

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie **Diabetes**

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

## Volumen 4, Número 4, junio 2010

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

### Artículos distinguidos

A - Actualidad en el Tratamiento de la Cetoacidosis Diabética en Pediatría  
*Jesús Javier Martínez García, SIIC*..... 4

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

1 - El Doble Bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina en la Nefropatía Diabética  
*Rossing K, Christensen P, Jensen B, Parving H*  
*Diabetes Care* 25(1):95-100, 2002.....10

2 - Episodios Hipoglucémicos y Riesgo de Demencia en Pacientes Ancianos con Diabetes Mellitus Tipo 2  
*Whitmer R, Karter A, Selby J y col.*  
*JAMA* 301(15):1565-1572, Abr 2009.....11

3 - Requerimientos de Insulina durante el Embarazo en Mujeres con Diabetes Mellitus Tipo 1: Tres Cambios de Dirección  
*García-Patterson A, Gich I, Corcoy R y col.*  
*Diabetologia* 53(3):446-451, Mar 2010.....13

4 - Tendencias en los Factores de Riesgo Cardiovascular y en los Hábitos de Vida en Adultos Españoles con Diabetes (1993 a 2003)  
*Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Gil de Miguel A y col.*  
*Journal of Diabetes and its Complications* 23(6):394-400, Nov 2009.....14

5 - La Progresión a la Microalbuminuria en la Diabetes Tipo 1: Elaboración y Validación de una Regla Predictiva  
*Vergouwe Y, Soedamah-Muthu S, Moons K y col.*  
*Diabetologia* 53(2):254-262, Feb 2010.....16

6 - Modulación de la Adiposidad y la Fertilidad por el Receptor de Leptina  
*Israel D, Chua S*  
*Trends in Endocrinology and Metabolism* 21(1):10-16, Ene 2010.....17

7 - Riesgo de Demencia en Personas con Diabetes y Deterioro Cognitivo Leve  
*Velayudhan L, Poppe M, Lovestone S y col.*  
*British Journal of Psychiatry* 196(1):36-40, Ene 2010.....19

8 - Prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los Pacientes con Diabetes Tipo 1 y Enfermedad Renal Terminal: Modificaciones en la Tendencia desde 1999 hasta 2006  
*La Rueda S, Fernandez C, Esmatjes E*  
*Journal of Diabetes and its Complications* 23(5):317-322, Sep 2009.....20

9 - Resistencia a la Insulina en Adolescentes con Diabetes Tipo 1 y su Relación con la Función Cardiovascular  
*Nadeau K, Regensteiner J, Reusch J y col.*  
*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95(2):513-521, Feb 2010.....22

### Novedades seleccionadas

10 - Importancia del Apoyo Social de los Padres de los Niños Diabéticos  
*Sullivan-Bolyai S, Bova C, Gruppuso P y col.*  
*Diabetes Educator* 36(1):88-97, Ene 2010.....24

11 - Influencia de los Pares en la Ingesta Alimentaria y la Actividad Física en Niños y Adolescentes de Londres  
*Finnerty T, Reeves S, Vögele C y col.*  
*Public Health Nutrition* 13(3):376-383, Mar 2010.....25

12 - Describen una Paciente con Recidiva de la Diabetes luego del Trasplante de Páncreas  
*Ishida-Oku M, Iwase M, Iida M y col.*  
*Diabetologia* 53(2):341-345, Feb 2010.....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)  
Eliás N. Abdala, Miguel Aievato,  
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,  
Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †,  
Alfredo Buzzi, Rafael Castro del  
Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo,  
Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques,  
Blanca Diez, Bernardo Dosoretz,  
Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart,  
Miguel Falasco, Germán Falke,  
Pedro Figueroa Casas †, Juan  
Gagliardi, Jorge García Badaracco,  
J.G. de la Garza, Estela Giménez,  
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo  
Hirshon Prado, Rafael Hurtado,  
León Jaimovich, Silvia Jovtis †,  
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,  
Olindo Martino, Carlos Mautalén,  
Pablo Mazure, José María Méndez  
Ribas, Alberto Monchablón Espinoza,  
Oscar Morelli, Amelia Musacchio de  
Zan, Roberto Nicholson,  
Domingo Palmero, Omar J. Palmieri,  
Rodolfo Sergio Pasqualini,  
Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu †,  
Eduardo Pro, María Esther Río de  
Gómez del Río, Gonzalo Rubio,  
Ariel Sánchez, Amado Saúl,  
Elsa Segura, Fernando Silberman,  
Artun Tchoulajman, Norberto  
Terragno, Roberto Tozzini,  
Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi,  
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,  
Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

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

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



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



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

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie

# Diabetes

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

### Comité de Expertos

(en actualización)

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

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

### Fuentes Científicas

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

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

## Artículos distinguidos

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

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

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

## A - Actualidad en el Tratamiento de la Cetoacidosis Diabética en Pediatría

Jesús Javier Martínez García, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Profesor de Bioestadística, Facultad de Medicina, Hospital General Regional No 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Sinaloa, México

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/autor.php/108752](http://www.siicsalud.com/dato/autor.php/108752)

 Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*Diabetic ketoacidosis (DKA) is the most important complication of diabetes mellitus. Medical history and physical examination are the cornerstones for DKA diagnosis, since they generally allow the physician to discover the precipitating factors and to determine the degree of patient dehydration. Laboratory work-up is very useful to monitor hyperglycemia, acid-base status and electrolytic imbalance at baseline. The goal of the first hour of treatment is fluid administration, generally of intravenous crystalloids, with reassessment of hydration status and potassium levels before starting insulin treatment, which should be initiated at the second hour. Blood glucose and electrolyte serum level monitoring is essential for a successful treatment of DKA, mainly to avoid cerebral edema, which is the most serious complication of DKA. Fortunately such complication is rare. One of the risk factors associated to cerebral edema is the use of inadequate treatment or the use of some therapies that have been proposed which results are unclear.*

### Resumen

La cetoacidosis diabética (CAD) es la complicación más importante de la diabetes mellitus. La piedra angular para el diagnóstico de la CAD son la historia clínica y la exploración física, en ellas generalmente encontramos los factores precipitantes y podemos clasificar el estado de hidratación del paciente. Los estudios de laboratorio son de gran utilidad para monitorizar la hiperglucemia, el estado ácido-base y el desequilibrio electrolítico inicial. La terapia inicial durante la primera hora es administración de líquidos intravenosos, generalmente cristaloides, con revaloraciones del estado de hidratación y de los niveles séricos de potasio antes de comenzar el tratamiento con insulina, que debe hacerse en la segunda hora. El monitoreo de la glucemia y de los electrolitos séricos es la base para un tratamiento exitoso en la CAD, sobre todo para evitar el edema cerebral, que es la complicación más seria. Afortunadamente, dicha complicación es rara y uno de los factores de riesgo asociados es el tratamiento inadecuado; si bien se han propuesto otros factores de riesgo, no están totalmente identificados.

### Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es una urgencia metabólica que resulta de una deficiencia relativa o absoluta de insulina circulante. Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia (> 200 mg/dl), acidosis metabólica (pH sérico < 7.3, bicarbonato < 15 mEq/l), cetonemia, cetonuria e incremento del anión gap.<sup>1,2</sup>

Existe una amplia variación geográfica en la frecuencia de CAD al inicio de la diabetes mellitus tipo 1 (DBT1). La frecuencia es aproximadamente del 15% al 70% en Europa y Norteamérica. La CAD se presenta con mayor frecuencia en menores de 5 años de edad y en hijos de familias que no pueden tener acceso rápido a los servicios de asistencia médica.<sup>3,4</sup>

El riesgo de CAD en niños con diagnóstico ya establecido de DBT1 es de 1% a 10% por paciente por año y el riesgo en niños se incrementa cuando se presentan algunas de las siguientes circunstancias: escaso control metabólico o episodios previos de CAD; niñas púberes o adolescentes; trastornos psiquiátricos, incluidos los de alimentación; inestabilidad familiar (abuso); omisión en la administración de insulina; limitaciones en la asistencia médica; tratamiento con bomba de insulina (por utilizar insulina de acción rápida).<sup>5,6</sup>

La mortalidad de la CAD en niños es baja, del 0.15% al 0.30%, pero cuando se complica con edema cerebral se incrementa, hay informes del 21% al 24%.

La frecuencia de diabetes mellitus tipo dos (DBT2) en niños se incrementó considerablemente, sobre todo en niños mayores de 10 años con obesidad grave. La descompensación aguda por CAD en la DBT2 es aproximadamente del 5% al 25% al momento del diagnóstico y se presenta con mayor frecuencia en descendientes de afroamericanos y en menor frecuencia en hispanos.<sup>7-9</sup>

### Fisiopatología

La deficiencia absoluta de insulina puede ser consecuencia de una deficiencia en la producción de ésta por parte de las células beta del páncreas o por la omisión de la dosis a un paciente con diagnóstico de DBT1. La deficiencia relativa de insulina o el antagonismo en la acción se presenta por estrés fisiológico en pacientes sépticos o con trauma múltiple y es secundario a la liberación de hormonas contrarreguladoras, como catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona de crecimiento.<sup>10-12</sup>

La combinación de bajos niveles séricos de insulina e incremento de la concentración de hormonas

contrarreguladoras lleva a un estado acelerado de catabolismo con incremento en la producción de glucosa por el hígado y el riñón (vía glucogenólisis y gluconeogénesis). La hiperglucemia se presenta al existir limitación en la utilización periférica de la glucosa condicionando un estado de hiperosmolaridad. El incremento de cetonas en sangre y de acidosis metabólica es el resultado de lipólisis y cetogénesis. La hiperglucemia y la hiperketonemia llevan a diuresis osmótica y a deshidratación que con frecuencia se agrava por el vómito. Con estos cambios se incrementa la producción de hormonas de estrés, lo que condiciona mayor resistencia a la insulina y empeora la hiperglucemia y la hiperketonemia. Si el paciente no recibe tratamiento con rehidratación con líquidos e insulina exógena puede presentar un estado de choque hipotensivo con acidosis láctica grave secundaria a hipoxemia y a una mala perfusión de los tejidos<sup>13,14</sup> (Figura 1).

El estado hiperosmolar inducido por la deficiencia de insulina es causa de la mayoría de los trastornos fisiológicos observados en la CAD.<sup>14,15</sup> La osmolaridad sérica es calculada por la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad} = 2 (\text{Na}_{\text{mEq/L}}) + (\text{K}_{\text{mEq/L}}) + (\text{Glucosa}_{\text{mg/dl}}) / 18 + (\text{BUN}_{\text{mg/dl}}) / 2.8$$

Un niño con diagnóstico de CAD, con glucemia de 400 mg/dl por arriba del valor normal y con nitrógeno ureico sérico (BUN) de 15 mg/dl, la carga osmolar adicional es 22 y 5 mOsm/l, respectivamente, por lo tanto la combinación de hiperglucemia y aumento de los niveles de BUN son los principales factores bioquímicos del estado de hiperosmolaridad en la CAD.<sup>15,16</sup>

La pérdida inicial de líquidos atribuida a la diuresis osmótica secundaria a la hiperglucemia y a glucosuria es quizás el evento más deletéreo de la CAD. El niño con CAD que ingresa en sala de urgencias por lo general presenta una deshidratación del 10% y es secundaria a la diuresis osmótica. Cuando la pérdida de líquidos es muy importante la filtración glomerular disminuye en forma considerable y por lo tanto disminuye la excreción renal de glucosa, agravando la hiperglucemia.<sup>14-17</sup>

En la CAD la hiperosmolaridad se correlaciona mejor que otros parámetros de laboratorio con los niveles de depresión neurológica y con los cambios electroencefalográficos observados en estos pacientes.<sup>18,19</sup> Precisamente este punto es de vital importancia, sobre todo durante la corrección de la deshidratación, ya que un rápido descenso de la hiperosmolaridad podría contribuir a la aparición de edema cerebral, que es la complicación más temible y que contribuye al incremento en la morbilidad y mortalidad en niños diabéticos con CAD. Hoorn y col., observaron que el edema cerebral en niños con CAD se presentó a las 6.8 h de tratamiento al caer la osmolaridad efectiva de  $304 \pm 5$  a  $290 \pm 5$  mOsm/kg por el uso de soluciones isotónicas.<sup>20</sup>

La pseudohiponatremia es frecuente en los niños con CAD y está condicionada por el desplazamiento del agua intracelular al compartimiento extracelular (intravascular) secundario al aumento del gradiente osmótico por la hiperglucemia, disminuyendo la concentración de solutos, incluido el sodio. La corrección clásica del sodio es agregar al sodio real 1.6 mEq/l por cada 100 mg/dl de glucosa por arriba de valor normal (100 mg/dl).<sup>21,22</sup>

$$\text{Na}_{\text{correctado}} = \text{Na}_{\text{sérico}} + [1.6 (\text{glucosa sérica} - 100) / 100]$$

La acidosis metabólica y la hiperosmolaridad condicionan que se presente una redistribución de potasio del compartimiento intracelular al compartimiento extracelular. La diuresis osmótica, por otra parte, contribuye a que en forma progresiva se pierdan las reservas corporales de potasio.<sup>23,24</sup> La mejor manera de evaluar el déficit de potasio intracelular es observar ondas U y las ondas T aplanadas en el electrocardiograma.<sup>19,25</sup>

La hipofosfatemia es frecuente observarla en las fases iniciales del tratamiento de la CAD y es secundaria a la diuresis osmótica. La disminución de 2,3-difosfoglicerato en los glóbulos rojos afecta la entrega celular de oxígeno al disminuir la presión parcial de oxígeno y condicionar hipoxemia.<sup>19,26</sup>

Otros iones que se ven afectados en la CAD son el calcio y el magnesio, la hipomagnesemia se observa con frecuencia en la fase inicial del tratamiento de la CAD y por lo general se debe a un tratamiento agresivo de la hipofosfatemia.<sup>19,26,27</sup>

### Manifestaciones clínicas

Deshidratación de grado variable según la evolución clínica, respiración rápida y profunda (respiración de Kussmaul), náuseas, vómitos y dolor abdominal que simula un cuadro de abdomen agudo. El niño puede cursar con deterioro progresivo del estado de conciencia si se presenta edema cerebral; la leucocitosis con neutrofilia y fiebre aparece solamente si existe infección agregada y en la mayoría de los casos elevación de amilasa sérica.<sup>14,23,28</sup>

### Clasificación de la CAD de acuerdo con la acidosis

*Leve:* pH en sangre venosa < 7.3 o bicarbonato < 15 mmol/l

*Moderada:* pH < 7.2, bicarbonato < 10 mmol/l

*Grave:* pH < 7.1, bicarbonato < 5 mmol/l.<sup>14,23,28</sup>

El estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH) también puede presentarse en pacientes jóvenes con DBT2 y los criterios para EHH incluyen:

hiperglucemia > 600 mg/dl

pH arterial > 7.30

bicarbonato sérico > 15 mmol/l

cetouria leve, cetonemia ausente o leve

osmolaridad plasmática efectiva  $[\text{OP}_{\text{ef}} = 2(\text{Na}_{\text{plasmático}}) + (\text{glucosa}_{\text{plasmática}}/18)] > 320$  mmol/l

estupor o coma.<sup>29,30,31</sup>

### Tratamiento

El objetivo general del tratamiento es corregir las alteraciones hídricas y metabólicas (deshidratación, acidosis, hiperglucemia) con reevaluaciones clínicas frecuentes del paciente por las complicaciones que pueden presentarse durante la fase inicial del tratamiento de la CAD.

### Primera hora

#### Evaluación clínica y medidas generales

- Valorar la vía aérea, respiración, circulación y estado de conciencia (ABCD)
- En niños con puntaje de Glasgow  $\leq 8$  se debe realizar intubación endotraqueal para asegurar la vía aérea y evitar broncoaspiración
- Colocar sonda nasogástrica para vaciar el contenido gástrico y reducir el riesgo de broncoaspiración, sobre todo en pacientes inconscientes o con deterioro progresivo del estado de alerta.
- Evaluación del estado circulatorio: frecuencia cardíaca, presión arterial, turgencia de la piel, llenado capilar,

características de pulsos periféricos y centrales, perfusión cerebral con escala de Glasgow, perfusión renal con gasto urinario y oximetría de pulso.

- Administrar oxígeno si el paciente se encuentra en estado de choque con desaturación de oxígeno (< 95%)
- Muestras sanguíneas para laboratorio: glucosa, electrolitos, bicarbonato, lactato, BUN, creatinina, osmolaridad, pH, presión parcial de bióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>), gases arteriales, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, calcio, calcio iónico, magnesio, fósforo, hemoglobina glucosilada y, si es posible, determinación de betahidroxibutirato, que es de gran ayuda para confirmar la cetoacidosis y como monitoreo para evaluar la respuesta al tratamiento.
- Examen de orina: cetonas
- Electrocardiograma: es de utilidad para valorar los niveles de potasio intracelular
- Si existe evidencia clínica de infección, tomar cultivos: sangre, orina, heridas, etc.
- Sonda vesical: generalmente no es necesaria, debe colocarse en pacientes inconscientes o en niños pequeños.
- Accesos venoso y arterial: mantener permeables dos accesos venosos, arterial sólo en pacientes en estado crítico
- Iniciar antibióticos ante la sospecha clínica de infección y después de la toma de muestras para cultivos.<sup>14,19,22,26,32</sup>

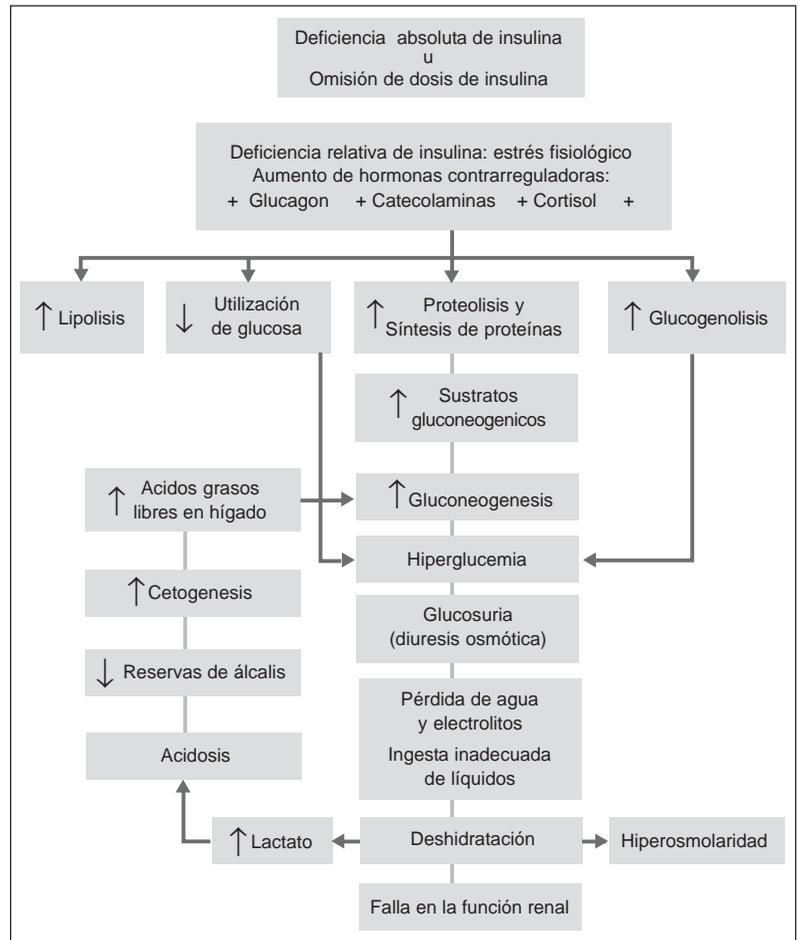


Figura 1. Fisiopatología de la cetoacidosis diabética.

### Evaluación clínica de la deshidratación y tratamiento con líquidos

**Objetivo.** Expandir con volumen el espacio intravascular, rehidratación, restitución de las pérdidas, restaurar el filtrado glomerular para aumentar la excreción de glucosa, cetonas y evitar el edema cerebral

Deshidratación del 5%: disminución de la turgencia de la piel, mucosas secas, taquicardia

Deshidratación del 10%: además de lo anterior, llenado capilar > 3 segundos, ojos hundidos

Deshidratación > 10%: además de lo anterior, pulsos periféricos ausentes, centrales débiles, oliguria o estado de choque hipotensivo.

Generalmente los niños con CAD presentan un déficit de volumen intravascular entre 5% y 10%. El choque hipotensivo es raro en niños con CAD

Los cristaloides, sobre todo la solución salina isotónica al 0.9%, son el líquido de elección en la fase de expansión de volumen. Iniciar 10 a 20 ml/kg, pasar en 1 a 2 horas, repetir solo si es necesario. Para niños con colapso circulatorio (choque hipotensivo) la reanimación con cristaloides debe ser más rápida

- No hay informes en la literatura médica que apoyen el uso de coloides para expansión de volumen intravascular sobre los cristaloides.
- No administrar soluciones hipoosmolares (solución salina 0.45%) por el riesgo de edema cerebral al condicionar una disminución brusca de la osmolaridad intravascular y un desplazamiento de líquido al espacio intracelular
- En la fase de rehidratación se debe administrar solución

salina con tonicidad igual o mayor a 0.45% con cloruro de potasio, fosfato de potasio o acetato de potasio en concentraciones de 20 mEq/l

- Calcular el déficit de líquidos de acuerdo con el estado de deshidratación y mantener los requerimientos de líquidos por 24 a 48 horas.
- La pérdidas de líquidos por diuresis osmótica, diarrea o vómito pueden ser restituidas con solución salina al 0.45% y no deben ser adicionadas en las soluciones para rehidratación
- Los requerimientos de líquidos generalmente recomendados en niños con CAD son de 2.5 a 3.5 l/m<sup>2</sup>/sc/día o bien de 1.5 a 2 veces los requerimientos usuales por día basados por la edad, peso o superficie corporal.<sup>14,19,22,26,32,33</sup>

### Segunda hora

#### Tratamiento con insulina

**Objetivo.** Suprimir la lipólisis, la cetogénesis y estimular la captación y oxidación celular de glucosa.

- Iniciar la infusión de insulina después de que el paciente recibió el tratamiento con cristaloides para la expansión del volumen intravascular (1-2 h), la sola reanimación e hidratación con cristaloides disminuye la hiperglucemia
- Al iniciar la terapia con insulina al mismo tiempo que la reanimación con cristaloides se incrementa el riesgo de hipopotasemia grave y una disminución excesiva de la osmolaridad sérica
- La insulina puede ser administrada por vía subcutánea,

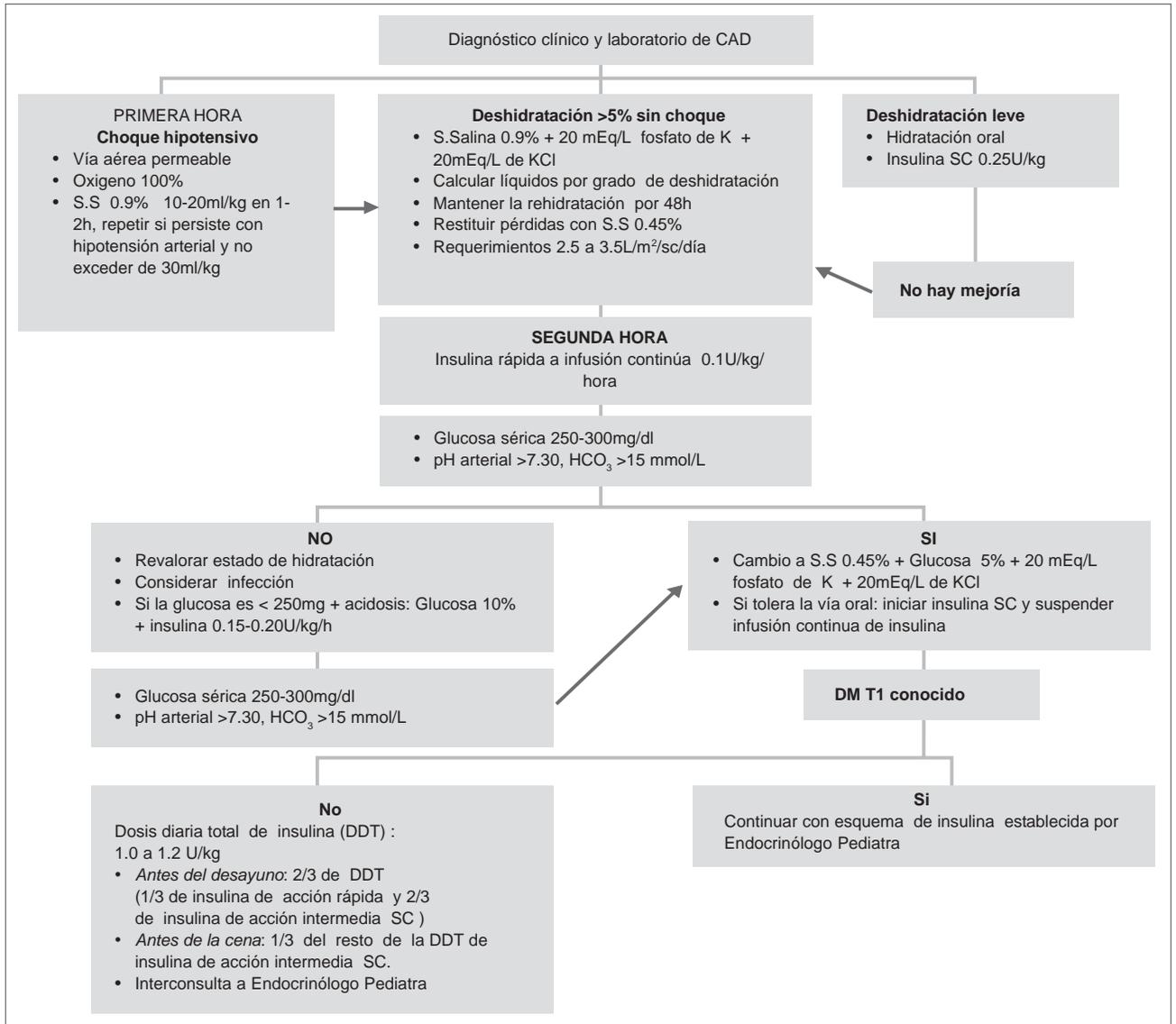


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

intramuscular o por la vía intravenosa y dependerá del estado clínico del paciente

- En el tratamiento para la CAD leve, donde la hidratación intravenosa no es necesaria, administrar insulina rápida a 0.25 U/kg subcutánea cada 3 o 4 h
- En casos de CAD moderada la vía subcutánea puede ser usada para la administración de insulina rápida a 0.25 u/kg, sobre todo en aquellos pacientes que requieren períodos cortos de hidratación intravenosa seguido por hidratación oral
- Las insulinas modificadas en su estructura molecular para hacerlas más eficientes y más parecidas al perfil cinético de la insulina fisiológica –como insulina lispro e insulina aspart– también pueden utilizarse en la CAD leve o moderada, son seguras y efectivas como la insulina regular, pero no deben aplicarse en niños con colapso circulatorio. La dosis subcutánea inicial es 0.3 U/kg seguidas por dosis de 0.1 a 0.15 U/kg cada 2 h. Cuando la hiperglucemia en la CAD leve o moderada se ha resuelto (glucosa < 250 mg), reducir la dosis de insulina lispro o aspart a 0.05U/kg para mantener la glucosa aproximadamente en 200 mg/dl hasta la resolución de la CAD

- En casos de CAD grave con mala perfusión tisular la vía intravenosa es la de elección. La dosis de insulina rápida es de 0.1U/kg/hora a infusión continua a través de una bomba de infusión
- La insulina no debe mezclarse directamente con la solución de rehidratación, por lo que todo paciente con CAD grave debe contar con dos accesos venosos
- Un método sencillo para preparar la solución con insulina es diluir 50 U de insulina rápida en 50 ml de solución salina al 0.9% a una concentración de 1 unidad de insulina en 1 ml de solución salina
- La insulina podría adherirse a la superficie del frasco y del equipo de infusión y con esto disminuir la infusión real de insulina. Para que esto no ocurra se recomienda que una vez realizada la mezcla desechar 30 ml a 50 ml para saturar los sitios de unión antes de administrarla al paciente
- Los bolos de insulina son innecesarios y podrían incrementar el riesgo de edema cerebral al disminuir forma súbita las cifras de glucosa sérica
- Mantener la dosis de insulina rápida en 0.1 U/kg/h hasta que la CAD se haya resuelto (pH > 7.30, bicarbonato > 15 mmol/l y reducción del anión gap).

Anión gap =  $(Na + K) - (Cl + HCO_3)$ .

Valor normal  $12 \pm 2$

- Reducir la dosis de insulina rápida a 0.05 U/kg/h en niños con una sensibilidad alta a la insulina como niños pequeños, pacientes con SHH y niños con diabetes establecida
- Cuando las determinaciones de glucosa sérica disminuyen a 250 a 300 mg/dl, cambiar la solución salina isotónica por solución glucosada al 5% más solución salina al 0.45% además de fosfato o cloruro de potasio a una concentración de 20 mEq/l
- Si el paciente continúa con acidosis metabólica y las concentraciones de glucosa sérica son  $\leq 250$  mg/dl agregar solución glucosada al 10% o al 12.5%, continuar con la infusión de insulina rápida a 0.15 a 0.20 U/kg/hora para mantener la glucemia entre 250-300 mg/dl hasta corregir la acidosis metabólica
- Después de 36 a 48 horas el goteo de la insulina debe de ajustarse para mantener la glucemia en rangos de 150 a 200 mg/dl, siempre y cuando la acidosis metabólica se haya resuelto. En este momento, si el paciente desea comer y no existen contraindicaciones para iniciar la vía oral se puede hacer la transición de líquidos orales y de insulina por vía subcutánea
- En pacientes con DBT1 establecida se podría reanudar el mismo esquema de insulina y administrar la insulina por vía subcutánea antes del alimento. Para evitar la hiperglucemia de rebote, la primera dosis subcutánea de insulina rápida debe administrarse 15 a 60 minutos y para insulina regular de 1 a 2 horas antes de suspender la infusión continua de insulina. Para pacientes con DBT1 de reciente diagnóstico la dosis diaria total (DDT) de insulina para niños prepúberes es de 0.75 a 1.0 U/kg y para púberes es de 1.0 a 1.2 U/kg.
- La forma recomendada para la administración de insulina subcutánea:

Administrar tres veces al día

*Antes del desayuno:* dos tercios de la DDT (un tercio de insulina de acción rápida y dos tercios de la insulina de acción intermedia)

*Antes de la cena:* un tercio a la mitad del resto de la DDT de insulina de acción intermedia

*Antes de acostarse:* la mitad a dos tercios del resto de la DDT de insulina de acción intermedia.<sup>19,22,26,32-34</sup>

### Tratamiento de la hipopotasemia

*Objetivo.* Disminuir el riesgo de arritmias cardíacas fatales en pacientes con CAD

- La pérdida de potasio es principalmente del espacio intracelular y es condicionada por: el desplazamiento de este ión del espacio intracelular a un espacio extracelular en estado de hipertonicidad; el aumento de la glucogenólisis y la proteólisis secundaria a la deficiencia de insulina; vómitos; diuresis osmótica; hiperaldosteronismo secundario a la deshidratación y que aumenta las pérdidas urinarias de potasio
- Es importante contar con un electrocardiograma para determinar si existe hipopotasemia (onda T aplanada, depresión de segmento ST y la presencia de la onda U) o hiperpotasemia (ondas T altas simétricas y acortamiento del intervalo QT)

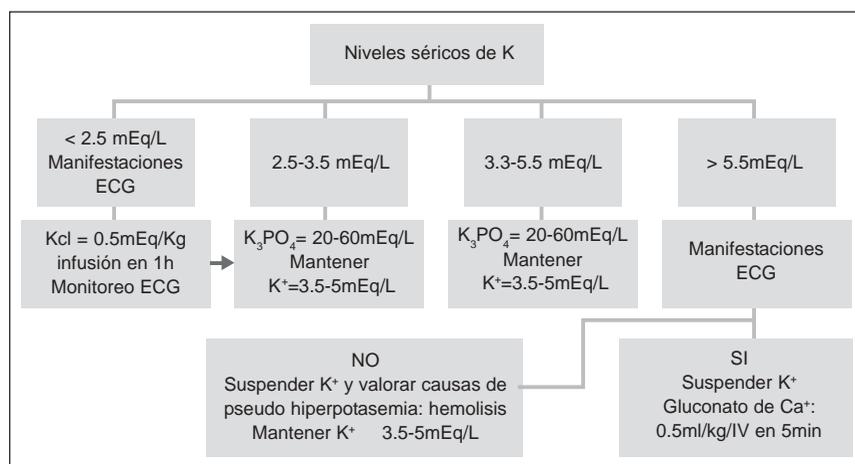


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de la hipocalemia en la cetoacidosis diabética.

- Si existe hipopotasemia se debe restituir el potasio en la fase de expansión de volumen y antes de iniciar el tratamiento con insulina
- Si presenta manifestaciones clínicas y electrocardiográficas de hipopotasemia grave (niveles séricos de K  $< 2.5$  mEq/l) administrar 0.5 mEq/kg en 1 hora con monitoreo electrocardiográfico. Mantener concentraciones de potasio en soluciones de 20 a 40 mEq/l y recordar que la infusión máxima recomendada de potasio es de 0.5 mEq/kg/hora
- El fosfato de potasio puede ser administrado junto con cloruro o acetato de potasio y podría administrarse de la siguiente manera: cloruro de potasio 20 mEq/l y fosfato de potasio 20 mEq/l o fosfato de potasio 20 mEq/l y acetato de potasio 20 mEq/l.
- Si el paciente persiste con hipopotasemia a pesar de la dosis máxima recomendada se podría disminuir la infusión de insulina.
- En caso de que el paciente presente niveles séricos de potasio  $\geq 5.5$  mEq/l con manifestaciones clínicas y electrocardiográficas de hiperpotasemia, suspender la infusión de potasio en soluciones.<sup>32-34</sup>

### Tratamiento de la hipofosfatemia

*Objetivo.* Mantener una presión parcial de oxígeno aceptable y mejorar la oxigenación de los tejidos al mantener los niveles de 2,3-disfosfoglicerato normales.

- La pérdida de fosfato intracelular es condicionada por la diuresis osmótica y por lo general, al igual que el potasio, los valores séricos caen después de iniciar el tratamiento con insulina y podría incrementarse en pacientes con ayuno prolongado.
- Teóricamente, la hipofosfatemia puede causar rhabdomiólisis, hemólisis, debilidad muscular, insuficiencia respiratoria y resistencia a la insulina
- El tratamiento debe iniciarse al igual que el potasio en la fase de expansión de volumen y antes de iniciar el tratamiento con insulina
- El fosfato puede ser administrado en forma de fosfato de potasio en concentraciones de 20 mEq/l o fosfato a 0.5-2.5 mEq/kg
- El tratamiento agresivo de la hipofosfatemia puede condicionar hipocalcemia e hipomagnesemia, a su vez si se presenta hipomagnesemia grave ésta puede inhibir la hormona paratiroidea y agravar así la hipocalcemia.<sup>26,32-35</sup>

### Tratamiento de la acidosis

*Objetivo.* Disminuir la producción de cetoácidos al corregir

la deshidratación, y con el tratamiento de insulina aumentar la producción de bicarbonato al incrementar el metabolismo de los cetoácidos.

- Con la corrección de la hipovolemia mejoran la perfusión tisular y la función renal, incrementando la excreción de ácidos orgánicos
- No hay información médica suficiente (sólo estudios de serie de casos) para inferir que el tratamiento con bicarbonato de sodio beneficia a los pacientes con CAD
- El tratamiento de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio podría condicionar una acidosis cerebral paradójica
- La corrección rápida de la acidosis metabólica podría condicionar hipopotasemia, hipertonicidad por sobrecarga de sodio y acidosis hiperclorémica
- Las indicaciones para el tratamiento de la acidosis metabólica grave después de haber corregido la hipovolemia e iniciado el tratamiento con insulina son: pH < 6.9; depresión miocárdica con vasodilatación periférica e hipoperfusión tisular; hiperpotasemia grave con traducción electrocardiográfica
- La dosis de bicarbonato es de 1 a 2 mEq/l en infusión por 30 a 60 minutos.<sup>32-38</sup>

#### **Monitoreo durante el tratamiento de la CAD**

- Signos vitales completos cada hora
- Valoración neurológica con escala de Glasgow cada hora
- Dosis de insulina administrada
- Ingresos y egresos de líquidos por hora
- Glucosa capilar cada hora
- En la CAD el anión gap generalmente es de 20 a 30 mmol/l, si los valores son > 35 mmol/l sugiere una acidosis láctica concomitante
- *Exámenes de laboratorio:* electrolitos séricos, glucosa, nitrógeno ureico sérico, calcio, magnesio, fósforo, hematocrito y gases sanguíneos, repetir cada 2 a 4 horas.
- Cetonas urinarias cada 4 horas hasta que desaparezcan o, si está disponible, determinar concentraciones séricas de  $\beta$ -hidroxibutirato cada 2 horas.<sup>14,19,22,26,32</sup>

#### **Edema cerebral**

Es la complicación más importante de la CAD, se presenta aproximadamente en el 1% de los pacientes, con mortalidad de 21% a 24% y los pacientes que sobreviven presentan daño neurológico permanente en 15% al 26% de los casos.

El mecanismo fisiopatológico del edema cerebral es multifactorial, no es muy claro y no existen acuerdos generales con respecto a los factores de riesgo. La información médica disponible es principalmente de informes de casos, estudios retrospectivos, estudios no aleatorizados, en los que no es posible hacer inferencias clínicas ni obtener estadísticas confiables.<sup>36-39</sup>

Los principales factores de riesgo informados para el edema cerebral en la CAD, aunque los estudios no muestran

resultados consistentes, son: hipoxemia, hipocapnia grave con isquemia cerebral; incremento del nitrógeno ureico sanguíneo a pesar del tratamiento con líquidos; acidosis metabólica persistente; tratamiento de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio; hiponatremia o poco incremento del sodio sérico corregido durante el tratamiento; tratamiento con grandes volúmenes de líquidos durante las primeras 4 horas; administración de insulina durante la primera hora de tratamiento con líquidos; administración de bolos de insulina.<sup>39</sup>

El edema cerebral generalmente se presenta entre 4 y 12 horas después de haber iniciado el tratamiento de la CAD, aunque también puede presentarse antes de iniciarlo, y en menor frecuencia después de las 24 o 48 horas de iniciado el tratamiento.<sup>35-38</sup>

La sintomatología del edema cerebral secundario a CAD es variable. Muir y col. proponen una guía práctica y sencilla basada principalmente en la evaluación neurológica, y se clasifica en:

**Criterios diagnósticos:** respuesta motora anormal o respuesta verbal al dolor, postura de decorticación o decerebración, parálisis de pares craneales III, IV y VI, patrón respiratorio anormal (taquipnea, respiración de Cheyne-Stokes, apnea).

**Criterios mayores:** fluctuaciones del estado de conciencia, bradicardia (de acuerdo con la edad) progresiva y sostenida no atribuible a sueño ni a la corrección del volumen intravascular, incontinencia inapropiada para la edad.

**Criterios menores:** vómitos, cefalea, letargia (no despierta con facilidad), presión arterial diastólica > 90 mm Hg (de acuerdo con la edad), edad menor de 5 años.

Un criterio diagnóstico, dos criterios mayores, o uno mayor y dos criterios menores tienen una sensibilidad de 92% y falsos positivos de 4%.<sup>38-41</sup>

Estudios por imágenes como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) de cráneo demuestran edema cerebral difuso, hemorragia o áreas de infarto cerebral. El 40% de los pacientes con CAD y síntomas de edema cerebral presentan TAC y RM normales.<sup>42</sup>

#### **Tratamiento del edema cerebral**

Si hay sospecha clínica de edema cerebral, iniciar lo más pronto posible:

- Bolos de manitol a 0.25-1 g/kg IV, pasar en 20 minutos y repetir si no hay respuesta en 30 minutos a 2 horas
- Solución salina hipertónica 3%: 5 a 10 ml/kg IV en 30 minutos. Si no hay respuesta al manitol
- Reducir la infusión de soluciones a un tercio
- Intubar si es necesario para permeabilizar la vía aérea y mantener la presión arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) entre 30 y 35 mm Hg. No se recomienda la hiperventilación agresiva ( $\text{PaCO}_2 < 22$  mm Hg) porque se asociado con mal pronóstico neurológico.<sup>34,37,39-41</sup>

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 8/12/2009 - Aprobación: 14/6/2010

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 - El Doble Bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina en la Nefropatía Diabética

Rossing K, Christensen P, Jensen B, Parving H

Steno Diabetes Center, Gentofte, Dinamarca

[Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Diabetic Nephropathy]

**Diabetes Care** 25(1):95-100, 2002

*El doble bloqueo del sistema renina-angiotensina logra reducir la presión arterial y la albuminuria en sujetos con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética sin respuesta al tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.*

La principal causa de insuficiencia renal en Occidente es la nefropatía diabética (ND), la que se presenta en el 30% de los pacientes con diabetes (DBT). Se manifiesta por albuminuria persistente, presión arterial (PA) elevada y descenso progresivo de la tasa de filtrado glomerular (TFG), y conlleva mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) resultan beneficiosos en este contexto ya que retrasan la aparición de la fase urémica mediante la reducción de la PA, la albuminuria y la pérdida de la función renal, con lo que prolongan la supervivencia. Sin embargo, muchos pacientes con ND no logran controlar su PA pese a recibir tratamientos adecuados que incluyen los IECA. Esto podría explicarse por el bloqueo incompleto del sistema renina-angiotensina (SRA), ya sea por dosis insuficiente del IECA, por el llamado «fenómeno de escape de los IECA», o por la producción de angiotensina II por vías distintas del SRA (por ejemplo, quimasas). El agregado de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) podría aumentar el grado de bloqueo del SRA y disminuir el impacto de las respuestas compensadoras.

Los autores de este trabajo evaluaron los efectos a corto plazo del doble bloqueo del SRA mediante el agregado de un ARA-II en pacientes con ND con escasa respuesta a tratamientos previos que incluyesen un IECA a las dosis recomendadas.

#### Diseño de la investigación y métodos

Se seleccionaron 18 pacientes con diagnóstico de DBT tipo 2 (DBT2), de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, con niveles de albuminuria > 1 000 mg/24 h y PA sistólica (PAS) > 135 mm Hg o PA diastólica (PAD) > 85 mm Hg o ambas, a pesar de un tratamiento antihipertensivo combinado con un IECA, 20 mg/d de enalapril o lisinopril o 100 mg/d de captopril.

El diagnóstico de ND se definió a partir de la presencia de albuminuria persistente (> 300 mg/24 h), retinopatía diabética y ausencia de otra enfermedad renal. En aquellos pacientes sin retinopatía se realizó una biopsia renal y se incluyeron los sujetos con diagnóstico de glomerulopatía diabética.

Los criterios de exclusión fueron potasio sérico > 4.6 mmol/l,

embarazo, edad > 70 años, abuso de alcohol o drogas, contraindicaciones para ARA-II, PAS < 100 mm Hg y TFG < 25 ml/min.

El estudio fue cruzado, aleatorizado a doble ciego. Cada paciente recibió placebo durante 2 meses y 8 mg/d de candesartán durante otros 2 meses, sin un orden preestablecido. La medicación se agregó al tratamiento de base, el cual no se modificó en ningún momento; no se indicaron restricciones dietarias de sal o de proteínas.

Se realizaron 5 visitas en total: la inicial y otras a las 2 y 8 semanas del comienzo de cada período. Inicialmente se determinó la albuminuria en 3 muestras de orina de 24 h; la PA se midió luego de 10 minutos de reposo y se determinaron los niveles séricos de potasio y creatinina. A los 14 días de comenzado cada tratamiento se controlaron la PA, el potasio y la creatinina séricos. Los criterios de valoración primarios analizados al concluir cada período de 2 meses incluyeron la albuminuria y la PA de 24 h. El criterio secundario fue la TFG. La adhesión terapéutica se determinó mediante el recuento de comprimidos.

La TFG se midió luego de la inyección intravenosa de 3.7 MBq de <sup>51</sup>Cr-EDTA a las 8 de la mañana y la determinación de la radiactividad en muestras de sangre venosa extraídas a los 180, 200, 220 y 240 minutos, luego se estandarizaron los resultados para una superficie corporal de 1.73 m<sup>2</sup>.

Se realizó un control de PA de 24 h, mediante un dispositivo que la registraba cada 15 minutos entre las 7 de la mañana y las 11 de la noche, y cada 30 minutos desde ese momento hasta las 7 de la mañana siguiente. Se determinaron la albuminuria (el promedio de tres muestras de orina de 24 h) y los niveles urinarios de sodio, urea, creatinina e IgG. Para eliminar los posibles cambios en la albuminuria secundarios a variaciones de la albúmina sérica y de la TFG se determinó la depuración fraccional de albúmina (DF<sub>Alb</sub>) y de IgG (DF<sub>IgG</sub>). Se midieron además las concentraciones séricas de potasio, sodio, creatinina, colesterol, hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y angiotensina II.

Según los cálculos era necesaria una población de 16 pacientes para detectar una diferencia del 25% en la tasa de excreción urinaria de albúmina. Se consideró significativo un valor de p < 0.05.

#### Resultados

Un sujeto fue excluido por haber interrumpido el tratamiento activo luego de 2 semanas a causa de náuseas y malestar gástrico. En total, los participantes que completaron el estudio fueron 17. No se describieron otros eventos adversos. El promedio de duración de cada fase fue de 63 días (57-74), y la adhesión del 100% (95-100).

Al comienzo del estudio el promedio del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DBT fue de 13 ± 6 años y desde el de ND, de 8 ± 5 años. La media de edad de los pacientes fue de 58 ± 8 años; 13 de los 17 participantes eran hombres y el promedio del índice de masa corporal resultó 32 ± 4 kg/m<sup>2</sup>. Hubo 7 casos de retinopatía diabética no proliferativa y 6 de retinopatía proliferativa; en los 4

pacientes sin retinopatía se realizó biopsia renal que confirmó la glomerulopatía diabética. Tres sujetos tenían hipertensión sistólica aislada, con valores de PAS de  $159 \pm 16$  mm Hg y de PAD de  $85 \pm 7$  mm Hg; todos ellos presentaban albuminuria elevada con una media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 95%) de 1 780 mg/24h (1 326- 2 391) a pesar del tratamiento antihipertensivo. La mediana de la cantidad de agentes antihipertensivos empleados fue de 3 (entre 2 y 4). Todos recibían IECA: 20 mg/d de enalapril o de lisinopril (n = 5 y 9 respectivamente) o 100 mg/d de captopril (n = 4). Quince pacientes recibían además diuréticos; 11, un bloqueante de los canales de calcio (10 mg/d de amlodipina) y 3, un betabloqueante.

Los valores de PAS, albuminuria,  $DF_{Alb}$ ,  $DF_{IgG}$  y TFG resultaron significativamente menores en los sujetos tratados con candesartán respecto de quienes recibieron placebo.

Se dispuso de las mediciones de 24 h de PA en 16 pacientes. En ellos el cambio promedio de PAS fue un descenso de 10 mm Hg (IC 95% 2-18) ante el agregado de candesartán; dicho descenso se mantuvo tanto en horario diurno como nocturno. El descenso de 3 mm Hg en la PAD (IC 95% -2 a 6) observado con el ARA-II no resultó significativo. No se detectaron variaciones en la frecuencia cardíaca. Hubo 7 pacientes con descensos de PAS > 10 mm Hg; estos sujetos tenían valores iniciales más elevados de PAD ( $77 \pm 6$  frente a  $70 \pm 6$  mm Hg;  $p = 0.011$ ) y de angiotensina II ( $11 \pm 1.4$  frente a  $4.5 \pm 1.2$  pmol/l;  $p = 0.02$ ).

Se observó una correlación significativamente positiva entre los niveles de angiotensina II determinados sin el uso de candesartán y el descenso absoluto de PA alcanzado con el agregado de dicho fármaco ( $p = 0.004$ ).

La albuminuria se redujo en 25% (2-58%) con el tratamiento activo, la  $DF_{Alb}$  en 35% (9-58) y la  $DF_{IgG}$  en 32% (1-54). Se detectó una correlación significativa entre las variaciones de la PAS y de la albuminuria ( $p = 0.03$ ).

La TFG se redujo en 5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> con candesartán (0.1-9), y esa disminución se correlacionó positivamente con el descenso de la PAS ( $p = 0.01$ ). No hubo cambios en los niveles séricos de sodio, potasio, creatinina, HbA<sub>1c</sub> y angiotensina II, ni en la excreción urinaria de sodio.

## Discusión

Este estudio demostró que el doble bloqueo del SRA produce una reducción de la PAS de 24 h, la albuminuria, la  $DF_{Alb}$  y la  $DF_{IgG}$ , en pacientes con DBT2 con ND y respuesta insuficiente al tratamiento antihipertensivo con IECA a las dosis recomendadas. Esto se observó pese a la ingesta elevada de sal.

El tratamiento evaluado fue bien tolerado y no hubo casos de hiperpotasemia o hipotensión. Se halló una leve disminución de la TFG con el agregado del ARA-II, probablemente debida al descenso de la PA. En los pacientes que recibieron candesartán como primer tratamiento, la TFG aumentó 5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> al interrumpir el empleo del fármaco, lo que sugiere que el descenso es un fenómeno reversible.

Se observó una amplia variabilidad en la respuesta al candesartán. En 3 pacientes no se redujo ni la PA ni la albuminuria; de ellos, 2 no recibían diuréticos, los que, se sabe, potencian los efectos de los bloqueantes del SRA. Por otro lado hubo 7 sujetos que presentaron un descenso > 10 mm Hg en la PAS de 24 h; estos pacientes tenían valores iniciales más elevados, tanto de PA como de angiotensina II.

El efecto adicional del doble bloqueo del SRA indica que dicho bloqueo es incompleto con los IECA. Ello puede deberse a dosificación insuficiente o al «fenómeno de escape» o a un verdadero efecto aditivo de los ARA-II. La

dosis de 20 mg/d de enalapril/lisinopril es la que provoca el mayor efecto antihipertensivo en pacientes con hipertensión esencial moderada a grave. La reducción significativa de la PAS con candesartán sugiere un efecto aditivo de este último.

La dosis óptima de IECA para lograr la mayor reducción posible de albuminuria no se ha determinado en sujetos caucásicos con ND.

El estudio *Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria* (CALM) llevado a cabo en pacientes con DBT2, microalbuminuria e hipertensión demostró una mayor reducción de la PA mediante el doble bloqueo con 16 mg de candesartán y 20 mg de lisinopril, que con cualquiera de ellos por separado (15 mm Hg). El tratamiento combinado logró un descenso adicional de 10 mm Hg.

La albuminuria y la hipertensión son fuertes predictores de mala evolución renal y cardiovascular en los pacientes con DBT, y el tratamiento antihipertensivo ha demostrado en diversos estudios retrasar la progresión de la ND. La reducción inicial de la albuminuria en respuesta al IECA predice la velocidad de descenso de la TFG en los años posteriores. Según los autores, la disminución observada en este trabajo con el doble bloqueo sugeriría un efecto protector renal a largo plazo, como ya fue sugerido en otros estudios.

La correlación entre la PA y la albuminuria implicaría que el efecto protector renal responde parcialmente a los cambios hemodinámicos sistémicos y locales.

En el *UK Prospective Diabetes Study* (UKDPS), el control más estricto de la PA se asoció con descensos del 32% en el riesgo de muerte relacionada con la DBT, del 37% en el de complicaciones microvasculares, del 44% en el de accidente cerebrovascular y del 56% en el de insuficiencia cardíaca. Los pacientes del trabajo aquí presentado presentaban mayor riesgo cardiovascular que los del UKDPS por lo que el beneficio de la reducción de la PA sería mayor de sostenerse en el tiempo.

En conclusión, el doble bloqueo del SRA es bien tolerado y reduce la PA y la albuminuria en pacientes con DBT2 y ND con mala respuesta al tratamiento antihipertensivo con IECA. Restan por evaluar los efectos renoprotectores a largo plazo.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112268](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112268)

## 2 - Episodios Hipoglucémicos y Riesgo de Demencia en Pacientes Ancianos con Diabetes Mellitus Tipo 2

Whitmer R, Karter A, Selby J y colaboradores

Kaiser Permanent, Oakland, EE.UU.

[Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus]

JAMA 301(15):1565-1572, Abr 2009

*La hipoglucemia se asocia con un disturbio del aporte cerebral de nutrientes y puede afectar la plasticidad neuronal, aumentar la neurotoxicidad mediada por el glutamato y provocar disturbios cognitivos.*

Existe una asociación entre la diabetes mellitus y el aumento del riesgo de demencia. Entre los mecanismos potenciales involucrados en dicha asociación se incluye la hipoglucemia, un efecto adverso provocado por el exceso de insulina exógena o endógena resultante del tratamiento

hipoglucemiante. Los hallazgos de los estudios disponibles sobre la relación entre el antecedente de hipoglucemia y la afectación del funcionamiento cognitivo son heterogéneos. Además, no existen estudios al respecto efectuados en la población anciana que en general presenta diabetes tipo 2 (DBT2).

El aumento de la prevalencia de DBT2 y la posible asociación entre la hipoglucemia y la demencia indican la necesidad de conocer la relación entre ambas condiciones. La hipoglucemia se vincula con un disturbio del aporte cerebral de nutrientes y puede afectar la plasticidad neuronal y aumentar la neurotoxicidad mediada por el glutamato. Si bien la mayoría de los episodios de hipoglucemia son leves, los casos graves requieren hospitalización y pueden generar un daño cerebral.

El presente estudio se realizó con el objetivo de evaluar la asociación entre el antecedente de episodios graves de hipoglucemia durante un período de seguimiento de 22 años y el aumento del riesgo de demencia durante un período de seguimiento de más de 4 años.

### Pacientes y métodos

Se evaluaron 16 667 pacientes ancianos con DBT2 incluidos en el *Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry*. La población evaluada fue similar a la población general en cuanto al origen étnico y nivel socioeconómico. Los participantes tenían más de 55 años y no padecían demencia, deterioro cognitivo leve o disturbios mnésicos. Para evaluar la presencia de hipoglucemia y demencia se consideraron los criterios incluidos en la novena Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-9-MC). También se tuvo en cuenta la presencia de comorbilidades que pudiesen representar factores de confusión respecto de la asociación entre la hipoglucemia y la demencia. Dichas comorbilidades incluyeron la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia renal terminal. Asimismo, se consideró la edad, el nivel educativo, la duración de la diabetes, el índice de masa corporal y el origen étnico de los pacientes. El tipo de diabetes se determinó según las características clínicas y los diagnósticos efectuados durante las internaciones y en forma ambulatoria. Los pacientes también fueron clasificados según el tratamiento recibido. Por último, se prestó especial atención a la cantidad de años de tratamiento con insulina y al nivel de hemoglobina glucosilada.

### Resultados

La cohorte evaluada tuvo una media de edad de 64.9 años. El 8.8% de los pacientes presentaron al menos un episodio de hipoglucemia entre 1980 y 2002, aunque la mayoría de dichos episodios tuvo lugar entre 2000 y 2002. Se identificaron 1 822 individuos con demencia durante una media de 3.8 años de seguimiento a partir de 2003. Los pacientes con antecedentes de hipoglucemia presentaron una probabilidad mayor de tener más edad, ser afroamericanos, recibir insulina y sufrir hipertensión, accidente cerebrovascular o enfermedad renal terminal que los sujetos sin hipoglucemia. El antecedente de al menos un episodio hipoglucémico se asoció con una probabilidad mayor de recibir el diagnóstico de demencia respecto de lo observado en ausencia de episodios de hipoglucemia. La mayoría de los pacientes con antecedente de hipoglucemia tuvieron un solo episodio.

De acuerdo con el modelo de riesgo proporcional de Cox aplicado, los pacientes con antecedente de al menos un episodio de hipoglucemia presentaron un riesgo significativamente mayor de demencia comparados con aquellos sin dicho antecedente. Este hallazgo tuvo lugar a pesar de considerar la presencia de comorbilidades, el nivel

de hemoglobina glucosilada o el tratamiento recibido. La asociación entre hipoglucemia y el riesgo de demencia tuvo lugar a pesar del período tenido en cuenta y de considerar variables como la edad, el nivel educativo, el origen étnico, el índice de masa corporal y la presencia de comorbilidades. También se aplicaron modelos en los que se consideraron indicadores de gravedad de la diabetes, los cuales arrojaron resultados similares a los antedichos. El antecedente de hipoglucemia se vinculó con el antecedente de accidente cerebrovascular, la enfermedad renal terminal y el origen afroamericano. No obstante, la asociación entre la demencia y la hipoglucemia no se limitó dichos factores. No se observaron diferencias entre los pacientes que sólo presentaron eventos de hipoglucemia en ámbitos de emergencia y aquellos que los experimentaron en cualquier ámbito de atención.

### Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los episodios de hipoglucemia grave que requieren internación o atención en servicios de emergencia se asocian con un aumento del riesgo de demencia. Esto se observa especialmente en pacientes con antecedente de episodios múltiples de hipoglucemia. Los hallazgos no dependieron del control glucémico, del tipo de diabetes o tratamiento, o de la presencia de comorbilidades. Entre los mecanismos potenciales involucrados en el aumento del riesgo de demencia en la población evaluada se destacan las consecuencias de los cuadros graves de hipoglucemia. Estas incluyen la muerte neuronal, el aumento de la agregación plaquetaria y de la formación de fibrinógeno, y el consecuente compromiso vascular cerebral.

Según lo observado en animales de experimentación, la hipoglucemia puede dañar el hipocampo y afectar de este modo los procesos de aprendizaje y memoria. El daño provocado por los episodios reiterados de hipoglucemia puede afectar el procesamiento cognitivo, especialmente en pacientes ancianos. Otro factor posiblemente involucrado en la asociación entre la hipoglucemia y el incremento del riesgo de demencia es la enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, en el presente estudio no fue posible determinar la presencia de afectación cerebrovascular subclínica. La asociación entre la demencia y la hipoglucemia también podría vincularse con la hiperinsulinemia. Según lo informado, el exceso de insulina podría actuar en forma directa sobre las neuronas o el metabolismo energético cerebral. En modelos con animales se observó que la insulina estimula la secreción e inhibe la degradación de beta amiloide. De este modo, contribuiría con la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

Dado que la hipoglucemia es un marcador de gravedad de la diabetes, la asociación entre la hipoglucemia y la demencia podría vincularse con las características de la diabetes en términos de gravedad o duración. Otro hallazgo destacable informado en diferentes estudios fue la afectación del funcionamiento cognitivo en presencia de hipoglucemia. Asimismo, en adultos no diabéticos evaluados mediante resonancia magnética funcional se observó que la inducción de hipoglucemia afecta el funcionamiento cerebral. En otras investigaciones realizadas en adultos con DBT1 se sugirió una asociación entre la hipoglucemia, la atrofia cortical y la afectación del flujo sanguíneo cerebral.

De acuerdo con los resultados del *Diabetes Control and Complications Trial*, efectuado en adultos jóvenes con DBT1, la hipoglucemia no se vincula con un aumento del riesgo de deterioro cognitivo luego de 18 años de seguimiento. Dichos hallazgos discrepan con lo registrado en el presente estudio. Esto podría deberse a la vulnerabilidad cerebral menor observada en pacientes más jóvenes. De hecho, los ancianos presentan una disminución de la reserva cognitiva y de la

plasticidad cerebral que afecta la recuperación ante el daño neurológico. Por este motivo, los pacientes más jóvenes no presentarían una afectación cognitiva significativa vinculada con la hipoglucemia.

Entre las limitaciones de la presente investigación se menciona que el diagnóstico de demencia no se realizó mediante una evaluación neurológica estandarizada. Además, la naturaleza observacional del estudio impidió tener certeza de la temporalidad de los hallazgos. En la actualidad se llevan a cabo dos estudios para evaluar el efecto del control glucémico intensivo sobre las complicaciones de la DBT2, el *Control Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus* (ACCORD) y el *Action in Diabetes Mellitus and Vascular Disease* (ADVANCE). Es posible que la información sobre los eventos hipoglucémicos y el funcionamiento cognitivo obtenida en dichos trabajos contribuya con la comprensión de la asociación entre la hipoglucemia y la diabetes.

### Conclusión

Los pacientes diabéticos tendrían un riesgo elevado de demencia. Si bien se desconocen los mecanismos responsables de dicho hallazgo, es posible que los factores implicados sean modificables. A propósito, la hipoglucemia grave tendría consecuencias neurológicas negativas que resultarían en la afectación del funcionamiento cognitivo. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112251

### 3 - Requerimientos de Insulina durante el Embarazo en Mujeres con Diabetes Mellitus Tipo 1: Tres Cambios de Dirección

García-Patterson A, Gich I, Corcoy R y colaboradores

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

[Insulin Requirements Throughout Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes Mellitus: Three Changes of Direction]

*Diabetologia* 53(3):446-451, Mar 2010

*En las embarazadas con diabetes tipo 1 y un control glucémico adecuado antes del embarazo, se produjeron cambios en los requerimientos de insulina y en los requerimientos totales de insulina, con cambios sucesivos de dirección. Los gradientes más pronunciados y las variaciones mayores se observaron entre las semanas 16 y 37, pero la mayor inestabilidad se registró en las primeras 16 semanas.*

El control metabólico estricto es crucial en las mujeres con diabetes mellitus embarazadas, con el objeto de disminuir las complicaciones. Se ha documentado una asociación entre el mal control glucémico y las malformaciones congénitas, los abortos, la mortalidad perinatal, la preeclampsia y la disnea, entre otros. Sin embargo, es difícil mantener el control glucémico debido a los cambios continuos en los requerimientos de insulina tales como una disminución en el primer trimestre y un incremento en la segunda mitad del embarazo. Los intentos por alcanzar un control glucémico cercano a los valores normales provocan un aumento en la tasa de hipoglucemia grave, que a su vez también tiene consecuencias adversas. El objetivo de este estudio fue analizar los requerimientos de insulina durante el embarazo en las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 (DBT1).

### Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Los criterios de inclusión fueron: mujeres con DBT1 con embarazo único, niveles de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) previos al embarazo del 6% o menos, información sobre las dosis de insulina y el automonitoreo de la glucemia 4 semanas antes del embarazo y progresión del embarazo por 34 semanas o más. El diagnóstico de DBT1 fue clínico y no se contó con información sobre los niveles de péptido C o los autoanticuerpos. La edad gestacional se determinó por la fecha de la última menstruación y por ecografía.

Los tratamientos comprendieron dieta isoenergética, automonitoreo de la glucemia e insulina (inyecciones múltiples en 51 mujeres y bomba de insulina en 14). La dieta se calculó según los requerimientos basales más los correspondientes al ejercicio. El automonitoreo de la glucemia se realizó 6 a 8 veces por día (preprandial, 1 hora posprandial, al acostarse y durante la noche). Los objetivos fueron el logro de niveles de glucemia capilar de 3.5 a 5 mmol/l preprandial y 5.5 a 6.6 mmol/l 1 hora posprandial. Los ajustes de la terapia se realizaron por la propia paciente y por el equipo médico, y comprendieron las dosis de insulina, la distribución de carbohidratos y los intervalos entre la dosis de insulina y las comidas. Los requerimientos de insulina se calcularon como U/kg/día, los requerimientos totales de insulina como U/día y la media de los niveles de glucemia como la media ponderada de los valores del automonitoreo de la glucemia (promedio de las medias de glucemia capilar antes de las comidas y después de éstas, al acostarse y durante la noche). Los requerimientos de insulina, los requerimientos totales de insulina y la media de la glucemia se registraron semanalmente hasta el momento del parto. Se asentaron los episodios de hipoglucemia grave que requirieron tratamiento con glucagón o glucosa intravenosa. Los niveles de  $HbA_{1c}$  se determinaron cada 4 semanas y se agruparon en períodos de 4 semanas.

En cuanto al análisis estadístico, las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar si tenían una distribución normal, y como medianas y rangos si no la tenían. Se utilizaron análisis de varianza, el método de probabilidad máxima y la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La significación estadística se estableció con un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Se estudiaron 65 mujeres consecutivas que dieron a luz entre julio de 1988 y diciembre de 2006. La edad promedio fue de  $30.1 \pm 3.2$  años; el índice de masa corporal (IMC) fue de  $22.8 (19.1, 34.4) \text{ kg/m}^2$ ; la duración de la diabetes de  $11.8 \pm 7.5$  años. El 1.6% de las participantes presentaron hipertensión crónica; el 23.1% fumaban; el 26.1% tenían retinopatía diabética y el 6.1%, nefropatía. Los desenlaces perinatales fueron: hipertensión inducida por el embarazo en el 9.5%; parto prematuro, 13.8%; cesárea en el 52.3%; puntaje de Apgar  $< 7$  al minuto, 9.5%; alto peso para la edad gestacional, 33.8%; bajo peso para la edad gestacional, 3.1%; malformaciones graves, 6.1% y mortalidad perinatal, 1.5%. Todas las mujeres tuvieron un control metabólico casi normal desde antes del embarazo (glucemia media  $6.5 \pm 0.8 \text{ mmol/l}$ ,  $HbA_{1c}$   $5.67 \pm 0.48\%$ ). Los requerimientos promedio de insulina fueron  $0.667 \pm 0.24 \text{ U/kg/día}$  y los requerimientos totales promedio de insulina,  $40.9 \pm 18.1 \text{ U/día}$ . La media de la glucemia durante el embarazo osciló entre 5.4 y 6.7 mmol/l y los niveles mínimos se encontraron en la semana 40. Comparada con los valores previos al embarazo, la media de la glucemia durante el embarazo fue inferior en las semanas 11 a 16 y 32 a 41; el descenso fue significativo en las semanas 11 y 39. Los requerimientos de insulina oscilaron entre 0.618 y 1.060 U/kg/día, y mostraron más

cambios y mayor índice de variación que la media de la glucemia. Al respecto, se registró un requerimiento máximo en la semana 9, el mínimo en la semana 16 y un pico máximo en la semana 37. Comparados con los requerimientos de insulina antes del embarazo, durante el embarazo los requerimientos fueron superiores en las semanas 8 y 9 y entre las semanas 26 y 41. Cuando la comparación se realizó con las semanas previas al embarazo, se observó un incremento en la semana 8, una disminución en las semanas 11, 13 y 16, y un nuevo incremento en la semana 22 y entre las semanas 24 y 34. Los requerimientos totales de insulina oscilaron entre 40 y 79.2 U/día, con un perfil similar al encontrado para los requerimientos de insulina, aunque con una mayor variación en los valores. Los gradientes de los requerimientos de insulina expresados en porcentajes permiten la estimación de los cambios en los requerimientos, mientras que las de los requerimientos totales de insulina indican las modificaciones necesarias en las dosis de insulina. Los gradientes más pronunciados en los porcentajes de requerimientos de insulina se observaron entre las semanas 16 y 37 (porcentaje de variación por semana 4.08%), seguidos por los observados en las semanas 9 a 16. Algo similar se encontró con los requerimientos totales de insulina (porcentaje de variación por semana 5.19% entre las semanas 16 y 37). Cuando se consideraron los incrementos totales en un período determinado, los mayores cambios se documentaron entre las semanas 16 a 37, seguidos por las modificaciones entre los valores previos al embarazo y los correspondientes a los de la semana 9. Los gradientes y variaciones fueron menos pronunciados en las primeras semanas, pero 2 de 3 cambios de dirección se encontraron en las primeras 11 semanas.

Los niveles de HbA<sub>1c</sub> oscilaron entre el 5.39% y el 5.72%; fueron inferiores en las semanas 13 a 16 a 24 a 28 respecto de los valores previos al embarazo. Cuando las comparaciones se realizaron con las determinaciones previas, se observó una disminución sólo en las semanas 13 a 16.

Nueve pacientes (13.8%) presentaron un episodio de hipoglucemia grave y 8 de los 9 se presentaron en las primeras 16 semanas. La mayoría de los episodios se produjeron en paralelo con la reducción en los requerimientos de insulina.

#### Discusión y conclusión

Comentan los autores que en las mujeres con DBT1 con buen control glucémico antes del embarazo, se documentaron cambios significativos en los requerimientos de insulina y en los requerimientos totales de insulina. Las variaciones y gradientes más importantes se observaron entre las semanas 16 y 37, lo cual constituye el patrón característico de cambios en los requerimientos de insulina durante el embarazo. Sin embargo, estas modificaciones no se acompañaron de cambios significativos en la media de la glucemia y de HbA<sub>1c</sub>. Los gradientes y variaciones fueron menos pronunciados en las primeras semanas, pero 2 de 3 cambios de dirección se encontraron en las primeras 11 semanas y 8 de los 9 episodios de hipoglucemia grave se observaron en las primeras 16 semanas. Destacan que posiblemente sea más difícil la adaptación a los cambios mínimos en direcciones opuestas. Tanto para los requerimientos de insulina como para los requerimientos totales de insulina, los cambios de dirección fueron más importantes cuando las comparaciones se realizaron con las semanas previas al embarazo que con los valores previos al embarazo. Los cambios en los requerimientos con respecto a las semanas previas del embarazo reflejan mejor las adaptaciones necesarias en la vida diaria. Los requerimientos de insulina son más importantes desde un punto de vista fisiopatológico, mientras que los requerimientos totales de insulina reflejan las modificaciones necesarias en las dosis de

insulina. Los porcentajes de variación semanal más notorios se registraron con los requerimientos totales de insulina (5.19% contra 4.08% para los requerimientos de insulina), lo cual refleja las adaptaciones necesarias en las dosis de insulina. Con respecto a los mecanismos subyacentes, el incremento en los requerimientos de insulina a fines del segundo trimestre y en la mayor parte del tercer trimestre se atribuye a las hormonas gestacionales y al factor de necrosis tumoral. La disminución en los requerimientos de insulina a fines del primer trimestre se atribuyó a la reducción en los niveles de progesterona y de hormonas tiroideas, al incremento en los niveles de péptido C y, posiblemente, a las náuseas matinales. En las mujeres no diabéticas, los cambios en la sensibilidad a la insulina a fines del primer trimestre dependen del IMC, mientras que se produce una disminución en la sensibilidad a la hormona en las semanas 12 a 14 en aquellas con peso normal y un incremento en las mujeres obesas con resistencia a la insulina. De modo similar, en las embarazadas con DBT1 se señaló que la reducción en los requerimientos de insulina observada a fines del primer trimestre depende del IMC. Con respecto al incremento transitorio en los requerimientos de insulina a comienzos del embarazo verificado en esta investigación, los mecanismos posiblemente involucrados son los niveles de gonadotropina coriónica, de progesterona y de hormonas tiroideas.

En conclusión, en las embarazadas con DBT1 y un control glucémico adecuado antes del embarazo, se produjeron cambios en los requerimientos de insulina y los requerimientos totales de insulina, con cambios sucesivos de dirección. Los gradientes más pronunciados y las mayores variaciones se observaron entre las semanas 16 y 37, aunque la mayor inestabilidad se registró en las primeras 16 semanas. La media de la glucemia permaneció relativamente estable.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112290](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112290)

#### 4 - Tendencias en los Factores de Riesgo Cardiovascular y en los Hábitos de Vida en Adultos Españoles con Diabetes (1993 a 2003)

Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Gil de Miguel A y colaboradores

Rey Juan Carlos University, Alcorcón, España

*[Trends in Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Behaviors Among Spanish Adults with Diabetes (1993-2003)]*

*Journal of Diabetes and its Complications* 23(6):394-400, Nov 2009

*La prevalencia global de factores de riesgo cardiovascular y de hábitos de vida no saludables no mejoró entre 1993 y 2003; más aún, la cantidad de pacientes diabéticos con obesidad o hipertensión tendió a aumentar en el período analizado.*

En los pacientes con diabetes (DBT), la enfermedad cardíaca representa la primera causa de muerte; los índices de mortalidad en estos enfermos son 2 a 4 veces más altos que los correspondientes a las personas sin DBT. Asimismo, señalan los expertos, el riesgo de accidente cerebrovascular es sustancialmente mayor. Según las recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA), los enfermos con DBT deben controlar estrictamente la hipertensión (HTA), la hiperglucemia y la hiperlipidemia con la finalidad de evitar

complicaciones agudas y a largo plazo. El control del peso también es esencial en estos sujetos; la actividad física y la interrupción del hábito de fumar son pautas que deben ser fuertemente alentadas.

Se estima que la prevalencia de DBT en la población general española es del 5% al 6%; diversos estudios revelaron que en estos pacientes, la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular y de pautas de vida no saludables es muy alta. Más aún, algunos trabajos encontraron que la prevalencia de estos factores de riesgo es mayor entre los individuos con DBT que en los sujetos no diabéticos. En la presente investigación, los expertos analizaron la tendencia en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y de estilo de vida adversos en adultos españoles con DBT. Para ello utilizaron los datos aportados por dos estudios nacionales transversales realizados en 1993 y en 2003. Los factores específicamente evaluados fueron la HTA, la hipercolesterolemia, la obesidad, el tabaquismo y la vida sedentaria.

### Materiales y métodos

Los estudios -*Spanish National Health Survey (NHS)*- son representativos de la población general de España. El NHS de 1993 incluyó 20 880 enfermos, mientras que el de 2003 evaluó a 21 650 adultos. La presencia de DBT, HTA e hipercolesterolemia se estableció en función de la referencia del enfermo (diagnóstico realizado por un profesional y tratamientos correspondientes en las dos semanas previas). Se calculó el índice de masa corporal (IMC); la obesidad se definió en presencia de un  $IMC \geq 30$ . Los participantes se clasificaron en fumadores y no fumadores (sujetos que nunca fumaron y ex fumadores).

En un primer paso, los expertos calcularon la prevalencia de pacientes con DBT en cada una de las cohortes y el porcentaje de enfermos con los factores de riesgo cardiovascular y de estilo de vida mencionados con anterioridad. Los porcentajes se estimaron según el año del estudio, el grupo de edad y el sexo, y luego se compararon. También se compararon las prevalencias entre los sujetos diabéticos y sin DBT con ajuste según la edad y el sexo, con modelos de regresión.

En un segundo paso, se aplicaron modelos de regresión de variables múltiples para estimar los *odds ratios* (OR) correspondientes para cada uno de los factores analizados.

### Resultados

Un total de 911 y de 1 295 participantes del NHS de 1993 y de 2003, respectivamente, presentaban DBT; por ende, la prevalencia estimada de esta enfermedad entre los sujetos adultos españoles (más de 15 años) fue del 4.4% y del 6% (la diferencia entre ambas estimaciones, después del ajuste por la edad y el sexo, fue estadísticamente significativa). Los pacientes con DBT fueron de más edad y con mayor frecuencia fueron de sexo femenino; sin embargo, el porcentaje de mujeres disminuyó del 62.4% en 1993 al 51.2% en 2003 ( $p < 0.05$ ). Además, los enfermos diabéticos presentaron un nivel educativo más bajo respecto de los sujetos no diabéticos, en ambas investigaciones.

En los dos años evaluados, la proporción de individuos con HTA, obesidad y vida sedentaria fue significativamente mayor entre las mujeres respecto de los hombres; en cambio, el «tabaquismo actual» fue más común en los varones. No obstante, el análisis por grupos de edad reveló que la frecuencia de «tabaquismo actual» descendió sustancialmente con la edad en los participantes de ambos sexos. La prevalencia de HTA aumentó significativamente con la edad en las mujeres en 1993 y en 2003.

En ambas investigaciones, la prevalencia de HTA, de obesidad, de hipercolesterolemia y de una vida sedentaria fue mayor entre las personas con DBT respecto de los individuos

no diabéticos. En cambio, el «tabaquismo actual» fue menos frecuente. Todas las diferencias fueron significativas después del ajuste por sexo y por edad.

El porcentaje de sujetos diabéticos con HTA y obesidad aumentó significativamente del 39.5% y del 20.1% en 1993 al 46.7% y 29.8% en 2003. En el modelo de variables múltiples, los OR ajustados fueron significativos para la HTA (OR de 1.32) y para la obesidad (OR de 1.88); en otras palabras, señalan los expertos, la probabilidad de pacientes con DBT y HTA u obesidad aumentó sustancialmente desde 1993 hasta 2003.

El porcentaje de individuos con DBT, sin HTA, sin obesidad y sin hipercolesterolemia disminuyó del 39.76% en 1993 al 30.72% en 2003 (OR ajustado de 0.72). Llamativamente, entre los enfermos de España sin DBT, la prevalencia de obesidad, HTA, hipercolesterolemia y de una vida sedentaria aumentó sustancialmente entre 1993 y 2003; el tabaquismo, en cambio, disminuyó.

### Discusión

El hallazgo más importante de la presente investigación fue que la prevalencia de HTA y de obesidad (según la propia referencia de los enfermos) aumentó significativamente entre los pacientes con DBT, entre 1993 y 2003.

El 46.7% de los sujetos diabéticos evaluados en 2003 refirió tener HTA; los estudios previos españoles refirieron valores del 30% al 40%. Otras investigaciones realizadas en España, en los Estados Unidos y en otros países de Europa encontraron prevalencias del 60% al 70%; coincidentemente con los resultados del trabajo actual, el trastorno fue más prevalente en las mujeres y en las personas de más edad.

En este estudio, el modelo de variables múltiples demostró que la prevalencia de HTA entre los adultos con DBT aumentó en un 32% entre 1993 y 2003.

Investigadores norteamericanos no encontraron diferencias importantes entre las poblaciones incluidas en los *National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)*, realizados entre 1988 y 1994 y entre 1999 y 2002, en términos de presión arterial sistólica y de porcentaje de adultos con DBT con presión arterial controlada. En otra investigación de 2004 que utilizó el *Behavioral Risk Factor Surveillance System* se registró un aumento significativo del porcentaje de pacientes con DBT y HTA entre 1995 y 2001.

La tendencia en el tiempo de la prevalencia de HTA debe analizarse con precaución, señalan los expertos. En primer lugar, hay que tener en cuenta que los umbrales se modificaron progresivamente, al igual que los criterios diagnósticos para la DBT. Por su parte, un mayor rastreo permitiría identificar sujetos con formas menos graves de la enfermedad y, por ende, con un perfil de riesgo cardiovascular menos desfavorable.

Los hallazgos de la presente investigación indican que la prevalencia de obesidad aumentó de un 20% en 1993 a un 29.8% en 2003; la tendencia se mantuvo significativa después de considerar los diversos factores de confusión (OR de 1.88). En otras palabras, la probabilidad de pacientes diabéticos con obesidad aumentó en un 88% entre 1993 y 2003. Independientemente del método aplicado para establecer obesidad, la información en conjunto sugiere que la prevalencia del trastorno es mayor entre los sujetos con DBT.

En España, la proporción de adultos diabéticos fumadores es significativamente inferior a la de no diabéticos y no se modificó en forma sustancial entre 1993 y 2003 (17.3% y 15.8%; OR ajustado de 0.78). La declinación en el hábito de fumar fue mayor entre los individuos sin DBT que entre los diabéticos (36.8% y 31.9%, respectivamente).

Luego de considerar las diversas variables de confusión, la prevalencia de una vida sedentaria no se modificó a lo largo

del tiempo; en este contexto, añaden los expertos, es importante destacar que numerosos estudios revelaron los beneficios asociados con el incremento -inclusive leve- de la actividad física en términos cardiovasculares.

Los hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de implementar las medidas necesarias para revertir la tendencia desfavorable entre los pacientes diabéticos de España. Los profesionales de la salud en su conjunto tienen un papel decisivo en este sentido. En conclusión, la prevalencia global de factores de riesgo cardiovascular y de pautas de vida no saludables entre las personas diabéticas no mejoró entre 1993 y 2003. Por el contrario, el porcentaje de sujetos con DBT, obesidad y HTA parece haber aumentado, una situación preocupante en términos de salud pública, añaden por último los especialistas.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112306

## 5 - La Progresión a la Microalbuminuria en la Diabetes Tipo 1: Elaboración y Validación de una Regla Predictiva

Vergouwe Y, Soedamah-Muthu S, Moons K y colaboradores

University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Bajos

[Progression to Microalbuminuria in Type 1 Diabetes: Development and Validation of a Prediction Rule]

**Diabetologia** 53(2):254-262, Feb 2010

*Variables de fácil determinación en los pacientes con diabetes tipo 1, como la hemoglobina glucosilada, el índice cintura-cadera, y otras, ayudan a identificar a los individuos con mayor riesgo de evolución a la microalbuminuria.*

Alrededor del 30% al 60% de los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) presentan microalbuminuria dentro de los 10 a 20 años siguientes. Se han señalado diversos factores de riesgo en relación con esta complicación, tales como hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad central, hipertensión y tabaquismo.

Es importante detectar precozmente la aparición de microalbuminuria ya que implica un elevado riesgo de nefropatía diabética y enfermedad cardiovascular, por lo que la intervención terapéutica en estos casos sería beneficiosa, si bien no hay datos concluyentes en este sentido.

Sólo se ha generado hasta el momento un modelo predictivo que dicotomiza diversos valores como la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) y la tasa de excreción urinaria de albúmina (TEA). La selección de estas variables se basa en valores de  $p < 0.05$ , considerados conservadores para los modelos predictivos.

Los autores elaboraron, mediante tecnologías de avanzada, un modelo predictivo que fue validado externamente para estimar el riesgo de progresión a la microalbuminuria en pacientes con DBT1. Los datos utilizados para la elaboración del modelo se tomaron del *European Diabetes Prospective Complications Study* (EURODIAB PCS), y para la validación se usaron los estudios *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications* (EDC), *Finnish Diabetic Nephropathy* (FinnDiane) y *Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes* (CACTI).

### Métodos

El EURODIAB PCS (cuyos datos se emplearon para la elaboración del modelo predictivo) fue diseñado para evaluar los riesgos y determinantes de complicaciones

microvasculares en sujetos con DBT1. El diagnóstico de esta enfermedad se confirmó por su aparición antes de los 36 años de edad con necesidad de tratamiento continuo con insulina ya durante el primer año. Las mediciones analizadas se tomaron inicialmente (1990-1991) y a los 7 años (1997-1999). Para este análisis, los autores consideraron aquellos pacientes con TEA inicial normal ( $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$ ) y TEA normal o microalbuminuria (TEA entre 20 y  $200 \mu\text{g}/\text{min}$ ) a los 7 años.

En cuanto a los estudios empleados para validación, el EDC investigó los factores de riesgo de complicaciones, con exámenes iniciales (1986-1988) y luego bienales; en el FinnDiane se analizaron los factores de riesgo clínicos y genéticos de nefropatía diabética en DBT1, y en el CACTI, los factores de riesgo asociados con la aparición y progresión de enfermedad coronaria subclínica; los exámenes iniciales se hicieron entre 2000 y 2002. Los tres estudios se encuentran actualmente en marcha. Los autores analizaron los datos correspondientes a los 7 años luego de la inclusión de los participantes para evaluar la aparición de microalbuminuria; ésta se definió ante una TEA de entre 20 y  $200 \mu\text{g}/\text{min}$ .

Se consideraron posibles predictores de microalbuminuria los siguientes: edad, sexo, tiempo de evolución de la DBT,  $HbA_{1c}$ , TEA, triglicéridos en ayunas, colesterol asociado a lipoproteínas de alta o baja densidad, índice cintura-cadera (ICC), índice de masa corporal (IMC), presión de pulso, hipertensión y tabaquismo. La hipertensión se definió a partir de valores de 140 mm Hg de presión arterial sistólica o 90 mm Hg de presión diastólica, o por el uso de agentes antihipertensivos.

La utilidad del modelo predictivo se estudió en términos de calibración (por ejemplo, la coincidencia entre los riesgos predichos y la proporción de casos de microalbuminuria detectados) y de discriminación (expresada con un estadístico de concordancia, el estadístico c).

La validación interna indica cuánto puede deteriorarse el modelo predictivo al aplicarse en una nueva muestra de pacientes de la misma población. La validación externa indica cuán aplicable es a individuos similares de otras poblaciones.

### Resultados

El EURODIAB PCS incluyó un grupo de 1 115 pacientes con TEA inicial normal y TEA normal o microalbuminuria en el seguimiento. Se detectó microalbuminuria en 143 participantes (13%) luego de un seguimiento promedio de 7.3 años. La media de edad al ingreso era de 33 años, el 49% de los pacientes era de sexo masculino y el tiempo de evolución promedio de la DBT, de 14 años.

Los predictores más fuertes de progresión a la albuminuria fueron  $HbA_{1c}$ , TEA, ICC, IMC y tabaquismo. En el caso de la  $HbA_{1c}$ , la variable se transformó en  $\log_e$ . Se observaron asociaciones lineales entre el riesgo de microalbuminuria y la TEA, el ICC y el IMC.

De acuerdo con los puntajes obtenidos en el modelo de predicción se definieron cuatro grupos de riesgo. Las proporciones detectadas y el promedio de los riesgos predichos fueron coherentes en los cuatro. Los dos de mayor riesgo juntos (puntajes finales entre 16 y  $\geq 21$ ) incluyeron al 77% ( $n = 83 + 27 = 110$ ) de los 143 casos de microalbuminuria del EURODIAB PCS; el grupo de bajo riesgo (puntajes entre 2 y 10) incluyó sólo el 1% ( $n = 2$ ). El estadístico c fue de 0.71, lo que indica una capacidad de discriminación razonable.

El EDC incluyó pacientes más jóvenes (media de 26 años) que el EURODIAB PCS (media de 33 años). Los participantes del FinnDiane y del CACTI eran algo mayores (36 y 37 años, respectivamente). La presencia de hipertensión osciló entre 1% y 32% en los estudios para validación y fue del 13% en el EURODIAB PCS. La progresión a microalbuminuria se

observó en el 18% de los pacientes del EDC, en el 8% de los del FinnDiane y en el 6% de los del CACTI.

La mayoría de los sujetos con microalbuminuria alcanzaban los puntajes de los grupos de mayor riesgo: 27/34 (79%) en el EDC, 81/96 (84%) en el FinnDiane, y 16/20 (80%) en el CACTI. Estas cifras fueron similares a las del estudio de elaboración. La capacidad de discriminación del modelo predictivo en el EDC fue similar a la del estudio de elaboración (estadístico  $c = 0.72$ ), y resultó aun mayor en el FinnDiane y en el CACTI (estadístico  $c = 0.79$  en ambos).

El riesgo promedio predicho en los dos estudios de validación más recientes fue mayor que las proporciones detectadas de microalbuminuria; en el FinnDiane el riesgo predicho fue del 13% y la proporción de microalbuminuria del 8%, y en el CACTI estas cifras resultaron 11% y 6%, respectivamente. El modelo predictivo presentado por los autores facilita el cálculo del riesgo de microalbuminuria para cada caso individual.

### Discusión

Los autores elaboraron y validaron un modelo predictivo de la progresión de TEA a microalbuminuria en pacientes con DBT1. En primer lugar se identificaron una serie de factores de riesgo de progresión dentro de un período de 7 años; los que más información aportaron fueron la  $HbA_{1c}$ , la TEA, el ICC, el IMC y el tabaquismo. La validación externa se hizo con tres estudios independientes.

La  $HbA_{1c}$  y la TEA iniciales han demostrado ser predictores importantes de microalbuminuria y se consideraron en un modelo previo, que también incluía el tabaquismo, pero no el ICC ni el IMC. Este modelo, en cambio, no incluyó la retinopatía que sí se contempló en ese modelo anterior. Los autores señalan que su modelo discriminó mejor a los pacientes con microalbuminuria de aquellos con TEA normal. El efecto adicional que aportó la inclusión del ICC a un modelo que ya contenía el IMC demuestra que la obesidad central implica información diferente de la de obesidad general, así como lo hace la falta de correlación entre ambos datos. Estas diferencias también se han señalado en relación con el riesgo cardiovascular.

Tanto la hiperglucemia como la obesidad central son componentes de la resistencia a la insulina y esta, a su vez, es un factor de riesgo de complicaciones diabéticas. Sin embargo no se mejoró la sensibilidad del modelo analizado con la inclusión de la resistencia a la insulina.

Los autores hallaron que la transformación logarítmica de la  $HbA_{1c}$  tenía más poder predictivo de microalbuminuria que su valor lineal.

Se analizó la posibilidad de extrapolación de los hallazgos a las poblaciones del EDC, FinnDiane y CACTI. En relación con el primero, con una población tratada en la misma época (década del 90), la capacidad de discriminación resultó similar a la encontrada en el estudio de elaboración (estadístico  $c = 0.71$  y  $0.69$ , respectivamente), y el riesgo predicho resultó acorde con las proporciones halladas de microalbuminuria a los 7 años. En la actualidad es mucho más frecuente el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatinas en el tratamiento de los pacientes con DBT1 y se ha demostrado que su empleo reduce la transición de TEA normal a microalbuminuria, lo que se vio reflejado en los hallazgos de los trabajos más recientes; la frecuencia de microalbuminuria fue del 7.7% en el FinnDiane y del 6% en el CACTI, a diferencia del estudio de elaboración (anterior en el tiempo) donde resultó del 13%.

Esta investigación indica que el riesgo de microalbuminuria puede establecerse en forma temprana y fácilmente para adecuar el tratamiento de los pacientes. Los autores distinguieron 4 grupos de riesgo de acuerdo con los puntajes

obtenidos en función de las variables analizadas, de 2 a 10, de 11 a 15, de 16 a 20 y  $\geq 21$ . Los dos últimos incluyeron al 77% de los participantes (110/143) que presentaron microalbuminuria en el estudio de elaboración y al 79%, 80% y 84% de los pacientes microalbuminúricos en los de validación. Los integrantes de estos grupos podrían ser candidatos a controles más frecuentes, tal vez trimestrales, con recolección de orina de 24 h para valorar la relación albúmina:creatinina. Esto facilitaría la indicación precoz de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de antagonistas de los receptores de angiotensina II, junto con la intensificación del control glucémico y de los demás factores de riesgo, como el tabaquismo, el IMC y el ICC.

Como limitaciones del modelo de predicción presentado, los autores señalan que sólo analiza el riesgo a los 7 años, por lo que se desconoce el momento de aparición de la microalbuminuria; no determina cuántos pacientes permanecen con microalbuminuria y cuántos se recuperan, lo que ha sido informado en diversos trabajos sobre DBT1, aunque únicamente algunos lo hacen en forma espontánea y permanente (alrededor del 15%). Por esto puede que este modelo sobrestime ligeramente el riesgo.

Los autores consideran que este modelo predictivo puede categorizar el riesgo de los pacientes con DBT1 de progresar a la microalbuminuria, lo que permitiría considerar distintas estrategias de seguimiento y mejorar la prevención de las complicaciones a largo plazo.

 Información adicional en [www.siiicsalud.com/dato/resiic.php/112276](http://www.siiicsalud.com/dato/resiic.php/112276)

## 6 - Modulación de la Adiposidad y la Fertilidad por el Receptor de Leptina

Israel D, Chua S

Albert Einstein College of Medicine, Bronx, EE.UU.

[*Leptin Receptor Modulation of Adiposity and Fertility*]

**Trends in Endocrinology and Metabolism** 21(1):10-16, Ene 2010

---

*En modelos con animales, se observa la importancia de la leptina y su receptor específico en la regulación de los procesos relacionados con la masa grasa, la obesidad y la fertilidad.*

---

Se dispone de modelos murinos experimentales de diabetes y metabolismo lipídico para el estudio de la obesidad mórbida. Estos roedores presentan mutaciones vinculadas con diferentes alteraciones endocrinas (hipogonadismo, hiperinsulinemia, hipercortisolemia, hipotiroidismo y disminución de los niveles circulantes de somatotrofina). Estos modelos de obesidad, fundamentados en mutaciones del receptor de la leptina (LEPR), también se vinculan con una disminución de la temperatura corporal central. Cada una de estas anomalías modifica la masa grasa corporal total y contribuye al fenotipo de deficiencia de la leptina.

Se describen muchas causas subyacentes de obesidad en estos animales mutantes. La mayor parte de estos defectos se atribuyen a deficiencias en la regulación a nivel del sistema nervioso y a una menor actividad simpática, con promoción de la lipogénesis y menor activación de la termogénesis asociada con la grasa parda.

### Mecanismos relacionados con la obesidad

La hiperfagia se observa en todos los casos de deficiencia de LEPR y se la considera la causa principal de obesidad en estos animales. Este comportamiento se describe en cada episodio independiente de alimentación aunque no se manifiesta durante la lactancia. Sin embargo, en los roedores lactantes se verifica un rápido incremento de los depósitos de triglicéridos, por lo cual la hiperfagia no parece necesaria para el establecimiento de este proceso.

Por otra parte, tanto la mayor lipogénesis como la menor oxidación de los lípidos forman parte de los mecanismos de acumulación de los triglicéridos en el tejido adiposo. Este depósito preferencial de contenido graso es independiente de la ingesta calórica. Cuando se superpone el incremento de los niveles de somatotrofina, se describe un crecimiento somático proporcional, pero con menor adiposidad.

Además, la menor termogénesis en la grasa parda reduce el consumo de energía en los roedores sin expresión del gen de los LEPR (*Lepr*). Se señala que este defecto en la termorregulación se asocia con un cambio de alrededor del 25% en la disipación total de la energía en comparación con los roedores normales. Asimismo, los mutantes con déficit del gen *Lepr* no pueden compensar de manera adecuada esta anomalía en la activación de la grasa parda durante la exposición al frío. De todos modos, debido a las diferencias en las proporciones de la superficie y la masa entre ambas especies, se especula que la disfunción en la termogénesis no forma parte de los mecanismos de la obesidad en los seres humanos.

En otro orden, se verifica un menor nivel de actividad física en los roedores que no expresan el gen *Lepr*. Sin embargo, no se dispone de modalidades de cuantificación de la actividad física espontánea en términos de su equivalente calórico en estos animales. Por lo tanto, si bien la contribución de esta variable constituye un parámetro importante, no se ha definido su magnitud.

### Vías de señalización

Las diversas isoformas del LEPR se encuentran codificadas en forma transcripcional o son obtenidas por proteólisis de las variantes presentes en las membranas celulares. La isoforma LEPR-B es la única que contiene tanto un dominio de unión con la quinasa Jano 2 (JAK2) como un dominio de transductor de señales y activador de la transcripción tipo 3 (STAT3). La región citoplasmática del LEPR-B incluye un exón terminal con 3 residuos de tirosina que pueden ser fosforilados. Uno de estos residuos (Y1138) es necesario para la transducción de señales; se ha observado que la mutación Y1138S en los roedores se asocia con obesidad y resistencia a la insulina, con preservación de la fertilidad. Por otra parte, se requiere la fosforilación del residuo Y985 para la activación de la señalización del supresor de citoquinas tipo 3 (SOCS3). En consecuencia, los ratones hembra con una mutación Y985L resultan resistentes a la obesidad inducida por la dieta. En cambio, no se conoce la repercusión de la fosforilación del residuo Y1077 sobre el peso corporal o la adiposidad.

Aunque la leptina tiene efectos agudos sobre la excitabilidad neuronal y la alimentación relacionados con alteraciones de la expresión de fosfatidil-inositol 3-quinasa (PI3K) activada por la JAK2, no se describen efectos a largo plazo sobre el peso o la composición corporal asociados con la menor actividad de esta quinasa. En coincidencia, en modelos de experimentación, se ha señalado la necesidad de la activación de la STAT3 para verificar los efectos de la leptina, mientras que las mutaciones asociadas con la pérdida del dominio de unión con esta enzima en el LEPR o la sustitución Y1138S no pueden impedir la aparición de obesidad en roedores con déficit de LEPR-B. Se estima que las acciones desencadenadas a corto plazo por la activación del LEPR requieren síntesis proteica y remodelado

sináptico, procesos que pueden estimularse mediante la activación transcripcional modulada por la STAT3. Además, la potencial actividad cruzada entre la leptina y la insulina podría existir en múltiples niveles: ambas hormonas se asocian con la activación de la PI3K como consecuencia directa de la unión con sus respectivos receptores y presentan una potencial superposición en la activación de la transcripción de ciertos genes comunes. De este modo, los expertos destacan la necesidad de una evaluación individual y detallada de cada vía de señalización, debido a la activación simultánea y múltiple de estos procesos.

### Resistencia a la leptina y modulación neuronal

El hecho de que las concentraciones de leptina sean directamente proporcionales a la masa grasa ha motivado la definición del concepto de resistencia a la leptina, con el objetivo de explicar la falta de eficacia de esta hormona para reducir la adiposidad en sujetos con mutaciones en los procesos de señalización celular. Sin embargo, en experiencias con roedores, se ha verificado que las altas concentraciones de leptina pueden inducir una menor ingesta de alimentos y disminuir la masa grasa. De todos modos, la sobreexpresión de esta hormona se asocia con la inducción de obesidad en el contexto de una dieta con alto contenido de calorías. Se presume que la resistencia a la leptina en el contexto de la obesidad inducida por la dieta puede atribuirse a la presencia de elevados niveles circulantes de esta hormona, con atenuación de la señalización de los LEPR debido a la acción del SOCS3. Se considera que las interacciones entre una dieta con alto contenido en calorías y la intensidad de los procesos de señalización asociados con la leptina pueden formar parte de los mecanismos patogénicos de la obesidad en los seres humanos.

En modelos con roedores se han identificado neuronas que expresan STAT3 en el sistema nervioso central. En el núcleo arciforme se identifican 2 grupos de neuronas reguladas por la leptina. Se incluyen tanto las células que sintetizan pro-opiomelanocortina (POMC) como las neuronas *cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART). La leptina se asocia con la despolarización de ambos tipos neuronales, por un lado, y con hiperpolarización de las células que sintetizan neuropéptido Y (NPY), por el otro. Se ha señalado que estos diferentes tipos neuronales presentan proyecciones hacia al menos otra de las estirpes, por lo que se verifica una red neuronal ampliamente distribuida. Estos hallazgos difieren de los descritos en el sistema neuroendocrino de regulación reproductiva, el cual depende sólo de un tipo neuronal (células productoras de hormona liberadora de gonadotropinas [GnRH]).

Las proyecciones neuronales descendentes que proceden del hipotálamo tienen una importante repercusión sobre los efectos de la leptina relacionados con la modulación de la sensibilidad a la insulina. Entre las neuronas involucradas se mencionan las productoras de POMC y NPY. Las proyecciones descendentes hipotalámicas parecen afectar tanto la liberación de la insulina como la sensibilidad tisular a los efectos de esta hormona, dado que ambos procesos se encuentran alterados en los roedores con déficit del gen *Lepr*. Así, el *locus* mutante original de este gen había sido denominado *db11*, debido a su relación con la diabetes, ya que los roedores afectados presentaban hiperglucemia muy elevada. La susceptibilidad a la diabetes parece variar en función de las distintas variaciones genéticas. Así, se han identificado 2 genes relacionados con esta mayor susceptibilidad, denominados *Sorsc1* y *Lisch-like*. Ambos genes se expresan en las células beta de los islotes pancreáticos, aunque la transcripción normal es más débil y actúan en realidad como alelos nulos o hipomórficos.

En los seres humanos, la mutación mejor estudiada de deficiencia de LEPR corresponde a 7 familias de sujetos con resistencia a la insulina y diversa variabilidad en la evolución a

la diabetes, la cual fue dependiente de la edad. Las asimetrías entre lo descrito en los roedores y el fenómeno señalado en los seres humanos pueden atribuirse a la diferente participación del hígado en el metabolismo de la glucosa o a las distinciones en la red neuronal vinculadas con este proceso metabólico.

Sin embargo, se ha verificado que, tanto en los seres humanos como en los animales de experimentación, la deficiencia de LEPR se asocia con hipogonadismo hipotalámico, retraso de la pubertad e infertilidad. Se presume que la leptina actúa como un factor en estos procesos fisiológicos, mediante la regulación indirecta de las neuronas productoras de GnRH y la intervención de otros péptidos (NPY, POMC, óxido nítrico sintasa). Sobre la base de resultados experimentales, se supone que las bajas concentraciones de leptina, como la desnutrición o el incremento de la actividad de las neuronas secretoras de NPY, pueden inducir un estado análogo a la deficiencia de LEPR y modificar en forma negativa el sistema reproductor con potencial retraso de la pubertad.

### Conclusiones

De acuerdo con los autores, una red neuronal modulada por la leptina se asocia con respuestas coordinadas que controlan la conducta alimentaria, la oxidación de sustratos energéticos y las funciones reproductivas. Aún resta identificar algunos tipos neuronales que intervienen en este proceso, así como la interconexión entre las distintas células y la coordinación de sus señales eferentes. Se presume que la mejor comprensión de estos mecanismos permitirá definir el control del metabolismo y la reproducción. Los expertos concluyen señalando la necesidad de reconocer genes modificadores de la diabetes, debido a que las vías de señalización que controlan la proliferación y supervivencia de las células beta y la respuesta inflamatoria constituyen variables fundamentales relacionadas con la hiperglucemia.

 Información adicional en  
[www.siiisalud.com/dato/resiic.php/112309](http://www.siiisalud.com/dato/resiic.php/112309)

## 7 - Riesgo de Demencia en Personas con Diabetes y Deterioro Cognitivo Leve

Velayudhan L, Poppe M, Lovestone S y colaboradores

Institute of Psychiatry, Londres, Reino Unido

[Risk of Developing Dementia in People With Diabetes and Mild Cognitive Impairment]

British Journal of Psychiatry 196(1):36-40, Ene 2010

*Los sujetos con deterioro cognitivo leve y diabetes presentan un riesgo elevado de demencia, principalmente vinculada con la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, resulta necesario crear estrategias terapéuticas alternativas para estos pacientes.*

Se estima que cada año aparecen 4.6 millones de casos nuevos de demencia. Esta enfermedad se encuentra entre las entidades más frecuentes y terribles que afectan a la población anciana. El riesgo de demencia es más elevado en presencia de deterioro cognitivo leve, aunque los índices anuales de evolución hacia la demencia informados en los estudios disponibles son variados y oscilan entre el 1% y el 25%. Si bien la predicción de dicha conversión es importante, el único factor conocido hasta el momento que aumenta el riesgo de evolución hacia la demencia es el deterioro cognitivo.

Existe una asociación entre la diabetes y el deterioro cognitivo. Según lo observado, los pacientes ancianos con diabetes mellitus tipo 2 presentan un empeoramiento acelerado de la cognición que favorece la aparición de deterioro cognitivo leve y demencia. No obstante, se desconoce si la diabetes mellitus aumenta el riesgo de evolución desde el deterioro cognitivo leve hacia la demencia. Conocerlo sería importante para intervenir en forma temprana y estimar el riesgo de demencia. El objetivo de esta investigación fue evaluar la asociación entre la diabetes mellitus y la progresión hacia la demencia en pacientes con deterioro cognitivo leve.

### Pacientes y métodos

El presente estudio fue prospectivo e incluyó un período de seguimiento que abarcó desde 2001 hasta 2007. Participaron sujetos de 65 años o más sin trastornos neurológicos o psiquiátricos. El desempeño cognitivo se evaluó mediante la *Mini Mental State Examination* (MMSE), la batería de evaluación neuropsicológica del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease* (CERAD) y el *National Adult Reading Test* (NART). La presencia de deterioro cognitivo leve se determinó de acuerdo con la clasificación de Petersen y ante un puntaje de 25 a 27 en la MMSE y un puntaje mayor de 1.5 desviaciones estándar en los dominios del CERAD.

El diagnóstico de diabetes se estableció mediante una entrevista a los pacientes e informantes. También se consideraron otros factores como la presencia de hipertensión, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y enfermedad coronaria, y el antecedente de alcoholismo y tabaquismo. La presencia de depresión se valoró mediante la *Geriatric Depression Scale* (GDS). Por último, se obtuvieron muestras de sangre para tipificar los alelos de la apolipoproteína E (APOE).

Para evaluar la aparición de demencia durante el período de seguimiento se emplearon la *Telephone Interview for Cognitive Status* (TICS-M) y la GDS. Cuando el puntaje de la TICS-M resultó menor o igual a 22 se efectuó una evaluación personalizada. En este caso, los pacientes y sus informantes fueron entrevistados mediante la *Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People* (CAMDEX), la MMSE, la *Blessed Dementia Scale*, la *Bristol Activities of Daily Living Scale*, el *Neuropsychiatry Inventory*, la *Cornell Scale for Depression in Dementia* y la *Webster Disability Scale*.

### Resultados

Se incluyeron 103 pacientes con deterioro cognitivo leve y un promedio de edad de 79.4 años, en su mayoría del sexo femenino. La genotipificación de la APOE indicó que 32% de los participantes poseían al menos un alelo APOE4. Un total de 31 sujetos presentaron depresión en el momento de la aplicación de la GDS. El seguimiento fue exitoso para el 59% de los participantes durante un período de 4 años. El motivo más frecuente de abandono del estudio fue el fallecimiento de los pacientes. No se observaron diferencias significativas entre los sujetos que completaron el estudio y los que no lo hicieron con excepción de la edad, que fue menor en el primer grupo.

El 16% de los participantes tuvieron diagnóstico de diabetes de 9.3 años de evolución media. Durante el seguimiento se verificaron 19 casos de demencia, en tanto que 2 pacientes presentaron una mejoría del desempeño cognitivo y 40 permanecieron estables desde el punto de vista de la cognición. La reversión a los niveles cognitivos normales tuvo lugar en sujetos que no padecían diabetes. El índice de conversión anual a demencia fue del 8%. El tipo de demencia más frecuente fue la enfermedad de Alzheimer, seguida por los cuadros mixtos y de origen vascular y, en último lugar, la demencia por cuerpos de Lewy.

Al inicio del estudio, los pacientes con diabetes mellitus presentaron una prevalencia más alta de depresión y antecedente de alcoholismo y un índice elevado de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y enfermedad coronaria. La aparición de demencia tuvo lugar en los sujetos de mayor edad, con una prevalencia superior de diabetes, antecedente de accidente isquémico transitorio y enfermedad coronaria y un cuadro de diabetes de evolución más prolongada en comparación con quienes no presentaron demencia. Concretamente, la demencia se observó en 7 sujetos que padecían diabetes y en 6 de ellos se constató la presencia de enfermedad de Alzheimer. La aplicación de un modelo de regresión proporcional de Cox permitió apreciar que la única variable que predijo significativamente la evolución hacia la demencia fue la diabetes.

### Discusión

Los resultados de esta investigación permiten sugerir la existencia de una asociación entre la diabetes y la disfunción cognitiva. De acuerdo con lo observado, la diabetes aumenta significativamente el riesgo de progresión desde el deterioro cognitivo leve hacia la demencia. El tipo de demencia más frecuente fue el vinculado con la enfermedad de Alzheimer. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios previos, donde también se señaló que la incidencia de demencia en ancianos con diabetes era un 50% a 100% superior en comparación con lo observado en ausencia de la enfermedad. Asimismo, la diabetes se asoció con un aumento del riesgo de deterioro cognitivo leve. Ambas entidades constituyen factores de riesgo independientes para la aparición de demencia y su presencia combinada incrementa aun más dicho riesgo. El aumento del riesgo de demencia en presencia de diabetes se verificó incluso al realizar el ajuste por otros factores como el antecedente de accidente cerebrovascular y de enfermedad coronaria.

La prevalencia de diabetes constatada en el presente estudio coincidió con lo informado en otras investigaciones. Si bien no se observó una asociación entre la mayor duración de la diabetes y el aumento del riesgo de demencia al ajustar por variables adicionales, este resultado podría vincularse con la cantidad limitada de participantes. Además, la asociación entre el aumento del riesgo de demencia y el antecedente de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio no fue significativa al tener en cuenta la presencia y la duración de la diabetes, la edad y el sexo de los participantes. Por último, el genotipo APOE no afectó el riesgo de conversión del deterioro cognitivo leve en demencia. Este hallazgo coincide con lo informado en un estudio reciente.

Entre los mecanismos involucrados en la aceleración del deterioro cognitivo y de la evolución hacia la demencia en presencia de diabetes se propone la importancia del síndrome de resistencia a la insulina. Asimismo, la afectación de la homeostasis cerebral de la insulina, la hiperinsulinemia y el papel de la enzima responsable de la degradación de la hormona y de la proteólisis del amiloide también son mecanismos a considerar. Por último, se destaca el efecto de la señalización insulínica sobre el metabolismo de la proteína tau y la generación de productos avanzados de glucosilación.

El aumento de la prevalencia de diabetes puede asociarse con un incremento del riesgo de demencia. Por lo tanto, la identificación de los individuos en situación de riesgo es fundamental para aplicar estrategias terapéuticas farmacológicas y sociales en forma temprana. Los resultados obtenidos permiten indicar que los sujetos con deterioro cognitivo leve y diabetes presentan un riesgo elevado de demencia. Son necesarios estudios adicionales para crear estrategias terapéuticas alternativas para esta población de pacientes. Entre las limitaciones del estudio se destaca que no se dispuso de determinaciones de la glucemia y la escasa

cantidad de participantes, aunque los sujetos evaluados se consideraron representativos de la población asistida en el nivel primario de atención.

### Conclusión

La diabetes mellitus aumenta el riesgo de demencia y de deterioro cognitivo leve. Asimismo, incrementa el riesgo de progresión desde el deterioro cognitivo leve hacia la demencia.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113295](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113295)

## 8 - Prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los Pacientes con Diabetes Tipo 1 y Enfermedad Renal Terminal: Modificaciones en la Tendencia desde 1999 hasta 2006

La Rueda S, Fernandez C, Esmatjes E

Hospital Clinic Universitari, Barcelona, España

[Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 1 Diabetes in End-Stage Renal Disease: Changes in the Trend from 1999 to 2006]

Journal of Diabetes and its Complications 23(5):317-322, Sep 2009

---

*Si bien se registró una tendencia favorable en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes y enfermedad renal terminal entre 1999 y 2006, la situación aún no es óptima. Esto tiene una importancia decisiva ya que el trasplante de páncreas y de riñón representa la única opción de terapia definitiva en estos pacientes.*

---

La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal terminal (ERT) en los países desarrollados. Los enfermos con nefropatía diabética, además, presentan un riesgo elevado de mortalidad por eventos cardiovasculares; el riesgo aumenta progresivamente desde los pacientes con microalbuminuria hasta el punto máximo, los enfermos con ERT. Por ejemplo, en el *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, la mortalidad anual fue del 1.4% en los enfermos con función renal normal y del 19.2% en los pacientes con ERT.

Los factores de riesgo cardiovascular convencionales hipertensión, hiperglucemia y dislipidemia son más frecuentes en los enfermos con ERT. Además, en ellos también se presentan otros factores de riesgo tales como la hiperhomocistinemia, el estrés oxidativo y la inflamación, que contribuyen aún más al incremento del riesgo cardiovascular y de la mortalidad. La identificación de todos los factores de riesgo y su corrección es esencial para revertir la tendencia evolutiva desfavorable en los pacientes con ERT. A pesar de que existen recomendaciones específicas en este sentido, en la práctica su aplicación es difícil y, en un porcentaje elevado de enfermos, los objetivos deseados no se logran.

La mayoría de las investigaciones abarcaron pacientes con diabetes tipo 2; en el presente trabajo, los autores analizaron la prevalencia y el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en una población española con diabetes tipo 1 y ERT; también estudiaron los cambios en el perfil de riesgo a lo largo de 8 años de seguimiento.

## Pacientes y métodos

Entre 1999 y 2006 fueron evaluados 180 pacientes con diabetes tipo 1, derivados desde distintos hospitales de España al *Hospital Clinic* de Barcelona para un posible trasplante de riñón y páncreas. Todos los enfermos presentaban un índice de filtrado glomerular de menos de 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Tres pacientes fueron excluidos del análisis porque no sufrían nefropatía diabética. Se tuvo en cuenta el tratamiento con antihipertensivos, hipolipemiantes, agentes antiagregantes e insulina. También se consideró el hábito de fumar, el índice de masa corporal, la presión arterial, así como la presencia de retinopatía, neuropatía periférica y vasculopatía periférica, mediante la determinación del índice tobillo/braquial (ITB). Los autores recuerdan que el ITB inferior a 0.9 se considera anormal.

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y de los lípidos. En la valoración de la glucemia y de los lípidos se aplicaron los criterios establecidos por la *American Diabetes Association* (ADA), mientras que para la presión arterial se utilizaron las pautas de la *National Kidney Foundation*. Los FRCV incluyeron los niveles de HbA<sub>1c</sub> superiores al 7%, de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de más de 100 mg/dl (o de colesterol total de más de 200 mg/dl), la presión arterial superior a los 140/90 mm Hg y el tabaquismo. La cohorte de estudio se dividió en 4 grupos de dos años cada uno: 1999 a 2000, 2001 a 2002, 2003 a 2004 y 2005 a 2006. Se aplicaron modelos de regresión lineal para las variables continuas y la prueba de chi cuadrado para determinar la relación entre los grupos y las distintas variables analizadas. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para establecer los cambios en los FRCV en el tiempo.

## Resultados

El estudio abarcó 177 enfermos de 37.2 años en promedio, con diabetes tipo 1; el 65% eran de sexo masculino. El 20.4% (n = 36) no habían iniciado el tratamiento con diálisis en el momento de la evaluación; el 35.5% de los enfermos dializados estaban sometido a diálisis peritoneal continua ambulatoria.

La concentración promedio de HbA<sub>1c</sub> fue del 7.9%, con una disminución no significativa a lo largo del tiempo (p = 0.195). El 29.6% del total de los enfermos tuvieron una HbA<sub>1c</sub> inferior al 7%; este porcentaje se incrementó con el paso de los años (23.5% al 41.9%; p = 0.028).

En el grupo en conjunto, la concentración de colesterol total y de LDLc fue de 191.6 mg/dl y de 109.3 mg/dl, respectivamente. Los dos parámetros se redujeron progresivamente en los períodos analizados; los valores más bajos se registraron en el último período (p = 0.018 y 0.003, respectivamente). La cantidad de pacientes con LDLc por debajo de 100 mg/dl aumentó con el tiempo (p = 0.015).

La presión arterial tanto diastólica como sistólica tendió a reducirse (p = 0.003 y 0.001, respectivamente), mientras que el porcentaje de enfermos con los valores deseados de presión arterial (140/90 mm Hg) no se modificó en forma significativa (p = 0.11).

La concentración promedio de HbA<sub>1c</sub> fue del 7.9% en los enfermos tratados en forma convencional y del 7.5% en aquellos tratados intensivamente; la diferencia fue estadísticamente significativa en el último período (8.4% frente al 7.02%; p = 0.01); en dicha etapa también se registró la mayor proporción de sujetos con terapia intensiva con insulina (52.8%).

El 87.8% de los enfermos recibían antihipertensivos; no se encontraron diferencias en el número de fármacos antihipertensivos entre los pacientes con los valores deseados de presión arterial y los individuos que no alcanzaron dicho objetivo (1.9 respecto de 2.3; p = 0.079). En el transcurso del tiempo se constató un aumento progresivo de la cantidad de

individuos medicados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas del receptor de angiotensina (p = 0.006), como también del número de enfermos tratados con tres o más fármacos (p = 0.004). La utilización de estatinas entre los sujetos con niveles de lípidos por encima o por debajo de los valores deseados no difirió (41.1% respecto del 38.7%; p = 0.873). Sin embargo, el uso de dichos fármacos aumentó en más de dos veces en los 8 años de estudio (17.9% al 47.1%; p = 0.002).

El 89.3% de la cohorte en conjunto presentó uno o más FRCV, con una disminución estadísticamente significativa en el número de FRCV en el transcurso de los períodos de dos años (r = -0.208; p = 0.005). Entre 1999 y 2000, el 36.6% de los enfermos tenían 3 o más factores de riesgo, mientras que el porcentaje, entre 2005 y 2006, fue del 16.7%.

No se observaron diferencias significativas entre los enfermos con ERT antes de la diálisis y aquellos con diálisis en cuanto a los valores de HbA<sub>1c</sub>, de LDLc, de presión arterial sistólica y diastólica y del porcentaje de no fumadores. Tampoco se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes con los valores deseados de los FRCV.

## Discusión

La presente investigación confirmó la prevalencia elevada de FRCV en los enfermos con ERT, una situación que agrava aún más el perfil cardiovascular adverso de los sujetos con diabetes. Por este motivo, es esencial que dichos factores sean correctamente identificados y tratados. Sin embargo, señalan los expertos, esta población representa un grupo en el que se deben considerar algunas recomendaciones particulares.

La hiperglucemia contribuye al aumento de la mortalidad en los sujetos con ERT; es por ello que el control metabólico -concentración de HbA<sub>1c</sub> por debajo del 7%- es un objetivo esencial del tratamiento. En la población global evaluada en este estudio, los niveles de HbA<sub>1c</sub> fueron del 7.9% y sólo el 29.6% de los pacientes tuvo una concentración menor del 7%. Un hallazgo alentador, no obstante, fue que dicha proporción se elevó progresivamente (23.5% en el período de 1999 a 2000 a 41.9% en el período de 2005 a 2006). En los pacientes con ERT, el control metabólico es complejo por la evolución prolongada de la enfermedad, por la presencia simultánea de otras complicaciones (por ejemplo, neuropatía autonómica) y por la necesidad de mantener una dieta apropiada para controlar la diabetes y la uremia. Las nuevas opciones de terapia con múltiples dosis de insulina y la introducción de nuevos preparados con un perfil más fisiológico, indudablemente mejoraron el abordaje de estos enfermos.

La hipertensión es frecuente en los pacientes con nefropatía diabética. En este contexto, es importante tener en cuenta dos aspectos. En primer lugar, señalan los autores, no existen valores precisos para esta población y un estudio sugirió que la presión arterial por debajo de 120/70 mm Hg podría asociarse con una mayor mortalidad. Según las recomendaciones de la *National Kidney Foundation K/DOQI* para la enfermedad renal crónica, las cifras deseadas son de menos de 140/90 mm Hg antes de la diálisis y por debajo de 130/80 mm Hg luego de ésta. Por su parte, las pautas de la ADA establecen valores inferiores a 130/80 mm Hg en los pacientes con proteinuria, mientras que el *Seventh Report of the National Committee* recomienda valores de 130/80 mm Hg en los enfermos con diabetes o con insuficiencia renal. Sin embargo, en ningún caso se han definido los valores óptimos para los pacientes en hemodiálisis. En este estudio, alrededor de la mitad de los enfermos presentaron valores de presión arterial por encima de los esperados. En segundo lugar, cabe destacar que el tratamiento de la presión arterial en estos individuos es muy complejo y, por lo general, se necesitan varias drogas para lograr el objetivo deseado. De hecho, el

36% de los enfermos recibían más de tres agentes antihipertensivos. El porcentaje de pacientes tratados con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina aumentó de un 64% entre 1999 a 2000 a un 83% entre 2005 y 2006.

La dislipidemia es otro FRCV, más importante aún en los enfermos con diabetes. La concentración de LDL en los sujetos en hemodiálisis con un buen estado nutricional debería ser inferior a los 100 mg/dl. Sin embargo, sólo un único estudio controlado (4D) comparó el efecto de la atorvastatina y el placebo en los pacientes con diabetes sometidos a diálisis. Dicha investigación reveló una reducción significativa del 18% en los eventos cardíacos; empero, no se alcanzó una disminución sustancial en los parámetros primarios de análisis -muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular fatal o no fatal. A lo largo del período evaluado en el presente estudio se comprobó un descenso significativo en la concentración de colesterol total y de LDLc, un porcentaje mayor de enfermos con valores deseados de lípidos y un aumento de los pacientes tratados con agentes hipolipemiantes.

La cantidad de individuos tratados con aspirina fue globalmente baja; las pautas actuales establecen que la aspirina es útil en términos de prevención primaria de la enfermedad aterosclerótica en los enfermos con diálisis. En el período comprendido entre 2005 y 2006, la cantidad de pacientes que recibieron aspirina prácticamente se duplicó.

A pesar de las limitaciones inherentes al diseño transversal del estudio, los hallazgos indican un control inadecuado de los FRCV en los pacientes con ERT; no obstante, se registró una tendencia favorable en este sentido a lo largo de los años. Debido a que en la actualidad la mayoría de estos pacientes son candidatos a trasplante de páncreas y de riñón (un abordaje que mejora considerablemente la expectativa de vida) y a que dicho tratamiento está supeditado a la presencia de enfermedad cardiovascular, el control de los FRCV antes del trasplante es crucial. De hecho, la enfermedad cardiovascular representa la principal causa de muerte en los pacientes sometidos a trasplante. Para ello se requiere un abordaje multidisciplinario, concluyen los expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112258](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112258)

## 9 - Resistencia a la Insulina en Adolescentes con Diabetes Tipo 1 y su Relación con la Función Cardiovascular

Nadeau K, Regensteiner J, Reusch J y colaboradores

University of Colorado, Denver, EE.UU.; Children's Hospital, Denver, EE.UU.; Veterans Administration Hospital, Aurora, EE.UU.

[*Insulin Resistance in Adolescents with Type 1 Diabetes and Its Relationship to Cardiovascular Function*]

**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 95(2):513-521, Feb 2010

*En los adolescentes con diabetes tipo 1 con peso normal se observó resistencia a la insulina, menor capacidad funcional al ejercicio y disfunción cardiovascular, a pesar de la corta duración de la enfermedad y la ausencia de comorbilidades relacionadas con la resistencia a la insulina.*

La diabetes tipo 1 (DBT1) se caracteriza por una deficiencia absoluta de la insulina, secundaria a la destrucción inmune

de las células de los islotes pancreáticos; la resistencia a la insulina (RI) no se considera que contribuya con la fisiopatología de esta enfermedad. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en los adultos diabéticos, pero poco se sabe de los efectos a nivel cardiovascular de la DBT1 en los jóvenes. Se ha documentado una disminución de la función cardiopulmonar en los jóvenes y adultos con diabetes tipo 2 (DBT2) que se ha correlacionado con la RI. En la DBT1, también se encontró un menor rendimiento cardiopulmonar durante el ejercicio en los jóvenes y adultos, y un estudio señaló una relación inversa entre la función cardiovascular y la RI. Los autores postulan que la función cardiopulmonar podría estar disminuida en los adolescentes con peso normal y DBT1, relacionada con la RI y los marcadores de disfunción cardiovascular.

### Pacientes y métodos

El diseño del estudio fue de tipo transversal. Participaron 12 adolescentes con DBT1 (50% de mujeres, 9 de raza blanca, 1 de raza negra, 1 hispano y 1 de otras razas) y 12 controles sanos (50% de mujeres, 9 de raza blanca, 1 de raza negra, 1 hispano y 1 de otras razas). Los controles fueron de similar edad, índice de masa corporal (IMC), estadio puberal, sexo y nivel de actividad física. La edad promedio fue de  $15.2 \pm 2.2$  años (12-19 años) y la media del estadio de desarrollo puberal de Tanner fue  $4.5 \pm 0.9$  para las mujeres y  $3.7 \pm 0.9$  para los varones. La pesquisa comprendió la confección de una historia clínica, el examen físico, el estadio de desarrollo puberal de Tanner y análisis de laboratorio. La DBT1 se definió según los criterios de la *American Diabetes Association* más la presencia de autoanticuerpos y requerimiento de insulina. En los controles, la ausencia de la enfermedad se documentó mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Los criterios de inclusión fueron: un estadio de desarrollo puberal de Tanner  $> 1$  y sedentarismo ( $< 3$  horas de ejercicio regular por semana) a fin de minimizar los efectos del entrenamiento y del estadio puberal. La sensibilidad a la insulina se comparó con la de obesos (IMC  $>$  percentil 95) no diabéticos de edad y estadio de desarrollo puberal de Tanner similares, y con la de obesos con DBT2, sin requerimientos de insulina, con autoanticuerpos negativos, de edad y estadio puberal similares y con niveles comparables de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ). Se realizó un cuestionario sobre la actividad física de 3 días y uno sobre la frecuencia alimentaria para estimar la ingesta calórica y de macronutrientes. Los participantes realizaron una prueba ergométrica en bicicleta para medir el consumo de oxígeno máximo ( $VO_2$ ) y la cinética del  $VO_2$ . En los pacientes con DBT1 se controlaron estrictamente los niveles de glucemia y se administraron carbohidratos o insulina de acción corta para lograr los valores previos al ejercicio de entre 100 y 150 mg/dl. Se recolectaron muestras de sangre y orina para las determinaciones de laboratorio. La RI se estableció por el método de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico de 3 horas. La función cardíaca se evaluó por ecocardiograma, la función vascular por pletismografía de oclusión venosa, la composición corporal por absorciometría de rayos X de energía dual y los lípidos intramiocelulares y extramiocelulares por espectroscopia por resonancia magnética.

En cuanto al análisis estadístico, los datos se presentaron como media  $\pm$  desvíos estándar y se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Las comparaciones se realizaron con análisis de varianza (ANOVA) y se efectuaron análisis *post hoc* para corregir las comparaciones múltiples. Por último, se efectuaron análisis univariados y de regresión lineal multivariados en orden descendente para identificar los predictores independientes del  $VO_2$  máximo.

## Resultados

Los grupos fueron similares en cuanto a edad, estadio de desarrollo puberal de Tanner, IMC y sexo. Los parámetros de laboratorio también fueron similares en ambos grupos, excepto para los niveles de colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) que fueron más elevados en los adolescentes con DBT1 respecto de los controles (aunque igualmente se encontraron dentro de los límites normales). En los adolescentes con DBT1, la duración de la enfermedad fue de  $7.5 \pm 4$  años (1-12 años) y presentaron niveles significativamente más elevados de glucemia en ayunas ( $131.9 \pm 46$  mg/dl) y de  $HbA_{1c}$  e inferiores de péptido C respecto de los controles. No hubo diferencias significativas entre los grupos en los registros de actividad física de 3 días. Ambos grupos mostraron un esfuerzo máximo similar durante el ejercicio. El  $VO_2$  máximo y la tasa de trabajo máximo fueron significativamente inferiores en los pacientes con DBT1 comparados con los controles. Los adolescentes con DBT1 mostraron RI significativa respecto de los controles. En cuanto a la función cardíaca, la presión arterial tanto sistólica como diastólica fue similar entre los grupos, aunque los pacientes con DBT1 tuvieron hallazgos compatibles con disfunción diastólica e hipertrofia ventricular izquierda. Los adolescentes con DBT1 presentaron una reactividad vascular reducida, que se comprobó por un flujo sanguíneo máximo en el antebrazo significativamente disminuido respecto de los controles, y que se correlacionó inversamente con los niveles de LDLc. Los adolescentes con DBT1 con mayor duración de la enfermedad tuvieron más signos de hipertrofia ventricular izquierda, mientras que no hubo diferencias entre los otros parámetros. Para este análisis se incluyeron 5 adolescentes con DBT1 y una duración de la enfermedad inferior a 3 años. La duración promedio de la enfermedad en los 17 pacientes fue  $6.1 \pm 4$  años. El engrosamiento septal interventricular en la diástole y el engrosamiento en la pared posterior ventricular izquierda en diástole se correlacionaron significativamente con la masa magra, y el primero también se correlacionó con la duración de la diabetes. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la masa magra o a la masa grasa. Si bien los adolescentes con DBT1 tuvieron niveles más elevados de adiponectina, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los lípidos intramiocelulares y extramiocelulares del músculo esquelético o en la relación circunferencia de cintura/cadera. La sensibilidad a la insulina fue un predictor significativo del  $VO_2$  máximo ( $r = 0.61$ ;  $p = 0.007$ ) en el análisis de regresión multivariado ajustado por edad, estadio de desarrollo puberal de Tanner, IMC y actividad física habitual. Los niveles de  $HbA_{1c}$  se correlacionaron con el  $VO_2$  máximo solamente en el análisis univariado. El análisis de regresión lineal multivariado en orden descendente demostró que la RI, el flujo sanguíneo en el antebrazo y los niveles de LDLc permanecieron como predictores independientes del  $VO_2$  máximo.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio demuestran diversos efectos de la DBT1 sobre el sistema cardiovascular, como alteraciones en la capacidad funcional al ejercicio y la función cardíaca, en adolescentes no obesos comparados con controles sanos de similar IMC, estadio puberal y nivel de actividad física. Además, se encontró una RI significativa en los pacientes con DBT1, a pesar de un IMC normal, los avances en la terapia insulínica y los objetivos terapéuticos basados en niveles de glucemia menores. Previamente, sólo se había documentado RI en los adultos con DBT1, los adolescentes con descompensación metabólica y los adolescentes puberales y obesos. Señalan que los adolescentes con DBT1 evaluados presentaron un fenotipo

único de RI que incluyó una composición de lípidos intramiocelulares, composición corporal, relación circunferencia de cintura/cadera, lípidos séricos, relación triglicéridos/colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) normales y niveles elevados de adiponectina. En efecto, típicamente la RI se asoció con el fenotipo del síndrome metabólico, con incremento en los niveles de triglicéridos, en la relación triglicéridos/HDLc, la grasa visceral, los lípidos intramiocelulares, la obesidad, la inflamación y los niveles disminuidos de HDLc y de adiponectina.

Los pacientes con DBT1 presentaron una alteración significativa en la capacidad funcional al ejercicio y la función cardíaca y vascular, aun en etapas precoces de la enfermedad. El  $VO_2$  máximo en los adolescentes con DBT1 se correlacionó con la RI, algo similar a lo observado en aquellos con DBT2. La asociación en el análisis multivariado de la RI, el flujo sanguíneo en el antebrazo y los niveles de LDLc con el  $VO_2$  máximo (predictores independientes) indica que la disfunción durante el ejercicio no es una función primaria del mal control glucémico en la DBT1, ya que los niveles de  $HbA_{1c}$ , una medida del control glucémico, sólo se correlacionaron con el  $VO_2$  máximo en el análisis univariado.

La DBT1 es causa de ECV precoz y acortamiento de la expectativa de vida, a pesar de los tratamientos actuales; sin embargo, los mecanismos subyacentes de esta asociación no están dilucidados. La existencia de RI en la DBT1 puede brindar una explicación, ya que en otras poblaciones se ha establecido la relación entre la RI y la ECV. En un estudio previo, se documentó que la RI predijo los eventos cardiovasculares y la mortalidad total en los adultos con DBT1 de comienzo en la infancia. Señalan que la menor capacidad de ejercicio y su asociación con la RI puede ser clave, ya que se ha encontrado una relación con la mortalidad por ECV.

La diabetes en los adultos se asocia frecuentemente con disfunción cardíaca y vascular, independientemente de la enfermedad coronaria y la hipertensión, y la disfunción diastólica fue dos veces más común que la sistólica en los adultos con DBT1, y se presentó luego de aproximadamente 8 años de la enfermedad (la disfunción sistólica generalmente se presenta luego de 18 años). En esta investigación, los participantes con DBT1 mostraron signos de disfunción diastólica, solamente con 6.1 años en promedio de duración de la enfermedad y sin signos clínicos manifiestos de ECV.

La reactividad vascular, manifestada por el flujo sanguíneo en el antebrazo, se encontró significativamente disminuida en los adolescentes con DBT1, algo similar a lo verificado en aquellos con DBT2. Los niveles de LDLc, si bien estuvieron dentro de los parámetros normales, fueron significativamente más altos en los pacientes con DBT1 respecto de los controles, y pudieron haber contribuido con la disfunción vascular al interferir con la función endotelial y la hiperemia del miembro superior y reducir subsecuentemente la capacidad frente al ejercicio. La disfunción endotelial también puede contribuir con la RI.

En conclusión, en los adolescentes con DBT1 con peso normal se observó RI, menor capacidad funcional al ejercicio y disfunción cardiovascular, a pesar de la corta duración de la enfermedad y la ausencia de comorbilidades relacionadas con la RI. La RI puede contribuir con la aparición de ECV en la DBT1. La RI en los pacientes con DBT1 mostró un fenotipo único, sin las características típicas del síndrome metabólico. Por último, los autores señalan que la RI puede ser un componente integral, común de la fisiopatología de la DBT1, y el descubrimiento de los mecanismos subyacentes puede orientar las investigaciones futuras y las intervenciones terapéuticas a fin de disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

## Novedades seleccionadas

### 10 - Importancia del Apoyo Social de los Padres de los Niños Diabéticos

Sullivan-Bolyai S, Bova C, Gruppuso P y colaboradores

*Diabetes Educator* 36(1):88-97, Ene 2010

El trastorno metabólico más frecuente en la población pediátrica es la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), entidad de incidencia creciente, especialmente entre los niños menores de 4 años. De hecho, la única enfermedad crónica más frecuente que la DM1 observada durante la infancia es el asma. El diagnóstico de DM1 en un niño puede resultar abrumador para sus padres, quienes deberán adquirir nuevas habilidades y conocimientos para afrontar la situación. Según lo referido por los padres de los pacientes, el período posterior al diagnóstico se caracteriza por sentimientos de abandono, soledad, aislamiento, incompetencia, desconfianza, preocupación y estrés. A esto debe sumarse la falta de tiempo para generar una red de apoyo durante la internación debido a su duración breve en ausencia de complicaciones. Lo antedicho pone de manifiesto el riesgo de aparición de trastornos como la depresión o la ansiedad entre los padres de los pacientes.

La predisposición para padecer disturbios emocionales y presentar sentimientos de inutilidad es especialmente notoria ante la incapacidad de comunicación adecuada con los niños. Esto se observa cuando la DM1 es diagnosticada en niños muy pequeños y los padres deben adquirir una cantidad elevada de conocimientos médicos para atender en forma adecuada a sus hijos. El estrés puede disminuir la autoconfianza de los padres para atender a sus hijos en forma cotidiana. De acuerdo con los resultados de un estudio anterior, el apoyo de las madres de los niños diabéticos se asocia con una disminución del nivel de preocupación y del impacto de la enfermedad en la familia. El presente estudio se llevó a cabo para aportar información adicional al respecto. Con dicho fin se evaluó la eficacia de la aplicación del programa *Social Support to Empower Parents* (STEP) a los padres de los pacientes menores de 13 años que recibieron el diagnóstico de DM1.

Para llevar a cabo el presente estudio se consideró el modelo de apoyo social de Ireys y colaboradores basado en el aporte de información a los individuos con el fin de lograr que se sientan respetados y valorados. De acuerdo con dicho modelo, el apoyo social puede ser brindado por el personal de la salud o por mentores que crían niños que padecen la enfermedad y son capaces de brindar apoyo informativo, afirmativo y emocional. El apoyo informativo o práctico incluye el aporte de información sobre el cuidado cotidiano de los niños diabéticos, que sólo puede obtenerse al experimentar la situación. El apoyo afirmativo se vincula con la validación de los sentimientos y el aumento de la autoconfianza de los padres. Por último, el apoyo emocional se relaciona con la atención, la escucha y la conversación por parte de quienes atraviesan la experiencia de tener un hijo con DM1. Según Ireys y colaboradores, el apoyo social es un recurso que permite mejorar la salud mental de los padres, adecuar el entorno social y psicológico de la familia y facilitar el acceso a los recursos y la adaptación del niño a la nueva situación.

El presente estudio fue aleatorizado y controlado. Participaron madres y padres reclutados en clínicas especializadas en la atención de niños con diabetes. Las participantes fueron divididas en un grupo experimental y un grupo control, conformados por 32 y 28 madres, respectivamente. Cada esposa se incluyó en el mismo grupo que su cónyuge. Los participantes recibieron las recomendaciones de la *American Diabetes Association* y seguimiento de apoyo mediante consultas y llamados telefónicos durante las primeras semanas posteriores al diagnóstico. Los padres incluidos en el grupo experimental recibieron el seguimiento estándar combinado con el apoyo de un mentor. En cambio, el grupo control sólo recibió el nombre y el número telefónico de un padre con experiencia en el manejo de un hijo con DM1. El control de seguimiento se realizó a los 3, 6 y 12 meses de estudio.

Los mentores fueron asignados según las características en común de sus hijos con los niños diagnosticados recientemente, en términos de edad y, en la medida de lo posible, sexo. El apoyo brindado por los mentores incluyó visitas, llamados telefónicos y comunicación vía correo electrónico. El estudio tuvo una duración de 12 meses. La intervención de los mentores consistió en el apoyo informativo, afirmativo y emocional. Cada padre decidió la cantidad de visitas, su duración y los tópicos a discutir. También participó un coordinador que supervisó la intervención y asesoró a los mentores respecto de las estrategias de afrontamiento de situaciones no vinculadas con temas médicos como la falta de acceso al sistema de salud.

Los parámetros evaluados incluyeron las características demográficas, las preocupaciones, el nivel de confianza y apoyo social de los padres y el impacto del diagnóstico sobre el entorno familiar. Para evaluar preocupaciones puntuales vinculadas con el abordaje de la diabetes se aplicó el *Banion Concern Questionnaire*. La preocupación de los padres relacionada con la enfermedad crónica de sus hijos se valoró mediante la *Worry Scale*, en tanto que el nivel de autoconfianza de los padres respecto del cuidado de sus hijos se estimó mediante la *Parental Confidence Scale*. El impacto de la enfermedad crónica sobre la familia se valoró mediante la *Impact on the Family Scale*, en tanto que la percepción de apoyo social se estimó mediante el *Social Support Inventory*. Esta herramienta permitió evaluar el tipo de apoyo social recibido en forma cotidiana por los padres de los pacientes.

En general, no se observaron diferencias significativas entre las madres y los niños incluidos en cada grupo. No obstante, el grupo experimental incluyó más madres primerizas. La mayoría de las madres estaban casadas, eran de origen caucásico y habían completado el nivel secundario de educación. La media de edad de las madres fue  $36 \pm 6$  años. El 49.9% tenían empleos de tiempo completo. En cambio, el 31.1% no estaban empleadas. En cuanto a los niños, el 55% eran de sexo masculino y la media de edad fue  $6 \pm 2.86$  años.

No se observaron diferencias entre ambos grupos en términos de preocupación relacionada con la diabetes y percepción de impacto de la enfermedad sobre el entorno familiar y de apoyo luego de 12 meses de seguimiento. El orden de nacimiento de los niños no afectó las variables evaluadas. El apoyo social brindado por los mentores aumentó a medida que transcurrió el tiempo. Los participantes refirieron que los mentores fueron de utilidad en términos de asesoramiento sobre organismos

comunitarios, crecimiento y desarrollo de los niños, alimentación y sueño, tratamientos y temas médicos e información en general. Los tópicos que requirieron la intervención de personal de salud fueron aquellos vinculados con el tratamiento y la administración de insulina. Según lo referido por las madres, los mentores fueron individuos con quienes contar durante el año de seguimiento.

Algunas madres integrantes del grupo control nombraron un mentor no incluido en la intervención formal del estudio. En estos casos, el apoyo provino de la *Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)* y otros tipos de grupos, así como de sitios de Internet. El 25% de las integrantes de cada grupo recibían apoyo de la JDRF una vez transcurridos los 12 meses de seguimiento. En dicho momento, los mentores refirieron 176 contactos con las participantes del grupo experimental. Cada una de ellas efectuó 5 contactos con el mentor, en su mayoría por vía telefónica, de un promedio de duración de 63 minutos cada uno. El contenido de los contactos se vinculó con las tres formas de apoyo social descritas con anterioridad.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el apoyo por parte de mentores no mejoró el nivel de preocupación y confianza de los padres de los niños con diagnóstico reciente de DBT1. Este resultado no coincide con lo informado en estudios anteriores. Entre los motivos de dicha discrepancia se destaca que la metodología de distribución aleatoria aplicada no incluyó la consideración del orden de nacimiento de los niños con DBT1. En este sentido, las madres primerizas habrían presentado un nivel significativo de ansiedad con la consiguiente disminución del efecto de la intervención. También es posible que el grupo control haya recibido apoyo similar al aplicado en el grupo experimental mediante la JDRF, entre otras entidades. A esto debe sumarse un posible sesgo de selección y un efecto mediador de factores no considerados como la eficacia para manejar cuestiones vinculadas con la diabetes o el nivel educativo de los padres.

Es necesario estudiar los parámetros de evaluación empleados en términos de claridad conceptual y capacidad para apreciar el valor específico del apoyo de los mentores en términos de adaptación al diagnóstico de DBT1 de los hijos. En el futuro se reevaluarán los ítems de cada una de las escalas aplicadas en el presente estudio. De este modo, se identificarán aquellos que permiten evaluar con mayor precisión el tipo de apoyo social brindado por los mentores. En segundo lugar, los autores planean elaborar un instrumento que permita apreciar el valor específico del apoyo social por parte de los padres mentores.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona que sólo se incluyeron padres de Nueva Inglaterra. Esto limitó la diversidad cultural de la población evaluada. Además, el 49.2% de las madres contactadas inicialmente se negaron a participar del estudio. Es posible que este grupo haya presentado características diferentes a las del grupo evaluado.

Es necesario evaluar con mayor profundidad el valor del apoyo de los padres de los niños que reciben el diagnóstico de DBT1 por parte de los mentores y conocer los mecanismos de funcionamiento de la intervención. También es importante crear instrumentos sensibles para evaluar el momento más oportuno para brindar cada tipo de apoyo una vez que los niños recibieron el diagnóstico de DBT1. Por último, debe valorarse el efecto de la distribución aleatoria sobre los resultados del estudio. Los hallazgos de esta investigación no permiten afirmar la existencia de cambios psicosociales significativos vinculados con el apoyo por parte de padres mentores. No obstante, los educadores deben tener en cuenta la importancia de ofrecer apoyo a los padres de los pacientes que reciben el diagnóstico de DBT1. En este

sentido, el empleo del programa STEP resulta de utilidad para seleccionar a los padres que podrían desempeñarse como mentores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113262](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113262)

## 11 - Influencia de los Pares en la Ingesta Alimentaria y la Actividad Física en Niños y Adolescentes de Londres

*Finnerty T, Reeves S, Vögele C y colaboradores*

**Public Health Nutrition** 13(3):376-383, Mar 2010

La dieta y la actividad física son factores que cumplen un papel significativo en la aparición y mantenimiento de la obesidad. En el Reino Unido, diversos estudios documentaron un incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los niños en edad escolar, especialmente en Londres. Se estima que hasta un tercio de los niños ingleses presentan sobrepeso y obesidad, y se documentó que los adolescentes británicos tienen uno de los peores hábitos alimentarios de Europa. Tanto el sobrepeso como la obesidad conllevan un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y muerte en la edad adulta. Hay pruebas que indican que la ingesta alimentaria disminuyó en la población pediátrica, por lo cual la epidemia de obesidad puede explicarse parcialmente por el descenso en la actividad física, con el consiguiente balance energético positivo. Sin embargo, destacan que no hay datos objetivos basados en la población que hayan determinado los niveles de actividad física en los niños del Reino Unido y, por ende, es difícil establecer si hay realmente una disminución en la actividad física. Diversas investigaciones concluyeron que la familia es un determinante importante en las conductas alimentarias de los niños; pero a medida que crecen, pasan mayor cantidad de tiempo con sus pares y estos pueden influir en el estilo de vida. Indican que raramente se evaluó la influencia de los pares sobre la elección alimentaria y la actividad física en los niños en edad escolar en el Reino Unido. Al respecto, los objetivos de este estudio fueron investigar los niveles de actividad física y la ingesta alimentaria en los niños de entre 9 y 13 años, así como la influencia de los pares en estas conductas.

Participaron 315 niños (162 varones y 153 mujeres) con edades entre 10 y 13 años (media  $11.4 \pm 1.1$  años), pertenecientes a 3 escuelas primarias y 6 secundarias del sudeste de Londres, con ingresos económicos medianos a altos. La ingesta alimentaria se determinó en un registro de 3 días: 1 día de semana y 2 fines de semana. Se instruyó a los participantes para que registrasen todas las comidas, bebidas y los tamaños de las porciones. El registro alimentario de 3 días se reconoció como un instrumento nutricional válido para determinar la ingesta alimentaria en niños de entre 10 y 13 años, aunque también se demostró su validez en niños de 8 años. Además, se completó un registro de 3 días sobre la actividad diaria y se les pidió a los participantes que usasen un podómetro (cuenta pasos) que sólo podía retirarse durante el baño, la natación y el sueño. Se realizaron mediciones antropométricas (peso y talla) y se calculó el índice de masa corporal (IMC) y el puntaje Z del IMC. Mediante un cuestionario se determinó la influencia de los pares sobre la actividad física y la ingesta alimentaria.

En cuanto a la metodología estadística, se utilizaron la correlación de Spearman para analizar las relaciones

bivariadas entre las variables y la prueba de Mann-Whitney para investigar las diferencias entre los sexos para todas las variables. La prueba de Kruskal-Wallis se empleó para evaluar las diferencias en 3 grupos etarios (9 a 10 años, 11 a 12 años y 13 a 14 años).

Los varones realizaron significativamente más pasos por día que las mujeres (p de 0.05 o menos); aunque según los límites establecidos, sólo el 23% de los varones y el 29% de las mujeres alcanzaron las recomendaciones de 15 000 y 12 000 pasos por día, respectivamente. Se encontraron correlaciones positivas significativas entre el número de pasos por día y la participación de los amigos en la actividad física ( $r = 0.121$ ; p de 0.05 o menos) y en las discusiones sobre el ejercicio ( $r = 0.116$ ; p de 0.05 o menos).

Los varones tuvieron una ingesta calórica diaria significativamente más alta que las mujeres (p de 0.05 o menos), aunque para ambos sexos la ingesta fue inferior a los parámetros de referencia (*Reference Nutrient Intake* [RNI] y *National Diet and Nutrition Survey* [NDNS]). La ingesta de grasas y carbohidratos en ambos sexos fue inferior a las recomendaciones (RNI), mientras que la de proteínas alcanzó o superó las recomendaciones. La ingesta de todos los macronutrientes también fue inferior a los valores consumidos por los niños del Reino Unido de edad similar, según los datos de la NDNS. Sin embargo, la ingesta de grasas saturadas como porcentaje de las calorías totales en ambos sexos superó las recomendaciones, aunque fue inferior a las encontradas en los niños del Reino Unido de edad similar (datos de la NDNS). No hubo asociaciones entre la influencia de los pares y la ingesta alimentaria.

Según los parámetros de referencia internacionales del IMC, los obesos de ambos sexos presentaron la menor ingesta alimentaria y el menor número de pasos por día. Los varones tuvieron puntajes Z del IMC significativamente más altos que las mujeres (p de 0.05 o menos) y, según los parámetros de referencia del Reino Unido, la media de los puntajes Z del IMC se encontró dentro de la categoría de peso normal. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en esta muestra fue del 13% y el 5%, respectivamente. El 80% de los varones y el 72% de las mujeres se incluyeron en la categoría de peso normal, mientras que el 9% de las mujeres se consideraron delgadas.

Se encontró una correlación positiva significativa entre la aceptación de los pares y el número total de pasos por día ( $r = 0.111$ ; p de 0.05 o menos), la participación de los pares en la actividad física ( $r = 0.283$ ; p de 0.01 o menos), el ofrecimiento de los pares para participar en las actividades físicas ( $r = 0.186$ ; p de 0.01 o menos), el compartir el trayecto al colegio con los participantes ( $r = 0.158$ ; p de 0.01 o menos), la discusión sobre la actividad física entre los pares y los participantes ( $r = 0.140$ ; p de 0.01 o menos), el cambio de la agenda de los pares para participar conjuntamente en las actividades físicas ( $r = 0.117$ ; p de 0.05 o menos), el recordatorio de los padres a los participantes para realizar actividad física ( $r = 0.189$ ; p de 0.01 o menos), las declaraciones de los pares acerca de que les gustaría ser más activos ( $r = 0.242$ ; p de 0.01 o menos) y la planificación de los pares para la realización conjunta de la actividad física ( $r = 0.227$ ; p de 0.01 o menos). Hubo correlaciones negativas significativas entre el puntaje Z del IMC y la percepción de la aceptación de los pares ( $r = 0.134$ ; p de 0.05 o menos) y las porciones diarias de frutas y vegetales ingeridas ( $r = 0.123$ ; p de 0.05 o menos).

No hubo diferencias significativas entre la ingesta calórica diaria o la ingesta de grasas saturadas entre los grupos etarios, aunque se encontró una diferencia significativa entre el número de pasos por día (p de 0.05 o menos) y el puntaje Z del IMC (p de 0.01 o menos). El grupo de menor edad

(9-10 años) realizó el mayor número de pasos por día y presentó puntajes Z de IMC inferiores. En los varones solamente, la ingesta calórica diaria fue significativamente más alta en el grupo de menor edad (p de 0.05 o menos). Si bien los varones tuvieron ingestas calóricas diarias superiores a las de las mujeres (p de 0.05 o menos), estuvieron más lejos de las RNI que las mujeres en los grupos etarios de 9-10 años y 11-12 años.

En las mujeres, pero no en los varones, hubo una correlación significativa positiva entre el número de pasos por día y la aceptación de los pares ( $r = 0.165$ ; p de 0.015 o menos) y las porciones diarias de frutas y verduras ( $r = 0.168$ ; p de 0.05 o menos). También, se documentó una correlación negativa significativa entre el puntaje Z del IMC y el número de pasos por día ( $r = -0.193$ ; p de 0.05 o menos). En los varones, el puntaje Z del IMC y la aceptación de los pares mostró una asociación inversa ( $r = -0.200$ ; p de 0.01 o menos) y una correlación significativa positiva entre la aceptación de los pares y las porciones diarias de frutas y verduras ( $r = 0.308$ ; p de 0.01 o menos).

Comentan los autores que los resultados de su estudio demuestran la ingesta calórica baja y los niveles de actividad física también bajos, junto con un consumo elevado de grasas saturadas en los varones y las mujeres de todos los grupos etarios. La mayoría de los participantes (80%) presentaron puntajes Z de IMC normales, mientras que la prevalencia de sobrepeso fue del 13% y la de obesidad del 5%. Al igual que lo encontrado en investigaciones anteriores realizadas en niños ingleses en edad escolar, los participantes de este estudio no cumplieron los niveles de actividad física recomendados. Los niveles de ingesta calórica bajos en las niñas y el hecho de que el 9% se consideraron delgadas, es motivo de preocupación por el riesgo de futuros trastornos de la conducta alimentaria. Además, la disminución en la ingesta calórica en los varones de todos los grupos etarios se considera un hallazgo novedoso, ya que previamente sólo se había documentado en las niñas. La ingesta calórica baja encontrada en todos los participantes puede indicar desnutrición, pero ello parece improbable ya que la mayoría presentaron puntajes Z de IMC dentro de límites normales. La causa puede ser el subregistro. Consideran que hasta que se cuente con métodos más prácticos y rentables para evaluar la ingesta calórica total en niños y adolescentes, parece ser más útil analizar el tipo de alimentos consumidos. Al respecto, las ingestas de grasas saturadas elevadas que superan las recomendaciones en ambos sexos y en todos los grupos etarios, indican que el tipo de alimentos más que la ingesta calórica total cumpliría un papel más significativo en las evaluaciones de la conducta alimentaria en esta población.

Se encontró una influencia significativa de los pares sobre los niveles de actividad física, pero no sobre la ingesta alimentaria, hecho congruente con investigaciones previas. Esto indica que no sólo es importante la promoción del ejercicio a nivel individual sino involucrar a los pares en el proceso. Por otro lado, la educación de la población pediátrica sobre la importancia de la elección de alimentos saludables puede promover conductas sobre el estilo de vida saludable que no sólo eviten el sobrepeso sino también las conductas riesgosas para bajar de peso.

Como limitaciones se señalan el diseño transversal del ensayo y el riesgo de un sesgo en los registros de la ingesta alimentaria, la actividad física y la influencia de los pares.

En conclusión, en los niños y adolescentes participantes, se observó una ingesta calórica baja y actividad física insuficiente, pero un consumo de grasas saturadas elevado. Es necesaria la promoción de la actividad física y la elección alimentaria saludable. La influencia de los pares sobre los



1980-2010  
30 aniversario

**Ahora,  
actualizarse es fácil.**

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

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

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

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

niveles de actividad física subraya la necesidad de incluir a estos en las intervenciones de promoción de un estilo de vida saludable. Esto podría ser especialmente útil en los obesos, ya que los niveles de actividad física bajos constituyen un factor contribuyente importante para el mantenimiento de la obesidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113240](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113240)

## 12 - Describen una Paciente con Recidiva de la Diabetes luego del Trasplante de Páncreas

*Ishida-Oku M, Iwase M, Iida M y colaboradores*

**Diabetologia** 53(2):341-345, Feb 2010

En los pacientes con diabetes tipo 1, el trasplante de páncreas representa la única opción terapéutica definitiva. Desafortunadamente, en algunos individuos la insuficiencia de las células beta reaparece tiempo después del trasplante y, por lo tanto, es necesario comenzar nuevamente el tratamiento de reemplazo con insulina. Por lo general, la disfunción del injerto obedece al rechazo crónico; la recidiva de la diabetes es, en cambio, muy infrecuente.

Los autores recuerdan que en Japón se realizan trasplantes de dadores con muerte cerebral desde 1997; sin embargo, la escasa disponibilidad de órganos motivó un aumento creciente en la utilización de órganos provenientes de otros donantes (por ejemplo, con muerte cardíaca). En esta ocasión, los expertos describen el segundo caso de insulinitis histológicamente comprobada después del trasplante de páncreas de un dador HLA parcialmente incompatible, bajo tratamiento inmunosupresor.

El rechazo agudo del injerto se valoró histológicamente según la clasificación de Drachenberg; en la evaluación del riñón se utilizó la clasificación Banff 97. El estudio inmunohistoquímico se efectuó con anticuerpos monoclonales o policlonales contra la insulina, glucagón, CD3, CD4, CD8, CD68 (marcador de macrófagos), Ki67, 8-hidroxí-2'-deoxiguanosina (8-OHdG), ligando del Fas (FasL) y granzima B. La apoptosis se valoró con el método TUNEL.

La paciente de 41 años presentaba diabetes tipo 1 desde los 19 años; a los 34 años se comenzó la hemodiálisis y dos años más tarde fue sometida a trasplante simultáneo de páncreas y de riñón (TPR) de un dador con muerte cardíaca (una mujer de 32 años que falleció por hipoxia). El estudio genético reveló un antígeno incompatible en el complejo mayor de histocompatibilidad. El tiempo total de isquemia fue de 8 horas y 49 minutos.

Después de la cirugía, la terapia con insulina y la hemodiálisis pudieron interrumpirse. La enferma recibió un esquema de inmunosupresión con 3 drogas (4 mg de tacrolimus, 1 000 mg de mofetil micofenolato y 5 mg de prednisona por día). La primera biopsia del páncreas se efectuó 9 meses después del trasplante; se observó un leve infiltrado inflamatorio crónico en el estroma (grado II de la clasificación de Drachenberg), mientras que en la biopsia de riñón no se constataron signos de rechazo. Las células beta estuvieron preservadas, la marcación con los anticuerpos anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8 y anti-CD68 no reveló insulinitis. Aunque tampoco se observaron células en proliferación (Ki67 positivas) en los islotes, la tinción con anti-8-OHdG (un marcador de daño oxidativo) fue positiva en las células de los islotes y en el tejido exocrino.

A los 48 meses del trasplante, la paciente presentó bruscamente hiperglucemia. Las biopsias tomadas en ese momento revelaron inflamación inespecífica (grado I en la clasificación de Drachenberg) en el páncreas y rechazo agudo mínimo en el riñón (Banff grado Ia). Si bien no se detectaron anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) antes del trasplante ni a los 24 y 42 meses, a los 4 años la concentración aumentó a 6.3 U/l. El nivel de anticuerpos contra la proteína tirosina fosfatasa 2 asociada con el insulinoma (IA-2) fue de 18.5 U/l; la secreción de insulina fue prácticamente nula y no hubo recuperación a pesar de la terapia intensiva con insulina.

En la segunda biopsia del páncreas luego de la hiperglucemia se comprobó un descenso notorio en la cantidad de células beta, positivas para insulina, y un predominio significativo de células positivas para el glucagón alfa; además, se observó un infiltrado inflamatorio de linfocitos CD3+, de células citotóxicas CD8+ y de macrófagos CD68+ en los islotes y alrededor de estos. En cambio, no se visualizaron linfocitos CD4+. También se encontraron células Ki67+ en los islotes (1.5%) y positividad intensa en los islotes y en el tejido exocrino con el anticuerpo anti-8-OHdG. Las células del infiltrado expresaron el FasL y la granzima B; más del 80% de las células de los islotes presentaron insulinitis. No se observaron células apoptóticas con la técnica TUNEL.

Este caso refleja la recurrencia de la diabetes tipo 1 con insulinitis asociada en una enferma sometida a TPR parcialmente incompatible y a inmunosupresión. El rechazo agudo del páncreas fue mínimo, de manera tal que la participación de una reacción inmune alogénica parece insignificante. La recidiva de la diabetes se diagnosticó por la presencia de insulinitis y por la pérdida selectiva de células beta. Los autores recuerdan que se han descrito algunos casos de recurrencia de la diabetes tipo 1 autoinmune en pacientes sometidos a trasplante de páncreas de hermanos con CMH idéntico, con inmunosupresión mínima.

La insulinitis recurrente en el páncreas trasplantado es difícil de diagnosticar pero la pérdida selectiva de las células beta en presencia de células alfa intactas son indicadores muy sugestivos, añaden los expertos.

La recurrencia de los fenómenos autoinmunitarios se consideraba un evento muy infrecuente en los enfermos sometidos a trasplante no compatible, tratados con inmunosupresores; sin embargo, la información en conjunto sugiere que la terapia inmunosupresora no evita la aparición de anticuerpos específicos contra los islotes.

Los dos mecanismos principales de citotoxicidad mediada por células T incluyen los sistemas del Fas y del FasL, así como el de la perforina-granzima B; ambos procesos estarían involucrados en la muerte de las células beta. Se constató una fuerte expresión de células 8-OHdG positivas, probablemente como consecuencia del daño asociado con la isquemia y la reperfusión. Los hallazgos en conjunto sugieren una recidiva de la diabetes tipo 1 en el páncreas trasplantado; la evolución clínica de la recurrencia sería, sin embargo, más rápida.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112281](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112281)

# 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	Actualidad en el Tratamiento de la...	• Dr. J. J. Martínez García, Hospital General Regional No 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Sinaloa, México.
1	El Doble Bloqueo del Sistema Renina...	• Dr. K. Rossing. Steno Diabetes Center, DK-2820, Gentofte, Dinamarca.
2	Episodios Hipoglucémicos y Riesgo de...	• Dr. R. Whitmer. Kaiser Permanent, Division of Research, Section of Etiology and Prevention, 94612, Oakland, EE.UU.
3	Requerimientos de Insulina durante el...	• Dr. R. Corcoy. Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025, Barcelona, España.
4	Tendencias en los Factores de Riesgo...	• Dr. R. Jiménez-García. Preventive Medicine and Public Health Teaching and Research Unit, Rey Juan Carlos University, 28922, Alcorcón, España.
5	La Progresión a la Microalbuminuria en la...	• Dr. Y. Vergouwe. Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, 3508 GA, Utrecht, Países Bajos.
6	Modulación de la Adiposidad y la Fertilidad....	• Dr. S. Jr Chua. Albert Einstein College of Medicine, NY 10461, Bronx, Nueva York, EE.UU.
7	Riesgo de Demencia en Personas con...	• Dr. L. Velayudhan. Institute of Psychiatry, Section of Old Age Psychiatry, SE5 8AF, Londres, Reino Unido.
8	Prevalencia de Factores de Riesgo...	• Dr. E. Esmatjes. Hospital Clinic, Servicio de Endocrinología y Nutrición, 08036, Barcelona, España.
9	Resistencia a la Insulina en Adolescentes...	• Dr. K. Nadeau. University of Colorado Health Sciences Center, Children's Hospital, Department of Pediatric Endocrinology B265, CO 80045, Denver, Colorado, EE.UU.
10	Importancia del Apoyo Social de los...	• Dr. S. Franc. Department of Diabetes, Sud-Francilien Hospital, 91100, Corbeil-Essonnes, Francia.
11	Influencia de los Pares en la Ingesta...	• Dr. M. Iwase. Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 812-8582, Fukuoka, Japón.
12	Describen una Paciente con...	• Dr. S. Sullivan-Bolyai. Graduate School of Nursing, University of Massachusetts, MA01655, Worcester, Massachusetts, EE.UU.

# Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son los motivos propuestos de una respuesta inadecuada a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en la nefropatía diabética?	A) La aparición del «fenómeno de escape». B) La producción de angiotensina II independiente del sistema de renina-angiotensina. C) La dosis insuficiente. D) Todas son correctas.
2	¿Qué consecuencias puede tener la hipoglucemia grave?	A) Muerte neuronal y compromiso vascular cerebral. B) Aumento de la agregación plaquetaria. C) Formación de fibrinógeno. D) Todas son correctas.
3	En las embarazadas con diabetes tipo 1 ¿con qué complicaciones se asoció el mal control glucémico?	A) Malformaciones congénitas. B) Abortos y mortalidad perinatal. C) Preeclampsia. D) Todos ellos.
4	¿Cómo se ha modificado el perfil de riesgo cardiovascular en los sujetos adultos con diabetes de España, entre 1993 y 2003?	A) Se constató una mayor prevalencia de hipertensión y de obesidad. B) Se constató una menor prevalencia de hipertensión y de obesidad. C) Se constató una menor prevalencia de todos los factores de riesgo cardiovascular. D) Los cambios dependieron de la edad de los participantes.
5	¿Cuál de las siguientes variables funciona mejor como factor de predicción de riesgo de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1?	A) La hemoglobina glucosilada. B) Los niveles de insulinemia. C) La depuración de creatinina. D) Los niveles de urea.
6	¿Cuáles de estos procesos parecen compartidos por la unión de la leptina y la insulina con sus respectivos receptores?	A) La activación de la fosfatidil-inositol 3-quinasa (PI3K). B) La superposición en la activación de la transcripción de ciertos genes comunes. C) Ambas son correctas. D) Estas hormonas no comparten procesos de señalización.
7	Señale la opción correcta sobre la diabetes mellitus:	A) Aumenta el riesgo de deterioro cognitivo leve. B) Aumenta el riesgo de demencia. C) Incrementa el riesgo de progresión desde el deterioro cognitivo leve hacia la demencia. D) Todas son correctas.
8	¿Cuál es la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los enfermos con diabetes tipo 1 y enfermedad renal terminal?	A) Alrededor del 40%. B) Alrededor del 50%. C) Alrededor del 60%. D) Superior al 80%.
9	¿Qué fenotipo de resistencia a la insulina se encontró en los adolescentes con diabetes tipo 1 y peso normal?	A) Un fenotipo único. B) Las características típicas del síndrome metabólico. C) No se encontró resistencia a la insulina. D) Un fenotipo mixto.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todas son correctas.	Todos los mencionados pueden ser responsables de una respuesta inadecuada a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las dosis asociadas con el mayor efecto antihipertensivo son 20 mg/d de enalapril o lisinopril.	D
2	Todas son correctas.	Las consecuencias de los cuadros graves de hipoglucemia incluyen la muerte neuronal, el aumento de la agregación plaquetaria y de la formación de fibrinógeno y el consecuente compromiso vascular cerebral.	D
3	Todos ellos	Se ha documentado una asociación entre el mal control glucémico y las malformaciones congénitas, los abortos, la mortalidad perinatal, la preeclampsia y la disnea, entre otros.	D
4	Se constató una menor prevalencia de todos los factores de riesgo cardiovascular.	La prevalencia global de factores de riesgo cardiovascular y de hábitos de vida no saludables no mejoró entre 1993 y 2003. Específicamente, la frecuencia de hipertensión y de obesidad se incrementó. La hemoglobina glucosilada, junto con la tasa de excreción urinaria de albúmina, el índice cintura-cadera, el índice de masa corporal y el tabaquismo se asocian con el riesgo de microalbuminuria.	C
5	La hemoglobina glucosilada.	La potencial actividad cruzada entre la leptina y la insulina podría existir en múltiples niveles: ambas	A
6	Ambas son correctas.	hormonas se asocian con la activación de la PI3K como consecuencia directa de la unión con sus respectivos receptores y presentan una potencial superposición en la activación de la transcripción de ciertos genes comunes.	C
7	Todas son correctas.	La diabetes mellitus aumenta el riesgo de demencia y de deterioro cognitivo leve. Asimismo, incrementa el riesgo de progresión desde el deterioro cognitivo leve hacia la demencia.	D
8	Superior al 80%.	En un estudio epidemiológico reciente en pacientes con diabetes tipo 1 y enfermedad renal terminal, el 89,3% presentaron uno o más factores de riesgo cardiovascular.	D
9	Un fenotipo único.	La resistencia a la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 y peso normal mostró un fenotipo único que incluyó una composición de lípidos intramiocelulares, composición corporal, relación cintura-cadera que incluyó una composición de lípidos séricos, relación triglicéridos/colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad normales y niveles elevados de adiponectina. No se encontraron las características típicas del síndrome metabólico.	A