes diabéticos. Sin embargo, son escasas las que hacen referencia a la hipertensión ortostática en sujetos diabéticos y no diabéticos.

El objetivo de este estudio fue describir los factores de riesgo y la frecuencia de trastornos ortostáticos de la PA en una cohorte de individuos con DBT1 de larga evolución.

Materiales y métodos

La muestra fue obtenida a partir de los registros del Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy, un estudio prospectivo iniciado en la década de los '80 que incluyó pacientes diabéticos provenientes de 11 condados de Wisconsin (EE.UU.), y cuyo quinto informe fue realizado entre 2000 y 2001.

El estudio que llevaron a cabo los autores, de corte transversal, abarcó solamente a los individuos con DBT1, tanto los que estaban presentes desde el inicio como los que fueron incorporados en el quinto informe. Los participantes fueron evaluados al comienzo del estudio y cada 4-6 años. Las evaluaciones incluyeron anamnesis orientada hacia la búsqueda de antecedentes de neuropatía o nefropatía diabética, consumo de tabaco y alcohol; medición de la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD); registro electrocardiográfico

(ECG); antropometría; examen oftalmológico para detectar retinopatía diabética; determinación de HbA_{1c} y perfil lipídico en ayunas, entre otros parámetros de laboratorio.

Las mediciones de la PA fueron realizadas con los sujetos en decúbito dorsal y de pie. De acuerdo con las variaciones observadas al adoptar la posición de pie se los dividió en tres grupos: pacientes que presentaban un descenso de la PAS ≥ 20 mm Hg o de la PAD ≥ 10 mm Hg (grupo con hipotensión ortostática); aquellos con incremento de la PAS desde < 140 mm Hg hasta valores que igualaran o superaran ese límite, o aumento de la PAD desde < 90 mm Hg hasta valores mayores o iguales a 90 mm Hg (grupo con hipertensión ortostática) y quienes no presentaban ninguna de las variaciones mencionadas (normotensos).

El ECG permitió reconocer tres medidas del grado de neuropatía autonómica a nivel cardíaco: el índice QT (QTi), el desvío estándar de los sucesivos intervalos R-R (DEIR) y la raíz cuadrada del promedio de las diferencias de los sucesivos intervalos R-R elevadas al cuadrado (DIRC). El QTi es la expresión gráfica de la polarización ventricular y proviene de ajustar el intervalo QT a la frecuencia cardíaca; un QTi prolongado puede indicar la presencia de neuropatía autonómica. El DEIR y la DIRC son índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca con respecto al tiempo, que derivan de la medición de los intervalos R-R. Una disminución de su valor refleja una menor variación de la frecuencia cardíaca. El DEIR expresa la variabilidad total que surge de la influencia del SNS y del SNPS; la DIRC, por su parte, sólo expresa la variabilidad que depende del SNPS. Por tal motivo, ambos parámetros fueron analizados en forma separada.

La HTA fue definida ante la presencia de valores de PAS ≥ 140 mm Hg y de PAD ≥ 90 mm Hg, o el tratamiento con cualquier fármaco antihipertensivo. La enfermedad cardiovascular fue catalogada como el antecedente de infarto agudo de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, cirugía de revascularización coronaria, etc. La neuropatía se determinó por el antecedente de parestesias o de tumefacción en las manos, o pérdida de la sensibilidad táctil o térmica. La nefropatía se determinó por el antecedente de trasplante renal o de diálisis, o la presencia de proteinuria masiva. La retinopatía fue clasificada en tres grupos de acuerdo con los hallazgos del examen oftalmológico: ausente a no proliferativa leve, no proliferativa moderada a grave y proliferativa.

Se realizaron comparaciones entre los tres grupos de participantes utilizando la prueba de Bonferroni para variables continuas y la de chi cuadrado para variables categóricas. El análisis multivariado por medio de modelos de regresión logística permitió evaluar la presencia de factores independientes que pudiesen estar relacionados con la hipotensión o la hipertensión ortostática, y se efectuaron ajustes por los factores de confusión. El grupo de sujetos normotensos fue utilizado como control para los criterios de valoración. Se calcularon los *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La cohorte del estudio abarcó 440 personas con un promedio de edad de 45.4 ± 10.0 años, de las cuales el 48.9% eran mujeres. Esta muestra fue comparada con 273 sujetos fallecidos desde el comienzo del estudio, y con 212 que fueron incorporados entre 2000 y 2001 pero que, a su vez, fueron excluidos del análisis presentado en este artículo. Entre los fallecidos se constató edad más avanzada, mayor tiempo de evolución de la DBT1, valores más altos de HbA_{1c} y mayor prevalencia de comorbilidades (tabaquismo, HTA, enfermedad cardiovascular, entre otras). Los sujetos

excluidos del análisis actual presentaban mayor tiempo de evolución de la DBT1, valores inferiores de HbA_{1c} y de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, y menor QTi.

Se detectaron 71 pacientes con hipotensión ortostática (16.1%) y 67 con hipertensión ortostática (15.2%). Los primeros tuvieron un QTi significativamente mayor en comparación con el segundo grupo y el de sujetos normotensos, así como valores de DEIR y DIRC menores en comparación con éstos últimos. El DEIR y la DIRC en los individuos con hipertensión ortostática resultaron ser ligeramente inferiores a los del grupo control, aunque no de modo significativo; el QTi fue similar en ambos grupos. Los autores detectaron que el tratamiento antihipertensivo fue más frecuente en los sujetos con hipotensión ortostática con relación a los normotensos, sin que se constataran diferencias en la frecuencia de HTA, enfermedad cardiovascular o complicaciones tardías de la DBT1.

El análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal puso en evidencia asociaciones estadísticamente significativas entre la hipotensión ortostática y factores tales como la PAS, la PAD, los parámetros de neuropatía autonómica en el ECG, la presencia de retinopatía proliferativa y el antecedente de tabaquismo, consumo de alcohol y tratamiento con fármacos diuréticos. La PAS fue la única variable relacionada con la hipertensión ortostática.

La asociación entre la PAS y la hipotensión e hipertensión ortostática continuó significativa luego de efectuar análisis multivariados que incluyeron el QTi, el DEIR, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la retinopatía diabética y el tratamiento antihipertensivo. El DEIR se asoció con una disminución del OR de hipotensión ortostática (OR 0.95, IC 95% 0.91-0.99, por cada ms).

Los autores observaron, tanto en sujetos con hipotensión ortostática como en aquellos con hipertensión ortostática, una interacción notable entre la edad y la PAS ($p < 0.05$). Por esta razón, dividieron la muestra en dos grupos: uno con pacientes ≤ 40 años y otro con > 40 años. Como resultado, en el primer grupo la PAS se asoció significativamente tanto con hipotensión como con hipertensión ortostática (OR 1.35, IC 95% 1.02-1.78 para la primera y OR 1.12, IC 95% 1.05-1.18 para la última, por cada mm Hg), a diferencia de lo que sucedió en el segundo grupo (OR 1.02, IC 95% 0.99-1.04 y OR 1.00, IC 95% 0.98-1.02, respectivamente, por cada mm Hg).

Discusión

Los autores hallaron una prevalencia de hipotensión e hipertensión ortostática del 16.1% y del 15.2%, respectivamente, en pacientes con DBT1 de larga evolución, lo cual concuerda con los datos publicados en investigaciones previas.

El estudio se enfocó en la identificación de factores relacionados con los trastornos ortostáticos de la PA en estos pacientes. Con respecto a los parámetros del ECG, los autores notaron que tanto el DEIR como la DIRC se asociaron con hipotensión y no con hipertensión ortostática. Si bien esto no se observó con el QTi, todo parece indicar que los pacientes con menor frecuencia cardíaca tenían una neuropatía más grave y, por lo tanto, una mayor probabilidad de presentar hipotensión ortostática.

La PAS se asoció significativamente con hipotensión e hipertensión ortostática, con una mayor prevalencia de ambos trastornos en individuos menores de 40 años. Los autores afirman que éste fue un hallazgo inesperado, ya que la edad avanzada es un reconocido factor de riesgo de trastornos ortostáticos de la PA. No obstante, lo atribuyen a la influencia de las elevaciones de la PA que ocasionan un insuficiente

llenado cardíaco y una mayor sensibilidad de los barorreceptores.

Entre los aspectos positivos de la investigación se destacan el diseño y el uso de protocolos estandarizados. Sin embargo, los autores señalan que hubo ciertas limitaciones. En primer lugar, este estudio realizó un seguimiento de una cohorte definida por primera vez entre 1978 y 1979; por lo tanto, los fallecimientos ocurridos desde entonces pueden haber generado una subestimación de la frecuencia de trastornos ortostáticos de la PA y, posiblemente, distorsión de las asociaciones con los factores de riesgo. En segundo lugar, el tratamiento con ciertos agentes no evaluados en el trabajo, tales como antipsicóticos, puede haber influenciado algunos parámetros (por ejemplo, los hallazgos del ECG). En tercer lugar, las mediciones de PA y los ECG en decúbito y de pie fueron obtenidos sólo en la etapa comprendida entre 2000 y 2001, hecho que limitó el análisis de la relación entre causa y efecto. En cuarto lugar, la PA presenta variaciones entre un individuo y otro, de modo que los autores pudieron basarse únicamente en las mediciones efectuadas durante el transcurso del estudio.

En conclusión, los resultados de esta investigación demuestran que es posible detectar individuos diabéticos con alto riesgo de padecer trastornos ortostáticos de la PA mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el ECG. Por lo tanto, puede requerirse un control más estricto de la PA para prevenirlos.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103678

6 - Características de los Pacientes con Diabetes Tipo 2 que Comienzan el Tratamiento con Insulina: Datos Iniciales del Estudio INSTIGATE

Jones S, Benroubi M, Tynan A y colaboradores

Polyclinic General Hospital, Atenas, Grecia; Lilly Research Centre, Windlesham; James Cook University Hospital, Middlesbrough, Reino Unido;

[Characteristics of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Initiating Insulin Therapy: Baseline Data from the INSTIGATE Study]

Current Medical Research and Opinion 25(3):691-700, Mar 2009

El tratamiento con insulina comienza en forma tardía, ya que en la mayoría de los casos el control metabólico inadecuado ha persistido por mucho tiempo y ya existen complicaciones asociadas con la enfermedad.

La diabetes tipo 2 (DBT2) es una enfermedad crónica, presente en aproximadamente el 5% de la población adulta (puede haber un 3% sin diagnosticar), que se relaciona con complicaciones cardiovasculares y renales y una disminución de la expectativa de vida, además de representar un importante gasto en salud. Se caracteriza por una reducción de la sensibilidad a la glucosa de las células beta del páncreas así como de la secreción de insulina. Estas células también son progresivamente dañadas por la misma hiperglucemia, la glucosilación de proteínas y los depósitos de amiloide. El deterioro suele progresar pese a las modificaciones en la dieta y el tratamiento farmacológico.

Al momento del estudio, las normativas en general indicaban una estrategia escalonada de tratamiento, con cambios en el estilo de vida, posteriormente hipoglucemiantes

orales (HGO) solos, luego combinados, y finalmente insulina para lograr mantener la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre 6.5% y 7%. Sin embargo, tanto médicos como pacientes son reacios a dar este último paso, entre otras cosas por el riesgo de hipoglucemia.

Los autores de este trabajo diseñaron el INSTIGATE (*INSulin Titration-GAining an understanding of the burden of Type 2 diabetes in Europe*) para evaluar los costos directos asociados con los primeros 6 meses de terapia insulínica y describir el uso de recursos, la calidad del control metabólico y los resultados clínicos. El seguimiento fue de hasta 24 meses y se presentan los resultados de 5 países participantes.

Pacientes y métodos

El estudio INSTIGATE fue prospectivo, de observación, sin intervenciones, multicéntrico y abierto, y se llevó a cabo en 6 países europeos (Francia, Alemania, Grecia, Italia, España y el Reino Unido). Incluyó pacientes con DBT2 que recibían la terapia insulínica por primera vez en el contexto de su atención médica habitual. La terapia insulínica podía asociarse con cualquier combinación de HGO y las alternativas de tratamiento se acordaban entre médicos y pacientes. Se excluyeron aquellos sujetos incluidos en algún estudio acerca de una droga o procedimiento experimental.

Los investigadores fueron los médicos tratantes; en Francia, diabetólogos y médicos de atención primaria; en Alemania, sólo diabetólogos, y en los demás países, diabetólogos, endocrinólogos y médicos generalistas.

Se recabaron antecedentes referidos al momento del diagnóstico de la DBT2, tratamientos recibidos y uso de los recursos de salud. Se evaluó el estado de la enfermedad mediante los niveles de HbA_{1c} y otros parámetros de laboratorio como los lípidos y la glucemia en ayunas. El síndrome metabólico (SM) se diagnosticó de acuerdo con los criterios de la *International Diabetes Federation* (IDF). Se registró edad, sexo, origen étnico, peso, altura, ocupación, nivel educativo y hábito de fumar, y comorbilidades como la enfermedad macrovascular (enfermedad coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, revascularización miocárdica, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, enfermedad arterial periférica y amputación) y microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas), enfermedades relacionadas con la diabetes (hipertensión y dislipidemia) y otras incluido el cáncer y la depresión. También se consideró el uso de medicamentos cardiovasculares (entre ellos, antihipertensivos), antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y otros.

Resultados

Se seleccionaron 1 172 pacientes con DBT2, de Francia, Alemania, Grecia, España y el Reino Unido. La media de edad de los participantes fue similar en todos los países, 63.3 años, aunque los pacientes del Reino Unido eran más jóvenes (59.5 años). La proporción de hombres fue mayor, diferencia más marcada en el Reino Unido (64.4%). La media del índice de masa corporal no varió demasiado entre los países (29.9 kg/m²), aunque fue algo más alta en el Reino Unido (31.9 kg/m²). El promedio de tiempo desde el diagnóstico de la DBT2 varió significativamente, desde 13 años en Francia a 6.8 en Alemania. La mayoría de la población analizada presentaba SM (78.5%), con más frecuencia en Alemania (88.6%). Este síndrome no pudo determinarse en todos los pacientes por falta de datos; en particular en el caso del Reino Unido los referidos a la circunferencia de cintura. En general, una alta proporción de sujetos había logrado los niveles recomendados por la IDF de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (76.8%); en cambio, solo el 33.1% había alcanzado los de colesterol asociado a lipoproteínas de baja

densidad, con más cantidad en el Reino Unido (65.3%) pero mucho menos en Grecia (14.9%) y Alemania (21.9%). Los niveles recomendados de triglicéridos se habían logrado en el 64.6% de los casos, con la menor proporción en Alemania (55.8%) y en el Reino Unido (51.8%) y la mayor en Grecia (74.2%), España (70.2%) y Francia (69.5%). Respecto de la presión arterial, sólo el 18.9% de los participantes presentaban valores < 130/80 mm Hg, que oscilaban entre 13.8% en Alemania y 23.8% en el Reino Unido. No hubo diferencias significativas relacionadas con el sexo. La media de edad de las mujeres fue de 64.4 años, mayor que la de los hombres, de 62.5 años, salvo en el Reino Unido donde estas cifras fueron de 58.3 y 60.2 años respectivamente. La media del índice de masa corporal fue algo más elevada en las mujeres, y la circunferencia de cintura algo menor. Entre los pacientes que pudieron ser evaluados hubo una mayor proporción de mujeres con diagnóstico de SM.

El nivel medio de HbA_{1c} en los 3 meses previos al inicio del uso de insulina fue similar en los distintos países (9.6%, n = 1 092), salvo en el Reino Unido donde resultó algo más alto (10.2%). Tanto la media como la mediana de HbA_{1c} se deterioraron a lo largo de los 12 meses anteriores al comienzo de la terapia insulínica. En todos los países evaluados los valores ubicados en el cuartilo inferior (percentilo 25) estaban por encima de los recomendados por la IDF, en 8.4%; por ende, el 75% de la población analizada presentaba valores aun mayores.

Se identificó enfermedad macrovascular en el 33.1% de los pacientes, con la mayor proporción en España (38.6%) y las menores en Grecia (30.4%) y el Reino Unido (30.6%). La enfermedad microvascular fue mucho más frecuente en Alemania (36.1%) que en las demás naciones, donde osciló entre 16.1% en España y 22.69% en el Reino Unido. La prevalencia general de otras enfermedades relacionadas con la DBT2 fue del 74.2%. La proporción de participantes que padecían al menos otra comorbilidad, incluida depresión y cáncer, fue mayor en el Reino Unido (37.3%).

En cuanto a las medicaciones utilizadas, los hipolipemiantes y antiagregantes plaquetarios se usaron mucho menos en Alemania (26.7% y 30.4%, respectivamente) respecto de los demás países, donde oscilaron entre 53.2% y 78.1% en el caso de los hipolipemiantes y entre 51.1% y 64.6% en el de los antiagregantes plaquetarios. El uso de agentes cardiovasculares fue similar en toda la población (74%).

En las 4 semanas previas al inicio de la terapia insulínica, el 90% de los pacientes recibía al menos un HGO y el 65%, dos o más. La mayor proporción de sujetos tratados con dos HGO se observó en Grecia (53.8%) y la menor en Alemania (37.9%). El porcentaje más elevado de individuos sin tratamiento con HGO se registró en Alemania (23.4%) y España (15.1%); en los demás países combinados el porcentaje fue de 3.6%. En Francia, Grecia, España y el Reino Unido entre el 16.5% y 28.1% recibían tres o más HGO, mientras que en Alemania, lo hacía sólo el 3.2%

Discusión

Las normativas europeas de tratamiento recomiendan el uso de insulina en los pacientes con DBT2 que con HGO no logran controles metabólicos adecuados. Los autores del INSTIGATE observaron que antes del inicio de la terapia la mayoría de los pacientes presentaban niveles de HbA_{1c} marcadamente más elevados que los recomendados; esta situación se constataba hasta en los 12 meses previos. Si bien la población analizada fue escasa no hay por qué suponer que este grupo difiera de la población general con DBT2, con un retraso en la implementación del tratamiento con insulina. Un estudio reciente señala que en el Reino Unido hasta el 50% de los pacientes posterga el inicio de la insulina por alrededor de 5

años con controles inadecuados de la glucemia, pese a la aparición de complicaciones relacionadas con la diabetes. La cantidad de HGO consumida varió entre los distintos países; en Alemania el 23.4% no empleaba HGO mientras que en Grecia sólo el 2.3% se encontraba en esta situación. Una explicación de esto podría ser que en Alemania sólo los diabetólogos participan en el tratamiento de los pacientes diabéticos e implementarían el uso de insulina más precozmente. Sin embargo los niveles de HbA_{1c} iniciales fueron similares a los de los otros países, lo que indica la existencia de otros factores en el control de la enfermedad.

Con respecto a las comorbilidades como enfermedades relacionadas con la diabetes, hipertensión y dislipidemia, su frecuencia fue relativamente homogénea. Sí hubo diferencias en cuanto a las enfermedades microvasculares, más frecuentes en Alemania donde se registró la menor proporción de pacientes con HGO, aunque esto podría deberse a un mayor grado de detección. Pese a exhibir niveles más altos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, los alemanes, respecto de los ingleses, fueron los que menos recibieron agentes hipolipemiantes. La relación entre estos factores y la gravedad de la diabetes evaluada por la HbA_{1c} y la presencia de SM no se encuentra aclarada.

La hipertensión y la diabetes son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, arterial periférica y renal). Los resultados del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) señalaron que el control de la hipertensión en la DBT2 reduce el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares. Alrededor de un tercio de los participantes tenían diagnóstico de enfermedad macrovascular, especialmente en España. La mayoría de los pacientes recibía medicaciones cardiovasculares.

La presencia de SM aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y renales. En este trabajo no pudo evaluarse este síndrome en muchos pacientes por carecer de datos acerca de la circunferencia de cintura (64.4% en el Reino Unido, 6.7% en España, 24% en Alemania). De los 882 sujetos que pudieron ser evaluados, más del 75% presentaban SM, y en Alemania esta cifra llegaba al 90%; el SM estaba presente en el 87% de las mujeres. Este es un predictor de enfermedad coronaria más fuerte en mujeres que en hombres. De acuerdo con un estudio anterior, el SM en los sujetos diabéticos se asocia con un riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria 14 veces mayor en mujeres y 4 veces más alto en hombres.

La mayoría de los pacientes con indicación de insulina no consideraban su enfermedad como grave, no conocían los objetivos en cuanto a niveles de HbA_{1c} y le tenían tanto al uso de insulina como a la hipoglucemia. Los médicos tomaban muy en cuenta estos temores y en general desconocían los errores de concepto de sus pacientes, lo que retrasaba el inicio del tratamiento adecuado.

Conclusiones

Los autores concluyen que el tratamiento con insulina se comienza en forma tardía en la DBT2, generalmente cuando el control inadecuado ha persistido bastante tiempo.

Reconocen como limitaciones de este estudio la falta de un análisis entre los países; el hecho de que podría haberse usado el índice de masa corporal en lugar de la circunferencia de cintura para la determinación del SM, y la falta de datos acerca del deterioro renal.

Los resultados demuestran que los pacientes que comienzan el tratamiento con insulina constituyen un grupo de alto riesgo de morbilidad y mortalidad, sin ninguno de los factores de riesgo adecuadamente controlados. Desde la realización de este trabajo han aparecido nuevas opciones terapéuticas

(insulinas de acción prolongada, miméticos de las incretinas); de todos modos, no debe retrasarse el inicio de un tratamiento individualizado dirigido a lograr controles metabólicos satisfactorios.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/108359

7 - Efectos de la Exenatida Versus los Análogos de la Insulina sobre los Cambios de Peso en Sujetos con Diabetes Tipo 2: Análisis Conjunto Retrospectivo

Glass L, Qu Y, Bergenstal R y colaboradores

Lilly Research Laboratories, Indianápolis; International Diabetes Center, Minneapolis, EE.UU.

[Effects of Exenatide versus Insulin Analogues on Weight Change in Subjects with Type 2 Diabetes: A Pooled Post-Hoc Analysis]

Current Medical Research and Opinion 24(3):639-644, Mar 2008

El tratamiento con exenatida es una alternativa válida para los pacientes con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad que no logran el control adecuado de la glucemia con los hipoglucemiantes orales.

En las etapas iniciales del tratamiento de la diabetes tipo 2 (DBT2) suelen indicarse cambios individualizados en el estilo de vida y el uso de un sensibilizador o secretagogo de insulina para manejar tanto la hiperglucemia como el sobrepeso. Si estas conductas no logran los objetivos buscados, la *American Diabetes Association* (ADA) y otras asociaciones profesionales sugieren el agregado de insulina. Las razones por las que tanto médicos como pacientes se resisten a dar este paso incluyen la complejidad e inconvenientes del tratamiento, y las preocupaciones en cuanto a las complicaciones relacionadas con el aumento de peso (que se estima entre 0.5 y 2 kg por cada 1% de descenso de la hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]). Dado que un descenso ponderal clínicamente significativo (5% a 10%) se asocia con beneficios diversos como la mejoría de la calidad de vida, la presión arterial, el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, el tratamiento óptimo de estos casos continúa siendo un desafío.

La exenatida, un mimético de las incretinas que fue aprobado como adyuvante terapéutico en la DBT2, ha demostrado ser capaz de regular la secreción de insulina en forma dependiente de la glucosa, suprimir la secreción inadecuadamente elevada de glucagón, inhibir el apetito y la ingesta y enlentecer el vaciamiento gástrico. Este fármaco no sólo se asoció con mejoras en la glucemia en ayunas y posprandial, sino que también provocó descensos ponderales significativos en pacientes con DBT2 con sobrepeso u obesidad.

Los autores de este artículo analizaron los datos de dos estudios clínicos para caracterizar mejor el efecto relativo de los regímenes tradicionales de insulina (glargina y aspártica bifásica) frente al de la exenatida en pacientes con DBT2 sin antecedentes de tratamientos con insulina.

Pacientes y métodos

Para este análisis retrospectivo se recolectaron los datos de dos estudios aleatorizados, de grupos paralelos, comparativos y abiertos, con un total de 1 047 pacientes con DBT2 de 13 países, con un control glucémico subóptimo pese al empleo de la combinación de metformina y una sulfonilurea, ambas en

dosis efectivas. Los sujetos fueron asignados a recibir 5 µg dos veces por día de exenatida durante 4 semanas, y luego 10 µg dos veces por día por el resto del período de seguimiento, o a un régimen tradicional de titulación de dosis de insulina (glargina una vez por día por 26 semanas en un estudio, o insulina aspártica bifásica dos veces por día durante 52 semanas en el otro). En ninguno se indicó cambios en el estilo de vida (dieta o ejercicio). El tratamiento previo con metformina y sulfonilureas se mantuvo, salvo en caso de presentarse un episodio de hipoglucemia, ante lo cual se sugería la reducción de aproximadamente un 50% de la dosis de la última.

El criterio de valoración primario en ambos trabajos fue la variación de la HbA_{1c} , y el cambio en el peso corporal constituyó el secundario. Dado que el programa de visitas de control difería entre ambos estudios, se unificaron como sigue: para el de 26 semanas se asignó a las semanas 0, 2, 4, 8, 12, 18 y 26, los meses 0, 0.5, 1, 2, 3, 4 y 6 respectivamente. Para el estudio de 52 semanas, a las semanas 0, 2, 4, 8, 12, 16 y 28, los meses 0, 0.5, 1, 2, 3, 4 y 6. El peso se registró en cada visita. La seguridad se evaluó mediante los informes de eventos adversos. Todos los análisis se hicieron sobre un principio algo modificado por intención de tratar, que incluyó a todos los participantes con un control inicial y al menos otro posterior del peso corporal.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo con su índice de masa corporal (IMC) en normales ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), con sobrepeso (IMC entre 25 y 29 kg/m^2) y con obesidad (IMC de 30 kg/m^2 o más). Se consideraron clínicamente significativas las variaciones de 5% o más y de 10% o más de acuerdo con los estudios previos.

Resultados

En total se evaluaron los datos de 1 047 sujetos, principalmente de raza blanca, de mediana edad, con un IMC de 25 o más, con DBT2 con un promedio de 9.7 años de duración y un control inadecuado (HbA_{1c} alrededor de 8.4%) bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales (HGO).

Al final del seguimiento aproximadamente el 80% de los sujetos tratados con exenatida estaban recibiendo 10 µg dos veces por día. Los tratados con insulina bifásica habían aumentado la dosis inicial de acuerdo con las indicaciones de su médico tratante. En el caso de glargina, la dosis inicial fue de $12.72 \pm 5.28 \text{ UI/d}$ frente a $24.93 \pm 16.32 \text{ UI/d}$ al final del estudio; en el de insulina aspártica bifásica, $15.7 \pm 9.5 \text{ UI/d}$ al inicio frente a $22.9 \pm 14.1 \text{ UI/d}$ al final.

A los 6 meses se habían logrado mejorías significativas en el control glucémico evaluado mediante la HbA_{1c} en todos los participantes (exenatida: -1.06 ± 0.05 , $p < 0.0001$; insulina: -1.05 ± 0.04 , $p < 0.0001$).

La mayoría de los sujetos tratados con exenatida presentaron un descenso ponderal sustancial, y respecto de los que recibieron insulina, fueron más los que lograron alcanzar o superar el umbral de descenso clínicamente significativo (5% o más y 10% o más, $p < 0.001$ para ambos valores de corte). El 73.3% de los participantes que recibió exenatida redujo en algún grado su peso, mientras que en los tratados con insulina, el 75.9% lo incrementó. De hecho, en este último grupo, en el 16.5% ese incremento fue de más del 5%, una proporción significativamente mayor que la de los tratados con exenatida (aproximadamente 1%, $p < 0.0001$). El descenso de peso en los pacientes que recibieron exenatida y el aumento en los tratados con insulina fueron progresivos



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

en el tiempo. A los 6 meses, en el primer caso habían perdido en promedio 2.3 kg, y en el segundo habían ganado en promedio 1.8 kg. Al comparar los IMC inicial y final, se vio que en el grupo con exenatida un importante número de individuos se había reclasificado como de peso normal ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) y otro había salido de la clasificación de obesidad (IMC de 30 kg/m^2 o más). En el grupo con insulina, por el contrario, muchos pacientes salieron de la clasificación de peso normal y fueron más los que fueron reclasificados como obesos. Las correlaciones entre el peso y la HbA_{1c} fueron de 0.25 para exenatida ($p < 0.0001$) y de -0.10 para insulina ($p = 0.03$). En los sujetos tratados con exenatida el descenso de HbA_{1c} fue del 1.2% ($p < 0.0001$) para los que bajaron de peso y del 0.8% ($p < 0.0001$) para los que no lo hicieron.

En total, 933 participantes completaron los 6 meses de seguimiento, 457 con exenatida y 476 con insulina. Los resultados en este grupo fueron similares a los del análisis por intención de tratar. Las tasas de cumplimiento terapéutico fueron del 86% para exenatida y del 92% para insulina ($p < 0.001$). Las principales razones de la mayor tasa de abandono en los tratados con exenatida fueron los eventos adversos (en 18 casos, náuseas, y en 4, vómitos). Los datos referidos a la seguridad y tolerabilidad pueden hallarse en los estudios originales.

Discusión

Este análisis conjunto retrospectivo de pacientes con DBT2 sin antecedentes de insulino terapia demostró que 6 meses de tratamiento con $10 \mu\text{g}$ dos veces por día de exenatida proporciona controles glucémicos adecuados con una efectividad similar a la insulina (glargina o aspártica bifásica), pero promueve además un descenso ponderal progresivo y sostenido en la mayoría de los tratados.

Al tiempo que los nuevos análogos de insulina han mejorado la flexibilidad en cuanto al logro de un adecuado control de glucemia se continúan investigando nuevas modalidades dirigidas al control de otras complicaciones que deberán afrontar los pacientes diabéticos en el curso de la enfermedad, entre ellas, el control del peso corporal. El aumento de peso promovido por la insulina se ha demostrado tanto en su uso como monoterapia como en combinación con sulfonilureas y metformina, y se calcula que por cada 1% de descenso de la HbA_{1c} se produce un incremento ponderal de entre 0.5 y 2 kg. Este trabajo respalda dichas estimaciones, ya que los sujetos tratados con insulina presentaron un aumento de peso promedio de 2 kg con un descenso de la HbA_{1c} del 1.05%, en tanto que los que recibieron exenatida exhibieron una disminución ponderal promedio de 2 kg y un descenso de la HbA_{1c} del 1.06%. Las variaciones de los valores de HbA_{1c} se correlacionaron positivamente con las del peso corporal en el caso del tratamiento con exenatida y negativamente en el de la insulina. Esto sugiere que en los pacientes que recibieron insulina, los que presentaron el mayor descenso de HbA_{1c} fueron los que más aumentaron de peso; en los tratados con exenatida, en cambio, fueron los que más habían bajado de peso. Por esto es que la exenatida es una alternativa válida en el caso de los pacientes con DBT2 y exceso de peso.

Estos hallazgos en relación con el efecto de la exenatida sobre el peso corporal, sin introducir cambios en el estilo de vida, coinciden con otros anteriores; en algunos estudios controlados con placebo a 30 días se observó que la combinación de exenatida con HGO (sulfonilureas y metformina) lograba descensos ponderales de 1.6 a 2.8 kg, y cuando se prolongaban a 82 semanas, ese descenso alcanzaba los 4.4 kg.

Otro hallazgo digno de mención de este análisis es que casi un cuarto de la población tratada con exenatida logró un descenso de peso que alcanzó y superó el umbral asociado con mejorías clínicamente significativas en la presión arterial, el control glucémico y otros factores de riesgo cardiovascular (perfil lipídico, factores hemostáticos y fibrinolíticos). Sin embargo, dado que este estudio no estuvo diseñado para evaluar el impacto a largo plazo de estos cambios, estos resultados deben ser contemplados con precaución. Un estudio de extensión de 2 años referido a la exenatida señala que el efecto de este fármaco puede extenderse en el tiempo con pérdida progresiva de peso (-4.7 kg), pero se necesitan más investigaciones para confirmar el beneficio potencial sobre los otros parámetros mencionados.

Conclusión

Los autores concluyen que el tratamiento con exenatida es una alternativa atractiva para los pacientes con DBT2 y exceso de peso con un control glucémico inadecuado con metformina y sulfonilurea, que logra mejorar el control glucémico y una pérdida de peso significativa.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resic.php/108361

8 - Efecto de la Insulina Lispro sobre el Control Glucémico en una Amplia Cohorte de Pacientes

Lind M, Fahlén M, Eliasson B y colaboradores

Uddevalla Hospital, Uddevalla; Kungälv Hospital, Kungälv; Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Suecia

[The Effect of Insulin Lispro on Glycemic Control in a Large Patient Cohort]

Diabetes Technology & Therapeutics 11(1):51-56, Ene 2009

En los sujetos diabéticos con mal control metabólico, el cambio de la insulina regular por insulina lispro en el momento de las comidas se asocia con una reducción importante de los niveles de HbA_{1c} .

El control adecuado de la glucemia es fundamental en los sujetos con diabetes tipo 1 y tipo 2; afortunadamente se dispone de diversas formas de insulina de acción rápida, con distinto efecto hipoglucemiante. Los estudios que compararon la acción de los análogos de la insulina de acción rápida y de la insulina regular mostraron resultados más favorables con los primeros, en términos de la concentración de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y de la hipoglucemia. La utilización de estos dos productos varía considerablemente de un país a otro y todavía no se dispone de información definitiva sobre las ventajas de cada uno de ellos. Sin embargo, debido a que todos los enfermos con diabetes tipo 1 y un número considerable de pacientes con diabetes tipo 2 utilizan insulina en el momento de las comidas, es importante evaluar el efecto de los distintos productos sobre el control metabólico en la práctica diaria.

El objetivo de este estudio longitudinal fue determinar el efecto que tuvo la introducción de la insulina lispro —en reemplazo de la insulina regular— sobre el control de la glucemia en la práctica médica habitual. Se analizó un período durante el cual los enfermos no modificaron la insulina basal. Los años más recientes, señalan los expertos, no son aptos para esta evaluación porque en este período muchos pacientes también modificaron la insulina basal (NPH a insulina glargina

o insulina detemir). En este estudio se analizan las consecuencias metabólicas del reemplazo de la insulina regular por la insulina lispro durante un período de 5 años, desde 1997. Para ello se estudiaron 1 069 enfermos que recibían insulina NPH como insulina basal y al menos tres inyecciones de insulina regular: 423 cambiaron la insulina en las comidas por insulina lispro y 646 controles continuaron con insulina regular.

Sujetos y métodos

Se revisaron los datos de los enfermos asistidos en 17 centros de diabetes; se tuvieron en cuenta las características de los tratamientos, las dosis y la fecha de los cambios. Se consideraron los siguientes parámetros: niveles de HbA_{1c}, microalbuminuria, presión arterial, lípidos en sangre, otras variables comunes de riesgo y los marcadores de diabetes. El sistema de datos también permitió conocer la incidencia de las complicaciones diabéticas: retinopatía, neuropatía, nefropatía, úlceras del pie, amputaciones, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y complicaciones autonómicas.

Los autores recuerdan que en Suecia, la insulina lispro se introdujo en 1997; en el transcurso de los años siguientes, la mayoría de los pacientes utilizó insulina NPH como insulina basal. Para ser incluidos en la investigación, los enfermos debían recibir múltiples inyecciones por día de insulina regular (al menos 3) hacia enero de 1997; debían estar con insulina NPH como insulina basal en ese momento y permanecer con este esquema hasta finales de 2001 y debían mantenerse con este tratamiento o haber cambiado a insulina lispro en ese intervalo. Asimismo, se debía disponer de al menos una determinación de HbA_{1c} en el mismo momento para todos los pacientes (al inicio en 1996 y en 2001) y se debía contar con una medición de la HbA_{1c} al menos dos meses después del cambio a insulina lispro.

El primer grupo de enfermos estuvo integrado por los pacientes que continuaron con insulina NPH e insulina regular entre 1996 y 2001 (grupo A) mientras que el segundo abarcó los enfermos que siguieron con insulina NPH pero que cambiaron la insulina de las comidas por insulina lispro entre 1996 y 2001 (grupo B). En el modelo final de análisis se tuvieron en cuenta las siguientes variables: edad, índice de masa corporal (IMC), sexo, duración del tratamiento con insulina, fecha del cambio del tratamiento, tipo de diabetes, tabaquismo, peso, necesidades diarias de insulina y número de dosis de ésta. Los valores de la HbA_{1c} se transformaron según los estándares del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con la prueba de la *t* o la prueba de Fisher.

Resultados

Si bien se registraron diferencias entre los grupos, sólo el IMC y los niveles de HbA_{1c} al inicio influyeron sobre la concentración de esta última durante el período de estudio. Las otras variables consideradas no afectaron en forma sustancial los niveles de la HbA_{1c}. Se registró una interacción significativa entre la HbA_{1c} al inicio y la modificación a insulina lispro, un fenómeno que sugiere que el beneficio del cambio es mayor en los sujetos con concentraciones elevadas de HbA_{1c}. La concentración de HbA_{1c} se mantuvo estable hasta el cambio del tratamiento; luego declinó.

Los pacientes del grupo B presentaron en promedio una reducción de la HbA_{1c} de 0.19% unidades más respecto de los individuos del grupo A. El efecto se estimó a partir de niveles de HbA_{1c} de 8.14% y después de considerar el IMC. En otras palabras, en los enfermos del grupo A, los niveles de la HbA_{1c} se mantuvieron estables en 8.14% mientras que en los sujetos del grupo B, la concentración se redujo de 8.14% a 7.95%.

Aunque los pacientes del grupo B aumentaron significativamente el número diario de inyecciones de insulina, esta variable no fue un factor predictivo de la modificación de la concentración de la HbA_{1c}.


Discusión


Los análogos de la insulina de acción rápida –insulina lispro e insulina aspártica– mejoran el control de la glucemia en los pacientes que reciben insulina NPH por la noche y múltiples inyecciones de insulina durante el día. El efecto favorable ha sido más notorio en los sujetos con diabetes tipo 1 en los trabajos que tuvieron una duración de más de 3 meses y en los estudios que se publicaron después de 2000. Sin embargo, añaden los expertos, debido a que el beneficio metabólico es moderado, a que el cambio se asocia con efectos mínimos sobre el índice de hipoglucemia y a que esta nueva estrategia es más costosa, su aplicabilidad ha sido cuestionada. Es por ello que los estudios de observación en el contexto de la práctica médica habitual son de gran importancia.

En la investigación actual, los expertos evaluaron una cohorte de 1 069 enfermos tratados con insulina NPH e insulina regular durante 5 años, 423 de los cuales cambiaron por insulina lispro durante el período de análisis. El cambio, añaden, es relativamente más común en los individuos con un control metabólico desfavorable (los pacientes del grupo B presentaron una HbA_{1c} 0.15% mayor).

Durante el seguimiento, los enfermos del grupo B presentaron una reducción más importante de la HbA_{1c}, respecto de los sujetos del grupo A; el efecto fue semejante al que se registró en los trabajos clínicos. Por lo tanto, los datos de este estudio de observación en el ámbito clínico habitual confirman los hallazgos de los ensayos aleatorizados y avalan esta modalidad de terapia en los enfermos que no logran el control metabólico esperado. Aunque el descenso que se logró después del cambio por insulina lispro podría considerarse pequeño desde el punto de vista individual, tiene consecuencias sanitarias muy importantes. De hecho, si se considera que en Suecia hay una población de alrededor de 9 millones de habitantes y que la prevalencia de diabetes es cercana al 4%, el descenso de la HbA_{1c} de 8.14% a 7.95% implicaría alrededor de 1 000 casos menos de progresión de la retinopatía por año. Posiblemente también, el efecto se refleje en una menor incidencia de las restantes complicaciones vasculares de la diabetes.

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que el reemplazo de la insulina regular por la insulina lispro, en comparación con la persistencia del tratamiento con insulina regular, por lo general se asocia con un efecto beneficioso en los pacientes con mal control metabólico. Los enfermos con el control metabólico más desfavorable antes del cambio son los que más se benefician. Los hallazgos avalan la necesidad del tratamiento individualizado en los pacientes con diabetes que utilizan múltiples inyecciones de insulina por día, añaden finalmente los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108362

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

Novedades seleccionadas

9 - El Pie Diabético

Khanolkar M, Bain S, Stephens J

QJM 101(9):685-695, Sep 2008

El pie diabético (PD), una de las complicaciones más temidas de la diabetes (DBT), comprende varios trastornos como la neuropatía, la enfermedad vascular periférica (EVP), la neuroartropatía de Charcot, las úlceras del pie y la osteomielitis. El mayor riesgo es la amputación del miembro afectado, que conlleva alto grado de morbilidad y mortalidad, además de consecuencias sociales, psicológicas y económicas. Se estima que entre los pacientes diabéticos se realiza una amputación de miembro cada 30 segundos. En la mayoría de los casos, ésta es precedida por una úlcera, lo que señala la importancia de la prevención y el tratamiento adecuado de las complicaciones asociadas con la DBT, como la neuropatía, la retinopatía, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular.

Si bien no hay estimaciones precisas respecto del impacto del PD, en estudios recientes se ha estimado que la incidencia anual de úlceras del pie en la población diabética es del 1% al 4%, con prevalencia del 4% al 10%. El riesgo a lo largo de la vida de presentar esta complicación es de aproximadamente 25%. El estudio *Northwest of England Diabetes Foot Care* mostró, además, que los pacientes diabéticos sudasiáticos presentan 33% menos de riesgo de úlcera del pie respecto de los europeos, con menor frecuencia de EVP, neuropatía, uso de insulina y deformidades del miembro.

La amputación es entre 10 y 30 veces más frecuente en los pacientes diabéticos que en la población general y la DBT constituye la causa del 80% de estos procedimientos no traumáticos, el 85% de los cuales es precedido por una úlcera. La mortalidad asociada con la amputación es del 13% al 40% en el primer año y del 39% al 80% a los 5 años.

El factor más importante en la aparición del PD es la neuropatía que compromete las funciones sensoriales, motoras y autonómicas; otros factores a tener en cuenta son la EVP, los traumatismos, las infecciones, el mal control glucémico, el calzado inadecuado, la edad, el tabaquismo, el bajo nivel socioeconómico y los factores psicológicos.

Más del 50% de los pacientes diabéticos mayores de 60 años presenta algún grado de neuropatía, que aumenta 7 veces el riesgo de úlceras. La neuropatía motora provoca atrofia muscular, deformidades y alteraciones en la biomecánica del pie y la distribución de las presiones plantares. La neuropatía sensorial impide la identificación del dolor, en tanto que la autonómica conlleva la pérdida de la sudoración, que predispone a la formación de fisuras en la piel y la alteración en la regulación de la perfusión sanguínea. Por su parte, la neuroartropatía de Charcot es un proceso no infeccioso que se asienta en un pie bien perfundido, sin sensibilidad, y se caracteriza por la destrucción, fragmentación y remodelación articular. La DBT es la causa más frecuente, se presenta en hasta el 16% de los pacientes con esta enfermedad y úlceras del pie y, en un 30%, el compromiso es bilateral. Existen dos teorías acerca del mecanismo de aparición de la neuroartropatía: la neuropática adjudica la destrucción articular a la falta de sensibilidad y propiocepción y a los traumatismos reiterados, en tanto que la teoría

neurovascular la atribuye a la respuesta vascular alterada con aumento de la vascularización y osteopenia periarticular por activación de los osteoclastos. La neuropatía motora contribuiría con alteraciones musculares, ligamentosas y dislocaciones espontáneas, que resultan en la distribución excéntrica de la carga del pie, con modificaciones de las presiones plantares que favorecen las microfracturas y la destrucción progresiva de la articulación; todo ello aumenta el riesgo de ulceraciones.

Según los autores, deben controlarse los factores vasculares que incrementan el riesgo de EVP—que interfiere con los procesos de cicatrización—, como la hipertensión (HTA), la dislipidemia (DLP) y el tabaquismo. El control glucémico inadecuado también afecta la cicatrización de heridas y la función leucocitaria; en este último caso, favorece la aparición de onicomicosis e intertrigo, que predisponen a las lesiones de la piel que preceden a las úlceras. La ulceración también puede responder a traumatismos reiterados; debido a las alteraciones de la perfusión del pie y de la inmunidad, los signos de inflamación suelen estar atenuados o ausentes, lo que conduce a una atención médica tardía.

Los investigadores señalan que debe realizarse una evaluación anual de los pies de los pacientes diabéticos a nivel neuropático, estructural y vascular para determinar precozmente los riesgos y establecer las medidas preventivas y terapéuticas adecuadas. Esto reduciría la morbilidad y la mortalidad asociadas con el PD y los gastos del sistema de salud. Los riesgos asociados con la aparición de las úlceras incluyen piel seca, onicomicosis, antecedente previo de úlcera o amputación del miembro inferior, duración de la DBT de más de 10 años con control inadecuado, retinopatía y nefropatía. También deben indagarse los síntomas neuropáticos como ardor, parestesias y dolores nocturnos de piernas, así como la presencia de atrofia muscular, deformidades del pie (dedos en garra) y cambios tróficos. La evaluación sensorial abarca la percepción de la presión, vibración, posición, dolor y temperatura. Para evaluar la sensibilidad a la presión, el instrumento más usado es el monofilamento; la falta de percepción de una fuerza de 10 g se asocia con neuropatía significativa de las fibras largas. La sensibilidad de esta prueba para detectar aumento en el riesgo de ulceración se estima en 66% a 91% y puede identificar hasta el 90% de los pacientes afectados. La sensación vibratoria se evalúa con un diapason de 128 Hz que se aplica sobre la prominencia ósea del *hallux*; es menos sensible que la anterior (53%). El biotensiómetro mide el umbral de percepción de la vibración; un valor mayor de 25 V tendría una sensibilidad del 83%. Además, debe investigarse la presencia de callosidades, *hallux valgus*, dedos en martillo o en garra y pie plano. Es fundamental establecer la presencia de neuroartropatía de Charcot (que requiere alto índice de presunción), que puede pasar inadvertida por el paciente hasta que resulta en un pie deformado e insensible, con aumento aparejado del riesgo de ulceración.

En su etapa aguda, el pie se encuentra inflamado y doloroso, con temperatura elevada y una diferencia respecto del otro pie > 2°C, puede diagnosticarse erróneamente como celulitis, osteomielitis, artropatía inflamatoria o trombosis venosa profunda; esta etapa puede durar varios meses. En la etapa crónica, el pie está insensible, deformado, sin temperatura diferencial; el compromiso frecuente de su parte central puede dar lugar a un colapso de la zona con el consiguiente pie *bot* ("pie zambo"), que aumenta el riesgo de ulceraciones.

Debido a la neuropatía, los síntomas de la EVP—muy frecuente en los pacientes diabéticos— pueden no ser



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

evidentes; los signos más comunes son los cambios tróficos como callosidades, úlceras y hasta gangrena digital. El índice de presión tobillo-brazo tiene sensibilidad y especificidad mayores del 90% en los pacientes sintomáticos, pero menores del 30% en los asintomáticos, y varios estudios lo señalan como altamente asociado con riesgo de ulceración. La ecografía Doppler arterial es otra técnica no invasiva, útil para la evaluación vascular del PD. En condiciones normales presenta un trazado trifásico (una onda anterógrada sistólica seguida de reflujo protodiastólico y luego una onda diastólica anterógrada pequeña); la presencia de este patrón descarta la EVP en más del 90% de los casos.

La clasificación más simple de las úlceras es la etiológica: neuropática, isquémica o neuroisquémica. La clasificación de Wagner-Meggitt se basa en la profundidad de la úlcera y la extensión de la gangrena, en tanto que la de la Universidad de Texas gradúa las lesiones por profundidad y luego las estatifica por presencia o ausencia de infección e isquemia; recientemente, el *International Working Group on the Diabetic Foot* propuso la clasificación PEDIS, con base en la perfusión, extensión, profundidad (*depth* en inglés), infección y sensibilidad.

Las úlceras pueden colonizarse con microorganismos, incluso algunos reconocidos habitualmente como patógenos, como *Staphylococcus aureus*; por esta razón, el diagnóstico es básicamente clínico, a partir de la presencia de secreción purulenta o de inflamación, friabilidad tisular, bordes irregulares y olor fétido. Puede encontrarse fiebre o leucocitosis, que suelen asociarse con gravedad. Deben tomarse muestras para tinciones Gram y cultivo de los tejidos profundos tanto para microorganismos aerobios como anaerobios. Además, se debe solicitar hemograma, marcadores de inflamación y radiografía para identificar la presencia de cuerpos extraños, gas y compromiso óseo. En algunas situaciones puede requerirse resonancia magnética nuclear, centellograma óseo o la utilización de leucocitos marcados. Los patógenos más frecuentes son los cocos aerobios grampositivos como *S. aureus*, estreptococo beta-hemolítico y estafilococo coagulasa negativo. Las infecciones suelen ser monomicrobianas; en los casos de úlceras crónicas o tratamientos previos con antibióticos, pueden ser polimicrobianas, con cocos aerobios grampositivos y bacilos gramnegativos. En presencia de isquemia, pueden encontrarse gérmenes anaerobios. *Pseudomonas aeruginosa* y los enterococos suelen ser colonizadores y no requerir antibióticos específicos.

La exposición ósea o un valor elevado de eritrosedimentación (> 70 mm/h) –este último de menor sensibilidad– puede indicar la presencia de osteomielitis. Las radiografías muestran alteraciones luego de las 2 semanas de evolución. Es importante diferenciar la infección de la neuroartropatía de Charcot, tarea habitualmente compleja.

El *National Institute for Clinical Excellence* propone una clasificación del riesgo de PD basada en la presencia de neuropatía y EVP. Es importante la educación de los pacientes acerca de esta enfermedad y el enfoque multidisciplinario para lograr un control glucémico óptimo y de las complicaciones de la DBT. La hiperglucemia crónica se asocia con alteraciones funcionales leucocitarias y con complicaciones microvasculares y del proceso de cicatrización. También deben tratarse los factores de riesgo cardiovascular como la HTA, la DLP y el tabaquismo. No debe dejarse de lado el consejo acerca del calzado adecuado.

En caso de úlceras isquémicas, el control de los factores de riesgo cardiovascular incluye el abandono del tabaquismo, el tratamiento de la DLP y la HTA, y el uso rutinario de antiagregantes plaquetarios. La angioplastia es una opción para el caso de enfermedad vascular suprainguinal, con *stent* o

sin él, y el *bypass* fémoro-distal con vena safena o prótesis vasculares en el caso de enfermedad infrainguinal. Si bien la mayoría de los cirujanos vasculares y de los interconsultantes coinciden en que la angioplastia no es útil en el caso de enfermedad vascular distal, en el estudio BASIL se demostró que la angioplastia percutánea podía ser una alternativa válida en estos casos. No obstante, los trabajos de seguimiento señalaron una posible ventaja en la supervivencia más allá de los 2 años en los pacientes intervenidos quirúrgicamente. En algunos casos, la amputación puede ser el procedimiento de elección y su identificación precoz evitaría el uso inapropiado de técnicas potencialmente riesgosas y costosas.

En cuanto a las úlceras infectadas, las medidas generales incluyen la limpieza de la herida, el desbridamiento de tejidos necróticos y la evaluación de la exposición ósea. El tratamiento antibiótico inicial suele ser empírico y luego se adecua según los resultados de los cultivos y la evolución clínica. Los esquemas por vía oral más usados comprenden amoxicilina-ácido clavulánico, ciprofloxacina, cefalexina y clindamicina. Los esquemas parenterales, amoxicilina-ácido clavulánico, imipenem-cilastatina, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam y cefalosporinas de amplio espectro como la cefuroxima. En caso de presumirse la presencia de gérmenes anaerobios se agrega metronidazol. En cuanto a la duración del tratamiento, para los casos leves se sugieren 7 a 10 días; en casos más graves, 2 a 3 semanas. Debe señalarse que la curación de la úlcera culmina bastante tiempo después de la curación de la infección. No debe prolongarse en forma innecesaria el tratamiento antibiótico por la aparición de efectos adversos y resistencia bacteriana. En el caso de la osteomielitis, el tratamiento se extiende por 4 a 6 semanas y se usan antibióticos con alta penetración ósea, como fluoroquinolonas, clindamicina o ácido fusídico. En los pacientes que no tienen buena respuesta, la terapia definitiva más eficaz continúa siendo la remoción quirúrgica del foco.

El método más sencillo de descarga es el reposo absoluto; sus desventajas abarcan la falta de cumplimiento y el riesgo de complicaciones como la trombosis venosa profunda y la osteoporosis. Los dispositivos removibles tampoco logran la adhesión necesaria. La férula de contacto total (FCT) ha demostrado acelerar la cicatrización de las úlceras no infectadas; su objetivo es quitar presión de la lesión y redistribuirla en el resto de la planta del pie. Sus mayores desventajas son que se necesita personal experimentado para su aplicación, debe cambiarse en forma semanal, limita la movilidad del paciente y no permite la inspección de la úlcera, aunque para esto se han diseñado FCT con ventanas. Está contraindicada en individuos con EVP grave, úlcera infectada u osteomielitis. Una técnica reciente, la FCT instantánea –en la que la férula se envuelve con vendas– dificulta que el paciente se la retire, pero permite una remoción sencilla por parte del personal médico.

El desbridamiento es fundamental para la curación de una úlcera, con la remoción de tejido necrótico e infectado. Repetirlo semanalmente acelera la cicatrización. En la última década ha resurgido el uso de la terapia larval, que estimula la granulación mediante las enzimas secretadas que digieren los restos tisulares necróticos. No existen estudios adecuados que la avalen.

Los apósitos tradicionales con solución salina pueden producir muerte tisular no selectiva. Las membranas poliméricas permiten la absorción de líquido extravasado en las úlceras no complicadas. Otras opciones mencionadas por los autores incluyen un apósito muy absorbente en forma de bota que favorece la formación de tejidos y la producción del factor de crecimiento, apósitos de colágeno y celulosa que en un estudio reciente han demostrado la misma eficacia que los apósitos tradicionales, un apósito que libera ácido hialurónico

en forma progresiva, que acelera la cicatrización mediante la movilización de queratinocitos, y los apósitos de alginato, que activan a los macrófagos en las úlceras crónicas y generan una respuesta inflamatoria que estimula la granulación tisular. La aplicación de presión subatmosférica mediante un dispositivo de cierre por vacío ha demostrado reducir el edema, aumentar la perfusión sanguínea y estimular la granulación, lo que conduce a una cicatrización más rápida y eficaz.

La cirugía correctiva del pie puede ser electiva (para aliviar el dolor), profiláctica (para reducir el riesgo de ulceración), curativa (para heridas abiertas) o de emergencia (para infecciones con compromiso vital). No hay estudios adecuados que avalen estos procedimientos frente al tratamiento médico.

En la fase aguda, la terapia más eficaz para la neuroartropatía de Charcot es el uso de la FCT hasta la resolución de la hiperemia y el edema. También pueden utilizarse bisfosfonatos por vía intravenosa.

Es fundamental la identificación temprana de los factores de riesgo del PD para su tratamiento adecuado. La atención de estos pacientes debe ser multidisciplinaria, para controlar las demás complicaciones asociadas, todo ello con el objetivo de reducir el riesgo de amputación de los miembros inferiores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102250

10 - Evalúan el Impacto de los Procesos Psicopatológicos Maternos en el Bienestar Psicológico de los Niños Obesos

Roth B, Munsch S, Schneider S y colaboradores

Eating and Weight Disorders 13(3):129-136, Sep 2008

El sobrepeso en los niños y adolescentes representa un problema sin control y de proporciones epidémicas en todo el mundo, con consecuencias sanitarias tanto en la infancia como en la vida adulta. Así, la prevalencia de sobrepeso en la niñez se ha triplicado en los EE.UU. en un período de 36 años.

Muchos niños obesos presentan problemas psicosociales como bajo rendimiento académico, menor calidad de vida, niveles disminuidos de autoestima y una imagen corporal negativa en relación con sus pares. Asimismo, la obesidad infantil (OI) se ha asociado con tasas más elevadas de alteraciones emocionales y conductuales. Si bien estos hallazgos se han atribuido a la estigmatización social y al acoso escolar, se ha propuesto como explicación alternativa la transmisión familiar de enfermedades mentales. En algunas publicaciones de referencia, como los artículos de Epstein, se describió una relación entre el estado socioeconómico y psicopatológico (ESEPP) de la madre y el porcentaje de sobrepeso del niño. Si bien estas conclusiones se encuentran limitadas por problemas metodológicos, la presencia acumulativa de enfermedades crónicas como la OI, de estigmatización social y de procesos psicopatológicos en los padres se vincula con mayor probabilidad de alteraciones en el niño obeso. En este contexto, el modelo de riesgos y resiliencia brinda una mejor perspectiva para comprender el modo en que los niños se enfrentan a un factor estresante. De este modo, la influencia genética, el entorno social, las habilidades


y enfermedades de los padres, la calidad de la relación con otras personas y las propias capacidades del niño interactúan para definir el pronóstico y el enfoque de un factor estresante crónico como la obesidad.

En este ensayo, los autores se propusieron evaluar la influencia de los procesos psicopatológicos maternos en el estado psíquico de los niños con OI por medio de herramientas validadas y cuestionarios.

Participaron de este estudio 59 pacientes pediátricos (34 niñas y 25 niños) de entre 8 y 12 años, junto con sus madres, que integraban un estudio de tratamiento conductual familiar en dos cantones de Suiza. Entre los criterios de inclusión se mencionan: índice de masa corporal (IMC) por encima del percentilo 85 según la edad y el sexo, ausencia de enfermedades mentales graves (psicosis, depresión mayor o adicciones) y de morbilidades (diabetes, cardiopatía coronaria y enfermedades endocrinas), y falta de participación en programas de descenso de peso. En todos los niños se registró el peso y la talla con el cálculo del IMC. Se efectuaron cuestionarios específicos de acuerdo con el DSM-IV, como el *Mini-DIPS* (materno) y el *Kinder-DIPS* (pediátrico y materno). Asimismo, se llevó a cabo la evaluación de los posibles trastornos de la alimentación, con la *Eating Disorder Examination*, y también se efectuó la pesquisa de ansiedad y depresión materna (cuestionarios *Beck Anxiety Inventory* [BAI] y *Beck Depression Inventory*, respectivamente) e infantil (escalas *State and Trait Anxiety Inventory for Children* [STAIK] para la ansiedad y *Depressions inventar für Kinder und Jugendliche* [DIKJ] para la depresión). Por otra parte, se solicitó a los padres que completaran un sistema de puntuación relacionado con la conducta de los niños (*Child Behaviour Checklist* [CBCL]), que incluye aspectos sociales (actividades, desempeño escolar) y conductuales (ansiedad, depresión, capacidad de atención, agresividad y síntomas somáticos, entre otros). En otro orden, el ESEPP se clasificó como elevado, intermedio o bajo mediante un cuestionario diseñado para este ensayo.

Los datos reunidos fueron procesados estadísticamente por medio de tres patrones de análisis. En un primer modelo se aplicó la técnica de Epstein junto con los resultados de las escalas pediátricas de depresión y ansiedad. En un segundo modelo se examinó el vínculo entre los conocimientos recientes acerca de los trastornos de la alimentación y los datos respecto de las alteraciones psicológicas maternas. En el tercer modelo, los autores plantearon la hipótesis de una mayor influencia de las capacidades del niño en el pronóstico en relación con la propia OI o los procesos psicopatológicos maternos. Para este aspecto, las capacidades se consideraron una variable independiente, mientras que se definieron como parámetros dependientes los problemas identificados en la CBCL (globales, de internalización y de externalización), la ansiedad (escala STAIK) y la depresión (escala DIKJ).

El promedio de edad de los niños fue de 10.27 años, con una media de sobrepeso del 60%. Los valores medios de edad y del IMC de las madres se calcularon en 39.9 años y 28.2 kg/m², respectivamente. De acuerdo con el ESEPP, las familias se definieron como de nivel bajo (n = 25; 42.4%), intermedio (n = 29; 49.2%) o elevado (n = 5; 8.5%). Los autores señalan que el 37.3% (n = 22) de los niños cumplían los criterios de inclusión para una alteración mental según el DSM-IV, mientras que en el 45.9% de los participantes se observaron valores elevados en la CBCL. Asimismo, la prevalencia de ansiedad fue alta (25.4% de acuerdo con la escala STAIK), aunque la de depresión se consideró intermedia (8.5%). Por otra parte, destacan que el 36.2% de los niños reunían los criterios necesarios para el diagnóstico de un trastorno compulsivo de la ingesta de alimentos (TCIA).

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

Por otra parte, el 27.9% de las madres presentaban alteraciones mentales, con una prevalencia de depresión, ansiedad y TCIA del 8.5%, 13.6% y 8.5%, respectivamente. Estos índices de ansiedad y depresión maternos se asociaron con las tasas de problemas globales y de internalización en la CBCL, por un lado, y con la ansiedad y la depresión de los niños, por el otro. En cambio, los trastornos de la alimentación y el IMC materno no se correlacionaron con ninguno de los sistemas de puntuación de las escalas aplicadas a los niños.

De acuerdo con los modelos de análisis estadístico, la ansiedad materna y la totalidad de las capacidades de los niños fueron las variables que guardaron mayor correlación con el bienestar psicológico de los pacientes pediátricos. Específicamente, la ansiedad de las madres, medida por la escala BAI, en los niños se relacionó con la internalización de problemas ($r = 0.454$), la depresión según la escala DIKJ ($r = 0.638$) y la ansiedad de acuerdo con la escala STAIK ($r = 0.447$). En cuanto al índice total de capacidades, se relacionó de modo negativo con los puntajes de la CBCL (globales, de externalización y de internalización), así como con la escala DIKJ de depresión.

Por lo tanto, los autores destacan la asociación entre los procesos psicopatológicos maternos y la internalización de problemas en los niños, así como la presencia de una correlación positiva entre los TCIA maternos y la probabilidad de una alteración mental en los niños ($p = 0.030$, *odds ratio*: 22.13).

Para alcanzar el objetivo de analizar la influencia de los procesos psicopatológicos maternos sobre los problemas psicológicos de los niños con OI, los investigadores describieron la prevalencia de las alteraciones mentales en la población en estudio. Estos índices fueron más elevados que los de la población general de niños y adolescentes suizos. Posteriormente, por medio de métodos estadísticos, evaluaron las probables asociaciones entre la salud mental y algunos factores predictivos y verificaron la existencia de una relación entre los procesos psicopatológicos de los niños con OI y el estado psicológico de sus madres.

De este modo, los pacientes pediátricos tuvieron mayor riesgo de internalización de problemas cuando sus madres presentaban procesos psicopatológicos, en coincidencia con lo publicado por Epstein en artículos anteriores de referencia. Según los resultados de diversas escalas validadas, los procesos psicopatológicos maternos se asocian con problemas conductuales en los niños. De todas maneras, los autores comentan que, en contradicción con las descripciones de Epstein, el ESEPP no se correlacionó con los procesos psicológicos en los niños y atribuyen esta diferencia al perfil social de los pacientes incluidos en la muestra.

Por otra parte, comentan que las capacidades de los niños fueron un factor predictor importante de los parámetros psicológicos, de acuerdo con el modelo de análisis de regresión jerárquica, ya que la única otra variable asociada con la depresión de los niños fue la ansiedad materna. De este modo, las capacidades no sólo se correlacionaron negativamente con el nivel de internalización y externalización de los problemas psicológicos, sino que fueron mejores factores predictivos que el porcentaje de sobrepeso del paciente o los procesos psicopatológicos maternos, pese a la influencia sobre las capacidades de la familia y del propio comportamiento materno. En función de los resultados obtenidos, los expertos afirman que los pacientes con OI con capacidades adecuadas tienen menor prevalencia de trastornos psicológicos, aunque se necesitan estudios con seguimiento a largo plazo para establecer si este fenómeno se debe a una mayor resiliencia debida al hecho de afrontar la obesidad.

Asimismo, recuerdan que los niños con OI tienen mayor riesgo de presentar problemas conductuales y psicológicos en relación con sus pares con peso normal. Por lo tanto, en el marco del aumento de la tasa de prevalencia de la enfermedad, consideran que este aspecto no debe olvidarse en el enfoque y tratamiento de la OI y destacan la importancia de la inclusión de los padres en la terapia. En este contexto, hacen notar que un niño con capacidades adecuadas, tanto escolares como en su vida social, puede adoptar resiliencia para enfrentar las adversidades vinculadas con la OI, como las alteraciones médicas o el aislamiento social.

Más allá de las limitaciones metodológicas del estudio, como la falta de un grupo de control con peso normal y el diseño transversal que dificulta el establecimiento de relaciones causales, los autores concluyen que el bienestar psicológico y los trastornos de la alimentación maternos inciden de manera importante en los procesos psicopatológicos generales, en los problemas de conducta y en las alteraciones mentales de los pacientes con OI. Sin embargo, enfatizan que las capacidades de estos niños son factores determinantes para fortalecer su forma de enfrentar la obesidad. Por lo tanto, destacan que la inclusión de los padres en el tratamiento y el refuerzo de los factores asociados con la resiliencia son fundamentales para las intervenciones terapéuticas en estos niños.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/102336

11 - Beneficios de la Administración de Insulina en la Evolución del Infarto Agudo de Miocardio

Gan R, Wong V, Cheung N, McLean M

Diabetic Medicine 26(2):174-176, Feb 2009

Los estados de hiperglucemia en pacientes internados por infarto agudo de miocardio (IAM) pueden ocasionar diversas alteraciones en el electrocardiograma (ECG), tales como prolongación del intervalo QT y retraso en la normalización del segmento ST, por lo que su presencia representa un factor de mal pronóstico tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos.

El intervalo QT puede ajustarse según la frecuencia cardíaca del individuo, con lo que se obtiene el intervalo QT corregido (QTc), y constituye un marcador electrocardiográfico de estabilidad miocárdica. La prolongación del QTc en el contexto de un IAM se asocia con disfunción del ventrículo izquierdo, aumento del riesgo de arritmias y de muerte súbita.

Los autores plantearon la hipótesis de que el control de la glucemia con una infusión de insulina en las horas posteriores a un IAM puede contrarrestar la prolongación del QTc y la aparición de arritmias en el período periinfarto.

El estudio, denominado *Hiperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction* (HI-5), fue de tipo multicéntrico y aleatorizado. Todos aquellos pacientes internados por IAM, con antecedente de diabetes o con una glucemia igual o superior a 7.8 mmol/l al momento del ingreso hospitalario fueron incluidos en el estudio. La muestra fue dividida al azar en dos grupos para recibir insulino terapia intensiva (ITI) o tratamiento convencional (TC). En el grupo bajo ITI, la administración de insulina fue calculada para mantener una glucemia entre 4.0 y 8.0 mmol/l durante un período mayor o igual a 24 horas. Por su parte, el grupo bajo TC continuó con

su medicación habitual. En todos los casos se realizó el abordaje terapéutico del IAM, en su mayoría con técnicas de reperfusión miocárdica (trombolisis o angioplastia primaria). Los niveles de glucemia fueron determinados en ocho oportunidades durante las primeras 24 horas posteriores al ingreso y se obtuvo un promedio de los valores registrados. Los ECG se efectuaron al inicio y luego de transcurridas 24 horas. Un investigador que desconocía las características clínicas de los participantes se encargó de analizar los trazados electrocardiográficos. El QTc fue calculado como el cociente entre el intervalo QT y la raíz cuadrada del intervalo RR. En un subanálisis del estudio se llevó a cabo la determinación de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL) y de insulina al inicio y luego de transcurridas 24 horas.

Las comparaciones entre variables continuas se efectuaron con la prueba de la t de Student, mientras que la prueba de chi al cuadrado fue aplicada para las comparaciones entre variables discretas. Se consideró significativo desde el punto de vista estadístico un valor de $p < 0.05$.

En total se analizaron 229 trazados electrocardiográficos (122 del grupo ITI y 107 del grupo TC). Los hallazgos al inicio fueron similares en ambos grupos de pacientes, sin que se detectaran diferencias significativas en el QTc, en el intervalo PR, en la incidencia de arritmias o de trastornos de la conducción. A las 24 horas, los sujetos con TC mostraron una notable prolongación del QTc en relación con el inicio ($p = 0.03$), incluso con la aplicación de técnicas de reperfusión miocárdica. En los pacientes con ITI, por su parte, no se constataron cambios en ese parámetro. Tampoco se observaron discordancias en la incidencia de trastornos de la conducción entre ambos grupos.

Si bien el propósito de la ITI era alcanzar un control metabólico estricto, se alcanzó un promedio de glucemia menor o igual a 8.0 mmol/l solamente en 63 pacientes con ITI, en comparación con 46 sujetos con TC. Por lo tanto, los autores evaluaron los ECG 24 horas después del ingreso y dividieron a los pacientes en dos grupos, uno con un promedio de glucemia igual o inferior a 8.0 mmol/l y otro con un promedio superior a 8.0 mmol/l, independientemente del tratamiento instaurado. Aunque no se evidenciaron diferencias en el QTc entre ambos grupos, surgieron trastornos de la conducción en 18 de 120 pacientes con glucemia elevada pero sólo en 7 de 109 sujetos con glucemia normal ($p < 0.05$).

El uso de sulfonilureas no produjo ninguna modificación en el QTc ni en la incidencia de arritmias. El nivel plasmático de AGL fue mayor en individuos con TC, en tanto que el de insulina fue más alto en aquellos con ITI a las 24 horas del ingreso. La duración del QTc y la incidencia de trastornos de la conducción no mostraron correlación con los niveles de AGL ni de insulina al ingreso o luego de transcurridas 24 horas.

Los autores consideran que la prolongación del QTc es un factor predictivo de mortalidad global en individuos que han tenido un IAM y afirman que la insulina administrada en infusión en el período periinfarto previene la aparición de este hallazgo electrocardiográfico en las primeras 24 horas posteriores al episodio. Esto puede deberse a un efecto protector de la insulina sobre el tejido miocárdico, ya que se ha postulado que suprime la síntesis de AGL que favorecen la inestabilidad eléctrica del miocardio. Por otra parte, los autores no pudieron establecer una correlación entre los parámetros del ECG y los niveles de AGL o de insulina.

Algunas publicaciones recientes no han logrado confirmar el beneficio de la insulino terapia en pacientes con IAM. Los autores tampoco pudieron demostrarlo, pero destacan que en aquellos pacientes cuya glucemia fue

menor de 8.0 mmol/l en las primeras 24 horas posteriores al ingreso se alcanzó una reducción de 5 veces en la mortalidad.

Los investigadores sugieren que el objetivo del tratamiento en pacientes que han tenido un IAM debería ser la normalización de la glucemia, más que la administración de insulina en sí. Si bien en este estudio la glucemia no pareció tener influencia sobre el QTc, se constató un aumento de la incidencia de trastornos de la conducción en individuos con glucemia mayor o igual a 8.0 mmol/l. Esto concuerda con un trabajo que demostró que la hiperglucemia transitoria en voluntarios no diabéticos causaba prolongación reversible del intervalo PR.

En síntesis, los autores establecen que la ITI previene la prolongación del QTc después de un IAM y que el adecuado control de la glucemia disminuye la incidencia de trastornos de la conducción, aunque destacan que la insulino terapia y el control estricto de la glucemia pueden seguir siendo dos herramientas fundamentales para el abordaje terapéutico del IAM.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103674

12 - Tratamiento Multifactorial Logra Revertir un Caso de Nefropatía Diabética en Estadio Avanzado

Haraguchi K, Hara S, Kobayashi T y colaboradores

Diabetes Research and Clinical Practice 83(3):295-299, Mar 2009

La reversión de la nefropatía asociada a la diabetes tipo 1 es un hecho infrecuente del que existen escasos informes en la literatura médica.

Este artículo hace referencia a un caso de nefropatía diabética con proteinuria en el rango nefrótico y disminución de la función renal que presentó remisión completa luego de instaurarse un tratamiento multifactorial.

El caso corresponde a una paciente de 44 años con diabetes tipo 1 de larga evolución y proteinuria masiva persistente que fue internada en junio de 1996 en el Centro Nefrológico del Hospital Toranomon situado en la ciudad de Tokio (Japón). Diez años antes, esta mujer había tenido proteinuria persistente de 460 mg/día y, desde entonces, los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se habían mantenido entre 11.5% y 14.0% con insulino terapia convencional.

La paciente, de 1.62 m de altura y 56 kg de peso, presentaba una presión arterial (PA) de 170/90 mm Hg, edema pretibial moderado con formación de foveas y retinopatía diabética de tipo proliferativa luego de una fotocoagulación láser. Los análisis de laboratorio evidenciaban HbA_{1c} de 11.4% (normal 4.2%-5.8%), albúmina sérica de 3.1 g/dl (normal 4.4 g/dl-5.3 g/dl), creatinemia de 0.8 mg/dl (normal 0.4 mg/dl-0.8 mg/dl) y potasemia de 4.3 mEq/l. El valor de la proteinuria era de 2.9 g/día y el de depuración de creatinina (CICr) era de 86 ml/min.

El diagnóstico fue nefropatía diabética con proteinuria cercana al rango nefrótico. El tratamiento fue de tipo multifactorial (TMF) y consistió en un régimen dietario de 1 500 kcal/día, hipoproteico e hiposódico, con administración de cilazapril 1 mg/día (el cual la paciente había estado recibiendo en los 30 meses previos a la internación) y furosemida 20 mg/día. Después de que se

efectuara la primera biopsia renal, se agregó insulino terapia intensiva y control de la glucemia.

La paciente fue dada de alta un mes más tarde y, a partir de entonces, su evolución clínica cambió en forma considerable.

Luego de la internación, la proteinuria disminuyó notablemente a los 4 meses y la excreción urinaria de albúmina se normalizó a los 4 años. Los niveles de HbA_{1c} se redujeron a menos del 7% a los 4 meses y se mantuvieron en ese valor durante alrededor de 5 años (promedio $6.8 \pm 0.1\%$, $p < 0.001$ versus $11.5 \pm 0.4\%$ antes del TMF). La PA disminuyó en forma gradual hasta 100/68 mm Hg a los 12 meses y se mantuvo en valores ligeramente superiores en el transcurso del tiempo (PA sistólica: 116 ± 4 mm Hg, $p < 0.001$ versus 144 ± 6 mm Hg antes del TMF; PA diastólica: 68 ± 2 mm Hg, $p < 0.001$ versus 79 ± 2 mm Hg antes del TMF). A los 25 meses, la dosis de furosemida se redujo a 10 mg/día y la de cilazapril a 0.5 mg diarios; posteriormente, se inició tratamiento con losartán 25 mg/día. La proteinuria revirtió a los 4 meses, en concordancia con el descenso de los valores de HbA_{1c} y de PA. El valor de ClCr se redujo de 86 ml/min a 62 ml/min en 18 meses debido a las modificaciones de la PA, aunque luego de 72 meses se incrementó hasta 108 ml/min.

La primera biopsia renal, llevada a cabo antes del inicio del TMF, evidenció acumulación global y difusa de matriz mesangial, positiva para la tinción con ácido peryódico de Schiff, y reducción del número de capilares glomerulares con relación al número de glomérulos (47 ± 11 , $n = 6$). Se observó además edema tubulointersticial y fibrosis, aunque no se detectaron lesiones nodulares. La proporción matriz mesangial/glomérulo era de $42.0 \pm 4.0\%$ ($n = 6$). El análisis de inmunofluorescencia reveló la presencia de depósitos de IgG a lo largo de la membrana basal glomerular. Por otra parte, no se observaron depósitos de material electrodenso en la microscopía electrónica.

Transcurridos 62 meses del inicio del TMF se efectuó la segunda biopsia renal, la cual demostró reducción en la acumulación de matriz mesangial, con una proporción matriz mesangial/glomérulo de $29.2 \pm 1.9\%$ ($p < 0.001$, $n = 18$), e incremento del número de capilares glomerulares con relación al número de glomérulos de hasta 77 ± 12 ($p < 0.006$, $n = 18$). Además, se evidenció atenuación de la fibrosis tubulointersticial. La inmunofluorescencia reveló ausencia de depósitos de IgG, en tanto que la microscopía electrónica detectó disminución del grosor de la membrana basal glomerular. La tinción para factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) reveló débil expresión a nivel glomerular en la primera biopsia, a diferencia de la segunda que presentó mayor cantidad de este factor en las células de la capa externa del glomérulo (que podría tratarse de podocitos).

Antes del inicio del TMF, los autores llegaron a la conclusión de que la paciente tenía una enfermedad glomerular avanzada, evidenciada por la primera biopsia renal.

Según ellos, los cambios más sorprendentes que se observaron en la segunda biopsia renal fueron la disminución de la expansión de la matriz mesangial, el aumento del número de capilares glomerulares y la atenuación de la fibrosis tubulointersticial. Además del aumento del número de capilares glomerulares, la cantidad de células endoteliales positivas para VEGF en la fase de remisión completa fue

superior en comparación con la de la enfermedad. Estas modificaciones sugieren que la expresión del VEGF puede tener un papel importante en la remisión de la nefropatía diabética mediante la génesis y el mantenimiento de los capilares glomerulares.

La reversión de la proteinuria masiva, que ocurrió a los 4 meses del TMF, podría haberse debido a cambios renales de tipo funcional más que orgánicos, al menos al principio del tratamiento. Los valores de ClCr disminuyeron transitoriamente y luego volvieron a aumentar luego de 3 o más años de tratamiento. Esta mejoría parece deberse a la mayor superficie de filtración reflejada por un aumento de la cantidad de capilares glomerulares con relación a la cantidad de glomérulos y por una reducción de los depósitos mesangiales.

La PA sistólica permaneció controlada con un valor promedio de 116 mm Hg. Inesperadamente, este valor fue similar a un valor umbral significativo para regresión de la microalbuminuria en la diabetes tipo 1 (115 mm Hg).

Los autores manifiestan que se pueden encontrar diferencias significativas entre los aspectos clínicos y morfológicos de la paciente cuyo caso se ha descrito y los de aquellos que recibieron transplante de páncreas. En primer lugar, la mejoría de la estructura renal en la paciente se observó luego de 5 años de TMF, en tanto que en enfermos transplantados esta estructuras no mostró cambios a los 5 años de la intervención. En segundo lugar, la función renal mejoró considerablemente en la paciente a lo largo de 5 años, mientras que disminuyó progresivamente en sujetos transplantados, lo cual puede deberse a los efectos nefrotóxicos de ciertos fármacos inmunosupresores como la ciclosporina, o al efecto protector de las drogas utilizadas en el TMF en el caso descrito.

En síntesis, los autores afirman que la presentación de este caso puede contribuir a planear investigaciones prospectivas para la remisión de la nefropatía diabética. Sin embargo, aclaran que es necesario un estudio que involucre una mayor cantidad de pacientes para concluir que, en individuos con diabetes tipo 1 y nefropatía en fase avanzada, el TMF es más efectivo que el transplante de páncreas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103752

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 Nº	Título	Dirección
A 1	Diabetes, Hipertensión, Colesterol y... Hemoglobina Glucosilada y Pronóstico...	• Dr. G. Scigliano. Fondazione Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", 20127, Milán, Italia • Dr. C. Elley. University of Auckland, Department of General Practice and Primary Health, Auckland, Nueva Zelanda
2	Glucemia en Ayunas y HbA _{1c} como...	• Dr. K. Inoue. University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Department of Public Health, Tokio, Japón
3	Revisión de las Dietas Hipoglucídicas...	• Dr. P. Dyson. Churchill Hospital, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Oxford, Reino Unido
4	Perfil Simultáneo de tres Autoanticuerpos...	• Dr. S. Dagdelen. Hacettepe University, School of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara, Turquía
5	Variaciones Posturales de la Presión...	• Dr. R. Klein. University of Wisconsin, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Madison, Wisconsin, EE.UU.
6	Características de los Pacientes...	• Dr. S. Jones. James Cook University Hospital, Academic Centre, TS4 3BW, Middlesbrough, Reino Unido
7	Efectos de la Exenatida <i>Versus</i> ...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
8	Efecto de la Insulina Lispro sobre...	• Dr. M. Lind. Uddevalla Hospital, Department of Medicine, Uddevalla, Suecia
9	El Pie Diabético	• Dr. M. Khanolkar. Morriston Hospital, Department of Diabetes & Endocrinology, Swansea, Reino Unido
10	Evalúan el Impacto de los Procesos...	• Dr. B. Roth. Kantonsspital Bruderholz, Child and Adolescent Psychiatry Service of Basel-Land, Bruderholz, Suiza
11	Beneficios de la Administración...	• Dr. M. McLean. Westmead Hospital and University of Sydney, Sidney, Australia
12	Tratamiento Multifactorial Logra...	• Dr. T. Kobayashi. University of Yamanashi, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, Chuo, Japón

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta con respecto al riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en individuos con diabetes tipo 2 (DBT2)?	A) Los valores aumentados de hemoglobina glucosilada (HbA _{1c}) no influyen de manera significativa. B) Las mujeres con DBT2 cuyos valores de HbA _{1c} se hallan aumentados tienen mayor riesgo de ECV que los hombres. C) El riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio no difiere del de otros eventos cardiovasculares. D) Todas son correctas.
2	Sobre la base de los valores de glucemia en ayunas (GA) y hemoglobina glucosilada (HbA _{1c}), ¿cuál de los siguientes pacientes presenta un mayor riesgo de progresión hacia la diabetes tipo 2?	A) Paciente con GA = 5.0 mmol/l y HbA _{1c} = 4%. B) Paciente con GA = 6.0 mmol/l y HbA _{1c} = 4%. C) Paciente con GA = 5.5 mmol/l y HbA _{1c} = 6%. D) Paciente con GA = 6.5 mmol/l y HbA _{1c} = 6%.
3	¿Cuál es el mecanismo de acción por el cual se logra el descenso de peso al adoptar una dieta hipoglucídica?	A) Disminución de la producción de cuerpos cetónicos. B) Aumento de oxidación de las grasas. C) Inhibición de la lipogénesis. D) Inhibición de la glucogénesis.
4	¿Cuál de las siguientes enfermedades con mayor frecuencia es asintomática en los pacientes con diabetes tipo 1 y en sus familiares directos?	A) La enfermedad celíaca. B) La tiroiditis autoinmune. C) La enfermedad de Addison. D) Todas son habitualmente asintomáticas en los enfermos con diabetes tipo 1.
5	¿Cuál de las siguientes variables se relacionó con hipotensión ortostática en pacientes con diabetes tipo 1 y neuropatía autonómica a nivel cardíaco?	A) Presión arterial sistólica. B) Índice QT. C) Tabaquismo. D) Todas son correctas.
6	¿Cuál es la causa del retraso en el inicio de la terapia insulínica en los pacientes controlados inadecuadamente con hipoglucemiantes orales?	A) La falta de conciencia de la gravedad de su enfermedad. B) El temor a las posibles hipoglucemias. C) El desconocimiento de los valores que definen un control metabólico adecuado. D) Todas son correctas.
7	¿De qué magnitud es el aumento de peso que se observa con los análogos de la insulina por cada punto porcentual de descenso logrado de la hemoglobina glucosilada?	A) De más de 5 kilos. B) De aproximadamente 1 kilo. C) No se describió una relación entre ambos parámetros. D) De entre 0.5 y 2 kilos.
8	¿Qué efecto tiene el cambio de insulina regular por insulina lispro, en los pacientes con mal control metabólico?	A) Ningún efecto beneficioso. B) Se asocia con un mayor índice de hipoglucemia. C) Reduce en forma importante la concentración de hemoglobina glucosilada. D) Depende del índice de masa corporal del paciente.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	El riesgo del padecer un infarto agudo de miocardio no difiere del de otros eventos cardiovasculares.	Por cada incremento del 1% en los niveles de hemoglobina glucosilada se observó un aumento del <i>hazard ratio</i> de 1.08 para ECV, de 1.08 para infarto agudo de miocardio y de 1.09 para accidente cerebrovascular. No se observaron diferencias entre hombres y mujeres con respecto a la aparición del primer evento cardiovascular de acuerdo con el valor de hemoglobina glucosilada.	C
2	Paciente con GA = 6.5 mmol/l y HbA _{1c} = 6%.	En el estudio, el grupo con GA normal (< 5.6 mmol/l) y HbA _{1c} baja (< 5.5%) resultó ser el de menor riesgo de progresión hacia la enfermedad con relación al resto de la cohorte, en tanto que el grupo con GA alterada (5.6-6.9 mmol/l) + HbA _{1c} alta (5.5%-6.4%) evidenció el riesgo más elevado.	D
3	Aumento de oxidación de las grasas.	Las dietas reducidas en carbohidratos aumentan la oxidación de las grasas para satisfacer los requerimientos de energía, lo cual favorece el descenso de peso.	B
4	La tiroiditis autoinmune.	En los pacientes con diabetes tipo 1, la tiroiditis autoinmune más frecuentemente que la enfermedad celíaca es clínicamente asintomática.	B
5	Todas son correctas.	Se hallaron asociaciones significativas entre la hipotensión ortostática y factores tales como la presión arterial sistólica, los parámetros de neuropatía autonómica en el electrocardiograma (por ejemplo, el índice QT), y el antecedente de tabaquismo, consumo de alcohol y tratamiento con fármacos diuréticos.	D
6	Todas son correctas.	Todas las opciones presentadas son válidas al momento de explicar la reticencia de los pacientes a usar la insulina. El temor a la hipoglucemia también puede ser una preocupación del profesional.	D
7	De entre 0.5 y 2 kilos.	Se estima que el aumento de peso que se observa en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con análogos de la insulina es de entre 0.5 y 2 kilos por cada punto porcentual de descenso de la hemoglobina glucosilada.	D
8	Reduce en forma importante la concentración de hemoglobina glucosilada.	En los enfermos diabéticos con un mal control metabólico, el cambio de la insulina regular por insulina lispro en el momento de las comidas se asocia con una reducción importante de los niveles de la hemoglobina glucosilada.	C