

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie **Diabetes**

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

## Volumen 4, Número 3, Abril 2010

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

### Artículos distinguidos

- A - **Uso de Insulina U-500 en Pacientes con Resistencia Grave a la Insulina**  
*Elaine Cochran, SIIC*..... 4

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

- 1 - **Factores Correlacionados con la Omisión de la Inyección de Insulina**  
*Peyrot M, Rubin R, Kruger D, Travis L*  
*Diabetes Care* 33(2):240-245, Feb 2010..... 9
- 2 - **Disminución en la Respuesta de las Hormonas Contrarregulatorias a la Hipoglucemia en Niños y Adolescentes con Diabetes Tipo 1 Bien Controlada**  
*Tsalikian E, Tamborlane W, Kollman K y colaboradores*  
*Diabetes Care* 32(11):1954-1959, Nov 2009..... 10
- 3 - **Los Niveles Reducidos del Péptido 1 Similar al Glucagón en los Ancianos se Asocian con Tolerancia Alterada a la Glucosa pero no con Enfermedad Coronaria**  
*Nathanson D, Zethelius B, Nyström T*  
*Diabetologia* 53(2):277-280, Feb 2010..... 12
- 4 - **La Hemoglobina A<sub>1c</sub> para Predecir la Progresión a la Diabetes**  
*Nakagami T, Tajima N, Daimon M y col.*  
*Diabetes Research and Clinical Practice* 87(1):126-131, Ene 2010.....13
- 5 - **El Inhibidor del Activador del Plasminógeno Tipo 1 se Asocia con la Calcificación Coronaria en la Diabetes Tipo 1**  
*Pratte K, Barón A, Hokanson J y col.*  
*Journal of Diabetes and its Complications* 23(6):387-393, Nov 2009..... 14
- 6 - **La Prevención Cardiovascular en los Pacientes con Diabetes Tipo 2: El Papel de los Hipoglucemiantes Orales**  
*Anselmino M*  
*Journal of Diabetes and its Complications* 23(6):427-433, Nov 2009.....16
- 7 - **Eficacia y Seguridad de un Protocolo de Infusión de Insulina Durante la Cirugía Cardíaca y en el Posoperatorio**  
*Studer C, Sankou W, Samain E y col.*  
*Diabetes & Metabolism* 36(1):71-78, Feb 2010.....18
- 8 - **Asociación entre el Incremento en los Niveles de Ferritina Maternos y la Diabetes Gestacional y el Retraso del Crecimiento Intrauterino**  
*Soubasi V, Petridou S, Drossou-Agakidou V y col.*  
*Diabetes & Metabolism* 36(1):58-63, Feb 2010..... 19

- 9 - **Predicción del Riesgo de Enfermedad Coronaria en la Población General, Prediabética y Diabética Durante 10 Años de Seguimiento: Precisión de las Funciones de Riesgo de Framingham, SCORE y UKPDS**  
*Van Der Heijden A, Ortegon M, Dekker J y col.*  
*Diabetes Care* 32(11):2094-2098, Nov 2009.....21

### Novedades seleccionadas

- 10 - **La Profilaxis con Insulina no Previene la Progresión a la Diabetes en Sujetos con Alto Riesgo**  
*Vandemeulebroucke E, Gorus F, Mathieu C y col.*  
*Diabetes & Metabolism* 35(4):319-327, Sep 2009..... 23
- 11 - **El Riesgo de Diabetes Posparto en Mujeres con Diabetes Gestacional**  
*Ekelund M, Shaat N, Berntorp K y col.*  
*Diabetologia* 53(3):452-457, Mar 2010..... 24
- 12 - **Asociación entre la Depresión y la Obesidad Central en Pacientes Diabéticos**  
*Labad J, Price J, Reynolds R y col.*  
*Diabetologia* 53(3):467-471, Mar 2010..... 25
- 13 - **Revisión de los Efectos de la Insulina Independientes de la Glucosa**  
*Humpert P*  
*Diabetologia* 53(3):403-405, Mar 2010..... 26

- Más Novedades seleccionadas..... 27-28  
Contacto Directo..... 29  
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas..... 30

### Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria.....	1, 2, 4, 8, 10, 11, 14
Bioquímica.....	2-4, 10
Cardiología.....	3, 5-7, 9, 12, 13
Cirugía.....	7
Cuidados Intensivos.....	7
Diagnóstico por Laboratorio.....	2, 4, 9-11
Endocrinología y Metabolismo.....	A, 1-6, 8, 10-14
Epidemiología.....	2, 4, 8, 9, 14
Farmacología.....	1, 2, 6, 10, 13
Geriatría.....	1, 3
Hematología.....	8
Inmunología.....	10
Medicina Familiar.....	1-5, 8, 10, 11, 13, 14
Medicina Interna.....	A, 1, 2, 4, 5, 8-13
Medicina Reproductiva.....	11
Nefrología y Medio Interno.....	A
Nutrición.....	1, 2, 4, 8, 11-14
Obstetricia y Ginecología.....	8, 11
Pediatría.....	1, 2, 8, 10
Salud Mental.....	12
Salud Pública.....	2, 6, 8





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

### Consejo Superior

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

### SIIC, Consejo de Dirección:

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

Registro Nacional de la Propiedad  
Intelectual en trámite. Hecho el  
depósito que establece la ley  
Nº 11.723. Los textos que en esta  
publicación se editan expresan la  
opinión de sus firmantes o de los  
autores que han redactado los  
artículos originales. Trabajos  
Distinguidos/Trabalhos  
Destacados y Temás 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 relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

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

### A - Uso de Insulina U-500 en Pacientes con Resistencia Grave a la Insulina



Elaine Cochran, Columnista Experta  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Nurse Practitioner, National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

**Página de la autora:** [www.siicsalud.com/dato/autor.php/90553](http://www.siicsalud.com/dato/autor.php/90553)

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

#### Abstract

*Glycemic control is essential in the management of diabetes. The goal of therapy is to achieve hemoglobin A1C levels as close to normal as possible while minimizing hypoglycemia. However, these therapeutic targets are often not achieved. This is particularly problematic in patients with severe insulin resistance. Part of the reason for this, may be patients are on insufficient doses of insulin. Severe insulin resistance is defined as insulin requirements greater than 200 units/kg/day or greater than 3 units/kg/day in pediatric patients. It is difficult to use U-100 forms of insulin when requirements exceed 200 units/kg/day, because of the volume of insulin required to administer subcutaneously. Using a more concentrated form of insulin is effective, and our experience is mainly with U-500 regular human insulin. This form of insulin has unique properties, and the practical aspects of the delivery of this form of insulin will be discussed.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/expertoingles.90553](http://www.siicsalud.com/dato/expertoingles.90553)

Los estudios *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT)<sup>1</sup> y *Stockholm Diabetes Intervention Study*,<sup>2</sup> en pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1), y *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)<sup>3,4</sup> y *Kumamoto Study*,<sup>5</sup> en la diabetes tipo 2 (DBT2), han establecido el beneficio del tratamiento de ambos tipos de diabetes con concentraciones de glucemia tan próximas a la normalidad como sea posible. Estos estudios han formado la base de los blancos terapéuticos establecidos en las pautas más recientes de la *American Diabetes Association* (ADA).<sup>6</sup>

Existe un subgrupo de pacientes clasificados por la ADA como "otros tipos específicos de diabetes" que representan un desafío terapéutico importante en términos de lograr los objetivos de glucemia.<sup>7</sup> Estos pacientes con "otros tipos específicos de diabetes" presentan formas más extremas de resistencia a la insulina que los pacientes con DBT2 típicos y muchos muestran distintas características sindrómicas.<sup>8</sup> Además, a los fines de esta explicación incluimos pacientes con hiperinsulinemia endógena extrema o pacientes hiperglucémicos que necesitan dosis de insulina exógena mayores de 200 unidades por día o, en pacientes pediátricos,

#### Resumen

En el manejo de la diabetes, el control de la glucemia es esencial. El objetivo del tratamiento es lograr que los niveles de hemoglobina A<sub>1c</sub> sean lo más próximos a los normales como sea posible y minimizar la hipoglucemia. Sin embargo, con frecuencia no se llega a estas metas terapéuticas. Esto es particularmente relevante en pacientes con resistencia grave a la insulina. En parte, la razón para que esto suceda podría ser que los pacientes reciban dosis insuficientes de insulina. La resistencia grave a la insulina se define por los requerimientos de insulina mayores de 200 U/kg/día en adultos o de 3 U/kg/día en los pacientes pediátricos. Debido al volumen de insulina requerida para ser administrada por vía subcutánea, resulta difícil utilizar las presentaciones de 100 unidades cuando los requerimientos exceden las 200 U/kg/día. Usar una forma de insulina más concentrada es efectivo; nuestra experiencia es principalmente con la insulina corriente humana 500 UI. Como esta presentación de insulina tiene propiedades únicas, se discutirán aspectos prácticos de su administración.

dosis mayores de 3 U/kg/día. Esto incluye un subgrupo de pacientes obesos con DBT2. También pueden presentarse formas extremas de resistencia a la insulina como un estado transitorio con el embarazo, endocrinopatías y bajo distintas condiciones de estrés como una infección o con el uso de esteroides exógenos.<sup>9</sup> La cuestión práctica del tratamiento con insulina es esencialmente la misma en todas estas categorías de pacientes.

#### Papel de la terapia con insulina en la resistencia a la insulina

Aunque hemos definido las formas más extremas de resistencia a la insulina cuyos requerimientos son superiores a 200 U/día, es claramente una definición arbitraria. Actualmente, el objetivo de alcanzar valores adecuados de glucemia, tanto en la DBT2 como en los "otros tipos específicos de diabetes", generalmente no se cumple.<sup>10</sup> Una encuesta sobre cuidados en la diabetes, que se basó en los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* y el *Behavioral Risk Factor Surveillance System* observó que sólo el 42% de los individuos con diabetes tenían concentraciones de hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) < 7%, porcentaje que ha variado poco de acuerdo con las encuestas llevadas a cabo 10 años antes.<sup>11</sup> Parte de la razón de ello puede ser el hecho de que los pacientes reciban dosis insuficientes de insulina. Parece existir cierta renuencia al uso de dosis mayores de insulina, por

**Participó en la investigación:** Phillip Gorden, National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

**Agradecimiento:** Al Dr. Chris Chamberlain y al Departamento de Farmacia del Centro Clínico, por su ayuda en la formulación del análisis de costos.

distintas razones.<sup>12,13</sup> Esta renuencia se basa en parte en el conocimiento de que después de 200 U/día, se atenúa la respuesta de la dosis a la nueva administración de insulina (Figura 1). Sin embargo, este rango de respuesta reducido no indica que las dosis de insulina extremadamente altas carecen de otros efectos. El rechazo adicional también se genera con la actual dificultad física para administrar dosis mayores de insulina, ya que esto aumenta el volumen de la inyección subcutánea o la cantidad de inyecciones en un tiempo de dosificación dado. Los efectos adversos potenciales de la insulino terapia incluyen el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso. En este momento no existe ninguna forma de evitar totalmente la hipoglucemia o el aumento de peso con la insulino terapia.<sup>14</sup> Si bien estos problemas son importantes, no deben impedir que se aumente la dosificación de insulina del paciente.

Antes de conversar con el paciente sobre las dosis mayores de insulina, es importante reiterar que la dieta y el ejercicio, así como los agentes orales que aumentan la sensibilidad a la insulina, pueden tener valor como formas auxiliares de tratamiento con insulina.<sup>15-20</sup> En la hiperglucemia asociada a la obesidad es esencial enfatizar el control y la modificación de la dieta. Es difícil o imposible determinar de forma adecuada las dosis de insulina y los regímenes apropiados cuando no se controla la dieta.

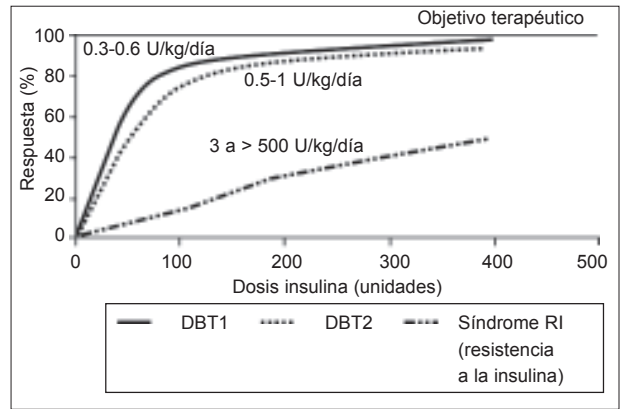
La dieta y los agentes orales tienen un valor más limitado en muchas de las formas sindrómicas de la resistencia extrema a la insulina donde la obesidad habitualmente no es un problema. Los agentes orales que producen sensibilidad a la insulina pueden tener valor en las formas graves de resistencia extrema a la insulina, cuando se combinan con insulino terapia. De hecho, en la mayoría de los casos se utilizan agentes orales en primer lugar y se agrega insulino terapia en un intento por alcanzar los blancos terapéuticos.<sup>20</sup>

Para la mayoría de los pacientes con DBT2 es posible alcanzar los objetivos adecuados de glucemia con dosis de insulina de 0.5 a 1 U/kg/día. Cuando el requerimiento excede esta cantidad, el volumen puede convertirse en un problema importante, y cuando las dosis exceden 2 U/kg/día es difícil, desde el punto de vista técnico, administrar el volumen de insulina. La cuestión del volumen se resuelve en parte mediante el uso de una preparación de insulina más concentrada. Nuestra experiencia ha sido con insulina U-500.

### Terapia con insulina U-500 en la resistencia extrema a la insulina

Nuestra experiencia ha sido en gran parte en el tratamiento de las formas sindrómicas de resistencia a la insulina pero pensamos que los mismos principios se aplican a un subgrupo más grande de pacientes con "otros tipos específicos de diabetes". Tratamos a 54 pacientes con insulina U-500.<sup>21-27</sup> La mayoría de ellos tenían formas sindrómicas de resistencia a la insulina como síndrome de resistencia a la insulina tipo A y tipo B, lipodistrofia generalizada congénita y adquirida, síndrome de hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans y síndrome de Rabson-Mendenhall. Recientemente agregamos otros 6 pacientes obesos (Tabla 1). Las dosis de insulina variaron desde 1.5 U/kg/día hasta más de 566 U/kg/día y esto incluye tanto los casos pediátricos como los adultos.

Se publicaron muchos estudios que establecen la eficacia del tratamiento de pacientes con resistencia grave a la insulina con U-500 en comparación con los regímenes de insulina



**Figura 1.** Curva teórica de dosis-respuesta corporal total de la administración de insulina. Cada curva es la composición de la captación corporal total de glucosa y la supresión de la producción hepática. Se muestran los rangos de dosis representativos de la administración diaria de insulina para lograr los objetivos, es decir, 0.3-0.6 U/kg/día en la DBT1; 0.5-1 U/kg/día en la DBT2, y 3 a > 500 U/kg/día en la resistencia a la insulina sindrómica. Obsérvese que en la DBT2 y los síndromes de resistencia a la insulina las dosis-respuesta en los niveles blanco están muy atenuadas. Por lo tanto, se necesitan dosis mucho mayores para lograr o alcanzar los objetivos. Los valores de DBT1 y DBT2 se obtuvieron de la literatura y los valores en las formas sindrómicas se tomaron de nuestra propia experiencia.

U-100.<sup>28,29,32,36</sup> Nuestra experiencia en el tratamiento de los pacientes con resistencia grave a la insulina y U-500 es parte de una investigación mayor en el estudio de los tratamientos novedosos en la resistencia grave a la insulina. Nuestra intención no es estudiar mejor la eficacia de las formas de insulina U-500 y U-100, sino elaborar un algoritmo para la administración de U-500 que ayude a los médicos en el diseño de regímenes con insulina U-500. Hemos diseñado el algoritmo que se muestra en la Figura 2.

Aunque es posible que no se puedan alcanzar los objetivos terapéuticos en estos pacientes, las dosis grandes de insulina mejoran la hiperglucemia extrema, su estado catabólico asociado y la pérdida de peso. La terapia también debe mejorar las complicaciones microvasculares de la hiperglucemia en un 37% y debe disminuir en un 21% el riesgo de cualquier criterio de valoración o muerte relacionado con la diabetes con una reducción en los niveles de HbA<sub>1c</sub> del 1%.<sup>2,3</sup> Para lograr los objetivos terapéuticos en estos pacientes sindrómicos con resistencia a la insulina, se están introduciendo nuevas formas de terapia agregadas a la insulina, como la leptina humana metionilica recombinante.<sup>25</sup>

### Consideraciones especiales sobre el uso de insulina U-500

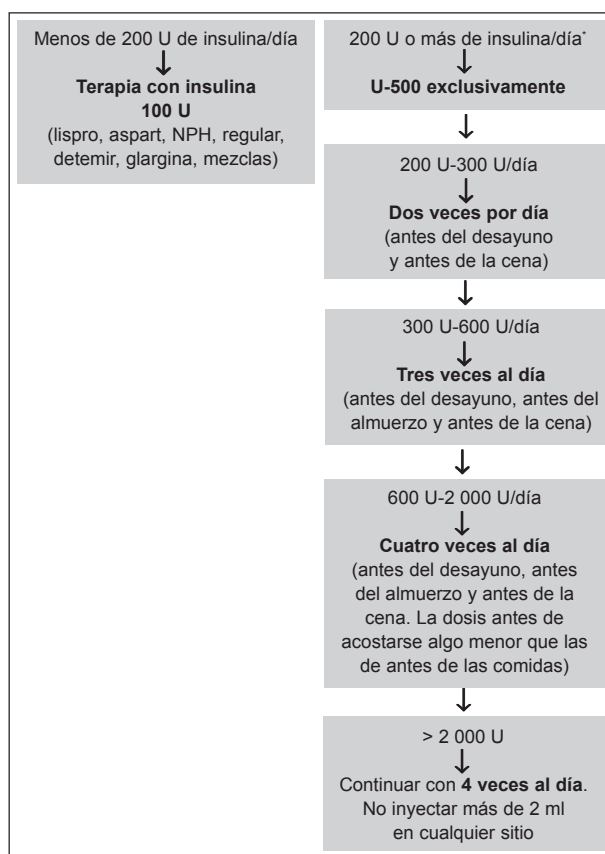
La insulina U-500 sólo se encuentra disponible en una forma de insulina corriente. La absorción de la insulina humana después de la administración subcutánea es el paso limitante de la velocidad de la actividad de la insulina. La mayor parte de la variabilidad de la absorción de la insulina se correlaciona con las diferencias de flujo sanguíneo que dependen del sitio de la inyección. La insulina U-500 parece tener menor variación diaria en las tasas de absorción y también menos variación de la absorción en diferentes regiones del cuerpo (véase también el prospecto del envase de insulina U-500).<sup>30</sup>

El inicio, el pico y la duración del efecto son las diferencias clínicas más importantes entre las formas disponibles de

insulina. La insulina U-100 corriente tiene un efecto pico 2-4 horas después de la administración, y su duración de acción es de 5-7 horas. La U-500 tiene un perfil farmacocinético que simula más estrechamente a la insulina NPH que a la insulina U-100 corriente. La insulina U-500 no tiene nada agregado en el preparado en relación con la insulina U-100 que modifique el inicio de su acción, pero presenta una duración de acción más prolongada, de hasta 24 horas, en comparación con otras insulinas corrientes.<sup>30</sup> En los pacientes que presentan anomalías en el receptor de la insulina la duración es incluso más prolongada debido a la deficiencia en la degradación de la insulina.

La farmacodinámica de los distintos tipos de insulina –corriente, NPH y lenta– es afectada particularmente por el volumen de la dosis.<sup>30,31</sup> Las dosis más grandes pueden producir una demora en el pico y un aumento de la duración de la acción. Por ejemplo, la inyección de 4 unidades de NPH tiene un perfil de tiempo-acción significativamente diferente en comparación con 30 unidades de NPH.

El uso clínico de la insulina U-500 exige administrar las inyecciones al menos dos veces al día, es decir, antes del desayuno y antes de la cena. El objetivo de la terapia es alcanzar los objetivos establecidos por la ADA para la HbA<sub>1c</sub>. Con relación al automonitoreo de la glucemia, la hipoglucemia no es un problema importante en los pacientes con resistencia extrema a la insulina. Sin embargo, cuando tiene lugar, es muy probable que se produzca por la mañana después de un ayuno de toda la noche. El objetivo del automonitoreo matinal de la glucemia es 70-120 mg/dl. Si los valores se encuentran por debajo de 70 mg/dl, se debe ajustar para abajo la dosis previa a la cena (o la última dosis del día). Cuando los valores son altos entonces se deben ajustar todas las dosis. No se debe utilizar este método para determinar cada dosis de insulina inyectada sino durante varios días, para determinar un patrón. El automonitoreo de la glucemia antes del desayuno y antes de la cena suele ser suficiente. Con dosis > 30 U/día, es ideal realizarlo tres veces al día. Cuando la hipoglucemia matinal es un problema, es necesario reducir la dosis de U-500 a la hora de la cena y puede justificarse realizar el automonitoreo de la glucemia al acostarse y a las 3 de la mañana hasta lograr la dosis correcta a la hora de la cena. Una automonitoreo intensiva de la glucemia y el recuento de los hidratos de carbono no determinan la dosis individual, que es la práctica más convencional. Cuando la dosis diaria total de insulina es de 300 U/día o mayor, recomendamos dividir la dosis en tres inyecciones diarias. En un régimen de tres veces al día, asignaríamos la mayor parte de la dosis diaria total al desayuno y al almuerzo, y una cantidad menor en la cena. Por ejemplo, si la dosis diaria total es 450 U/día, administraríamos 200 U en el desayuno, 150 U en el almuerzo y 100 en la cena. Ballani y col. informaron buenos resultados con inyecciones diarias dos veces al día, con dosis de hasta 650 U/día.<sup>32</sup> Cuando la dosis diaria total es superior a 600 U/día, el médico que realiza la prescripción debe considerar el agregado de una dosis de insulina U-500 al acostarse. La cantidad de esta dosis debe ser menor que las tres dosis previas para reducir al mínimo la hipoglucemia matinal. Las dosis diarias totales de 2 000 U o mayores pueden justificar el uso de jeringas distintas de las de insulina, que permitirán la inyección de más de 1 ml de insulina por vía subcutánea, pero tomando precauciones en no inyectar más de 2 ml por esa vía (Figura 2).<sup>33-35</sup>



**Figura 2.** Algoritmo de la terapia con insulina sobre la base de las unidades de insulina administradas por dosis.

Cada uno de estos enfoques podría combinarse con un agente oral (es decir, metformina o tiazolidindionas) o incretina.

\* Dosis para pacientes pediátricos mayores de 3 U/kg/día.

Los estados de resistencia extrema a la insulina a veces son transitorios, por lo que puede estar justificado reducir la dosis de insulina U-500 y pasar nuevamente a insulina U-100. Se puede seguir el algoritmo en sentido inverso, excepto en los pasos finales. Nosotros hemos tenido el mayor éxito sostenido al volver a los pacientes a insulina corriente U-100 desde insulina U-500 cuando la dosis diaria total es de 175 U o menor. Nuevamente esto parece estar relacionado con el volumen.

#### Dispositivos para la administración de insulina U-500

Un inconveniente importante que se debe tener en cuenta es la jeringa para la administración de insulina U-500. Al contrario de la insulina U-100, la administración de insulina U-500 no es equivalente a las unidades de una jeringa típica para insulina. Por ejemplo, si un paciente necesita 150 U de insulina tres veces al día, y el médico desea utilizar insulina U-500, la forma correcta de redactar la prescripción es la siguiente: "Insulina corriente U-500, 150 U, inyéctese 0.3 ml por vía subcutánea, tres veces al día, antes de las comidas". Al utilizar este ejemplo surge la confusión, porque al paciente se le dirá que "cargue 30 unidades de insulina" y los diabéticos suelen creer que su dosis de insulina es 30 U, en lugar de 0.3 ml de insulina U-500 o 150 U. Para evitar esta confusión, se puede utilizar una jeringa de tuberculina, que sólo tiene marcas de volumen. Sin embargo, esto sólo se puede aplicar en el contexto hospitalario. No es fácil que el paciente pueda adquirir una jeringa de tuberculina en su farmacia local. El reembolso del seguro para las jeringas de





**Ahora,  
actualizarse es fácil.**

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

**Sociedad Iberoamericana de Información Científica**  
Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

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

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

insulina está más protocolizado que para las de tuberculina porque las primeras se consideran parte de los suministros para diabéticos. Por lo tanto es fundamental, cuando se utiliza una jeringa para insulina U-100, explicar la cantidad que se debe cargar tanto en términos de dosis como de volumen.

Las bombas de insulina son dispositivos de administración de insulina U-500.<sup>33,34,37</sup> El mejor uso de estos dispositivos es con dosis diarias totales de entre 200-300 U/día (dosis pediátricas de 3 a 4.5 U/kg/día). Es mejor administrar dosis mayores que ésta con varias inyecciones diarias a causa del volumen de insulina inyectado en el catéter, que habitualmente se deja colocado durante 2-3 días. Otra preocupación muy importante en relación con la bomba de insulina es que este dispositivo está ideado para formas de insulina de acción rápida. Las características del bolo de la bomba son compatibles con la cinética del fármaco de los análogos de la insulina de acción rápida. El uso de estas características con la insulina U-500 puede aumentar la probabilidad de hipoglucemia y de "acumulación" de insulina U-500. Otra preocupación es que en las bombas de insulina las dosis se hallan establecidas en unidades. Esto podría causar que las cantidades de insulina se incrementen 5 veces cuando se utiliza insulina U-500, situación que puede presentarse si el paciente no recibe previamente instrucciones firmes. Incluso así, la preocupación de que se cometan errores existe.

Otra cuestión que a menudo nos consultan es si existe insulina U-500 disponible en lapiceras. La respuesta actualmente es negativa en los EE.UU. En otros países se comercializan cartuchos vacíos de lapiceras de insulina. En ese caso el paciente podría llenar el cartucho con insulina U-500 y administrarla a través de un dispositivo no descartable. El fabricante de insulina U-500 no recomienda su aplicación mediante una lapicera.

### Análisis de costo y disponibilidad de insulina U-500

Knee y col.<sup>33</sup> comunicaron un ahorro en el costo de la insulina U-500 comparada con la insulina lispro (Tabla 2).

A pesar de que la insulina U-500 cuesta más por mililitro, hay una reducción en el volumen de insulina en la insulina U-500, lo que se traduce en un costo reducido por unidad de insulina, comparado con otras formas de insulina. Esto tampoco tiene en cuenta el ahorro adicional de costos cuando se necesitan menos jeringas para inyectar los volúmenes menores de insulina o menos cambios de cartuchos de la bomba si se utiliza una forma concentrada de insulina en una bomba de insulina. Además, la insulina U-500 se utiliza sola, lo que representa un ahorro adicional en el precio, ya que habitualmente los pacientes reciben otras formas de reposición de insulina cuando utilizan insulina corriente U-100 e insulina lispro U-100. En los EE.UU., la insulina U-500 se comercializa en frascos ampolla de 20 ml y se distingue de otras formas de insulina por el frasco ampolla de mayor tamaño, juntamente con tiras anaranjadas que cruzan diagonalmente la caja y por el nombre impreso en la etiqueta del frasco ampolla. Es poco probable que la insulina U-500 se encuentre disponible de inmediato en la mayoría de las farmacias como

**Tabla 1.** Pacientes del NIH tratados con insulina U-500.

Síndrome	Pacientes Número	Rango de dosis U/kg/día	Rango de edad Años	Peso* (kg)	Referencia
Tipo A	5	6-566	18-35	58.2	24, 27
Rabson-Mendenhall	3	10-80	11-27	36	23, 24
Tipo B	27	3-416	10-54	76.1	22
Lipodistrofia	11	3-28	12-23	59.2	21, 25, 26
HAIR-AN™	2	1.6	33-54	120	No publicado
Diabetes mellitus tipo 2/obesidad	6	1.5-5.6	36-52	116	No publicado

\* Representa el peso medio de cada grupo.

\*\*Hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans.

**Tabla 2.** Análisis de costos de la insulina.

Insulina/potencia	Unidad de producto	Precio por frasco ampolla (en dólares estadounidenses)	Precio por unidad (en dólares estadounidenses)	
Insulina regular	500 U/ml	20 ml	219.46	0.02
Insulina regular	100 U/ml	10 ml	37.70	0.04
Insulina lispro	100 U/ml	10 ml	87.89	0.09
Insulina aspart	100 U/ml	10 ml	95.71	0.10
Insulina NPH	100 U/ml	10 ml	37.70	0.04
Insulina glargina	100 U/ml	10 ml	84.20	0.08
Insulina detemir	100 U/ml	10 ml	90.31	0.09

ocurre con los preparados de insulina más convencionales. Sin embargo, si se realiza un arreglo previo apropiado con la farmacia habitualmente se la puede obtener en 24 o 48 horas. Garg y col. comunicaron que han obtenido insulina U-500 de dos laboratorios diferentes.<sup>38</sup> A través de una comunicación personal con este autor y otros profesionales de asistencia de la salud de Europa, el proceso para obtener estas formas concentradas de insulina es muy difícil y puede ser necesario el contacto de un representante de esos laboratorios en su país para obtener la insulina.

### Sinopsis

Mediante el uso de la tecnología actual y los preparados de insulina disponibles parece que se ha progresado en el tratamiento de la DBT1 y se están alcanzando los blancos terapéuticos con rangos de dosis de insulina desde 0.3 a 0.6 U/kg/día. En "otros tipos específicos de diabetes" y en un subgrupo de DBT2 no parece ser así. Está claro que por lo menos el 40% de todos los pacientes diabéticos necesitarán terapia insulínica para lograr los objetivos terapéuticos.<sup>12,13,39,40</sup> Cuando no se cumplen los objetivos del tratamiento, se señala una cantidad insuficiente de pacientes tratados con insulina o que las dosis de insulina no son suficientes.

En los pacientes que reciben insulina, una limitación puede ser el volumen necesario para lograr una dosis capaz de alcanzar el objetivo del tratamiento. Hemos presentado un algoritmo a partir de nuestra experiencia en el tratamiento de las formas sindrómicas de resistencia a la insulina, y varios casos de resistencia grave a la insulina, obesidad y DBT2. El uso de insulina U-500 puede ser otra opción terapéutica que ayuda a los pacientes con DBT2 con resistencia grave a la insulina a alcanzar los objetivos terapéuticos deseados.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 25/5/2007 - Aprobación: 6/9/2008

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

# Informes seleccionados

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

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

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Factores Correlacionados con la Omisión de la Inyección de Insulina

Peyrot M, Rubin R, Kruger D, Travis L

Loyola University Maryland, Baltimore; Johns Hopkins University, Baltimore; Henry Ford Health System, Detroit; University of Texas Medical Branch, Galveston, EE.UU.

[Correlates of Insulin Injection Omission]

**Diabetes Care** 33(2):240-245, Feb 2010

*Se deberían recomendar estrategias destinadas a evitar las omisiones en la aplicación de insulina, en especial a los sujetos que afirman que el tratamiento provoca dolor, sensación de vergüenza o interferencia con las actividades.*

Más del 25% de los pacientes diabéticos utilizan insulina. De acuerdo con las normativas de la *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes*, la insulina constituye el fármaco con mayor eficacia para reducir la glucemia en los sujetos con diabetes tipo 2. La falta de cumplimiento terapéutico se ha asociado con mayores niveles de hemoglobina glucosilada y un incremento en la proporción de internaciones por complicaciones de la enfermedad.

Sin embargo, se dispone de escasos datos relacionados con la adhesión al tratamiento y con los factores que influyen en el cumplimiento. En un estudio previo se observó que ni la edad ni el sexo se asociaban con la adhesión a la terapia con insulina. En otro ensayo se describió que la aplicación de la insulina mediante lapiceras se vinculaba con un mayor cumplimiento terapéutico que la utilización de jeringas.

Por otra parte, en una revisión en la que se evaluaron los factores relacionados con la adhesión a todos los tratamientos para la diabetes, se identificaron como variables de interés el costo de los medicamentos, la complejidad del esquema terapéutico y el bienestar emocional, así como la percepción de los efectos adversos y de la repercusión del tratamiento sobre las actividades de la vida diaria.

Distintos especialistas han propuesto cuestionarios para determinar si la percepción de los pacientes en relación con la terapia insulínica puede afectar el cumplimiento terapéutico. Entre los factores investigados se mencionan la interferencia de la terapia con la alimentación, el ejercicio y las actividades cotidianas, la disconformidad con el dolor y otros efectos locales de la aplicación, los temores vinculados con efectos adversos como la hipoglucemia y los afectos negativos vinculados con este tratamiento. No obstante, en ningún ensayo pudo demostrarse la correlación entre estos parámetros y la omisión intencional de la aplicación de insulina.

En este contexto, los autores se propusieron el diseño de un sistema de preguntas para identificar las omisiones intencionales de administración de la insulina en una cohorte numerosa y representativa de todos los pacientes diabéticos adultos estadounidenses tratados con este fármaco.

### Pacientes y métodos

Se llevó a cabo una encuesta por Internet en sujetos adultos que se identificaron a sí mismos como diabéticos tratados con insulina. Se obtuvieron datos demográficos, así como variables relacionadas con la enfermedad y la experiencia del tratamiento en relación con las inyecciones, los sentimientos negativos y la frecuencia de omisión de la administración.

Para la cuantificación de la interferencia de las aplicaciones con las comidas y el ejercicio se diseñó una escala semicuantitativa de confiabilidad moderada (coeficiente alfa = 0.80). Para determinar las experiencias relacionadas con las inyecciones se propuso una escala con 5 parámetros (insatisfacción, facilidad para el uso, dolor, inflamación o tumefacción y vergüenza). La frecuencia de omisiones se estableció con otro sistema de puntuación semicuantitativa.

Se ponderó la muestra para considerarla como representativa de la población estadounidense con diabetes. Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas de regresión múltiple y se definió como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

La muestra estaba constituida por 502 sujetos, con un 55% de varones. La media de la edad fue de 55 años, con 73% de sujetos de raza blanca, 11% de hispanos, 11% de afroamericanos y 5% de pacientes de otra raza o grupo étnico. El 51% tenía estudios universitarios. El 38% se hallaban empleados al momento de la investigación, mientras que entre los restantes participantes se incluían estudiantes (8%), desempleados (8%), jubilados y amas de casa. La mediana de los ingresos anuales de los sujetos se calculó en 35 000 dólares. El 77% de los casos correspondía a pacientes con diabetes tipo 2.

El promedio de evolución de la enfermedad era de 15 años. El 61% de la población de estudio reconocía al profesional de atención primaria como su médico de referencia para el tratamiento de la diabetes, en comparación con el 11% que señalaba al endocrinólogo en esa función. La prevalencia de práctica de actividad física y de mantenimiento de una dieta saludable fue del 39% y 55%, en orden respectivo. El 70% de los participantes se administraba la insulina mediante una jeringa, con un promedio de 2.7 aplicaciones diarias.

De acuerdo con los autores, el 22% de los enfermos planificaba sus actividades diarias en función de la administración de insulina. El 23% de los sujetos encuestados afirmaba que la insulina interfería con la alimentación o el ejercicio, mientras que el 25% de los pacientes señaló que este tratamiento tenía efectos negativos en al menos una de sus actividades diarias. Por otra parte, los aspectos relacionados con el dolor y la inflamación o la tumefacción en el sitio de aplicación fueron más importantes que los vinculados con la insatisfacción, la facilidad para el uso y la vergüenza ( $p < 0.001$ ).



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



Se destaca que el 57% de los participantes omitieron en forma intencional alguna de las dosis de insulina. Estas omisiones se observaron con una frecuencia definida como “a veces” o “a menudo” en un 20% de los casos. En función del análisis de regresión se observó que entre las variables relacionadas de modo significativo con una menor probabilidad de omitir dosis se incluían la mayor edad, la presencia de discapacidad, el mayor ingreso económico y el mantenimiento de una dieta saludable. Por el contrario, los estudiantes con mayor nivel educativo y los individuos con diabetes tipo 2 que requerían un mayor número de inyecciones se asociaron con una mayor probabilidad de omitir dosis.

Por otra parte, los autores señalan una mayor frecuencia de omisión voluntaria de aplicaciones de la medicación en aquellos sujetos que planificaban su actividad diaria sobre la base de las inyecciones de insulina, los que referían que las aplicaciones interferían con sus actividades diarias y los que manifestaban dolor o vergüenza vinculados con la inyección.

### Discusión y conclusiones

Los investigadores señalan que la omisión intencional de dosis de insulina es frecuente en cerca del 20% de los pacientes diabéticos que reciben este tratamiento. Entre las variables demográficas, se verificó que el mayor ingreso económico se relacionaba con una menor probabilidad de omisión de las aplicaciones. Sin embargo, el nivel educativo elevado no se correlacionaba con este menor riesgo. Se presume que una mejor situación socioeconómica se asocia con una mayor educación diabetológica, un control más importante de las actividades diarias y una mayor capacidad para resolver problemas. Los expertos proponen la realización de futuros estudios para determinar la eventual asociación entre el menor nivel socioeconómico y la omisión de dosis de insulina.

En otro orden, a diferencia de lo descrito en publicaciones previas, no se verificó una correlación entre las diferencias raciales y étnicas y la omisión intencional de las aplicaciones de insulina. Por otra parte, en algunos ensayos previos se ha mencionado que la probabilidad de omisión es más elevada entre las adolescentes con diabetes tipo 1, ya que se trata de una estrategia que les permite regular el peso corporal. En el presente análisis, se observó que entre los estudiantes, un subgrupo de pacientes más jóvenes, la omisión intencional de aplicación era más frecuente, si bien no se confirmaron diferencias significativas entre las mujeres y los varones. Los expertos agregan que no se describieron interacciones entre la edad y la omisión intencional de las dosis entre los pacientes con diabetes tipo 1, probablemente por la desaparición de esta conducta durante los primeros años de la edad adulta. En cambio, en coincidencia con otras investigaciones, los individuos con diabetes tipo 2 de mayor edad presentaban menores índices de omisión en las aplicaciones de insulina.

De todos modos, la diabetes tipo 2 se asoció por sí misma con una mayor probabilidad de omisión de la dosis de insulina, aun después del ajuste estadístico por potenciales variables de confusión como la edad y el número diario de aplicaciones. Si bien la omisión intencional parece menos frecuente entre los individuos con diabetes de mayor tiempo de evolución, esta correlación se interpretó como una función de otros parámetros, como la edad y el tipo de diabetes. En otro orden, en contradicción con otros estudios, no se verificó una asociación entre la presencia concomitante de depresión y la omisión intencional de dosis de insulina.

De esta manera, los investigadores aseguran que la omisión de las aplicaciones de insulina se modifica en función de los riesgos percibidos por los enfermos en términos de la planificación de sus actividades diarias y de la interferencia del

tratamiento en sus actividades sociales, laborales y familiares. Asimismo, otros parámetros como el dolor y la vergüenza por la necesidad de aplicaciones se vinculan con la omisión intencional de dosis de insulina. En este sentido, si bien señalan la mayor disponibilidad actual de dispositivos de aplicación (lapiceras, inyectores sin agujas), los expertos advierten que los pacientes no parecen percibir que los profesionales brindan una asistencia adecuada para el tratamiento de sus problemas.

Los autores consideran que un importante número de pacientes con diabetes omiten la aplicación regular de sus dosis de insulina. Destacan la importancia de la detección de estos enfermos y el reconocimiento de los factores de riesgo identificados. En este sentido señalan que la menor disponibilidad de recursos económicos es un signo de alarma, mientras que la falta de cumplimiento de otros parámetros del tratamiento, como la dieta, se asocia también con una mayor probabilidad de omisión de dosis. Los profesionales deberían recomendar estrategias destinadas a evitar estas omisiones, con énfasis en los sujetos que afirman que el tratamiento produce dolor, sensación de vergüenza o interferencias con las actividades cotidianas, concluyen los autores.

 Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/resiic.php/112313](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/112313)

## 2 - Disminución en la Respuesta de las Hormonas Contrarregulatorias a la Hipoglucemia en Niños y Adolescentes con Diabetes Tipo 1 Bien Controlada

Tsalikian E, Tamborlane W, Kollman K y colaboradores

Diabetes Research in Children Network, EE.UU.

[Blunted Counterregulatory Hormone Responses to Hypoglycemia in Young Children and Adolescents with Well-Controlled Type 1 Diabetes]

*Diabetes Care* 32(11):1954-1959, Nov 2009

---

*Los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 tienen predisposición a la insuficiencia autonómica asociada con la hipoglucemia, evidenciada por una disminución en la respuesta de las hormonas contrarregulatorias.*

---

La hipoglucemia es una complicación potencialmente mortal de la terapia intensiva de la diabetes tipo 1 (DBT1), principalmente en los niños y adolescentes y en especial en los de menor edad. Las tasas de hipoglucemia grave son más elevadas en la población pediátrica con respecto a la adulta. Especialmente en los niños de corta edad, los episodios hipoglucémicos pueden producirse en ausencia de síntomas y signos y su recurrencia puede influir adversamente sobre el desarrollo cerebral.

En la población pediátrica sin diabetes, la hipoglucemia desencadena la aparición de una respuesta contrarregulatoria, con incrementos en los niveles plasmáticos de glucagón y adrenalina. En los pacientes con DBT1, la respuesta del glucagón se pierde en estadios iniciales de la enfermedad y es crucial el mantenimiento de la respuesta a la adrenalina. Se ha descrito en los adolescentes sanos y en aquellos con DBT1 mal controlada, respuestas de adrenalina superiores a las observadas en los adultos. En los adultos con DBT1, los episodios de hipoglucemia leves que acompañan al tratamiento intensivo provocan una alteración en las respuestas simpaticosuprarrenales, que se denominó insuficiencia autonómica asociada con la hipoglucemia.

Sin embargo, señalan los investigadores, no se ha dilucidado si algo similar se produce en la población pediátrica con esta enfermedad, en parte debido a las dificultades para llevar a cabo los procedimientos diagnósticos. A fin de subsanar este problema, los autores diseñaron un protocolo estandarizado con una infusión subcutánea continua de insulina para producir una disminución progresiva en las concentraciones de la glucemia en los pacientes con DBT1 bien controlada con la bomba de insulina. Las concentraciones de hormonas contrarregulatorias se midieron secuencialmente para comparar el umbral de glucemia y la respuesta hormonal en los niños y adolescentes. También, se comunicaron las respuestas de adrenalina en un grado similar de hipoglucemia en adolescentes sanos, obtenidas previamente, a modo de referencia.

### Métodos

Los participantes se evaluaron en 5 centros. Los criterios de elección fueron pacientes con DBT1 con una edad de 3 a < 8 años o 12 a < 18 años; duración de la enfermedad de un año o más; uso de bomba de insulina, y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) de 10.0% o menos. Los criterios de exclusión fueron episodios hipoglucémicos graves con convulsiones o pérdida de la conciencia en el último mes, uso de corticoides sistémicos o inhalatorios en el mes previo y fibrosis quística.

Los participantes ingresaron en el centro médico la noche anterior al estudio y se les colocó un catéter intravenoso para la recolección de muestras sanguíneas. Las mediciones de la glucemia se realizaron mediante un dispositivo de punción a la hora de acostarse, a medianoche, a las 3 de la madrugada y a las 6 y 7 de la mañana. Se administraron carbohidratos por vía oral para evitar la hipoglucemia, con el objetivo de lograr niveles de glucemia de 110 mg/dl o más a las 8 de la mañana. Al comienzo del estudio se administró un bolo de insulina y la tasa basal de infusión se incrementó en un 25% a 50%. Posteriormente, la tasa basal de insulina se aumentó aun más y se administraron dosis adicionales a demanda para alcanzar una disminución gradual de la glucemia. Las muestras por punción para la determinación de la glucemia se obtuvieron cada 15 minutos hasta alcanzar niveles de 100 mg/dl o menos y luego a intervalos de 5 a 10 minutos hasta el final del estudio. Se recolectaron muestras de sangre para la determinación de la glucemia, adrenalina, noradrenalina, cortisol, glucagón y hormona de crecimiento al inicio, cuando los niveles de glucemia por punción se encontraban entre 95 y 110 mg/dl y cuando descendieron a < 90, < 80, < 70 y < 60 mg/dl. Cuando la glucemia descendió a < 60 mg/dl se administró glucosa intravenosa, la tasa basal de insulina volvió a los parámetros iniciales y se suministró el desayuno. Se recolectaron muestras adicionales de sangre para la determinación de la glucemia y las hormonas, 15 minutos después de la administración de la glucosa. En cada recolección de las muestras de sangre se les preguntó a los padres y a los adolescentes sobre la sensación o síntomas de hipoglucemia. Tanto los padres como los adolescentes desconocían los valores de glucemia obtenidos por punción y clasificaron sus respuestas en una escala de 4 puntos (0-3).

Las investigaciones sobre la respuesta de la adrenalina a la hipoglucemia en 14 adolescentes sanos de entre 12 y 17 años (14.8 ± 2.1 años) se realizaron en el Hospital de Niños de Pittsburgh entre 1999 y 2002.

El umbral de glucemia que estimuló la respuesta de hormonas contrarregulatorias se definió como el valor en el cual la concentración de hormonas se ubicó 3 desvíos estándar o más por encima de los valores iniciales. Los límites fueron 26 pg/ml para adrenalina, 44 pg/ml para noradrenalina,

0.83 µg/dl para cortisol, 1.2 ng/ml para hormona de crecimiento y 16 pg/ml para glucagón. El porcentaje de participantes que logró una respuesta hormonal en cada grupo etario se comparó con la prueba exacta de Fisher. Las comparaciones sobre los cambios en la concentración de hormonas entre el inicio y el máximo se efectuaron con ANCOVA.

### Resultados

El análisis principal incluyó 14 niños (4-7 años, 21% de sexo femenino y 86% de raza blanca) con una duración de la enfermedad de 3.3 ± 1.1 años y 14 adolescentes (12-17 años, 43% de sexo femenino y 100% de raza blanca) con una duración de la enfermedad de 6.6 ± 3.4 años. La media de los niveles de HbA<sub>1c</sub> fue de 7.7 ± 0.6% en los niños y de 7.6 ± 0.8% en los adolescentes. De los 14 adolescentes sanos estudiados en el Hospital de Niños de Pittsburgh, el 29% correspondió al sexo femenino y el 93% fue de raza blanca; los niveles de HbA<sub>1c</sub> resultaron < 6.1%.

En los pacientes con DBT1, los niveles de glucemia se redujeron gradualmente hasta un mínimo de 61 mg/dl (media) en los niños y 59 mg/dl en los adolescentes. Las concentraciones de glucemia mínimas fueron < 60 mg/dl en 8 de 14 pacientes en cada grupo y entre 60 y < 70 mg/dl en 5 participantes en cada grupo; en sólo un participante por grupo los niveles mínimos fueron superiores a 70 mg/dl. Cuatro de 14 pacientes en cada grupo nunca lograron la respuesta de la adrenalina, a pesar de concentraciones de glucemia mínimas entre 56 y 67 mg/dl en los niños y entre 58 y 74 mg/dl en los adolescentes. Cuatro niños y 5 adolescentes no presentaron respuesta de la adrenalina hasta que los niveles de glucemia descendieron a < 60 mg/dl. Sólo 2 niños y ningún adolescente tuvieron un umbral de glucemia anormalmente elevado para la liberación de adrenalina. Nueve de 14 niños y 8 de 14 adolescentes nunca lograron la respuesta de noradrenalina a la hipoglucemia. Dos adolescentes presentaron un nivel de glucemia elevado para la liberación de noradrenalina. La mediana, los percentilos 25 y 75 de las concentraciones plasmáticas iniciales y máximas de adrenalina, noradrenalina, cortisol, hormona de crecimiento y glucagón no fueron diferentes en los niños y adolescentes. Los cambios en las concentraciones de hormonas y el número de participantes que lograron una respuesta no difirieron entre los grupos. Por el contrario, la mediana de las concentraciones plasmáticas de adrenalina en los adolescentes sanos ascendió de 77 a 582 pg/ml en respuesta a la hipoglucemia.

Con respecto a los puntajes de síntomas, sólo una minoría de los padres detectó que sus hijos podrían estar hipoglucémicos, aun ante las concentraciones más bajas de glucemia. Por el contrario, el porcentaje de adolescentes que informaron síntomas mínimos de hipoglucemia aumentó cuando los niveles de glucemia descendieron a < 70 mg/dl.

### Discusión y conclusión

Destacan los autores que el hallazgo fundamental y más preocupante de su estudio fue que el 29% de los niños y adolescentes no lograron desencadenar la respuesta de adrenalina, a pesar de que en la mayoría de los casos la glucemia descendió a < 60 mg/dl y las concentraciones plasmáticas de adrenalina sólo aumentaron levemente en los que sí la lograron. Un porcentaje aun mayor de niños y adolescentes no logró una respuesta de la noradrenalina o del cortisol, mientras que la respuesta a la hipoglucemia del glucagón estuvo virtualmente ausente. Las respuestas de la adrenalina observadas en el grupo de adolescentes con DBT1 difirieron marcadamente de las comunicadas previamente en los adolescentes diabéticos y no diabéticos. Estudios realizados en adultos con DBT1 o sin ella demostraron que los episodios

cientes de hipoglucemia alteran las respuestas de las hormonas contrarregulatorias a los episodios hipoglucémicos subsiguientes y el riesgo aumenta aun más con los episodios graves.

Los resultados de la presente investigación demostraron que los niños tienen predisposición a presentar insuficiencia autonómica relacionada con la hipoglucemia, de modo similar a lo descrito en adultos. Es más, el riesgo de hipoglucemia grave es más elevado debido a que la mayoría de los padres no son capaces de detectar los síntomas.

En conclusión, los niños y adolescentes con DBT1 tienen predisposición a la insuficiencia autonómica asociada con la hipoglucemia. Es necesario realizar más estudios para determinar la frecuencia y magnitud de las alteraciones en los mecanismos contrarregulatorios de defensa en los niños y adolescentes con DBT1 y si pueden revertirse con el monitoreo continuo de la glucemia y de los sistemas de liberación de insulina de asa cerrada.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/112260](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/112260)

### 3 - Los Niveles Reducidos del Péptido 1 Similar al Glucagón en los Ancianos se Asocian con Tolerancia Alterada a la Glucosa pero no con Enfermedad Coronaria

Nathanson D, Zethelius B, Nyström T

Karolinska Institutet, Estocolmo; Uppsala University, Uppsala, Suecia

[Reduced Plasma Levels of Glucagon-Like Peptide-1 in Elderly Men Are Associated with Impaired Glucose Tolerance but not with Coronary Heart Disease]

Diabetologia 53(2):277-280, Feb 2010

*El péptido 1 similar al glucagón no parece ser un predictor de enfermedad coronaria en individuos con resistencia a la insulina.*

Los autores destacan que, además de los efectos insulíntricos de los miméticos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), resulta de gran interés conocer cómo actúan sobre la disfunción endotelial y la isquemia miocárdica. De esta manera, se propusieron investigar si los niveles plasmáticos del GLP-1 luego de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) predicen la enfermedad coronaria (EC) en una cohorte de ancianos basada en la comunidad. También se estudió transversalmente si los niveles plasmáticos de GLP-1 se asocian con los factores de riesgo de EC, es decir, presión arterial, perfil lipídico, albuminuria, perímetro abdominal y sensibilidad a la insulina, y con tolerancia alterada a la glucosa (TAG) y diabetes tipo 2 (DBT2).

#### Métodos

Se tomaron de forma aleatoria muestras de sangre de 509 hombres del estudio de cohorte ULSAM. La mortalidad por EC se obtuvo a partir de *The Center for Epidemiology, National Board of Health and Welfare*, de Suecia. La concentración de GLP-1 se midió mediante radioinmunoanálisis. Los investigadores definieron la DBT2 y la TAG según los criterios de la OMS de 1999 al utilizar una PTOG de 75 g o mediante el

uso de hipoglucemiantes orales. Las mediciones de glucemia y del perfil lipídico en ayunas, del perímetro abdominal, un electrocardiograma y la presión arterial se efectuaron según normas estandarizadas.

La EC se definió sobre la base de la causa de muerte según el *Cause of Death Registry* o, en los sujetos que se hallaban internados por primera vez por dicha causa, según los diagnósticos del *Hospital Discharge Registry*.

La PTOG se evaluó al administrar 75 g de glucosa por vía oral. El índice de sensibilidad a la insulina (M/I) se determinó con la técnica de pinzamiento euglucémico-hiperglucémico.

En caso de requerir una distribución normal, los autores utilizaron la transformación logarítmica. Las pruebas fueron de dos colas y se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Luego, se diseñó una variable de predicción dinámica al calcular la diferencia entre los niveles de GLP-1 estimulados por la PTOG y en ayunas ( $\Delta\text{GLP-1}$ ); es decir,  $\text{GLP-1 a los 60 min} - \text{GLP-1 en ayunas} = \Delta\text{GLP-1}$ . Para determinar las asociaciones entre las variables de GLP-1 y las variables dependientes dicotómicas se utilizaron análisis de regresión logística.

#### Resultados

Los autores no observaron diferencias significativas entre los niveles de GLP-1 basal entre los grupos, aunque  $\Delta\text{GLP-1}$  fue significativamente menor en el grupo con TAG respecto de los individuos con tolerancia normal y con DBT2.

Un  $\Delta\text{GLP-1}$  alto se asoció con un riesgo más bajo de TAG, sin relacionarse con el grupo con DBT2. Tampoco se observó asociación entre el GLP-1 en ayunas o el GLP-1 a los 60 minutos con la presencia de TAG. Por el contrario, hubo una asociación significativa entre  $\Delta\text{GLP-1}$  y el M/I en el grupo de pacientes con DBT2 ( $r = 0.38$ ;  $p < 0.01$ ), sin relación en el grupo TAG ( $r = 0.11$ ;  $p = 0.28$ ) o con PTOG normal ( $r = 0.10$ ;  $p = 0.16$ ).


Durante el seguimiento, 69 de los 294 pacientes (tasa de 2.6/100 personas/años en riesgo) con PTOG normal sufrieron un evento coronario, al igual que 42 de los 141 sujetos con TAG y 32 de los 74 pacientes con DBT2 (tasa de 3.5/100 y 6.0/100 personas/años en riesgo, respectivamente). No se demostró asociación entre el cuartilo más bajo contra el más alto de  $\Delta\text{GLP-1}$  y EC, en base a los 143 participantes que tuvieron EC. Ni el GLP-1 en ayunas ni el GLP-1 a los 60 minutos se correlacionaron con la EC.

#### Discusión

En el presente trabajo, a los 71 años los ancianos sin EC presentaron un riesgo de padecerla 2.3 veces mayor si tenían DBT2. Los autores no lograron probar el objetivo principal del trabajo. Tampoco observaron asociaciones entre los factores de riesgo de EC y los niveles plasmáticos de GLP-1, con la excepción del M/I, ya que notaron una correlación positiva entre  $\Delta\text{GLP-1}$  y el M/I, pero sólo en el grupo de pacientes con DBT2. Según lo esperado, el valor del M/I fue significativamente menor en el grupo de sujetos con DBT2, lo cual es indicativo de la resistencia a la insulina.

El GLP-1 podría inhibir la producción hepática de glucosa directamente, o indirectamente al regular la secreción de glucagón. La técnica de pinzamiento euglucémico-hiperglucémico utilizada sin glucosa radiomarcada, no permite distinguir entre la sensibilidad a la insulina del hígado o del músculo esquelético. Por lo tanto, no es posible descartar que la producción hepática de glucosa fuera distinta entre los grupos durante este procedimiento.

La incapacidad para aumentar los niveles de GLP-1 luego de una PTOG, como se ve en los sujetos con TAG, no se observó en los pacientes diabéticos, quienes presentaron una respuesta similar a la de los individuos con tolerancia normal a la

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

glucosa. Esta discrepancia podría explicarse por el uso de hipoglucemiantes orales, especialmente la metformina, en el grupo con DBT2. Esta droga aumenta las concentraciones de GLP-1 de manera similar a la de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa, probablemente al inhibir la degradación del GLP-1. Así, el tratamiento con metformina podría explicar los niveles elevados de GLP-1 en el grupo con DBT2.

Una razón por la cual los niveles de GLP-1 no se asociaron con la EC pudo haber sido la falta de potencia estadística del estudio. Además, los autores consideran que la población de hombres de 71 años sin EC pudo haber sido seleccionada de forma muy acotada. Los niveles plasmáticos de GLP-1 se determinaron a partir de muestras que se hallaban congeladas por más de 10 años, lo cual pudo haber influido en la estabilidad del péptido. No se pudo explicar por qué algunos individuos presentaron  $\Delta$ GLP-1 negativo luego de la PTOG. Si bien puede tratarse de una verdadera respuesta biológica en algunos sujetos, los investigadores no descartan la posibilidad de que los niveles de GLP-1 luego de la PTOG hayan tenido su máxima concentración en otro momento. No obstante, tras realizar los ajustes pertinentes se obtuvieron los mismos resultados, en cierta forma menos notorios, pero igualmente significativos.

En conclusión, los autores hallaron que los niveles plasmáticos de GLP-1, por lo menos en la población de ancianos estudiada, no son un predictor de EC.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112279

#### 4 - La Hemoglobina A<sub>1c</sub> para Predecir la Progresión a la Diabetes

Nakagami T, Tajima N, Daimon M y colaboradores

Tokyo Women's Medical University, Tokyo; Jikei University School of Medicine, Tokyo; Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japón

[Hemoglobin A1c in Predicting Progression to Diabetes]

Diabetes Research and Clinical Practice 87(1):126-131, Ene 2010

*La HbA<sub>1c</sub> es útil para la pesquisa de casos de alto riesgo de diabetes tipo 2 y puede ser utilizada para distinguir a aquellos sujetos que se beneficiarán con una intervención preventiva intensiva.*

Se ha demostrado que diversas medidas, como las intervenciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico agresivo, pueden retrasar o evitar la progresión a la diabetes tipo 2 (DBT2); así como el estricto control glucémico temprano permite demorar o prevenir las complicaciones tardías de la enfermedad una vez declarada. Por este motivo, es importante la detección precoz de la población en riesgo con el fin de instituir medidas de prevención.

En Japón ha aumentado un 7.3% por año la proporción de sujetos con DBT2 posible (hemoglobina A<sub>1c</sub> [HbA<sub>1c</sub>] entre 5.6% y 6.0%) o probable (HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  6.1% y bajo tratamiento para la diabetes). Aún se encuentra en discusión si se debe incorporar la evaluación de la glucemia en ayunas y la HbA<sub>1c</sub> para la pesquisa de sujetos en riesgo dentro de la población general, ya que si bien la glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) es un mejor predictor de DBT2 que la glucemia en ayunas, no se recomienda debido a su complejidad y a su costo elevado. Por este motivo, los

autores se propusieron evaluar el valor predictivo para la DBT2 de los valores basales de glucemia en ayunas y de HbA<sub>1c</sub>, comparados con los niveles de glucemia a las 2 horas en una PTOG, en un seguimiento a 5 años.

#### Pacientes y métodos

Este ensayo fue parte del *Funagata Study*, que se realizó en una población rural a 400 km de Tokyo para estudiar los factores de riesgo, las enfermedades asociadas y las complicaciones de la DBT2. En el segundo relevamiento, realizado entre 1995 y 1997, se incluyeron 2 154 individuos; en 1 189 que no presentaban diabetes según los criterios de la *World Health Organization* de 1999 se efectuó una PTOG entre 2000 y 2002. Además se realizó la determinación de la glucemia, la HbA<sub>1c</sub> y el perfil lipídico; los pacientes fueron pesados, medidos, se registró la circunferencia de la cintura y se controló la tensión arterial. También se los interrogó acerca de sus hábitos de consumo de tabaco y alcohol.

Para el análisis estadístico, las muestras dependientes fueron comparadas mediante la prueba de McNemar. Se utilizaron tres rangos de cada una de las variables de glucosa estudiadas (glucemia en ayunas, glucemia a las 2 h en una PTOG y HbA<sub>1c</sub>) para calcular la incidencia acumulativa de diabetes a los 5 años. Según estos rangos se dividió a los pacientes en las categorías alta, intermedia y baja de glucosa, para cada uno de los tres indicadores analizados. Los *odds ratios* para la presencia de DBT2 en el seguimiento a 5 años se estimaron mediante regresión logística, en un modelo ajustado según la edad, el sexo, la circunferencia de cintura, HbA<sub>1c</sub>, glucemia en ayunas y glucemia a las 2 h en una PTOG, y confrontado con cada una de las siguientes variables: presión arterial sistólica, colesterol, triglicéridos, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, tabaquismo, consumo de alcohol y antecedentes familiares de DBT2. El valor predictivo de DBT2 a los 5 años de las tres variables (HbA<sub>1c</sub>, glucemia en ayunas y glucemia a las 2 h en una PTOG) se estableció en base a la sensibilidad y la especificidad de cada una de ellas, que fueron extrapoladas en una curva ROC. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ .

#### Resultados

En el período de seguimiento de 5 años 34 hombres (6.8%) y 23 mujeres (3.3%) presentaron DBT2, con una tasa de incidencia acumulativa global de 12.1 por 1 000 personas/año. La tasa de incidencia acumulativa a los 5 años y los *odds ratios* de DBT2 fueron significativamente mayores en la categoría con los valores más altos de glucosa comparados con la categoría con los niveles más bajos. No hubo diferencias en la tasa de incidencia acumulativa a los 5 años dentro de cada categoría de glucosa (alta, intermedia y baja) entre los tres indicadores. Tampoco se observaron diferencias significativas en el área bajo la curva ROC para DBT2 entre los tres indicadores. Los valores de corte óptimos estimados fueron 5.36 mmol/l para la glucemia en ayunas, 7.52 mmol/l para la glucemia a las 2 h en una PTOG y 5.1% para la HbA<sub>1c</sub>.

No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la sensibilidad de cada una de estas pruebas para predecir la evolución a DBT2. Por el contrario, la especificidad fue mayor para la glucemia a las 2 h en una PTOG de 7.8 mmol/l, seguida por la HbA<sub>1c</sub> de 5.3% y la glucemia en ayunas de 5.56 mmol/l; la especificidad más baja fue para la HbA<sub>1c</sub> de 5.2% (todos los valores de  $p < 0.05$ ). Al evaluar a los sujetos con tolerancia anormal a la glucosa basal, se encontró una mayor proporción de casos con DBT2 entre los que presentaron inicialmente valores de HbA<sub>1c</sub> de 5.2% (89%,  $p < 0.001$ ) que en aquellos con glucemia en ayunas de 5.56 mmol/l (71%) o HbA<sub>1c</sub> de 5.3% (74%).



## Discusión

Los resultados de este estudio han demostrado que la HbA<sub>1c</sub> tiene el mismo valor predictivo de DBT2 futura que la glucemia en ayunas, para detectar tanto a los individuos en riesgo como a los casos incidentes de la enfermedad. Además, se demostró una ligera superioridad en términos de predicción de DBT2 de la glucemia a las 2 h en una PTOG, aunque su empleo como prueba de pesquisa está limitado por la dificultad operativa y por el costo. Los autores proponen la determinación de la HbA<sub>1c</sub> como un método de pesquisa útil en pacientes que no se encuentran en ayunas.

Las variables fisiológicas que modifican los valores de la glucemia a las 2 h en una PTOG son la sensibilidad a la insulina, la capacidad secretora de las células beta pancreáticas y el metabolismo hepático de la glucosa, mientras que la glucemia en ayunas es afectada principalmente por la producción hepática de glucosa. Por otra parte, la HbA<sub>1c</sub> refleja el metabolismo de la glucosa en el curso de los 30 a 60 días previos, tiene poca variabilidad y permite estimar los niveles de glucemia promedio. En este estudio se demostró que su valor predictivo de futuros casos de DBT2 era similar al de la glucemia en ayunas. En Japón se emplea desde hace tiempo la determinación de una HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6.5\%$  como una prueba complementaria para el diagnóstico de DBT2, y desde 2009 el *Internacional Expert Committee* también la recomienda para la etapa diagnóstica, además de constituir un objetivo del tratamiento. Por lo tanto, la determinación de la HbA<sub>1c</sub> es útil en las distintas etapas de la enfermedad, tanto en la pesquisa, como en el diagnóstico y en el control del tratamiento. Cabe destacar que, además del método de determinación de HbA<sub>1c</sub> por cromatografía líquida de alta resolución, actualmente se encuentra disponible un método enzimático que tiene la ventaja de su menor costo y de no requerir estandarización.

Otro de los hallazgos de este estudio fue que los niveles de glucemia en ayunas  $\geq 5.56$  mmol/l tuvieron el mismo valor predictivo que los valores de HbA<sub>1c</sub>  $\geq 5.3\%$ , tanto en la población general como en los sujetos con tolerancia anormal a la glucosa basal. Sin embargo, la proporción de individuos con valores por encima del punto de corte para HbA<sub>1c</sub> fue significativamente inferior que para la glucemia en ayunas, lo que indicaría que la primera es más eficiente para detectar a la población de alto riesgo que requiere una intervención intensiva. Pero debe tenerse en cuenta que el punto de corte determinado en este estudio para HbA<sub>1c</sub> de 5.2% es demasiado bajo para poder aplicarlo a la pesquisa, ya que comprende a un tercio de la población general.

Entre las limitaciones del estudio se pueden mencionar la alta tasa de abandono en el seguimiento a 5 años, ya que sólo el 60% de la población completó el ensayo. También, el hecho de que los sujetos que completaron el estudio representaban el segmento más saludable y joven, lo que podría introducir un sesgo respecto de la tasa de incidencia real en la población; aunque la edad promedio fue 10 años mayor que la de una muestra representativa de la población general japonesa y esto también podría haber influido en los resultados. Sin embargo, cabe destacar la importancia de haber realizado un estudio poblacional amplio, con la participación de ambos sexos y con múltiples determinaciones del perfil glucémico para el diagnóstico de DBT2.

Los autores concluyen que el empleo de la HbA<sub>1c</sub> es útil para la pesquisa de casos de alto riesgo de DBT2 futura, y que su determinación puede ser utilizada junto con la PTOG para detectar aquellos sujetos que se beneficiarán con una intervención preventiva intensiva.

## 5 - El Inhibidor del Activador del Plasminógeno Tipo 1 se Asocia con la Calcificación Coronaria en la Diabetes Tipo 1

Pratte K, Barón A, Hokanson J y colaboradores

University of Colorado, Denver, EE.UU.

[*Plasminogen Activator Inhibitor-1 Is Associated with Coronary Artery Calcium in Type 1 Diabetes*]

*Journal of Diabetes and its Complications* 23(6):387-393, Nov 2009

*Los niveles elevados del PAI-1 se asocian, independientemente de los factores de resistencia a la insulina, con la calcificación de las coronarias en pacientes con diabetes tipo 1 menores de 45 años.*

El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), sintetizado en células endoteliales, hepatocitos, adipocitos, células mononucleares y fibroblastos y almacenado en plaquetas, es el principal inhibidor de la fibrinólisis. Los niveles elevados de PAI-1 se asocian con los factores de resistencia a la insulina (RI) y de enfermedad coronaria (EC), como obesidad, triglicéridos, insulina, glucosa y presión arterial, por medio del sistema renina-angiotensina. Al parecer, la homocisteína y la proteína C-reactiva elevarían las concentraciones de PAI-1, y ciertos medicamentos para la RI o que actúen sobre el sistema renina-angiotensina también podrían modificarlas.

La RI ha sido demostrada en los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) y se ha relacionado con alteraciones de la fibrinólisis secundarias a aumentos del PAI-1.

La principal característica de la DBT1 es la hiperglucemia, y la RI aparece en quienes evolucionan con deterioro renal, a diferencia de la diabetes tipo 2 (DBT2), en la que alrededor del 85% de los afectados la presenta. Los niveles de PAI-1 en la DBT2 se encuentran elevados y serían un factor predictivo independiente de la enfermedad. En el caso de DBT1, los estudios sobre su relación con los niveles de PAI-1 han arrojado resultados controvertidos.

Los pacientes con aterosclerosis, angina inestable, muerte súbita cardíaca, infarto agudo de miocardio y reinfarcto presentan concentraciones altas de PAI-1, pero éstas no son independientes de la presencia de RI. La edad también parece desempeñar un papel importante en la relación entre el PAI-1 y la EC; por ejemplo, en los pacientes < 45 años que sobrevivieron a un infarto agudo de miocardio la actividad de PAI-1 era más alta en comparación con los controles y se comportó como un factor predictivo de reinfarcto y muerte súbita cardíaca, a diferencia de lo que se observó en pacientes mayores, en quienes no pareció predecir cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, angina ni muerte por EC.

La calcificación coronaria (CC) es un parámetro de enfermedad vascular subclínica asociado con el riesgo de eventos coronarios futuros. Los autores de este trabajo ya han señalado que la CC se encuentra aumentada en la DBT1 y se relaciona con el control glucémico, el recuento de glóbulos rojos y los marcadores de inflamación. En estos casos su asociación con la EC es más fuerte en los hombres que en las mujeres.

El objetivo del presente estudio fue analizar la relación entre los niveles de PAI-1 y la CC en un amplio grupo de adultos jóvenes con DBT1 y en otro sin dicha enfermedad.

### Métodos

El *Coronary Artery Calcification in type 1 Diabetes Study* es un estudio de cohorte prospectivo diseñado para evaluar la

aparición y progresión de EC subclínica en pacientes con DBT1 o sin ella. Los participantes con DBT1 fueron diagnosticados antes de los 30 años, frente a la presencia de anticuerpos para la enfermedad o por un endocrinólogo, y comenzaron a recibir insulina dentro del año de ser diagnosticados. Todos tenían entre 20 y 55 años y nunca habían recibido diagnóstico o presentado síntomas de EC.

De las 1 416 personas seleccionadas se excluyeron 6 por el uso de drogas de quimioterapia o antirrechazo y 157 por presentar datos incompletos. Quedaron finalmente 1 253 participantes, 560 con DBT1 y 693 sin ella. Luego, al revisar los datos iniciales se eliminó el 11.1% de la población por falta de alguna variable necesaria para el análisis (87 [13.58%] con DBT1 y 70 [9.2%] sin la enfermedad;  $p = 0.01$ ).

Se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de PAI-1, fibrinógeno, proteína C-reactiva, homocisteína, hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), colesterol total, triglicéridos y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). La concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se calculó mediante la fórmula de Friedewald. El método usado para la determinación de los niveles de PAI-1 era muy sensible para PAI-1 libre pero no así para el complejo PAI-1/activador del plasminógeno (t-PA).

La albuminuria se definió a partir de una tasa de excreción  $\geq 20$  ml/min (promedio de tres muestras nocturnas) o de una relación albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/mg.

Se registraron los antecedentes médicos, medicación concomitante, tabaquismo, circunferencia de cintura y presión arterial sistólica y diastólica en reposo (promedio de las últimas dos mediciones de tres).

Debido a las variaciones circadianas de las concentraciones de PAI-1 se tomaron muestras de sangre para su determinación a lo largo del día, registrándose el horario de extracción. La CC se determinó mediante tomografía computarizada.

Los valores de PAI-1 y triglicéridos fueron transformados logarítmicamente y se informaron como medias geométricas y desviaciones estándar. La asociación entre PAI-1 y EC se evaluó por medio de análisis de regresión logística.

Los *odds ratios* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para los efectos del PAI-1 se informaron en relación con cada duplicación de los niveles de éste en la escala original, lo que es equivalente a un aumento de 0.69-U en la escala logarítmica (o alrededor de 1.4 desviaciones estándar de incremento en la escala logarítmica).

## Resultados

La presencia de CC fue mayor en los sujetos con DBT1 (38.75%) que en aquellos sin la enfermedad (25.5%) ( $p < 0.001$ ). En general los pacientes con DBT1 eran significativamente más jóvenes, tenían niveles menores de PAI-1 y de triglicéridos que los no diabéticos, y niveles mayores de HDLc y de  $HbA_{1c}$ , mayor frecuencia de albuminuria, valores más bajos de presión arterial diastólica y mayores de presión arterial sistólica, y estaban medicados más asiduamente con antihipertensivos. Los sujetos con CC, tanto con DBT1 como sin ella, eran mayores y tenían niveles significativamente más altos de PAI-1, LDLc, triglicéridos,  $HbA_{1c}$  y homocisteína, además de valores más elevados de circunferencia de cintura, respecto de los participantes sin CC. Los niveles de HDLc y de proteína C-reactiva se asociaron significativamente con la CC sólo en ausencia de DBT1 y los de fibrinógeno y albuminuria, únicamente en presencia de DBT1. Entre los participantes con CC había más fumadores e individuos bajo tratamiento antihipertensivo. Los niveles de PAI-1 se correlacionaron positivamente con los triglicéridos, la circunferencia de cintura, la presión arterial diastólica y la proteína C-reactiva, y negativamente con el HDLc, tanto en sujetos con DBT1 como

en no diabéticos. Las asociaciones fueron significativamente más fuertes en el grupo sin DBT1 ( $p < 0.001$ ). En los individuos no diabéticos, los niveles de PAI-1 también se asociaron significativamente con los de LDLc,  $HbA_{1c}$ , presión arterial sistólica, homocisteína y el horario de extracción de la sangre. En los pacientes con DBT1 se correlacionaron positivamente con los de fibrinógeno e inversamente con la edad ( $p < 0.001$ ); en los no diabéticos, esta última asociación fue significativamente positiva ( $p < 0.001$ ).

Las concentraciones de PAI-1 se relacionaron significativamente con la CC (OR, 1.24; IC 95%, 1.13-1.36;  $p < 0.001$ ). Al realizar los ajustes por edad, sexo, diabetes y duración de esta enfermedad, la relación entre PAI-1 y CC continuó siendo significativa ( $p = 0.001$ ); lo que ya no se evidenció al considerar los factores de riesgo de RI ( $p = 0.23$ ). Esta relación fue más fuerte entre los jóvenes ( $\leq 35$  años) y fue perdiendo fuerza con la edad. La interacción entre el PAI-1 y la edad fue significativa sólo en presencia de DBT1 ( $p = 0.02$ ).

## Discusión

Se observó una relación entre el PAI-1 y la CC sólo en los pacientes con DBT1 de 35 años o menos. Si bien hubo una tendencia similar en los no diabéticos, no alcanzó significación estadística. El efecto señalado en los sujetos con DBT1 fue independiente del de los factores de RI, proteína C-reactiva y homocisteína.

Estos resultados coinciden con los de trabajos anteriores. El *Atherosclerosis Risk In Communities Study*, en sujetos de 46 a 64 años sin DBT1, indicó que los niveles de PAI-1 estaban elevados en presencia de aterosclerosis subclínica, definida por el espesor miointimal por ecografía, aunque la relación perdía significación estadística luego de los ajustes por la edad y otras variables asociadas con la RI. Además señaló que la relación entre el PAI-1 y el riesgo de infarto agudo de miocardio, muerte por EC y revascularización coronaria no era independiente de las variables asociadas con la RI. El *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study* también informó que la capacidad predictiva del PAI-1 para infarto agudo de miocardio o muerte súbita cardíaca se diluía luego de los ajustes por factores asociados con la RI.

Los autores hallaron que la relación entre el PAI-1 y la CC era más fuerte en los jóvenes. Esto también coincide con los resultados de otros trabajos. Uno, en sobrevivientes de infarto agudo de miocardio ocurrido antes de los 45 años, señaló que los niveles de PAI-1 a los 3 años eran significativamente mayores que los de los controles de la misma edad y se asociaban con mayor riesgo de reinfarcto luego de realizados los ajustes por concentraciones de lípidos asociados con RI (HDLc y triglicéridos). El *Cardiovascular Health Study of the elderly*, en sujetos  $> 65$  años, no halló relación entre el PAI-1 y el riesgo de infarto agudo de miocardio, angina o muerte por EC. Todos estos datos sugieren que la relación entre el PAI-1 y la EC depende de la edad.

Los autores señalan que al comparar sus resultados con los de otros trabajos debe tenerse en cuenta el método de determinación del PAI-1. Aquí se usó uno sensible para el PAI-1 libre, a diferencia de otros con sensibilidad equivalente para el complejo PAI-1/t-PA.

Como limitaciones reconocen que diversos medicamentos pueden reducir los niveles de PAI-1, entre ellos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Por otro lado, la información acerca de medicaciones concomitantes se obtuvo a partir de lo referido por los pacientes, lo que pudo haber



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

provocado un subregistro y, por ende, una subestimación de la asociación del PAI-1 con la CC. Los autores tampoco pudieron evaluar la influencia de otros factores reconocidos como capaces de elevar los niveles de PAI-1, como la actividad física intensa y el consumo de alcohol.

En conclusión, los niveles de PAI-1 se vincularon significativamente con CC en pacientes con DBT1 y sin ella, pero la asociación se atenuó al realizar los ajustes por variables relacionadas con la RI. En los sujetos con DBT1 < 45 años, esta relación fue independiente de esas variables y se asoció con los factores de EC en la DBT1 (albuminuria y duración de la diabetes).

Se requieren más estudios prospectivos para dilucidar si esta asociación es parte del mecanismo de la aterosclerosis temprana que se observa en la DBT1 o tiene que ver con la inflamación crónica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112305](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112305)

## 6 - La Prevención Cardiovascular en los Pacientes con Diabetes Tipo 2: El Papel de los Hipoglucemiantes Orales

Anselmino M

University of Turin, Turín, Italia

[*Cardiovascular Prevention in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: The Role of Oral Glucose-Lowering Agents*]

**Journal of Diabetes and its Complications** 23(6):427-433, Nov 2009

*Hay disponibles muchos hipoglucemiantes orales para tratar la diabetes en sus distintos estadios. Sin embargo, todavía es necesaria la elaboración de drogas más efectivas y con menos efectos adversos.*

Los riesgos de la diabetes mellitus dependen de las complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo; en particular, las últimas son la principal causa de morbilidad y mortalidad. La diabetes tipo 2 (DBT2) es originada por defectos en la acción de la insulina sobre la captación de la glucosa a nivel del músculo esquelético y el tejido adiposo, en la gluconeogénesis hepática y renal, y en la lipólisis. De hecho, el autor destaca que la resistencia a la insulina es característica de estos pacientes y se encuentra en todos aquellos con sobrepeso. Para compensar esto se produce un aumento de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, lo cual conduce a la hiperinsulinemia. Por último, dicha respuesta compensatoria disminuye y se produce la insuficiencia de insulina absoluta o relativa con hiperglucemia.

La piedra angular del tratamiento hipoglucemiante es el asesoramiento sobre el estilo de vida, con un aumento de la actividad física y ajustes dietarios. A este aspecto debe agregársele, en caso de ser necesario, el tratamiento farmacológico recomendado por la *American Diabetes Association*, la *European Society of Cardiology* y la *European Association for the Study of Diabetes*.

### Agentes hipoglucemiantes orales

En caso de que los cambios en el estilo de vida no mejoren la sensibilidad a la insulina se debe iniciar el tratamiento con agentes hipoglucemiantes orales (HGO). Hasta el momento existen 5 tipos de drogas: inhibidores de la

alfa-glucosidasa, metiglinidas, sulfonilureas, biguanidas y tiazolidindionas.

En la etapa inicial de la enfermedad, el uso de HGO pretende corregir la insuficiencia de insulina, la resistencia a la hormona y la gluconeogénesis hepática aumentada. Estas drogas tienen un papel bien definido para reducir la hiperglucemia, aunque no existe un fármaco superior al resto para disminuir las complicaciones microvasculares y macrovasculares. La posibilidad de que los HGO presenten otros beneficios agregados capaces de reducir las complicaciones cardiovasculares (CV) es prometedora.

El objetivo del presente trabajo fue describir la experiencia con los HGO para tratar la DBT2 respecto de la prevención CV.

### Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Estos fármacos actúan mediante la reducción de la captación de glucosa en el duodeno y el yeyuno al inhibir de forma competitiva a la enzima alfa-glucosidasa del ribete en cepillo. Son útiles en caso de hiperglucemia posprandial notoria para demorar el nivel máximo de glucemia. El estudio STOP-NIDDM indicó que la acarbosa fue efectiva para reducir tanto la evolución de la intolerancia a la glucosa hacia la diabetes franca como la incidencia de eventos CV graves en sujetos con tolerancia alterada a la glucosa. Los efectos adversos de esta droga son de tipo gastrointestinal, aunque pueden prevenirse con un ajuste de la dosis correcto.

### Secretagogos de la insulina

En esta categoría se incluyen las metiglinidas y las sulfonilureas. Estos fármacos necesitan células beta pancreáticas funcionantes y, por lo tanto, el autor no los recomienda en pacientes con diabetes de más de 10 años de evolución. Su mecanismo de acción pretende aumentar la secreción tanto basal como posprandial de insulina.

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) determinó que estas drogas no aumentan la mortalidad CV y restituyó su popularidad en el mercado tras resultados negativos observados en otro estudio. Los autores de otra investigación afirmaron que la forma en la que se reduce la glucemia podría ser tan importante como alcanzar el objetivo glucémico recomendado e informaron un aumento de la mortalidad con el uso de sulfonilureas, aunque no así con metformina.

### Biguanidas

La metformina, única droga de esta clase, reduce la producción de glucosa al mejorar la respuesta hepática a la insulina (al inhibir la gluconeogénesis). Además, presenta otros efectos como la disminución del apetito, de la absorción de alimentos y de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Especialmente con dosis altas, este fármaco promueve la pérdida de peso al mejorar indirectamente la respuesta muscular a la insulina. Los autores recomiendan su utilización en todos los pacientes con hiperglucemia leve, especialmente si presentan sobrepeso, y se administra con frecuencia asociada con sulfonilureas.

Si bien múltiples estudios aleatorizados demostraron que el uso de metformina para reducir la hiperglucemia y el riesgo de complicaciones microvasculares en la DBT2 es beneficioso, no pudieron hacer lo mismo para los eventos macrovasculares. El estudio UKPDS 34 concluyó que el control intensivo de la glucemia con metformina parecería disminuir el riesgo de los criterios de valoración relacionados con la diabetes en pacientes con sobrepeso.

### Tiazolidindionas

Este tipo de drogas necesita de la insulina y de la resistencia a ésta para poder actuar. De hecho, reducen la hiperglucemia

al mejorar la absorción de glucosa a nivel muscular y del tejido adiposo. Los pacientes ideales para recibir estos fármacos son aquellos con obesidad notoria y resistencia a la insulina. Las tiazolidindionas ejercen una acción antiaterogénica mediante efectos antioxidantes y gracias a la inhibición de la producción de citoquinas por los monocitos, la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y la proliferación de músculo liso vascular.

Un estudio aleatorizado y controlado amplio efectuado recientemente, el *PROactive*, incorporó 5 238 pacientes con DBT2 y evidencia de enfermedad macrovascular. Luego fueron asignados a recibir pioglitazona oral o placebo. Si bien la pioglitazona demostró efectos protectores a nivel CV, también produjo una mayor incidencia de casos de edema e insuficiencia cardíaca congestiva. No obstante, el autor concluye que esta droga mejora la evolución CV en los pacientes con DBT2 con riesgo CV alto. Los hallazgos de otras investigaciones, como el estudio DREAM, también apoyan los efectos cardioprotectores de las tiazolidindionas. Este último trabajo se llevó a cabo con 5 269 pacientes con prediabetes y sin antecedentes de enfermedad CV, e informó que la rosiglitazona redujo la progresión a DBT2 a los 3 años (62%;  $p < 0.001$  contra placebo). Se han realizado estudios para evaluar las complicaciones CV del tratamiento con tiazolidindionas, pero sus resultados no son claros.

Actualmente, debido a los efectos CV potenciales graves, existe un debate serio sobre la seguridad de este tipo de drogas. El autor afirma que se necesitan más estudios clínicos amplios para arribar a conclusiones definitivas.

### Combinaciones

En la práctica clínica, la primera elección es usualmente una sulfonilurea o una glinida (repaglinida o nateglinida) y metformina en caso de pacientes con sobrepeso. Para mejorar el control glucémico cuando una única droga no lo logra, la combinación de fármacos es una buena opción. La cuestión de si los efectos adversos de cada droga pueden ser aditivos y perjudiciales fue ampliamente investigada.

En un estudio que comparó la mortalidad en el tratamiento con sulfonilureas con la terapia con sulfonilureas y metformina se concluyó que esta última posiblemente aumente el riesgo CV. Otros autores señalaron que la monoterapia, ya sea con gliburida o metformina, en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria produjo resultados similares y se asoció con un aumento leve de la mortalidad. Sin embargo, la mortalidad se incrementó de manera notoria cuando se combinaron la gliburida y la metformina.

Otro grupo de estudio determinó que, incluso con la utilización de dosis bajas de sulfonilureas y biguanidas combinadas, la mortalidad fue mayor. Un trabajo escocés realizado en 5 730 sujetos que iniciaban el tratamiento con HGO informó que en este tipo de pacientes, aquellos que recibían sólo sulfonilureas o los medicados con la combinación de sulfonilureas más metformina se encontraban en mayor riesgo de presentar resultados CV adversos comparados con los individuos que estaban tratados con metformina solamente.

Una combinación diferente de drogas, tiazolidindionas y metformina fue evaluada en un estudio retrospectivo. En él se evaluaron 8 872 pacientes con diabetes dados de alta luego de un infarto agudo de miocardio, y se observó que la mortalidad no fue significativamente diferente en los grupos tratados con metformina o con tiazolidindionas como monoterapia. Por el contrario, la mortalidad fue menor en los sujetos que recibieron ambas drogas. Así, el autor concluye que la opción terapéutica de una droga sensibilizadora de la insulina no se asocia con un riesgo de

muerte al año diferente en los ancianos diabéticos luego de un infarto. Sin embargo, la combinación de metformina con tiazolidindionas puede ser beneficiosa, a pesar de que las últimas se asocian con un riesgo más alto de reinternación por insuficiencia cardíaca.

### Perspectivas futuras

Gracias a las nuevas tecnologías, las investigaciones actuales se centran en la resistencia a la insulina, la secreción de la hormona y la producción hepática de glucosa.

Las estrategias terapéuticas actuales no afectan la disfunción progresiva de las células beta. De hecho, los tratamientos antes descritos no previenen ni demoran el deterioro de la función de estas células. Además, entre las otras opciones terapéuticas existentes, el uso de insulina conlleva el riesgo de hipoglucemia.

Entre los nuevos enfoques se hallan las moléculas con función incretina, que presentan múltiples efectos reguladores de la glucosa sobre las hormonas con acción incretina, como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). Los miméticos de las incretinas son derivados del GLP-1 o péptidos nuevos. Por el contrario, los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 aumentan las concentraciones del GLP-1 al evitar su proteólisis.

Otras estrategias nuevas y prometedoras comprenden la pramlintida, un análogo sintético de la amilina, y los miméticos del receptor de insulina. Además, pronto estarán disponibles nuevos sensibilizadores de la insulina junto con agonistas de los receptores beta<sub>2</sub>, inhibidores de la gluconeogénesis hepática y moduladores de AMPK (un sensor de la energía celular altamente conservado).

### Conclusión

El autor destaca que existe poca información que ayude a los médicos a modificar el riesgo a largo plazo de DBT2. La única estrategia efectiva es alcanzar el mejor control glucometabólico posible mediante marcadores de riesgo CV confiables como la glucemia en ayunas, la glucemia posprandial y la hemoglobina glucosilada.

Por otro lado, hay signos claros de que el ambiente médico invierte en esta área. La labor de descubrir el agente o la combinación hipoglucemiante ideal es muy demandante, pero el elevado porcentaje de pacientes con diabetes que presentan complicaciones constituye un impulso fuerte en este sentido.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112307](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112307)



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



## 7 - Eficacia y Seguridad de un Protocolo de Infusión de Insulina Durante la Cirugía Cardíaca y en el Posoperatorio

Studer C, Sankou W, Samain E y colaboradores

Université de Franche-Comté, Besançon, Francia

[Efficacy and Safety of an Insulin Infusion Protocol During and After Cardiac Surgery]

**Diabetes & Metabolism** 36(1):71-78, Feb 2010

*Las complicaciones del desequilibrio de la glucemia pueden afectar el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Por lo tanto, se requiere un protocolo de infusión de insulina que sea a la vez eficaz y seguro.*

La hiperglucemia es reconocida como un factor de riesgo de resultados adversos en los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos (UCI) luego de una cirugía cardíaca. Por este motivo, si bien múltiples estudios propusieron un control glucémico estricto mediante insulino terapia intensiva (ITI), los resultados sobre la evolución son contradictorios.

Independientemente del protocolo utilizado para controlar la glucemia o el grado de control glucémico alcanzado, los autores sostienen que reducir la glucemia durante el período perioperatorio es una labor ardua.

Por un lado, existen serias preocupaciones por las consecuencias de la hipoglucemia grave cuando se utiliza la insulino terapia para mantener una glucemia dada en forma estricta, debido a que el valor óptimo de dicho parámetro todavía es incierto. Además, los motivos precisos del aumento de la mortalidad en sujetos sometidos a un control estricto de la glucemia, como el que se observó en el estudio NICE-SUGAR, todavía no están confirmados, aunque la mayor frecuencia de hipoglucemia grave podría ser responsable.

Los investigadores afirman que, en general, la complejidad de la mayoría de los protocolos de ITI y su potencial para provocar hipoglucemia los hace menos aceptables en los equipos médicos de UCI que no participan de estudios clínicos.

Los autores de esta investigación consideran que el protocolo de Goldberg y col. resulta de gran interés ya que su principal característica es que tanto la frecuencia de medición de la glucemia como los cambios en la velocidad de infusión de la insulina dependen de la velocidad de cambio de los valores de glucosa plasmática. El valor pretendido de glucemia es de 100 a 139 mg/dl y este protocolo, realizado en 118 pacientes internados en la UCI cardiotorácica, probó ser efectivo y seguro.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos sometidos a cirugía cardíaca o de aorta torácica la adhesión del equipo de la UCI al protocolo de insulino terapia de Goldberg y col., la calidad del control glucémico alcanzado y la seguridad del protocolo según la incidencia de hipoglucemia inducida.

### Métodos

Todos los sujetos sometidos a cirugía cardíaca o de aorta torácica desde diciembre de 2005 a abril de 2006 fueron candidatos a participar de este estudio prospectivo. Los pacientes fueron agrupados según presentaran o no el diagnóstico de diabetes mellitus (DBT). Se excluyeron los individuos con cetoacidosis diabética o con coma hiperosmolar. A su vez, los autores recolectaron información demográfica, sobre el tipo de cirugía y su resultado. Entre los parámetros analizados se incluyeron la ventilación mecánica por más de 48 h, la insuficiencia renal con requerimiento de diálisis, la infección esternal profunda, las complicaciones

neurológicas que persistieran más allá de las 24 h, la duración de la internación y la mortalidad intrahospitalaria.

La glucemia de todos los pacientes se manejó de acuerdo con un protocolo de insulino terapia único en base a una modificación leve del de Goldberg y col. La insulino terapia se basó principalmente en la velocidad de cambios glucémicos y utilizó 3 mediciones para ajustar la infusión intravenosa de insulina: la glucemia actual, la glucemia previa y la velocidad actual de infusión de insulina. El objetivo de glucemia fue de 100 a 139 mg/dl y el estudio se inició desde que el paciente llegó al quirófano, con la primera glucemia obtenida luego de la introducción de un catéter arterial.

Los registros glucémicos durante la cirugía y luego del ingreso a la UCI se hicieron hora a hora hasta alcanzarse valores estables, definidos como 3 valores consecutivos dentro del objetivo buscado. Luego, la glucemia se controló cada 3 horas. Sin embargo, el monitoreo horario de este parámetro se reanudó siempre y cuando se observara alguno de los siguientes factores: cambios en la infusión de insulina, variaciones en la condición clínica, e inicio o cese de la terapia vasopresora o de reemplazo renal. En la UCI, los niveles de infusión intravenosa de insulina se mantuvieron estables a una velocidad de 4.0 a 4.5 g/h tanto en pacientes con DBT como en aquellos sin la enfermedad. De acuerdo con la condición clínica del enfermo, se inició la administración oral lo más pronto posible.

El criterio principal utilizado para determinar la eficacia de la insulino terapia fue el porcentaje de tiempo que el paciente mantuvo el valor glucémico pretendido durante el estudio.

Los criterios secundarios de eficacia fueron: el porcentaje de tiempo que el paciente permaneció en los valores objetivo de glucemia durante la operación, el porcentaje de tiempo que el individuo se mantuvo en los valores pretendidos de glucemia en un período de 24 h y la glucemia diaria promedio.

Los autores también evaluaron la cantidad de pacientes que experimentaron por lo menos uno de los siguientes eventos durante el estudio: hipoglucemia leve (50 a 75 mg/dl) o hipoglucemia grave (< 50 mg/dl), y síntomas clínicos que podrían relacionarse con hipoglucemia, entre ellos confusión, coma o una convulsión. En presencia de hipoglucemia grave o de síntomas asociados con hipoglucemia, la infusión de insulina se suspendió y se administró un bolo intravenoso de 3 g de dextrosa.

Los investigadores comprobaron que una de las principales dificultades para aplicar protocolos complejos es que estos requieren personal de salud calificado.

Los datos se presentaron como media  $\pm$  desvío estándar o como mediana (rango intercuartílico). Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante la prueba de chi cuadrado t de Student para las variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente, y se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativo.

### Resultados

En total, 251 pacientes fueron operados durante el período de estudio. Debido a que 21 historias clínicas estaban incompletas finalmente se incluyeron 230 sujetos, 62 en el grupo DBT (93.5% DBT tipo 2).

La adhesión al protocolo de estudio fue del 72% y los cambios en la velocidad de infusión de la insulina se realizaron según dicho protocolo en el 82% de los casos. Un total de 898 y 3 870 mediciones de glucemia se efectuaron durante el período intraoperatorio y durante los 2 primeros días posoperatorios, respectivamente. Durante el período intraoperatorio, un número significativamente mayor de pacientes con DBT recibió insulina intravenosa respecto de los sujetos no diabéticos (53% contra 11%;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, todos los pacientes, sin importar a que grupo pertenecieran, recibieron insulino terapia posoperatoria.

Durante el estudio, ningún participante presentó hipoglucemia grave. La hipoglucemia leve se verificó en 44 y en 11 ocasiones en los grupos de pacientes sin DBT y con la enfermedad, respectivamente. Los eventos de hipoglucemia leve fueron significativamente más frecuentes en los individuos no diabéticos durante el período intraoperatorio.

La cantidad de episodios de hiperglucemia, definidos como un valor de glucemia > 200 mg/dl que se mantuviera por al menos 2 horas, fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con DBT que en los no diabéticos.

### Discusión

El hallazgo principal de los autores fue que el control glucémico en el período intraoperatorio y en el posoperatorio precoz, mediante un protocolo de insulino terapia en pacientes en ayunas, fue factible de realizar en una unidad de cirugía cardíaca sin inducir hipoglucemias graves o sintomáticas.

El protocolo utilizado fue evaluado 6 meses después de su implementación inicial para determinar si su uso puede prolongarse en el tiempo. Sin embargo, el personal no recibió ningún tipo de atención o asistencia, y tampoco se modificó el número habitual de enfermeras por el protocolo. Es así como se halló que el 72% y el 82% de las determinaciones de glucemia y de los cambios en la velocidad de infusión de la insulina, respectivamente, se realizaron dentro del marco temporal requerido por el protocolo. Sin embargo, las comparaciones con otros estudios son difíciles debido a que faltan herramientas validadas para determinar lo adecuado de los algoritmos para controlar la glucemia en las UCI. No obstante, una posible causa de la razonable adhesión es que los dos registros glucémicos estuvieron separados por un intervalo de 1 a 3 horas.

El objetivo glucémico que se usó en este trabajo fue influenciado por las dificultades para alcanzar rangos estrictos de glucemia sin causar hipoglucemias graves, tal como se informara previamente en otros estudios, como por ejemplo el NICE-SUGAR.

Sobre la base de los trabajos observacionales que afirman que la hiperglucemia intraoperatoria es un factor de riesgo independiente de complicaciones perioperatorias o muerte, el protocolo del presente estudio buscó controlar la glucemia desde el arribo del paciente al quirófano. Así, el 53% y el 11% de los enfermos con DBT y sin ella, respectivamente, recibieron insulino terapia durante la operación.

Al igual que en investigaciones anteriores, los autores encontraron que la tasa de éxito con el protocolo de infusión de insulina fue menor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. El protocolo de Goldberg y col. modificado se basa en la dirección y la velocidad de los cambios glucémicos y no en la sensibilidad individual a la insulina, por lo tanto, no considera la resistencia. Se destaca que un gran porcentaje de los pacientes con riesgo cardiovascular alto se descubren entre los sujetos con DBT en estudios que evalúan la ITI en enfermos críticos, como se observó en el presente trabajo en el que más de tres cuartos de los pacientes diabéticos tenían antecedentes de cirugía de revascularización miocárdica.

Múltiples protocolos de control estricto de la glucemia produjeron un aumento de la incidencia de episodios de hipoglucemia grave. Esta es una complicación grave, ya que un solo episodio es un predictor independiente de mortalidad en la totalidad de la cohorte (*odds ratio* 2.28;  $p < 0.0008$ ).

En general, gran cantidad de hallazgos sugieren que las complicaciones relacionadas con la hipoglucemia y la mortalidad pueden anular los beneficios en la supervivencia del control estricto de la glucemia en una UCI. Los autores demostraron que el protocolo adaptado a partir del de Goldberg y col. fue más seguro debido a que no indujo hipoglucemias graves en la práctica real.

A pesar de ello, una limitación del estudio fue que el período evaluado se restringió a aquel anterior al inicio de la alimentación enteral posoperatoria, un lapso en el cual se verifican variaciones grandes de la glucemia. Además, a diferencia de otros trabajos en donde se alcanzaron valores glucémicos estables con la ITI luego de 3 días, a los autores del presente análisis les tomó sólo 2. Por último, para determinar la eficacia del protocolo de estudio, la información actual demuestra una falta de consenso sobre el control glucémico perioperatorio como indicador primario. Es así que se requieren más investigaciones para establecer el protocolo más efectivo y la mejor manera de implementar la ITI en las UCI.

Los expertos concluyen que un objetivo glucémico razonable de 100 a 139 mg/dl puede alcanzarse de manera segura mediante un protocolo de insulino terapia y puede incluirse en la práctica clínica diaria de una UCI posoperatoria.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112326](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112326)

## 8 - Asociación entre el Incremento en los Niveles de Ferritina Maternos y la Diabetes Gestacional y el Retraso del Crecimiento Intrauterino

Soubasi V, Petridou S, Drossou-Agakidou V y colaboradores

Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia


[Association of Increased Maternal Ferritin Levels with Gestational Diabetes and Intra-Uterine Growth Retardation]

*Diabetes & Metabolism* 36(1):58-63, Feb 2010

*Los niveles séricos maternos elevados de ferritina se asociaron con un riesgo aumentado de diabetes gestacional o retraso del crecimiento intrauterino, e indican un papel de la inflamación sistémica en la fisiopatología más que un exceso en los depósitos de hierro.*

Las concentraciones séricas de ferritina se utilizan como índice de las reservas corporales de hierro ya que se correlacionan con los depósitos del mineral de la médula ósea y, además, son reactivos de fase aguda debido a que aumentan frente a la inflamación aguda y crónica. El hierro es esencial en el embarazo y para el feto en crecimiento y las mujeres reciben suplementos con este mineral como profilaxis, aunque hay controversias al respecto. En los seres humanos, el incremento en los depósitos de hierro durante la gestación se asoció con morbilidad materna y neonatal y, al respecto, el aumento en los niveles de ferritina en el tercer trimestre se relacionó con un riesgo mayor de preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y parto pretérmino. Además, el aumento en los niveles séricos de ferritina en el embarazo se relacionó con la diabetes tipo 2 y diabetes mellitus gestacional (DMG). No obstante, señalan los autores, no hay consenso en cuanto a si el incremento en las concentraciones séricas de ferritina es un factor de riesgo independiente de diabetes y si es reflejo de la inflamación o del aumento en las reservas de hierro.

Los niveles séricos del receptor de transferrina (RTFs) constituyen un indicador de deficiencia de hierro en los procesos inflamatorios y de anemia en las enfermedades

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

crónicas y su concentración no está influida por la respuesta de fase aguda. Además, se considera un marcador útil para el monitoreo de la eritropoyesis en diversas situaciones clínicas. Los objetivos de este estudio fueron, por un lado, evaluar si los niveles séricos de ferritina maternos se asocian con un riesgo aumentado de DMG y RCIU en los casos de parto pretérmino, así como su relación con las concentraciones de RTFs y, por otro, establecer las correlaciones entre los niveles de hierro materno y neonatales y determinar si los depósitos maternos del mineral influyen sobre el crecimiento del feto.

### Materiales y métodos

Los sujetos incluidos en este trabajo participaron de un estudio longitudinal diseñado para evaluar el desarrollo cognitivo de los lactantes pretérmino con relación a sus niveles perinatales de hierro. El diseño de este ensayo fue prospectivo, de observación y comprendió 63 mujeres y 90 neonatos pretérmino. La edad gestacional debía ser inferior a las 34 semanas, la probabilidad de supervivencia superior a las 72 horas y la edad de ingreso al estudio debía estar entre las 0 y 48 horas. Se excluyeron los neonatos con anomalías congénitas, los nacidos de gestantes con corioamnionitis clínica, ruptura de membranas de más de 24 horas y la presunción o confirmación de sepsis.

Las madres, y subsecuentemente sus hijos, se dividieron según sus reservas de hierro como con: bajos depósitos (niveles séricos de ferritina inferiores a 10 µg/l [grupo A]); depósitos normales (niveles séricos de ferritina de 10 a 60 µg/l [grupo B]) y depósitos aumentados (niveles séricos de ferritina superiores a 60 µg/l [grupo C]). La información materna y neonatal se extrajo de las historias clínicas. Se obtuvieron datos acerca de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, el aumento de peso durante el embarazo, los antecedentes familiares de diabetes, de DMG y de hijos nacidos con peso elevado. Los datos sobre la morbilidad neonatal incluyeron el RCIU (peso al nacer inferior a -2 desvíos estándar en las curvas estandarizadas de peso de nacimiento), la incidencia de displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular grave, leucomalacia periventricular y enterocolitis necrotizante. Asimismo se dejó constancia de la necesidad de transfusiones desde el nacimiento y hasta completar el estudio. Al momento del alta se realizaron evaluaciones neurológicas estandarizadas, mediciones antropométricas y ecografías cerebrales.

Se obtuvieron muestras de sangre venosa de los neonatos y sus madres en el momento del parto, y durante el primer y segundo mes en los primeros, para determinar el recuento de reticulocitos, los índices hematimétricos, el hemograma completo, los niveles séricos de ferritina, de RTFs y de eritropoyetina (EPO). Los lactantes recibieron hierro en dosis de 3-4 mg/kg por vía oral durante el primer año junto con la administración de suplementos de ácido fólico (25-50 µg/día). Las madres recibieron suplementos con hierro en dosis de 40-80 mg/día durante el embarazo.

Los datos se expresaron como media ± desvío estándar. Se utilizó la correlación de Spearman para estudiar la asociación entre los valores de laboratorio de las madres y los neonatos. La significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Las madres se dividieron en 3 grupos: grupo A ( $n = 7$ ), grupo B ( $n = 32$ ) y grupo C ( $n = 24$ ); al igual que los neonatos: grupo A ( $n = 12$ ), grupo B ( $n = 47$ ) y grupo C ( $n = 31$ ). Los 3 grupos de madres fueron comparables en cuanto a la edad, hábito de fumar, hipertensión y preeclampsia durante el embarazo y el tipo de parto. El aumento de peso materno se encontró dentro de los límites

normales para la duración del embarazo. En el 8% de las mujeres se encontraron antecedentes familiares de diabetes; 54 de 63 fueron primíparas y ninguna tuvo antecedentes de DMG o de un recién nacido con alto peso.

Hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en las concentraciones séricas de ferritina ( $p < 0.0001$ ); mientras que los niveles de RTFs fueron similares. Los valores de hemoglobina y hematocrito fueron inferiores en el grupo A, pero no difirieron en forma significativa con respecto a los grupos restantes. El volumen corpuscular medio (VCM) fue significativamente inferior en el grupo A ( $p < 0.01$ ) y los valores de EPO significativamente más elevados con respecto a los otros grupos. El grupo de madres con niveles altos de ferritina sérica se asoció con una tasa significativamente más elevada de DMG (5/24) en comparación con los otros 2 grupos en conjunto (1/39) ( $p = 0.026$ ). Hubo un incremento de 2.5 veces en el riesgo de DMG entre las mujeres con niveles elevados de ferritina sérica, pero no se observó una correlación entre los niveles de esta última y los de RTFs (coeficiente de correlación  $r = -0.1271$ ,  $p = 0.267$ ).

Los 3 grupos de neonatos fueron comparables en cuanto al peso de nacimiento, la edad gestacional, el puntaje de Apgar, los parámetros hematológicos y el metabolismo del hierro. La tasa de RCIU fue significativamente más elevada en el grupo C (11/31; hijos de madres con niveles elevados de ferritina sérica) en comparación con los otros grupos en conjunto (9/59;  $p = 0.033$ ). La mayoría de los recién nacidos con RCIU fueron producto de embarazos únicos (17/20). El número de transfusiones neonatales efectuadas fue similar en los 3 grupos. No hubo diferencias entre los grupos en las evaluaciones hematológicas realizadas en el primer y segundo mes de vida. También fueron semejantes entre los grupos el curso clínico (displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro), el crecimiento y los parámetros neurológicos.

No se encontró correlación alguna entre los niveles de hierro de las madres y los neonatos en términos de ferritina ( $r = -0.01$ ,  $p = 0.92$ ), RTFs ( $r = -0.008$ ,  $p = 0.94$ ) y hemoglobina ( $r = 0.08$ ,  $p = 0.49$ ). Tampoco se observó asociación entre el nivel de hierro al nacimiento y el curso clínico neonatal.

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron la existencia de una asociación entre los niveles séricos elevados de ferritina en las embarazadas y el parto pretérmino; así como un riesgo incrementado de DMG o RCIU. La concentración de RTFs no se relacionó con los niveles aumentados de ferritina o el incremento en las reservas de hierro, y las concentraciones séricas maternas de ferritina no se correlacionaron con las de RTFs, de hemoglobina o con el VCM. Las reservas maternas de hierro no tuvieron efecto en las de los neonatos o en la evolución neonatal. Indican que la suya es la primera investigación que analizó los niveles séricos de ferritina y de RTFs con relación al riesgo de DMG o RCIU. En un estudio recientemente publicado se encontró un incremento significativo en los niveles séricos de ferritina en las mujeres con DMG. En una investigación se halló que en las mujeres embarazadas, los niveles elevados de hemoglobina ( $> 13$  g/dl) fueron un factor de riesgo independiente de DMG; mientras que lo contrario sucedió en el caso de la anemia. Sin embargo, otro trabajo no avaló la hipótesis de que las concentraciones séricas elevadas de ferritina reflejen un aumento en los depósitos de hierro en los casos de DMG, ya que no encontró una asociación entre los valores elevados de hemoglobina ( $> 13$  g/l) y el riesgo de DMG.

La ferritina permite estimar indirectamente las reservas de hierro y es un reactante de fase aguda. Los niveles séricos bajos de ferritina constituyen un índice de deficiencia de hierro

en las embarazadas. En este ensayo, las mujeres con niveles séricos bajos de ferritina ( $< 10 \mu\text{g/l}$ ) tuvieron concentraciones significativamente más elevadas de EPO y un VCM disminuido; indicador de deficiencia de hierro. Este hecho es avalado por los niveles más altos de RTFs que, explican los autores, probablemente no alcanzó significación estadística por el escaso número de participantes. En los casos de concentraciones séricas elevadas de ferritina no hubo una concordancia con los niveles de hemoglobina; pero la determinación de los valores de RTFs permite una estimación de las reservas de hierro aun en los estados inflamatorios. La hipótesis inflamatoria es más compatible con el incremento en los niveles séricos maternos de ferritina. El embarazo es un estado inflamatorio en el cual hay un incremento en la concentración de proteína C-reactiva y en la DMG se reconoce que hay inflamación sistémica por los niveles aumentados de dicha proteína y de interleuquina 6. Se ha demostrado que las citoquinas inflamatorias inducen la síntesis de ferritina en los modelos experimentales. En este estudio, la falta de asociación entre los niveles de ferritina y del RTFs que refleja los depósitos de hierro, avala la presencia de inflamación. También, se ha descrito previamente una asociación entre el RCIU y la inflamación.

En conclusión, los niveles séricos maternos elevados de ferritina se asociaron con un riesgo aumentado de DMG o RCIU e indican un papel de la inflamación sistémica en la fisiopatología de la DMG más que un exceso en los depósitos de hierro, ya que no se relacionaron con los valores de RTFs. Es necesario llevar a cabo más estudios con determinaciones de los niveles séricos de ferritina, proteína C-reactiva, RTFs u otros índices para confirmar estos hallazgos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112325](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112325)

## 9 - Predicción del Riesgo de Enfermedad Coronaria en la Población General, Prediabética y Diabética Durante 10 Años de Seguimiento: Precisión de las Funciones de Riesgo de Framingham, SCORE y UKPDS

Van Der Heijden A, Ortegon M, Dekker J y colaboradores

VU University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; Rosario University, Bogotá, Colombia

[Prediction of Coronary Heart Disease Risk in a General, Pre-Diabetic, and Diabetic Population During 10 Years of Follow-Up: Accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS Risk Functions]

*Diabetes Care* 32(11):2094-2098, Nov 2009

*Existen distintas alternativas para predecir el riesgo de enfermedad coronaria, Sin embargo, es necesario que los modelos utilizados sean precisos en pacientes con trastornos del metabolismo de la glucosa.*

La enfermedad coronaria (EC) es actualmente la principal causa de mortalidad a nivel mundial y todo parece indicar que esta tendencia no cambiará en los años venideros. Con el fin de reducir la carga de esta patología sobre la salud pública, la identificación del riesgo individual absoluto de padecer EC en un tiempo definido es primordial.

El riesgo de EC puede determinarse mediante diversos métodos que combinan los valores de distintos factores de riesgo para producir un riesgo cuantitativo estimado. Los modelos más utilizados son los que se basan en el

*Framingham Heart Study* para un primer evento coronario. Recientemente, el proyecto *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), a partir de información europea, elaboró una función de riesgo para la estimación de EC fatal. El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), al considerar que los pacientes con diabetes (DBT) tipo 2 (DBT2) tienen un riesgo aumentado de sufrir EC, creó un algoritmo específico para un primer evento de EC para este tipo de población. Debido al riesgo aumentado de los sujetos diabéticos de padecer EC, los modelos basados en esa población tienen más precisión para determinar la morbilidad y la mortalidad por dicha enfermedad en esa clase de pacientes.

Los autores afirman que debe realizarse una evaluación de la precisión y de la validez de un algoritmo de riesgo cuando éste se aplica a una población distinta de la que se empleó para crearlo. Agregan que la precisión de los algoritmos de Framingham, SCORE y UKPDS no fue evaluada prospectivamente en una población con alto riesgo de padecer diabetes. Estos enfermos presentan hiperglucemia intermedia y han sido identificados como con mayor riesgo de sufrir EC comparados con los sujetos normoglucémicos o se considera que presentan el mismo riesgo que los individuos diabéticos. El fin del presente trabajo fue validar y comparar los resultados de las funciones de riesgo Framingham, SCORE y UKPDS para predecir el riesgo de EC en sujetos con tolerancia normal a la glucosa (TNG), hiperglucemia intermedia (es decir, tolerancia alterada a la glucosa o glucemia en ayunas alterada) y DBT mediante la información obtenida de la cohorte del estudio Hoorn.

### Métodos

El Hoorn fue un estudio de cohorte basado en la población, que evaluó el metabolismo de la glucosa en 2 484 sujetos holandeses de 50 a 75 años. Para el presente trabajo, los autores incluyeron a los participantes con TNG ( $n = 1\ 791$ ), con hiperglucemia intermedia ( $n = 423$ ) y con DBT2 ( $n = 255$ ). Luego de excluir a los sujetos que presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular y a los que no tenían la información completa, un total de 1 125 individuos con TNG, 232 con hiperglucemia intermedia y 125 con DBT2 estuvieron disponibles para realizar el análisis.

Los pacientes se clasificaron en 3 grupos según los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2006: TNG, hiperglucemia intermedia y DBT. Luego, los participantes fueron medidos y pesados y se calculó el índice de masa corporal. La presión arterial se midió con el paciente sentado tras descansar 5 minutos. Se realizaron determinaciones de laboratorio, como los niveles de colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y hemoglobina glucosilada. Además, se recabó información sobre tabaquismo, tiempo de evolución de la DBT, raza, uso de medicación, antecedentes de enfermedad cardiovascular y antecedentes familiares de infarto agudo de miocardio. Los criterios primarios de valoración fueron los eventos coronarios ocurridos hasta el 1 de enero de 2000.

Las características basales se presentaron como media  $\pm$  desvío estándar, mediana (rango intercuartílico), en caso de una distribución asimétrica, o como porcentajes según el grupo de estado de la glucemia. El riesgo estimado de un primer evento de EC a 10 años se calculó para cada participante con los algoritmos de Framingham y UKPDS. El riesgo estimado de EC fatal a 10 años se calculó mediante la función de riesgo SCORE.



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



La precisión predictiva de las 3 funciones de riesgo se estimó mediante evaluaciones de calibración y de discriminación. La capacidad discriminativa de los modelos se juzgó al calcular el área bajo la curva ROC (ABCROC) con las estimaciones del riesgo a 10 años predichas por los 3 modelos. El poder discriminatorio se graduó en bajo, para un ABCROC de 0.5-0.7, moderado, para valores de 0.7-0.9 y alto si eran  $> 0.9$ .

## Resultados

El empleo de drogas antihipertensivas e hipolipemiantes era mayor entre los pacientes diabéticos y, a su vez, un mayor porcentaje de primeros eventos de EC ocurrieron en este grupo en comparación con el resto de los participantes.

Los estudios Framingham y UKPDS sobrestimaron el riesgo de un primer evento coronario, principalmente en los quintiles superiores del riesgo predicho. La estimación del riesgo del algoritmo SCORE sólo fue menos precisa en el subgrupo de los pacientes diabéticos.

El modelo de Framingham demostró las menores ABCROC en todos los estados glucémicos para estimar el riesgo de un primer evento coronario. El modelo SCORE registró la mayor ABCROC al calcular el riesgo de EC fatal en los subgrupos de TNG (ABCROC 0.79) y de sujetos diabéticos (ABCROC 0.74). En el caso del grupo con hiperglucemia intermedia, los autores sólo observaron una moderada capacidad discriminativa para EC fatal en el modelo de Framingham (0.76) y en el UKPDS (0.84). En el subgrupo de pacientes diabéticos, todos los modelos tuvieron una capacidad discriminativa baja para estimar el riesgo de un primer evento de EC, mientras que el SCORE y el UKPDS mostraron una capacidad moderada para identificar a los individuos con riesgo alto de EC fatal. En general, todos los modelos demostraron una mejor discriminación cuando se utilizó un evento de EC fatal como el resultado previsto.

Cuando la capacidad discriminativa para estimar un primer evento coronario en sujetos con DBT diagnosticada en la pesquisa se analizó en las 3 funciones de riesgo, todas demostraron mayores ABCROC en este grupo que en aquellos del grupo en el que se combinó a los individuos con DBT y los que presentaban la enfermedad diagnosticada mediante pruebas de pesquisa (Framingham 0.74 y UKPDS 0.75). Los autores observaron resultados similares para las estimaciones de un evento coronario fatal (Framingham 0.73, SCORE 0.82 y UKPDS 0.83).

## Conclusiones

Los investigadores afirman que las funciones de riesgo de Framingham y de UKPDS estimaron globalmente la incidencia real de EC en los 3 subgrupos de pacientes estudiados (TNG, hiperglucemia intermedia y DBT). Con respecto al riesgo de un primer evento coronario, el algoritmo de Framingham presentó una capacidad de discriminación baja en todos los subgrupos, excepto en el de los pacientes con DBT diagnosticada mediante pruebas de pesquisa, en el cual su capacidad fue moderada. La función de riesgo de UKPDS presentó una capacidad moderada para identificar a aquellos sujetos con alto riesgo de un primer evento coronario en pacientes con TNG, hiperglucemia intermedia y DBT diagnosticada en la pesquisa. El algoritmo SCORE, para la predicción de EC fatal tuvo una capacidad moderada en todos los subgrupos. A pesar de que las funciones de riesgo

de Framingham y UKPDS fueron creadas para estimar el riesgo de un primer evento coronario en la población general y en los sujetos diabéticos, respectivamente, ambas funciones resultaron mejores que el SCORE al estimar el riesgo de EC fatal. El UKPDS demostró la máxima capacidad discriminativa en el grupo de pacientes con hiperglucemia intermedia.

Los autores no consideran que las funciones de riesgo de Framingham y UKPDS subestimen el riesgo de EC en la población diabética. Agregan que, recientemente, al ser evaluado el desempeño de dichas funciones se determinó que ambas sobrestimaban el riesgo de enfermedad cardiovascular y que fueron moderadamente efectivas en los 3 subgrupos poblacionales estudiados.

Una de las posibles causas de la sobrestimación del riesgo de EC de los modelos de Framingham y UKPDS es que el cálculo en el primero de ellos no es tan preciso en una población cuyos factores de riesgo cardiovascular están bien tratados, como es el caso de la población de Hoorn. Además, la estimación del riesgo sería más precisa en sujetos con pocos factores de riesgo. De hecho, en la presente investigación se observó una mayor sobrestimación de eventos coronarios en los pacientes ubicados en los quintiles superiores del riesgo estimado de EC. Con respecto a la función de riesgo SCORE para estimar los eventos coronarios fatales, ésta podría ser menos precisa debido al número de eventos coronarios fatales reducido del presente trabajo. Además, la función de riesgo del UKPDS se basa en pacientes con DBT de reciente diagnóstico y los resultados de esta investigación sugieren un mejor desempeño de los algoritmos de riesgo cuando éstos se aplican únicamente en individuos con DBT recientemente diagnosticada. Las funciones de riesgo de Framingham y SCORE también demostraron una mejor capacidad discriminativa en enfermos con DBT diagnosticada mediante pruebas de pesquisa.

En resumen, se determinó que el uso de la función de Framingham para predecir el riesgo de un primer evento coronario en los participantes de la cohorte Hoorn sobrestimó el riesgo absoluto individual de EC. Desde una perspectiva clínica, esta sobrestimación podría conducir a un enfoque erróneo de las estrategias preventivas debido al gran número de pacientes con resultados falsos positivos. Desde la perspectiva de la salud pública, esto podría generar una distribución equivocada de recursos. La ecuación podría usarse para estimar la reducción potencial del riesgo de EC. Para contribuir a la prevención de la EC, el uso de la función de riesgo SCORE en los pacientes diabéticos y la aplicación de las funciones SCORE y UKPDS en los sujetos con un metabolismo normal de la glucosa o con hiperglucemia intermedia podría ser útil en ausencia de una herramienta mejor.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112259](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112259)

## Novedades seleccionadas

### 10 - La Profilaxis con Insulina no Previene la Progresión a la Diabetes en Sujetos con Alto Riesgo

Vandemeulebroucke E, Gorus F, Mathieu C y colaboradores

*Diabetes & Metabolism* 35(4):319-327, Sep 2009

La diabetes tipo 1 es causada por una destrucción selectiva de las células beta del páncreas mediada por linfocitos T. La enfermedad se manifiesta cuando la mayor parte de estas células han sido eliminadas. En la actualidad no se dispone de un tratamiento que impida por completo la aparición de las complicaciones crónicas de la diabetes. En consecuencia, la identificación de los sujetos con mayor riesgo de progresión a la hiperglucemia sobre la base de la detección de moléculas específicas (anticuerpos antiisletos pancreáticos [ICA] o anticuerpos anti proteína 2 asociada con el insulinoma [IA-2A]) permitiría la implementación de estrategias farmacológicas destinadas a interrumpir o ralentizar la progresión a la diabetes.

En este contexto, los autores recuerdan que en el *Diabetes Prevention Trial-1* (DPT-1) se evaluó la eficacia de la aplicación profiláctica de dosis bajas de una formulación de insulina de acción lenta en los familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1 que presentaban anticuerpos circulantes. Se postuló como hipótesis que la inducción de un estado de reposo en los islotes debida al uso de insulina podría disminuir la inmunogenicidad de este tejido. Sin embargo, en el ensayo DPT-1 y en otros protocolos de diseño similar no se demostraron efectos beneficiosos.

Los investigadores se propusieron la realización de un estudio de intervención con la aplicación de 2 dosis diarias de insulina corriente en familiares de primer grado con IA-2A positivos, los que se consideran un marcador de mayor riesgo de progresión a la diabetes en forma independiente de su concentración.

Participaron familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1 que habían integrado el *Belgian Diabetes Registry* (BDR), un programa de pesquisa de la enfermedad iniciado en noviembre de 2000. Entre los criterios de inclusión se mencionan la edad comprendida entre 5 y 40 años, la ausencia de los haplotipos protectores *HLA-DQA1\*08:01* o *-DBQ1\*02:01*, la presencia de IA-2A y un resultado normal en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

Se indicó la administración subcutánea de 2 inyecciones diarias de insulina corriente humana con una dosis inicial de 0.05 U/kg/día para cada inyección. Se ajustó la posología en forma progresiva con el objetivo de mantener una glucemia posprandial de 5.6 a 7.8 mmol/l y evitar episodios de hipoglucemia. Los pacientes realizaron automonitoreos de la glucemia y fueron controlados cada 3 meses con nuevas PTOG. Con la excepción de aquellos sujetos en los cuales se efectuó el diagnóstico de diabetes, el tratamiento se extendió durante 36 meses. Por razones éticas, no se incluyó un grupo placebo, sino que se definió como cohorte de control a un subgrupo de pacientes con IA-2A que no aceptaron la profilaxis con insulina.

En todos los participantes se determinaron en intervalos preestablecidos el índice de masa corporal (IMC), la hemoglobina glucosilada, la glucemia, el péptido C, la insulinemia, la proinsulina plasmática, el índice HOMA y sus subíndices para la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta, así como los anticuerpos circulantes (ICA, IA-2A, antitiglutamato descarboxilasa). Los datos reunidos se procesaron mediante pruebas estadísticas específicas y se

definió la supervivencia libre de diabetes (SLD) mediante curvas de Kaplan-Meier.

Los autores afirman que no se observaron diferencias significativas en términos de la edad, la distribución por sexos, la relación con el caso inicial de diabetes, el genotipo *HLA-DQ* y la prevalencia y concentración de anticuerpos entre el grupo de tratamiento (GT, n = 25) y el grupo de control (GC, n = 25), con una tendencia a presentar mayores niveles de IA-2A en el GC (p = 0.083).

Recuerdan que el objetivo de la administración de insulina consistía en asegurar el reposo de las células beta durante el período posprandial. Los valores de la glucemia determinados 1 h después de la principal comida del día se redujeron de modo significativo en los controles realizados a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento (p < 0.05). Sin embargo, la excreción urinaria de péptido C no se modificó en las evaluaciones llevadas a cabo a los 3 y a los 6 meses (p = 0.198 y p = 0.671, en orden respectivo).

Por otra parte, se confirmaron síntomas compatibles con hipoglucemia en el 48% de los integrantes del GT, si bien ninguno de los episodios fue definido como grave durante los 36 meses de seguimiento. Asimismo, no se describieron cambios significativos en el IMC (p = 0.256).

Se destaca que 15 miembros del GC y 12 integrantes del GT evolucionaron a la diabetes en una mediana de tiempo de 36 meses y de 19 meses, en orden respectivo (p = 0.11). No se observaron diferencias significativas en las curvas de Kaplan-Meier en relación con la SLD (p = 0.97 para la prueba de *log-rank*). De la misma manera, los índices de progresión a la diabetes después de 5 años de observación fueron similares para el GT y el GC (44% y 49%, respectivamente). Los expertos agregan que los sujetos que evolucionaron a la diabetes en ambos grupos presentaron niveles iniciales más elevados de IA-2A (p = 0.030) y de ICA (p = 0.036) en comparación con los individuos que no progresaron a la hiperglucemia. Por otra parte, el cociente inicial entre la proinsulina y el péptido C resultó más elevado entre los sujetos que evolucionaron a la diabetes cuando se midió a las 2 h de la realización de una PTOG (p = 0.01). Por el contrario, no se verificaron diferencias de significación entre los sujetos que progresaron a la diabetes y quienes no padecieron la enfermedad en relación con los subíndices HOMA para la sensibilidad y la secreción de la insulina. Asimismo, la administración de este fármaco no se asoció con cambios significativos en las concentraciones de los anticuerpos circulantes tanto en los pacientes que progresaron a la diabetes como en los que no lo hicieron.

Se ha propuesto la profilaxis con insulina como una estrategia preventiva para evitar la progresión a la diabetes tipo 1 en los individuos con mayor riesgo. Si bien los resultados de los modelos de experimentación con roedores habían sido promisorios, no se demostraron beneficios en el estudio DPT-1, considerado el primer ensayo a gran escala en seres humanos. Del mismo modo, en el presente estudio no se observó una eficacia significativa de la profilaxis con insulina a pesar de que el protocolo utilizado fue diferente, ya que en este modelo de análisis sólo se incluyeron familiares de primer grado de sujetos con diabetes tipo 1 sin haplotipos dominantes protectores. Además, se empleó insulina corriente con el objetivo de inducir el reposo de las células beta en las etapas de la alimentación que requerían una mayor disponibilidad de esta hormona.

Los expertos conjeturan que la ausencia de efectos protectores de la profilaxis con insulina puede atribuirse a una insuficiente inducción de reposo de las células beta, en función

de la falta de supresión de la excreción de péptido C urinario. Por otra parte, sugieren que las dosis de insulina utilizadas fueron menores que las empleadas en los modelos de experimentación con animales y pudieron resultar demasiado bajas. Entre otras hipótesis para explicar la ausencia de beneficios, presumen que esta intervención pudo haberse indicado en una fase avanzada del proceso patológico, o bien que sólo la profilaxis con fármacos con mayor efecto inmunomodulador (ciclosporina A, anticuerpos monoclonales antilinfocitos T) podría asociarse con efectos relevantes en la etapa preclínica de la enfermedad.

Sin embargo, se señala que el uso de dosis bajas de insulina corriente humana se vinculó con adecuados índices de seguridad. Así, la profilaxis no se asoció con formas graves de hipoglucemia y no se describió un incremento en el IMC.

En otro orden, los autores advierten que, en muchos casos, el diagnóstico de diabetes durante el período de seguimiento se realizó mediante una PTOG, por lo cual hacen hincapié en la necesidad de un seguimiento intensivo de los sujetos con mayor riesgo.

Por otra parte, agregan que el cociente entre la proinsulina y el péptido C determinado a las 2 h de la PTOG parece constituir un marcador preclínico de la enfermedad, ya que este parámetro fue significativamente más elevado entre los sujetos que progresaron a la diabetes.

La administración de dosis bajas de insulina corriente humana por vía subcutánea no se asocia con la prevención o el retraso de la progresión a la diabetes tipo 1 en los familiares de primer grado de los pacientes diabéticos con IA-2A positivos. De todos modos, este esquema de profilaxis no se vinculó con efectos adversos graves. Los autores concluyen que, si bien no deben suspenderse los estudios de evaluación de la prevención con insulina, podría investigarse en futuros ensayos la utilidad de otras intervenciones con fármacos inmunomoduladores.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112269

## 11 - El Riesgo de Diabetes Posparto en Mujeres con Diabetes Gestacional

Ekelund M, Shaat N, Berntorp K y colaboradores

*Diabetologia* 53(3):452-457, Mar 2010

Las mujeres con diabetes (DBT) gestacional representan un grupo con alto riesgo de presentar DBT posparto, especialmente de tipo 2 (DBT2). La DBT gestacional afecta al 2% de las embarazadas en Suecia. Sería deseable poder identificar a las mujeres con mayor riesgo de padecer DBT2 para implementar conductas dirigidas a prevenirla o demorar su aparición.

Los autores de este trabajo se propusieron determinar de manera retrospectiva la incidencia de DBT2 en los 5 años posteriores a la DBT gestacional e identificar los factores predictores.

A las embarazadas en el sur de Suecia se les realiza una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con 75 g en las semanas 27 a 28 de gestación y, si hubiera antecedentes familiares de DBT en parientes de primer grado, también en las semanas 10 a 12. Una glucemia a las 2 horas  $\geq 9$  mmol/l se considera diagnóstico de DBT gestacional. Estos casos se derivan al departamento de endocrinología para su seguimiento durante el embarazo. Durante el período de 1996 a 1999 se les ofreció a estas mujeres participar en un programa

de 5 años de duración. De 188 pacientes consecutivas, 182 aceptaron; luego se excluyeron 8 porque no pudo realizarse una nueva PTOG al inicio del estudio. Cuarenta no concurren a la visita final a los 5 años, pero pudo obtenerse información de historias clínicas y el registro de DBT en 10 casos, y se determinó que 7 tenían DBT2 y 3, tolerancia normal a la glucosa. De las otras 30, 18 eran suecas y 12 de origen no nórdico. Las razones para no participar incluyeron el plan de mudarse a otra área de residencia (n = 6), falta de respuesta (n = 5) y negativa (n = 19).

Se realizó una PTOG al inicio con 75 g de glucosa luego del ayuno nocturno y se determinaron los niveles de glucemia e insulina a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos. También se registraron los valores de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), anticuerpos antidescarboxilasa de ácido glutámico (AcAntiGAD), peso y altura, y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se registraron antecedentes familiares de DBT, cantidad de embarazos previos y origen étnico. Las mujeres analizadas se dividieron en suecas y de origen no nórdico; estas últimas incluyeron inmigrantes de distintos países de Europa del Este y del Sur, Asia, América del Sur y África; las provenientes de Arabia y Medio Oriente (36%) y de la ex Yugoslavia (22%) fueron las más numerosas.

Se estimó la resistencia a la insulina mediante el índice HOMA para dicho parámetro. La función de las células beta se estableció mediante el índice HOMA y el índice insulínico como el cociente entre el incremento de insulina y el de glucosa en los primeros 30 minutos de la PTOG [(insulina a los 30 min - insulina a los 0 min)/(glucemia a los 30 min - glucemia a los 0 min)]. El índice de disposición se usó para ajustar la secreción de insulina al grado de resistencia a la insulina (índice insulínico/HOMA de resistencia a la insulina).

El procedimiento se repitió al año (mediana de 55 semanas posparto, rango intercuartílico 52-60), a los 2 años (mediana de 108 semanas, rango intercuartílico 105-114) y a los 5 años (mediana de 61 meses posparto, rango intercuartílico 60-63) o hasta un diagnóstico de DBT. Se determinaron los niveles de AcAntiGAD,  $HbA_{1c}$ , colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, colesterol total, triacilglicerol y uratos, y se calculó el IMC y el índice cintura-cadera. Los criterios diagnósticos para DBT fueron los de la Organización Mundial de la Salud de 1999.

Los resultados se expresaron como promedios  $\pm$  desvío estándar o como medianas y rangos intercuartílicos.

Para evaluar la asociación entre la aparición futura de DBT manifiesta y factores de riesgo analizados durante el embarazo se usó el análisis multivariado de regresión logística con eliminación prospectiva, y un valor de  $p < 0.05$  como significativo. Los factores de riesgo fueron glucemia en ayunas,  $HbA_{1c}$ , antecedentes familiares de DBT, origen étnico, embarazos previos, IMC y edad.

La población analizada se dividió en tres grupos de acuerdo con la tolerancia a la glucosa determinada a los 5 años: tolerancia normal a la glucosa; tolerancia alterada a la glucosa (TAG) o glucemia alterada en ayunas o ambas, y DBT. Las mujeres en las que apareció DBT durante el seguimiento tenían glucemias en ayunas y  $HbA_{1c}$  más altas al inicio, menores índices HOMA de células beta, insulínicos y de disposición, y requirieron insulina durante la gestación con más frecuencia que las que mantuvieron glucemias normales (30% frente al 1%). Hubo más mujeres de origen no nórdico que suecas (65% frente al 41%) que presentaron TAG.

En el análisis multivariado de regresión logística, las variables halladas durante el embarazo que se asociaron independientemente con la DBT posparto fueron los embarazos previos (*odds ratio* [OR] 4.3;  $p = 0.018$ ), antecedentes familiares de DBT (OR 4.1;  $p = 0.025$ ),  $HbA_{1c}$  (OR 2.6;  $p = 0.012$ ) y glucemia en ayunas (OR 2.1;  $p = 0.038$ ). Los autores también investigaron la relación entre la  $HbA_{1c}$  y la

glucemia en ayunas, que no resultó estadísticamente significativa (OR 1;  $p = 0.985$ ). Los embarazos previos (OR 4.1;  $p = 0.025$ ) y el origen étnico (OR 3.1;  $p = 0.047$ ) fueron las variables más asociadas con TAG y glucemia alterada en ayunas posparto.

Los valores de HbA<sub>1c</sub> y glucemia en ayunas durante la gestación se clasificaron en cuartiles. Las medianas (rangos) para la HbA<sub>1c</sub> (%) fueron en los cuartiles respectivos como sigue: 3.8 (2.6 a 3.9) ( $n = 48$ ), 4.1 (4 a 4.2) ( $n = 27$ ), 4.4 (4.3 a 4.6) ( $n = 29$ ) y 5 (4.7 a 5.4) ( $n = 32$ ). Los valores correspondientes de glucemia en ayunas (mmol/l) fueron 3.8 (3 a 3.95) ( $n = 30$ ), 4.2 (4 a 4.35) ( $n = 29$ ), 4.7 (4.4 a 5.1) ( $n = 26$ ) y 5.45 (5.15 a 7.4) ( $n = 28$ ). El análisis de regresión logística sobre el valor predictor de la HbA<sub>1c</sub> y la glucemia en ayunas sobre el riesgo de DBT a 5 años demostró que aquellas mujeres con valores en el cuartilo 4 presentaban un riesgo 4.8 veces mayor, con respecto a la HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0.00014$ ), y de 6.8 veces más elevado ( $p = 0.00002$ ), en lo que se refiere a la glucemia en ayunas, de DBT posparto que las que tenían valores en los cuartiles 1 a 3.

Las mujeres con TAG a los 5 años posparto tenían mayores IMC e índice cintura-cadera que las que presentaban tolerancia normal a la glucosa. No se detectaron diferencias en cuanto al índice HOMA de células beta, pero el índice insulínogénico fue menor entre las que tuvieron DBT, especialmente al ajustar por el grado de resistencia a la insulina. Los niveles de colesterol fueron similares en los tres grupos, en tanto que los de uratos fueron mayores en el grupo con DBT. La mediana (rango intercuartílico) del IMC al final del estudio fue de 24.3 (21.4 a 28.1) en el grupo con tolerancia normal a la glucosa, de 26.6 (23.6 a 30.7) en el grupo con TAG y de 28.7 (24.2 a 33.1) en el grupo con DBT ( $p = 0.0053$ ).

Según los autores, éste es el primer trabajo que señala a la HbA<sub>1c</sub> como factor predictor de DBT posparto luego de presentarse DBT gestacional. Este valor se ha usado para el seguimiento del tratamiento, pero no con fines diagnósticos por la falta de estandarización, pero ya hay programas en marcha con este fin. Por otro lado, sí se ha estudiado ampliamente el papel de la glucemia en ayunas como factor de riesgo para la DBT posparto luego de DBT gestacional. Los resultados aquí presentados coinciden con la mayoría de los realizados en este sentido, es decir, que glucemias en ayunas  $\geq 5.2$  mmol/l se asocian con un riesgo 6 veces mayor de DBT posparto.

Los autores concluyen que valores de HbA<sub>1c</sub>  $\geq 5.7\%$  y de glucemia en ayunas  $\geq 5.2$  mmol/l incrementan el riesgo de DBT posparto dentro de los 5 años siguientes a la DBT gestacional en 4 a 6 veces. Las determinaciones de estos parámetros son sencillas de obtener y favorecen el inicio de medidas de asesoramiento y educación durante la gestación.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/data/resic.php/112291](http://www.siicsalud.com/data/resic.php/112291)

## 12 - Asociación entre la Depresión y la Obesidad Central en Pacientes Diabéticos

Labad J, Price J, Reynolds R y colaboradores

*Diabetologia* 53(3):467-471, Mar 2010

La ansiedad y la depresión son cuadros frecuentes en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2). Según lo informado, la presencia de depresión se asocia con un menor control de la glucemia y con un aumento de la frecuencia de

complicaciones metabólicas y de la mortalidad de los sujetos con DBT2. Es posible que dichos hallazgos se deban en cierta medida a la disminución del cumplimiento terapéutico y al aumento de la prevalencia de obesidad, entre otros factores de riesgo cardiovascular. Se desconoce si la presencia de ansiedad en pacientes con DBT2 se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular.

En los estudios disponibles sobre la relación entre la depresión y el perfil metabólico de los sujetos con DBT2 no se efectuaron evaluaciones detalladas del nivel de adiposidad. No obstante, resulta importante diferenciar la adiposidad central de la obesidad generalizada ya que la primera se asocia con el diagnóstico de depresión y con un perfil metabólico desfavorable en poblaciones no diabéticas. El objetivo de la presente investigación fue evaluar los factores de riesgo asociados con la depresión y la ansiedad en pacientes con DBT2.

El *Edinburgh Type 2 Diabetes Study* (ET2DS) se llevó a cabo con el fin de evaluar la asociación entre los factores de riesgo modificables y el deterioro cognitivo en sujetos diabéticos. Participaron pacientes con DBT2 de 60 a 74 años. Se recabó información sobre las características sociodemográficas, el estilo de vida, el cuadro clínico relacionado con la diabetes y el riesgo cardiovascular. También se consideró el antecedente de hipoglucemia grave y de eventos cardiovasculares.

Para evaluar la presencia de síntomas de ansiedad y depresión se aplicó la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Asimismo, se realizó un examen clínico que incluyó la medición de la tensión arterial, la circunferencia abdominal y el porcentaje de grasa corporal. También se efectuaron evaluaciones electrocardiográficas y se estimó el índice de presión tobillo-brazo, la presencia de retinopatía y neuropatía y los factores de riesgo cardiovascular. Por último, se llevaron a cabo análisis de sangre y orina con el fin de medir el nivel de hemoglobina glucosilada, colesterol total y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y calcular el índice albúmina-creatinina.

Se verificó una relación positiva entre la depresión y la obesidad abdominal, la cardiopatía isquémica y la obtención de valores bajos al medir el índice de presión tobillo-brazo. No se observó lo mismo al considerar la ansiedad. El tratamiento con insulina se asoció en forma positiva con la depresión y en forma inversa con la ansiedad. En cambio, el antecedente de hipoglucemia grave guardó relación con la ansiedad. El nivel de ansiedad fue más bajo en los pacientes que vivían en pareja y se relacionó de manera positiva con el sexo femenino y el tratamiento antidepressivo. En cambio, la presencia de depresión fue más frecuente en los sujetos con un nivel educativo bajo.

Los resultados obtenidos permiten indicar una asociación positiva entre la obesidad abdominal y la depresión. No se observó lo mismo al considerar la ansiedad, y los indicadores de enfermedad cardiovascular sólo se vincularon con la presencia de depresión. En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, puede sugerirse que existe una asociación entre la depresión y la obesidad en pacientes con DBT2. Debe destacarse que la circunferencia abdominal fue el único parámetro de evaluación de la obesidad relacionado de manera significativa con la depresión. Este hallazgo coincide con lo observado en un estudio realizado en individuos no diabéticos con obesidad visceral.

En estudios anteriores se informó que sólo los hombres con DBT2 presentan una asociación entre la depresión y las complicaciones metabólicas como la enfermedad coronaria. En cambio, en este estudio no se observó una diferencia significativa al respecto entre ambos sexos. En cuanto a la asociación positiva hallada entre el antecedente de



hipoglucemia grave y los síntomas de ansiedad, no queda claro si la ansiedad afecta la conciencia sobre la hipoglucemia o la capacidad de manejar la hipoglucemia por parte de los pacientes.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona su naturaleza transversal y la ausencia de un grupo control de individuos no diabéticos. Además, la ansiedad y la depresión se evaluaron mediante una escala psicométrica en lugar de aplicarse una entrevista estructurada. De todos modos, los autores concluyen que la depresión se asocia con la presencia de obesidad abdominal y enfermedad cardiovascular en pacientes con DBT2. Dicha relación no se verificó al considerar los síntomas de ansiedad y no dependió de los factores de riesgo cardiovascular. En cambio, la ansiedad se relacionó con el riesgo de hipoglucemia grave. Los resultados pueden ser de utilidad para detectar la presencia de síntomas depresivos en la población de sujetos con DBT2.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112302](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112302)

### 13 - Revisión de los Efectos de la Insulina Independientes de la Glucosa

Humpert P

**Diabetologia** 53(3):403-405, Mar 2010

Las complicaciones tardías de la diabetes (DBT) son provocadas por el daño celular secundario al estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia. La cadena de transporte de electrones de la mitocondria genera una sobreproducción de superóxido dependiente de la hiperglucemia, la cual desempeña un papel fundamental en el daño endotelial. La mayor producción de especies reactivas de oxígeno también comprende el aumento en el flujo de las vías del poliol y de la hexosamina, así como la activación de la proteína quinasa C y un incremento en la generación de productos finales de glucosilación avanzada.


Incluso en los individuos sanos existe un aumento del estrés oxidativo y fenómenos proinflamatorios celulares ante una sobrecarga de glucosa. Además del efecto de la hiperglucemia, hay investigadores que señalaron que las fluctuaciones de la glucemia pueden determinar la cantidad de estrés oxidativo producido en sujetos con DBT tipo 2 (DBT2) al demostrar que la amplitud media de las oscilaciones glucémicas (MAGE por su sigla en inglés) se correlacionaba positivamente con la excreción urinaria de 8-iso-prostaglandina F2alfa (8-iso-PGF2alfa), considerada un indicador de estrés oxidativo en estos pacientes bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales (HGO) y mal control glucémico. Recientemente, se halló que la insulina ejerce un efecto independiente sobre el estrés oxidativo; estos resultados podrían explicar las observaciones acerca de la variabilidad de la glucemia y la aparición de complicaciones tardías registradas en otros trabajos.

Un estudio transversal en pacientes con DBT2 tratados con HGO demostró que estos sujetos presentaban una excreción urinaria de 8-iso-PGF2alfa superior en alrededor de un 60% respecto de la de aquellos con DBT tipo 1 (DBT1) tratados con insulina, y que se asociaba con el control

glucémico a largo plazo reflejado en los valores de la hemoglobina glucosilada, el índice MAGE y los niveles de glucemia promedio de 24 horas. Estas asociaciones no se detectaron en los individuos tratados con insulina, lo que sugiere un efecto inhibitorio que logra que se alcancen niveles de estrés oxidativo similares a los de las personas sanas. Otras observaciones también señalan el efecto antioxidante de la insulina. En pacientes con DBT2, el inicio del tratamiento con insulina redujo significativamente los niveles urinarios de 8-iso-PGF2alfa, sin cambios sustanciales en los de hemoglobina glucosilada, MAGE o la glucemia promedio de 24 horas. Por el contrario, en aquellos sujetos a los que se les agregó otro HGO no se redujo la excreción de 8-iso-PGF2alfa aunque mejoraron la variabilidad de la glucemia y su control a largo plazo.

Los criterios de valoración clínicos primarios de los trabajos generalmente apuntan a los efectos metabólicos indirectos de la insulina, como el logro de niveles predeterminados de hemoglobina glucosilada y la reducción de las oscilaciones de la glucemia posprandial, y no a sus posibles efectos sobre el estrés oxidativo y la función vascular. Sin embargo, existen resultados experimentales y clínicos que avalan esta posibilidad. A nivel experimental, la infusión de insulina en pacientes con DBT2 sometidos a un pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico redujo la relación glutatión/disulfuro de glutatión, reflejo del estrés oxidativo intracelular, luego de sólo 60 minutos. *In vitro*, en células de aorta humana, la insulina suprimió la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 y de la proteína quimiotáctica de monocitos 1, así como la unión del factor de transcripción kappa B (NF-kB), mediadores clave de la inflamación y de las complicaciones diabéticas. La infusión de insulina en sujetos obesos también inhibió el NF-kB y el estrés oxidativo. En pacientes con infarto agudo de miocardio, la infusión de insulina provocó efectos antiinflamatorios y fibrinolíticos, con la consiguiente mejoría de la vasodilatación arterial, la elasticidad y la perfusión de los miembros por mecanismos independientes del óxido nítrico, tanto en personas con DBT2 como sin ella. Además, la insulina promueve la regeneración vascular al estimular la movilización de células progenitoras, tanto *in vivo* como *in vitro*. Sin embargo, sus efectos sobre la homeostasis celular podrían depender de las concentraciones de insulina, ya que en niveles suprafisiológicos ha demostrado provocar la producción de especies reactivas de oxígeno *in vitro*. Se requieren estudios clínicos que comparen el tratamiento precoz con insulina frente a la progresión de HGO en pacientes con DBT2 para analizar los efectos de esta hormona independientes de la glucosa.

La variabilidad de la glucemia y las oscilaciones de la glucemia posprandial parecen influir en la aparición de las complicaciones tardías microvasculares y macrovasculares. Diversos trabajos mostraron la correlación significativa entre el MAGE y los niveles de excreción urinaria de 8-iso-PGF2alfa en los sujetos con DBT2. Esto podría implicar que las variaciones de la glucemia promueven el estrés oxidativo y, de esta forma, la progresión de la enfermedad. De hecho, el control de las glucemias posprandiales en el estudio STOP-NIDDM redujo la aparición de DBT, hipertensión y eventos cardiovasculares. Sin embargo, el estudio DCCT, en pacientes con DBT1 tratados con insulina, no señaló a la variabilidad glucémica como factor de riesgo para la enfermedad microvascular o la neuropatía, mientras que el HEART-2D no pudo demostrar que el tratamiento de la hiperglucemia posprandial con insulina fuese superior al esquema basal con ésta para prevenir los eventos cardiovasculares secundarios. Esas observaciones, y el hecho de que la insulina reduce los niveles de estrés oxidativo hasta

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

equipararlos a los de las personas sanas, permiten especular que la variabilidad glucémica no influiría significativamente sobre la progresión de las complicaciones vasculares, sino que sería la insulina en sí la que ejercería efectos favorables sobre la vasculatura. Incluso hallazgos recientes del estudio *Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications*, efectuado en pacientes con DBT1, comprobaron una asociación independiente de la glucemia entre las dosis menores de insulina y la aparición de infarto agudo de miocardio no fatal.

El autor señala que las consideraciones derivadas de trabajos de observación deben ser interpretadas con cuidado. Las muestras representativas tienden a ser heterogéneas, especialmente en cuanto a edad, factores de riesgo vascular y complicaciones tardías prevalentes. También recuerdan que la excreción urinaria de 8-iso-PGF<sub>2</sub>alfa aún no está establecida como predictor de complicaciones de la DBT y de enfermedad vascular; sí se la reconoce como un reflejo de la carga de estrés oxidativo. En el futuro, otros estudios deberán demostrar si los marcadores directos e indirectos de estrés oxidativo e inflamación avalan los hallazgos mencionados en este artículo. Asimismo, deberán esclarecerse los mecanismos de los efectos vasculares y antioxidantes de la insulina.

Por otra parte, deben revisarse los efectos de la insulina. Los distintos esquemas de tratamiento en la DBT2 deben estudiarse en función de los resultados cardiovasculares y la función miocárdica. La asociación entre la hiperinsulinemia y los eventos vasculares parece explicarse mediante diversos factores de confusión; los datos recientes acerca de pacientes con DBT1 sugieren que los estudios de intervención y epidemiológicos en el futuro deberán considerar que la dosis de insulina junto con los marcadores de control glucémico pueden influir en los resultados. Aún no puede establecerse si debe indicarse el uso precoz de insulina en pacientes con DBT2 o su esquema de aplicación; sin embargo, ésta podría resultar superior a la polifarmacia, hasta tanto no se diluciden los efectos de los nuevos agentes sobre las complicaciones tardías.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/112285](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/112285)

## 14 - Estimaciones de la Mortalidad Atribuible a Diabetes

Roglic G, Unwin N

**Diabetes Research and Clinical Practice** 87(1):15-19, Ene 2010

La importancia de los datos referidos a la mortalidad estriba en que son un parámetro de la salud de la población y facilitan el establecimiento de las prioridades de las intervenciones en un área determinada. Evaluar la mortalidad por diabetes (DBT) es dificultoso porque más de un tercio de los países no cuenta con datos confiables, porque incluso las estadísticas de salud habituales subestiman la mortalidad debida a esta enfermedad y porque la mayoría de los pacientes diabéticos fallecen más frecuentemente por causas cardiovasculares o insuficiencia renal. Las estadísticas de mortalidad se basan en la información de los certificados de defunción, en los que, especialmente ante causas cardiovasculares, no suele mencionarse la DBT o, si se la menciona, no se lo hace como causa subyacente de la muerte. El problema de analizar la verdadera contribución de la DBT a

la mortalidad total no es exclusivo de esta enfermedad, aunque en otras consideradas como problemas de salud pública (como el sida o la tuberculosis) se han elaborado métodos complejos con un elevado consumo de recursos que combinan la recolección de datos vitales, resultados de laboratorios de control poblacional y estudios epidemiológicos.

Para proveer un cálculo más realista de la carga de mortalidad atribuible a la DBT que el obtenido de las fuentes tradicionales de estadísticas de salud se elaboró un modelo usado recientemente en 2000 y 2007. Este modelo es el empleado en este trabajo para estimar la cantidad de muertes atribuibles a DBT en 2010.

Para la estimación de la cantidad de muertes atribuibles a DBT se usaron los siguientes datos: número total esperado de muertes en 2010, aplicando las tasas de mortalidad específicas para edad y sexo de 2007, dado que ése fue el último año en el que se contó con las tablas de vida de la OMS; prevalencia específica de DBT en cada país por edad y sexo para 2010; riesgos relativos de muerte para personas con DBT comparados con los de aquellas sin la enfermedad en la misma población. Estos se obtuvieron de estudios publicados llevados a cabo en EE.UU. y Taiwán, o de comunicaciones personales no publicadas del estudio DECODE sobre la población europea y del DECODA sobre la asiática. El motivo de la elección de estos ensayos lo constituyó que eran grandes estudios de cohorte basados en la población y que proveyeron los datos sobre la cantidad de muertes en individuos con DBT y sin ella de acuerdo con la edad y el sexo.

Para calcular el número de muertes atribuibles a DBT en personas de 20 a 79 años se usó el software DisMod II, creado para el estudio *Global Burden of Disease 2000*.

Los ensayos de cohorte estiman el riesgo de mortalidad con cierta incertidumbre, y medidas de precisión como los intervalos de confianza no estuvieron disponibles en todos los estudios utilizados. Para reflejar la incertidumbre en estos cálculos se realizaron análisis de sensibilidad asumiendo que los riesgos relativos reales de morir de una persona fuesen 20% mayores y 20% menores que los hallados en cada estudio de cohorte.

Se calcula que en 2010 casi 4 000 000 de muertes serán atribuibles a DBT, lo que representa el 6.8% de la mortalidad global (todas las edades) por todas las causas. En todas las regiones, salvo una, alrededor del 10% o más de las muertes en el grupo de 20 a 79 años resultaron atribuibles a DBT, con la mayor proporción (15.7%) en Norteamérica, lo que refleja una alta prevalencia de la enfermedad y una población relativamente envejecida. La región con la menor proporción de muertes atribuibles a DBT fue África, aunque fue responsable de una de cada 20, es decir, más de un tercio de millón de muertes en 2010.

En cuanto a los análisis de sensibilidad, el número global de muertes atribuibles a DBT oscila entre 2 600 000 y 5 200 000. Al asumir un riesgo relativo de mortalidad 20% menor, el 4.5% de la mortalidad total puede atribuirse a dicha enfermedad, con porcentajes que oscilan entre el 3.9% en la región africana y el 10.1% en el sudeste asiático. Al asumir un riesgo relativo de mortalidad 20% mayor, el 9.2% de la mortalidad total puede atribuirse a DBT, con una variación de entre el 7.9% en la región africana y del 21% en la norteamericana.

Se espera que la mayor cantidad de muertes atribuibles a DBT ocurra en países densamente poblados: 1 008 000 en India, 575 000 en China, 231 000 en EE.UU. y 182 000 en la Federación Rusa. La cantidad de muertes es algo mayor entre las mujeres; la DBT es responsable de una mayor

proporción de todas las muertes en este sexo respecto del masculino y alcanza en algunas regiones hasta un cuarto de los fallecimientos de las mujeres de mediana edad.

En el caso de la DBT no se ha observado el descenso en la morbilidad y la mortalidad ocurrido en algunos países en relación con otras enfermedades no comunicables. De hecho, su prevalencia parece estar en aumento. Si bien en algunas naciones desarrolladas se prolongó la supervivencia de las personas con DBT, la mayor prevalencia parece deberse a un incremento de su incidencia más que a esa mayor supervivencia.

Al comparar las cifras de mortalidad atribuible a DBT verificadas en este trabajo con las de 2007, obtenidas con el empleo de los mismos riesgos relativos de fallecimiento pero con distintas prevalencias estimadas de DBT y tasas de mortalidad por todas las causas, la cantidad de muertes atribuibles a la enfermedad se ha incrementado en un 5.5%. Este aumento se debe a un incremento del 29% en el número de muertes debidas a DBT en la región norteamericana, del 12% en la del sudeste asiático y del 11% en la del Pacífico occidental. Estos aumentos pueden explicarse por la prevalencia creciente en ciertos países densamente poblados de cada región (EE.UU., India e Indonesia), especialmente entre las mujeres. En las demás regiones, la cantidad de muertes atribuibles a DBT se ha mantenido en niveles similares a los de 2007.

La mayor contribución de la DBT a la mortalidad total en el sexo femenino se explica parcialmente por los mayores riesgos relativos de fallecimiento en mujeres diabéticas en relación con aquellas que no padecen la enfermedad, y respecto de los hallados en hombres. Esto refleja en parte que la mortalidad global es mayor en hombres que en mujeres. Además, en el grupo de mayor edad hay una tendencia a que haya más mujeres diabéticas que hombres con la enfermedad, por lo que la cantidad de muertes atribuibles a DBT es más alta entre las mujeres en la mayoría de las regiones.

La confiabilidad de estas estimaciones se basa en muchas suposiciones que se discuten a continuación.

Para el cálculo de la proporción de muertes atribuibles a la enfermedad se usó la prevalencia de DBT por país. En muchas naciones no se han hecho relevamientos para determinar este parámetro, por lo que se estima a partir de extrapolaciones de otras regiones consideradas "similares". Sin embargo, esta presunción de similitud no está respaldada por metodologías estrictas.

Como existen muy pocos estudios poblacionales amplios con seguimiento que comparen la mortalidad en personas con DBT y sin ella, se usaron, además, datos no publicados de otros trabajos. No puede determinarse si los riesgos relativos observados en los estudios seleccionados son extrapolables a los países o regiones de los cuales no hay datos.

Si bien los diversos trabajos de seguimiento coinciden en informar mayores tasas de riesgo de mortalidad, que disminuye con la edad, para los sujetos con DBT, la certeza con la cual se obtuvieron esos valores es cuestionable, especialmente cuando se analizan por edad y sexo, lo que reduce el tamaño de la muestra.

La cantidad esperada de muertes por todas las causas se calculó sobre la base de las tasas de mortalidad de la OMS de 2007. El hecho de asumir que se mantendrían en niveles similares en 2010 puede justificarse por la escasa probabilidad de que se modificaran de manera sustancial en el corto período 2007-2010. Sin embargo, algunos países han mostrado diferencias considerables en el número total esperado de muertes y, por ende, de muertes atribuibles a DBT entre 2007 y 2010 (Belice, Guyana, Qatar, Rwanda y

los Emiratos Arabes Unidos). Sin embargo, se obtuvieron resultados similares en un estudio realizado con distintos métodos en el que se calculó la cantidad de muertes atribuibles a "niveles de glucemia mayores que los óptimos", aunque no se descarta que dicha coincidencia se deba al azar.

Para este trabajo se excluyeron los datos referidos a menores de 20 años y a mayores de 79 años por la poca cantidad de información disponible acerca del riesgo relativo de muerte en esos grupos etarios. Por debajo de los 20 años, la DBT es relativamente rara por lo que, aun con un riesgo de muerte alto, los resultados no se hubiesen modificado. En cuanto a la población mayor de 79 años, cada vez más numerosa, pueden haberse perdido un número importante de muertes atribuibles a DBT si el riesgo de morir de las personas con esta enfermedad fuera mayor que el de los sujetos no diabéticos del mismo grupo etario.

La inclusión de individuos con hiperglucemia sin DBT habría elevado la estimación del exceso de muertes atribuibles a hiperglucemia, ya que quienes tienen tolerancia alterada a la glucosa presentan mayor mortalidad que aquellos con glucemia por debajo de los umbrales que definen la tolerancia alterada a la glucosa. Esta inclusión no se hizo debido a la falta de datos suficientes para el modelo utilizado.

Dado que obtener valores precisos de mortalidad atribuible a la DBT es difícil con la información actualmente disponible, los datos aquí presentados deben tomarse sólo como estimaciones, no como cifras exactas. Sin embargo, es posible que estén más cerca de la realidad que los derivados de fuentes tradicionales de estadísticas de salud que subestiman sistemáticamente la mortalidad debida a DBT.

El exceso estimado de muertes por DBT es elevado y de magnitud similar al de otras enfermedades infecciosas que reciben mucha atención por parte de legisladores, investigadores, donantes y del público en general. La DBT contribuye con la mortalidad precoz, en muchos casos potencialmente evitable mediante la implementación de medidas de salud pública dirigidas a la prevención primaria de la enfermedad en la población y a la mejoría de la atención de los pacientes con DBT.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/112327](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/112327)

# Contacto Directo

## con expertos

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

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P. .... Localidad ..... País ..... Teléfono .....

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

.....

Firma Aclaración

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

## con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Uso de Insulina U-500 en Pacientes...	• Dr. E. Cochran. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Clinical Endocrinology Branch, MD 20892, Bethesda, EE.UU.
1	Factores Correlacionados con la Omisión...	• Dr. M. Peyrot. Department of Sociology, Loyola University Maryland, Baltimore, Maryland, EE.UU.
2	Disminución en la Respuesta de las Hormonas...	• Dr. E. Tsalikian. Diabetes Research in Children Network, EE.UU.
3	Los Niveles Reducidos del Péptido...	• Dr. D. Nathanson. Department of Internal Medicine, Karolinska Institutet, SE-118 83, Estocolmo, Suecia
4	La Hemoglobina A <sub>1c</sub> para Predecir...	• Dr. T. Nakagami. Diabetes Centre, Tokyo Women's Medical University, 162-8666, Tokyo, Japón
5	El Inhibidor del Activador del Plasminógeno...	• Dr. J. Hokanson. Department of Epidemiology, Colorado School of Public Health, University of Colorado Denver, CO 80262, Denver, EE.UU.
6	La Prevención Cardiovascular en los...	• Dr. M. Anselmino. Cardiology Unit, San Giovanni Batista Hospital, University of Turin, Turín, Italia
7	Eficacia y Seguridad de un Protocolo...	• Dr. E. Samain. Université de Franche-Comté, 25000, Besançon, Francia
8	Asociación entre el Incremento en los...	• Dr. V. Soubasi. 1st Department of Neonatology, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokraton General Hospital, 54642, Tesalónica, Grecia
9	Predicción del Riesgo de Enfermedad...	• Dr. A van der Heijden. Institute for Health and Care Research, Amsterdam, Países Bajos
10	La Profilaxis con Insulina no Previene...	• Dr. C. Mathieu. Katholieke Universiteit Leuven, Department of Endocrinology, 3000, Leuven, Bélgica
11	El Riesgo de Diabetes Posparto...	• Dr. M. Ekelund. Department of Internal Medicine, Hospital of Helsingborg, Helsingborg, Suecia
12	Asociación entre la Depresión y la...	• Dr. R. Reynolds. Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, EH16 4TJ, Edinburgh, Reino Unido
13	Revisión de los Efectos de la Insulina...	• Dr. P. Humpert. University of Heidelberg, Department of Medicine I and Clinical Chemistry, 69120, Heidelberg, Alemania
14	Estimaciones de la Mortalidad Atribuible...	• Dr. G. Roglic. Department of Chronic Diseases and Health Promotion, World Health Organization, 1211, Ginebra, Suiza



# 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 circunstancias se asocia con una mayor frecuencia de omisión intencional de dosis de insulina en los pacientes con diabetes?	A) La presencia de comorbilidades como la hipertensión. B) Las interferencias del tratamiento con las actividades de la vida diaria. C) La profilaxis simultánea con aspirina. D) Todas son correctas
2	¿Qué grupos son los que tienen más riesgo de hipoglucemia con el tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1?	A) Los adultos. B) Los adolescentes y los adultos. C) Los niños y adolescentes, especialmente los de menor edad. D) Los ancianos.
3	¿Quiénes presentaron una respuesta similar con respecto a la liberación del GLP-1 a la de los sujetos con una PTOG normal?	A) Los individuos con diabetes tipo 2. B) Aquellos con enfermedad coronaria. C) Los pacientes con tolerancia alterada a la glucosa. D) Ninguno de ellos.
4	Señale cuál de las siguientes determinaciones es útil para la pesquisa de la población en riesgo de diabetes tipo 2:	A) Glucemia posprandial. B) Glucemia luego del aporte de glucosa en una prueba de tolerancia oral. C) Hemoglobina glucosilada. D) Anticuerpos antiisletos pancreáticos.
5	¿En qué grupo etario de pacientes con diabetes tipo 1 es más fuerte la asociación entre los niveles elevados del PAI-1 y la calcificación coronaria?	A) 65-75 años. B) 60-65 años. C) 45-50 años. D) Menores de 45 años.
6	¿Qué droga debería usarse preferentemente en pacientes diabéticos con sobrepeso?	A) Rosiglitazona. B) Glibenclamida. C) Nateglinida. D) Metformina.
7	¿Qué valor glucémico es considerado como seguro?	A) 79 a 110 mg/dl. B) 100 a 139 mg/dl. C) Mayor que 140 mg/dl. D) 60 a 80 mg/dl.
8	¿Cuál parece ser la fisiopatología más probable de la asociación entre los niveles séricos maternos elevados de ferritina y el riesgo de diabetes o RCIU?	A) Un exceso en los depósitos de hierro. B) La inflamación sistémica. C) Ambos. D) Ninguno de ellos.
9	¿Cuál de los siguientes modelos de riesgo sobrestima el riesgo de padecer enfermedad coronaria?	A) UKPDS. B) SCORE. C) Framingham. D) TIMI.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Las interferencias del tratamiento con las actividades de la vida diaria.	Entre los sujetos con un mayor riesgo se destacan aquellos que señalan que el tratamiento provoca dolor, sensación de vergüenza o interferencias con las actividades cotidianas.	B
2	Los niños y adolescentes, especialmente los de menor edad.	Las tasas de hipoglucemia grave son más elevadas en la población pediátrica. El mayor riesgo lo tienen los niños de corta edad, en los cuales los episodios hipoglucémicos pueden producirse en ausencia de síntomas y signos y su recurrencia puede influir adversamente sobre el desarrollo cerebral.	C
3	Los individuos con diabetes tipo 2.	Los pacientes con diabetes tipo 2 tuvieron una respuesta similar, con respecto a la liberación del péptido 1 similar al glucagón, a la de los sujetos con una prueba de tolerancia a la glucosa normal, tal vez relacionada con el consumo de metformina.	A
4	Hemoglobina glucosilada.	La hemoglobina glucosilada es útil para la pesquisa de casos de alto riesgo de diabetes tipo 2 futura.	C
5	Menores de 45 años.	La asociación entre los niveles del PAI-1 y la calcificación coronaria en los pacientes con diabetes tipo 1 es más fuerte en menores de 45 años, e independiente de otros factores de resistencia a la insulina.	D
6	Metformina.	La metformina reduce el apetito, la absorción de alimentos y los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, por lo que se recomienda su administración a pacientes diabéticos con sobrepeso.	D
7	100 a 139 mg/dl.	De acuerdo a una investigación reciente, no se observó caso alguno de hipoglucemia grave (glucemia < 50 mg/dl) al utilizar un valor de glucemia de 100 a 139 mg/dl.	B
8	La inflamación sistémica.	Los niveles séricos maternos elevados de ferritina se asociaron con un riesgo aumentado de diabetes gestacional o retraso del crecimiento intrauterino, e indican un papel de la inflamación sistémica en la fisiopatología más que un exceso en los depósitos de hierro.	B
9	Framingham.	El modelo de Framingham mostró las menores áreas bajo la curva ROC en todos los estados glucémicos para estimar el riesgo de un primer evento coronario, por lo que su capacidad discriminadora fue baja.	C