

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Diabetes

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

Volumen 5, Número 2, mayo 2011

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

Artículos distinguidos

A - Alteraciones Moleculares de las Lesiones Tisulares Inducidas por la Hiperglucemia Crónica
Margarita Díaz Flores, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1- Factores de Riesgo de Mortalidad y de Enfermedad Cardíaca Isquémica en los Pacientes con Diabetes Tipo 1 de Muchos Años de Evolución
Grauslund J, Jørgensen T, Sjølie A y colaboradores
Journal of Diabetes and its Complications 24(4):223-228, Jul 2010..... 12

2 - Treinta Años de la Incidencia Nacional Prospectiva de Diabetes Juvenil Tipo 1: El Incremento Acelerado Tiende a Atenuarse
Berhan Y, Waembaum I, Dahlquist G y col.
Diabetes 60(2):577-581, Feb 2011..... 13

3 - La Actividad Física de Baja Intensidad se Asocia con un Menor Riesgo de Nuevos Casos de Diabetes Tipo 2 en Ancianos: Información del English Longitudinal Study of Ageing
Demakakos P, Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A
Diabetologia 53(9):1877-1885, Sep 2010..... 14

4 - Estudio Aleatorizado sobre el Tratamiento con Bolos Basales de Insulina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Internados para Cirugía General (Estudio RABBIT 2 de Cirugía)
Umpierrez G, Smiley D, Rizzo M y col.
Diabetes Care 34(2):256-261, Feb 2011..... 16

5 - Efecto de los Embarazos Posteriores sobre el Riesgo de Aparición de Diabetes después de una Primera Gestación Complicada con Diabetes Gestacional: Estudio Poblacional
Retnakaran R, Austin P, Shah B
Diabetic Medicine 28(3):287-292, Mar 2011..... 17

6 - Mejora del Control de la Glucemia sin Hipoglucemia en Pacientes Diabéticos Ancianos que Utilizan un Servicio de Telemedicina, un Nuevo Sistema de Información Médica
Lim S, Kang S, Jang H y col.
Diabetes Care 34(2):308-313, Ene 2011..... 19

7 - Mal Pronóstico del Embarazo en Mujeres con Diabetes Autoinmune Tipo 1 que se Presenta como Diabetes Gestacional
Wucher H, Lepercq J, Timsit J y col.
Diabetes & Metabolism 37(1):47-51, Feb 2011..... 20

8 - Incidencia de Complicaciones y Mortalidad en una Cohorte de Pacientes con Diabetes Tipo 2 Seguidos desde el Diagnóstico en un Centro de Atención Primaria
Mata-Cases M, Prado-Lacueva C, Fernández-Sanmartín M y col.
International Journal of Clinical Practice 65(3):299-307, Mar 2011..... 22

Novedades seleccionadas

9 - Destacan la Utilidad de los Calculadores de Bolos en las Bombas de Infusión Continua Subcutánea de Insulina
Cukierman-Yaffe T, Konvalina N, Cohen O
Diabetes Research and Clinical Practice, Feb 2011..... 25

10 - Señalan la Utilidad de una Aplicación de Telefonía Celular para el Monitoreo de la Glucemia de los Adolescentes con Diabetes
Carroll A, DiMeglio L, Stein S, Marrero D
Diabetes Educator 37(1):59-66, Ene 2011..... 25

11 - Los Desniveles en la Ingesta Dietaria de Sodio se Relacionan con Desenlaces Mortales en la Diabetes Tipo 1
Thomas M, Moran J, Groop P y col.
Diabetes Care 34(4):861-866, Abr 2011..... 26

Más Novedades Seleccionadas..... 26-27
Contacto Directo..... 28
Autoevaluaciones de Lectura..... 29
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.....	1-3, 5-10, 13
Bioquímica.....	A, 1, 5, 8, 9, 12
Cardiología.....	1, 8, 13
Cirugía.....	4
Cuidados Intensivos.....	8
Diagnóstico por Laboratorio.....	1, 5, 7, 8, 12
Educación Médica.....	13
Endocrinología y Metabolismo.....	A, 1, 3-9, 11-13
Enfermería.....	4
Epidemiología.....	1-3, 5, 8, 12, 13
Farmacología.....	A, 5
Genética Humana.....	12
Geriatría.....	1, 3, 6, 8
Informática Biomédica.....	6, 9, 10
Medicina Deportiva.....	3,13
Medicina Familiar.....	2, 5-11, 13
Medicina Farmacéutica.....	A
Medicina Interna.....	A, 1, 3-6, 8, 9, 11, 13
Medicina Reproductiva.....	5
Nefrología y Medio Interno.....	1, 8, 11
Neurología.....	8
Nutrición.....	2, 4, 6, 8, 10, 11, 13
Obstetricia y Ginecología.....	5, 7
Oftalmología.....	8
Pediatría.....	2, 7, 10, 13
Salud Pública.....	1, 2, 5, 8





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Elías N. Abdala, Miguel Aievato,
Arturo Arrighi, Laura Astarloa †,
Michel Batlouini, 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
Hirschon Prado, Rafael Hurtado,
León Jaimovich, Miguel A. Largaña,
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,
Olindo Martino, Carlos Mautalén,
Pablo Mazure, José María Méndez
Ribas, Alberto Monchablón Espinoza,
Oscar Morelli, Amelia Musacchio de
Zan, Roberto Nicholson, Domingo
Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo
Sergio Pasqualini, Santiago
Pavlovsky †, Jorge A. Pilheu †,
Eduardo Pro, María Esther Río de
Gómez del Río, Gonzalo Rubio,
Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa
Segura, Fernando Silberman, Artun
Tchoulajman, Norberto Terragno,
Roberto Tozzini, Marcelo Trivi,
Máximo Valentinuzzi, Eduardo
Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto
Yunes, Ezio Zufardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que han
redactado los artículos originales. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica. Prohibida la reproducción total
o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica
(SIIC).



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Diabetes

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Comité de Expertos

(en actualización)

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

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

Fuentes Científicas

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica
Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Medicine
Annales d'Endocrinology
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Atherosclerosis
BMC Endocrine Disorders
Boletín Médico del Hospital Infantil de México
British Journal of Nutrition
British Journal of Obstetrics and Gynaecology
(BJOG)
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Ceylon Medical Journal
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Diabetes
Clinical Endocrinology
Clinical Geriatrics
Clinical Nutrition
Clinical Therapeutics
Diabetes
Diabetes Care
Diabetes Educator
Diabetes Reviews
Diabetes, Nutrition & Metabolism
Diabetes, Obesity and Metabolism
Diabetic Medicine
Diabetologia
Digestive and Liver Disease
Drugs
Drugs & Aging
Eating and Weigh 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)Cienca - 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 - Alteraciones Moleculares de las Lesiones Tisulares Inducidas por la Hiperglucemia Crónica

Margarita Díaz Flores, Columnista Experta
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Investigador Asociado D, Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, México DF, México

Página de la autora: www.siicsalud.com/des/des052/07507001a.htm



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

Abstract

Chronic hyperglycemia leads to diverse micro- and macrovascular complications that damage distant organs and are responsible for its related morbidity and mortality rates and high economic costs associated to diabetes mellitus. The aim of this study is to describe the biochemical mechanisms leading to these complications, in order to better select and design new strategies for their prevention and treatment. When the concentration of glucose is high it reacts faster with macromolecules through a non-enzymatic process known as glycation and its metabolism favors the accumulation of metabolites such as fructose, sorbitol, diacylglycerol, glucosamine and N-acetylglucosamine, in addition to altering the function of the endoplasmic reticulum and mitochondria. The diacylglycerol and the α -oxoaldehydes are derived from the triose phosphates, intermediaries of glycolysis. The first one activates protein kinase C and the second ones modify the structure and function of proteins by having a more potent glycating action than glucose. These events generate oxidative stress due to the formation of reactive oxygen species and to the failure of the anti-oxidative systems. Finally, all this induces changes in signal transduction and activation of transcriptional factors. It also modifies the expression of genes, causing the characteristic tissue damage often seen in diabetic complications.

Resumen

La hiperglucemia crónica conduce a diversas complicaciones microvasculares y macrovasculares que dañan distintos órganos y son responsables de la morbimortalidad y el alto costo económico ocasionados por la diabetes mellitus. El propósito del presente trabajo es difundir el conocimiento de los mecanismos bioquímicos que llevan a estas complicaciones, para facilitar la selección y diseño de nuevas estrategias en su prevención y tratamiento. Cuando aumenta la concentración de glucosa ésta reacciona rápidamente con macromoléculas mediante un proceso no enzimático conocido como glucación; y su metabolismo favorece la acumulación de metabolitos como fructosa, sorbitol, triosas fosfato, diacilglicerol, glucosamina y N-acetilglucosamina, además de alterar la función del retículo endoplásmico y de las mitocondrias. El diacilglicerol y los α -oxoaldehídos derivan de las triosas fosfato, intermediarios de la glucólisis. El primero activa la proteína cinasa C y los segundos modifican la estructura y función de proteínas por tener una acción más potente que la glucosa. Estos eventos generan estrés oxidativo debido a la formación de especies reactivas de oxígeno y falla en los sistemas antioxidantes. Finalmente, todo implica alteraciones en la transducción de señales, activación de factores transcripcionales y cambios en la expresión genética causantes de los daños tisulares característicos de las complicaciones diabéticas.

Introducción

El aumento en la incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus a nivel mundial plantea un grave problema de salud. A principios de siglo, la cifra estimada de personas afectadas era de 150 millones y se espera que se duplique para 2025.¹ En Latinoamérica y el Caribe la apreciación fue de 13 millones durante 2000, augurando un aumento del 148% para 2030,² con mayor prevalencia en Brasil, México y Argentina, con 4.5, 2.2 y 1.4 millones, respectivamente. El registro de mortalidad por diabetes en esta región fue de 40 000 enfermos y, en el mundo, de 987 000 en 2000, datos que pueden subestimar la magnitud del problema,

dado que las defunciones debidas a las complicaciones de la diabetes frecuentemente se atribuyen a afecciones cardiovasculares o renales.³ Estas cifras alarmantes se asocian con cambios en la alimentación y disminución de la actividad física, hábitos que también conducen a incrementar la incidencia de la enfermedad, obesidad e intolerancia a la glucosa en los adolescentes.

La diabetes mellitus incluye diferentes trastornos metabólicos resultantes de alteraciones en la secreción de insulina, en la respuesta periférica a ella o en ambas, cuya característica distintiva es la hiperglucemia crónica. Se han descrito cuatro variantes de la enfermedad,⁴ la diabetes tipo 1 y tipo 2 son las más frecuentes. En la primera, la destrucción de las células beta pancreáticas hace que la producción de insulina sea nula o insignificante. La segunda incluye alrededor del 90% de los casos y se debe a la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina,⁵ como resultado de alteraciones en su

Participaron en la investigación: Margarita Eugenia Gutiérrez Rodríguez, Clara Ortega Camarillo, Miguel Cruz, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); María Guadalupe Martínez Hernández, Luis Arturo Baiza Gutman, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, México.

unión al receptor o de eventos bioquímicos desencadenados por ello.

El conocimiento del origen de las complicaciones crónicas propias de la diabetes contribuirá al mejor abordaje de la enfermedad. Se considera que la hiperglucemia crónica es su principal factor causal, aunque el exceso de ácidos grasos libres y el incremento en las concentraciones sistémicas de diversas citocinas, factores de crecimiento y angiotensina II contribuye también en forma importante. Las complicaciones resultan de reacciones químicas y cambios en el metabolismo causados por la alta concentración de glucosa en los tejidos. Considerando lo anterior se postularon cinco mecanismos principales que las causan:^{6,7} glucación,^{8,9} mayor flujo por las vías del sorbitol,¹⁰ y de las hexosaminas,¹¹ activación de proteína quinasa C,¹² y estrés oxidativo.^{13,14} Cada uno de ellos merece especial atención y será tratado en esta revisión, poniendo énfasis en sus consecuencias en la expresión genética, en gran medida, responsable del daño tisular.

Fisiopatología de las complicaciones

Las complicaciones de la diabetes pueden ser agudas o crónicas. Las primeras (cetoacidosis o coma hiperosmolar) son poco frecuentes como manifestación inicial de la enfermedad y comúnmente se identifica al paciente cuando presenta algunas complicaciones crónicas. Estas últimas se clasifican en microvasculares y macrovasculares. Las primeras se asocian con daño en el endotelio y músculo liso de capilares o vasos de pequeño calibre, lo que da lugar al engrosamiento de sus membranas basales, que lleva a angiopatía oclusiva, hipoxia y daño tisular, y se manifiestan como nefropatía, retinopatía y neuropatía. La magnitud de este tipo de complicaciones se correlaciona con la gravedad y duración de la hiperglucemia. Así, niveles posprandiales de glucosa superiores a 11 mM se asocian con complicaciones renales, retinianas y neurológicas que pueden manifestarse cinco o diez años después de iniciada la enfermedad.^{15,16}

Las complicaciones macrovasculares¹⁷ son las más comunes y una de las principales causas de muerte en la diabetes tipo 2 e incluyen aterosclerosis y enfermedad isquémica del corazón. La asociación de aterosclerosis con hiperglucemia no es consistente; en cambio, la hiperglucemia posprandial y la concentración sérica de insulina predicen mejor el riesgo de aterosclerosis.¹⁸ El paciente diabético presenta mayor riesgo de dislipidemia y enfermedades cardiovasculares, tiene dos a cuatro veces más probabilidades de sufrir infarto del miocardio y trastornos asociados con aterosclerosis.

Las complicaciones inducidas por la hiperglucemia se originan por cambios químicos y funcionales de macromoléculas, alteración en la expresión genética y disfunción endotelial, conducentes a un estado profibrótico, proinflamatorio y procoagulante.¹⁹ En el endotelio hay aumento en la liberación de factores procoagulantes y desequilibrio en la producción de sustancias vasoactivas, con menor formación de vasodilatadores (óxido nítrico) y mayor liberación de vasoconstrictores (endotelina 1), lo que lleva a fallas hemodinámicas y favorece la aterosclerosis y la hipertensión. En diversos tejidos aumenta la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), proteínas de matriz extracelular, citocinas y factores del crecimiento, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y transformante beta (TGF β), las consecuencias de lo anterior dependen del lugar

donde esto ocurre. La sobreproducción del VEGF en la retina ocasiona ruptura de la barrera de permeabilidad vascular, migración de leucocitos, inflamación y neovascularización patológica y, como consecuencia, retinopatía diabética proliferativa, una de las causas principales de ceguera.²⁰

La mayor producción de proteínas de matriz extracelular (fibronectina, laminina y colágeno tipo IV), PAI-1 y TGF-β (factor profibrótico) promueve la acumulación de matriz extracelular y lleva al engrosamiento de la membrana basal de capilares sanguíneos en glomérulos y retina,²¹ y la expansión de la matriz mesangial en el riñón, responsable del desarrollo de la nefropatía diabética. Contribuye también la inhibición, por PAI-1, de la cascada proteolítica involucrada en la degradación de la matriz extracelular. En ocasiones, el balance entre proteasas y sus inhibidores favorece la degradación de la matriz extracelular, ya que la hiperglucemia aumenta directa o indirectamente la expresión de metaloproteinasas de matriz extracelular, lo que da origen a alteraciones histológicas de los grandes vasos y aumenta el riesgo de ruptura de la placa aterosclerótica.²²

Mecanismos inductores de las complicaciones

Glucación

A pesar de que ya en 1912 Maillard describió el proceso de glucación en los alimentos, cinco décadas más tarde se encontró la primera proteína glucada *in vivo*, la hemoglobina A_{1c}, uno de los mejores marcadores del control de la glucemia a largo plazo.²³

La glucación involucra una serie de reacciones no enzimáticas que se inician con la condensación de los grupos carbonilo de los carbohidratos con grupos amino, en las proteínas ε-amino de la lisina y amino terminal, formando una base de Schiff, que por rearrreglos moleculares reversibles forma productos tempranos de glucación o de Amadori. Estos, por deshidratación, oxidación y fragmentación originan los primeros productos de glucación avanzada (AGE) (carboximetil-lisina) y α-dicarbonilos o α-oxoaldehídos, como: 3-desoxiglucosona, metilglioxal y glioxal, que al reaccionar con un grupo guanidino originan AGE derivados de la arginina,²⁴ o al combinarse simultáneamente con dos aminoácidos básicos constituyen puentes cruzados que influyen en la agregación proteica.²⁵ La glucación intracelular depende de ellos debido a que también se forman a partir de triosas-fosfato (Tabla 1).

Tabla 1. Principales α-oxoaldehídos inducidos por hiperglucemia.

α-cetoaldehído	Origen a partir de	AGE que forman
Glioxal	Lipoperoxidación	Carboxi-metil-arginina GH1* GODIC** GOLD***
Metilglioxal	Triosas-fosfato Cuerpos cetónicos Treonina	Carboxi-etil-lisina (CEL) Argipirimidina MGH1 y MGH2* MODIC** MOLD
3-desoxiglucosona	Autooxidación de glucosa Fructosa-3-fosfato Fructosamina-3-fosfato	3DG-H1* DGODIC**

*GH1, MGH1, MGH2 y 3DG-H1: hidroximidazolonas derivadas de la reacción de los α-cetoaldehídos con residuos de arginina.

**GODIC, MODIC y DGODIC son puentes cruzados de imidazolona resultado de la reacción de los α-cetoaldehídos con un residuo de lisina y uno de arginina.

***GOLD y MOLD son puentes cruzados de imidazolona resultado de la reacción de los α-cetoaldehídos con dos residuos de lisina.

Tabla 2. Nuevos compuestos para la prevención y tratamiento de las complicaciones crónicas.

Compuestos	Bloquea bioquímicamente	Fase de estudio	Referencias
RAGE endógeno secretor	Activación de RAGE	Modelos experimentales	27
Tiamina y benzotiamina	Acumulación de triosas fosfato por activación de transcetolasas	Modelos experimentales	7, 34, 35 y 36
Aminoguanidina	α -dicarbonilos	Interrumpido por su toxicidad	28
Piridoxamina	Productos de Amadori y α -dicarbonilos	Estudios clínicos fase II	28
Metformina	α -dicarbonilos	Experimental, uso médico	37
Bromuro de N-fenaciltiazolio	Rompe AGE que forman puentes cruzados	Experimental, uso médico con otro fin	28
Fidarestat	La vía de los polioles por inhibir la aldosa reductasa	Experimental	55
Acido valproico y litio	Estrés del retículo endoplásmico por inhibir la GSK-3	Propuesta, uso médico con otros fines	64, 65 y 66
Ruboxistaurina	Inhibidor de PKC β	Experimental	77-81
Minodronato	Formación de ROS por inhibir la NADPH oxidasa	Experimental	87, 88

GSK-3: quinasa de la glucógeno sintasa 3; PKC: proteína quinasa C; ROS: especies reactivas de oxígeno.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) originan compuestos similares a los AGE. La acción combinada de estrés oxidativo y glucación es aun más dañina y se conoce como glucoxidación, que se amplifica por productos de lipoperoxidación, como malondialdehído y glioxal.^{26,27}

Los AGE son muy estables y modifican proteínas plasmáticas, intracelulares (citoesqueleto, histonas), mielina y de la matriz extracelular; afectan estructuras susceptibles, como la pared arterial, mesangio, glomérulos renales, vasculatura retiniana, cristalino, perineurium y fibras nerviosas.²⁸ La acumulación de AGE crea pérdida de elasticidad y funcionalidad de la matriz extracelular o una respuesta inflamatoria por el reclutamiento de macrófagos.

Los AGE interactúan con receptores en la superficie celular,²⁹ entre otros, RAGE, oligosacaril-transferasa (AGE-R1), fosfoproteína 80K-H (AGE-R2), galectina-3 (AGE-R3), megalina y receptores carroñeros (*scavenger*) (ScR-II y CD369).^{30,31} Con excepción del primero, conducen a endocitosis y degradación de sus ligandos y su deficiencia favorece la acumulación de AGE y el daño tisular.^{29,30} La activación de RAGE desencadena mecanismos de señalización mediados por la NADPH oxidasa y ROS. También agiliza la respuesta inflamatoria al estimular la proliferación de macrófagos y músculo liso arterial y aumentar la expresión de citocinas proinflamatorias y PAI-1. En los macrófagos, estimula la producción de interleucina 1 (IL-1) y TNF-alfa, mientras que en los glomérulos renales induce la síntesis de colágeno tipo IV, asociada con glomeruloesclerosis.^{29,30}

Al ligarse RAGE con citocinas proinflamatorias S100 o calgranulinas, anfoterina, transtiretina, y péptido amiloide β , se piensa que participa en la propagación de mecanismos proinflamatorios en respuesta al daño tisular. Debe señalarse que las calgranulinas están aumentadas en los tejidos del paciente diabético.^{29,30,32}

En la circulación se identificó una variante soluble de RAGE,

llamada RAGE endógeno secretor (esRAGE), que actúa como un señuelo evitando que se active el receptor de membrana. Se produce en el endotelio vascular y pericitos, probablemente su expresión está relacionada con diferencias individuales en la susceptibilidad para desarrollar complicaciones.^{33,34} La administración de RAGE soluble evita las complicaciones diabéticas en animales de experimentación,²⁹ por lo que puede emplearse esRAGE, o bien un péptido derivado, como agente preventivo.

No obstante, los AGE son removidos principalmente hasta que las proteínas son degradadas, su concentración se regula por:³⁵⁻³⁷

- oxoaldehído reductasa y aldosa reductasa dependientes de NADPH, que remueven sus precursores α -dicarbonilos;
- el sistema de glioxalasa I y II, que metabolizan metilglioxal en presencia de glutatión;
- transglucación o transferencia del azúcar de las bases de Schiff a un nucleófilo intracelular, principalmente glutatión;
- degradación de productos de Amadori por amadoriasas, como la fructosamina oxidasa y la fructosamina 3 quinasa.

Las amadoriasas podrían no ser benéficas al generar α -dicarbonilos glucantes, mientras que la transglucación puede explicar diferencias

individuales y tisulares en el almacenamiento de AGE y, por lo tanto, diferencias en la susceptibilidad al daño causado por ellos.

Estrategias dirigidas contra la acumulación y acción de AGE pueden prevenir las complicaciones diabéticas, entre ellas:

- remoción de triosas-fosfato precursoras de α -dicarbonilos. La tiamina (vitamina B₁) o la benzotiamina aumentan la actividad de la transcetolasa, que convierte el gliceraldehído-3-fosfato en azúcares, evitando la formación de AGE,^{7,38,39} previniendo la microalbuminuria y retinopatía en ratas diabéticas;³⁷
- bloqueo de dicarbonilos por aminoguanidina, piridoxamina (intermediario de vitamina B₆) y metformina. Si bien la aminoguanidina es tóxica, la piridoxamina se encuentra en estudios clínicos de fase II y es muy prometedora por carecer de toxicidad.³⁰ La metformina es empleada como sensibilizante a la insulina;⁴⁰
- bloqueo de los productos de Amadori por amadorinas, como la piridoxamina;
- ruptura de los puentes cruzados mediante agentes como PTB (bromuro de N-fenaciltiazolio) y ALT-711 (cloruro de 4,5-dimetil-3-[2-oxo-2-feniletíl]-tiazolio).³⁰

Vía del sorbitol

En órganos y tejidos, cuya captación de glucosa no requiere insulina y en los cuales se presentan las complicaciones crónicas (riñón, retina, cristalino, corazón y sistema nervioso), la glucosa a altas concentraciones se metaboliza por la vía del sorbitol o de los polioles. En ella, la glucosa es transformada por acción secuencial de las enzimas aldosa reductasa (AR) y sorbitol deshidrogenasa (SDH). La primera la reduce irreversiblemente el sorbitol y requiere NADPH como coenzima. Esta enzima controla la vía y es activada por concentraciones altas de glucosa.⁴¹ La segunda convierte el sorbitol en fructosa con formación de NADH. Ambas reacciones repercuten en las complicaciones diabéticas, tanto por la acumulación de sorbitol, fructosa y

NADH, como por la baja disponibilidad de NADPH.

Como el NADPH es requerido para la actividad de la óxido nítrico sintasa, NADPH oxidasa, glutatión reductasa y catalasa, su agotamiento conduce a deficiencia de los sistemas antioxidantes dependientes del glutatión y de la catalasa y a la baja disponibilidad de óxido nítrico. Para que el glutatión realice su acción como principal antioxidante intracelular es indispensable que se regenere su forma reducida⁴² (GSH) por acción de la glutatión reductasa. De igual manera, la activación de la catalasa depende de NADPH.⁴³

En la mayoría de los tejidos, excepto el hígado, la fructosa es fosforilada a fructosa-6-fosfato por una hexoquinasa específica, al entrar ésta a la glucólisis ambas vías se acoplan (Figura 1), como se describió en tejido cardíaco durante la isquemia-reperfusión y en glomérulos de ratas diabéticas^{44,45} y lleva a las siguientes alteraciones metabólicas:

a) acumulación de intermediarios glucolíticos, principalmente triosas-fosfato como el gliceraldehído-3-fosfato (G3P) y la dihidroxiacetona-fosfato (DHAP), ambos forman α -oxoaldehídos capaces de glucar proteínas y generar estrés oxidativo;

b) aumento de la relación NADH/NAD⁺ debido a la producción de NADH por la SDH y baja en la capacidad de regenerar NAD⁺ en la glucólisis;⁴⁶

c) inhibición de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. Lo que se debe a múltiples causas⁴⁷⁻⁵¹ y determina la acumulación de triosas-fosfato. La enzima cataliza la oxidación del G3P a 1,3 bis-fosfo-glicerato, el primer intermediario de alta energía en la glucólisis y genera NADH.

En el hígado la fructosa se fosforila por la fructoquinasa, formando fructosa-1-fosfato, que es fragmentada por la aldolasa B a DHAP y glicerol, los que se transforman en *sn*-glicerol-3-fosfato, a partir del cual se sintetizan triacilgliceroles. Lo anterior explica la facilidad con que la fructosa administrada por vía oral se convierte en lípidos.

La acumulación de sorbitol, debido a su incapacidad para difundir con facilidad al exterior, produce aumento de estrés osmótico en las células, lleva a daño del cristalino⁵² y aparición de cataratas en ratas diabéticas,⁵³ por lo que el uso de inhibidores de la AR previene o retrasa significativamente la formación de cataratas.⁵⁴ Sin embargo, la acumulación de sorbitol no es suficiente para explicar la neuropatía, retinopatía y nefropatía diabéticas, ya que su concentración en los órganos afectados es mucho menor que la observada en los cristalinos.

El empleo de inhibidores de la AR para el tratamiento de la neuropatía y retinopatía no ha sido del todo exitoso. En ensayos clínicos, alrestatin, sorbinil,⁵⁵ bimoclobol, tolrestat⁵⁶ y zenarestat⁵⁷ resultaron efectivos pero tóxicos, y poco efectivo el stabil. Entre las drogas actuales, el fidarestat⁵⁸ fue diseñado para el tratamiento de la neuropatía y su eficiencia se atribuye a una rápida distribución en los tejidos, unión selectiva a AR, metabolismo limitado, ausencia de efectos tóxicos y a que no altera enzimas hepáticas que metabolizan drogas.

Activación de la vía de las hexosaminas

La acumulación de fructosa y fructosa-6-fosfato como consecuencia del aumento en la vía del sorbitol conduce a estimular la vía de las hexosaminas; ya que su primer intermediario, la glucosamina-6-fosfato, proviene exclusivamente de fructosa-6-fosfato y glutamina mediante la reacción irreversible catalizada por la glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT). La glucosamina-6-fosfato da origen a UDP-N-acetilglucosamina y UDP-N-acetilgalactosamina, ambas requeridas para la glucosilación de glucoproteínas y proteoglicanos. El aumento

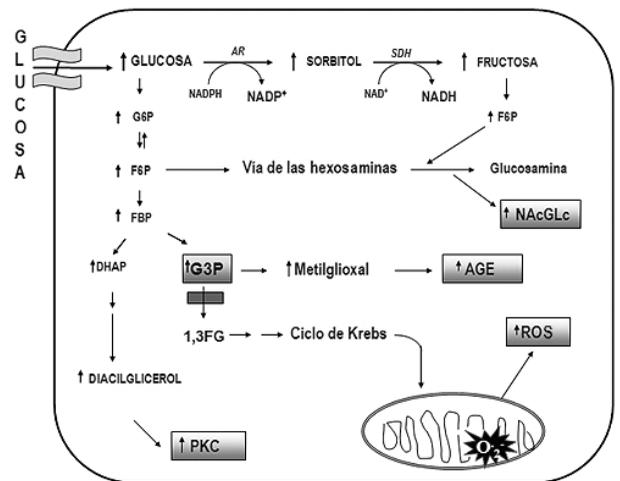


Figura 1. Repercusión del aumento de fructosa en la relación NADH/NAD⁺ y la vía glucolítica. Posteriormente serán parte de los sustratos que originen las complicaciones crónicas en la diabetes. G6P: glucosa 6 fosfato; F6P: fructosa 6 fosfato; F1,6BP: fructosa 1,6 bifosfato; G3P: gliceraldehído 3 fosfato; DHAP: dihidroxiacetona fosfato; 1,3,BPG: 1,3 bis-fosfo-glicerato; ALDO: aldosa reductasa; SDH: sorbitol deshidrogenasa; PKC: proteína quinasa C; N-acetilglucosamina: NAcGlc; NAD⁺: dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADH: dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido; NADP⁺: dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato; NADPH: dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato reducido; O₂⁻: anión superóxido.

de actividad por esta vía se asocia con la resistencia a la insulina, complicaciones diabéticas y aterogénesis; ya que lleva a disminuir la actividad de la óxido nítrico sintasa, estimular la expresión de TGF α y β 1,⁵⁹ PAI-1⁶⁰ y del represor de la transcripción, proaterogénico Id2,^{61,62} como consecuencia de la alteración de las vías de transmisión de señales y modificaciones postraduccionales de proteínas.⁶³

La N-acetilglucosaminilación o adición de N-acetilglucosamina a residuos de serina o treonina, catalizada por la O-glucosamil-N-acetil transferasa (OGT), tiene lugar en diversas proteínas, incluyendo factores de transcripción (Sp1, c-myc, CREBP y STAT-5), enzimas (glucógeno sintasa, RNA polimerasa 2 y óxido nítrico sintasa endotelial) y en los sustratos del receptor de insulina 1 y 2.⁶² La N-acetilglucosaminilación de Sp1 y CREBP los activa, el primero induce la expresión de TGF β 1 y PAI-1,⁶⁴ mientras que el segundo aumenta la expresión de fibronectina. Por otra parte, la glucosaminilación de óxido nítrico sintasa endotelial impide su activación por fosforilación.⁶⁴

La acumulación de glucosamina, al interferir con el plegamiento de proteínas en el retículo endoplásmico (RE), provoca sobrecarga de proteínas mal plegadas y estrés de la organela; asociado con esteatosis hepática y aterosclerosis.⁶⁵ Un efecto similar se observa con homocisteína, obesidad y acumulación de colesterol libre intracelular, factores que con frecuencia se presentan en diabetes y aterosclerosis, agudizando los efectos de la glucosamina.^{66,67}

El RE es la fábrica de proteínas destinadas a la secreción o inserción a membranas, en él se asegura el plegamiento adecuado de proteínas, con la intervención de chaperonas, y las proteínas mal plegadas son etiquetadas para su remoción.⁶⁸ Las agresiones biológicas, como la privación de nutrientes, acumulación progresiva de lípidos o una mayor demanda de insulina, aumentan la carga de trabajo del RE y ocasionan ensamblaje erróneo de las proteínas que se acumulan en su lumen. Para reducir este exceso se inicia un programa

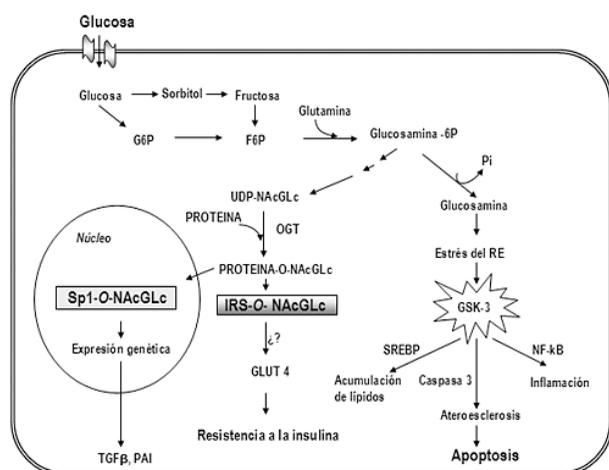


Figura 2. Resistencia a la insulina y aterosclerosis potenciadas por el incremento en el flujo de las vías de las hexosaminas. G6P: glucosa 6 fosfato; F6P: fructosa 6 fosfato; GLUT 4: transportador de glucosa 4; Sp-1: factor transcripcional; G3KS: quinasa de la glucógeno 3 sintasa; UDP-NacGLc: UDP-Nacetilglucosamina; IRS: sustrato del receptor de insulina; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno-1; SREBP: proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides.

transcripcional denominado respuesta al mal plegamiento proteico, diseñado para disminuir o detener la síntesis de proteínas y promover su degradación.⁶⁹

El estrés del RE lleva a la activación de la proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides (SREBP), factor de transcripción que induce la expresión de enzimas de la síntesis de lípidos, y da lugar a la acumulación de estos últimos.⁷⁰ Igualmente activa el factor NF- κ B, responsable de la expresión de genes involucrados en procesos inflamatorios y adhesión celular.^{70,71} Finalmente, se activan caspasas que promueven apoptosis en células endoteliales de aorta de seres humanos y en hepatocitos (Figura 2).^{70,71}

La respuesta al estrés del RE, inducido por glucosamina, es mediada por la activación de la quinasa de la glucógeno sintasa 3 (GSK-3).⁷² Esta enzima de señalización se descubrió originalmente por fosforilar y por lo tanto inactivar la glucógeno sintasa. Posteriormente se halló que también fosforila y modula la caspasa-3, NF- κ B y SREBP.⁷¹ Este mecanismo provee un nuevo blanco para el tratamiento de la diabetes y la aterosclerosis acelerada. Por lo pronto, inhibidores de GSK-3, como el ácido valproico y el litio, disminuyen las alteraciones celulares inducidas por el estrés del RE. El valproico es un fármaco empleado como antiepiléptico y para controlar el trastorno bipolar. Ambos compuestos atenúan la acumulación de colesterol libre y la activación de la caspasa 3 en células expuestas a glucosamina; evitando así acumulación de lípidos y apoptosis.⁷⁰

Activación de la proteína quinasa C

La proteína quinasa C (PKC) pertenece a la familia de las serina/treonina fosfoquinases y presenta por lo menos once isoformas codificadas por 10 genes diferentes, clasificados en cuatro clases: las convencionales o clásicas (dependientes de Ca^{2+} y fosfolípidos; (α , β 1, β 2 y γ), las nuevas (independientes de Ca^{2+} ; δ , ϵ , η y θ), las atípicas (ζ y λ) y las independientes de Ca^{2+} y fosfolípidos (μ).

La hiperglucemia es acompañada de la activación anormal de la PKC, como consecuencia del incremento en la formación de diacilglicerol en células del endotelio, retina y glomérulos

renales de organismos con complicaciones diabéticas, así como en células vasculares cultivadas en presencia de altas concentraciones de glucosa (22 mM). El incremento de DAG se atribuye a su síntesis *de novo* a partir de triosas intermediarias de la glucólisis, en particular de la DHAP que se acumula debido a las alteraciones metabólicas ya discutidas. Sin embargo, recientemente se describió que, al menos en células del músculo liso vascular, la formación de DAG depende de la acción de la fosfolipasa C, enzima cuya fosforilación y activación es inducida en estas células por concentraciones altas de glucosa, a través de un mecanismo poco conocido mediado por la aldosa reductasa, primera enzima de la vía de los polioles.⁷³ Otros activadores de la PKC son metilglioxal⁷⁴, glucosamina⁷⁵, AGE y ROS⁷⁶. Todos ellos son el resultado de las alteraciones metabólicas en la diabetes.

Las alteraciones tisulares atribuidas a la activación de la PKC son muy variadas y dependen de su participación en los mecanismos de transducción de señales e inducción de la expresión de diversos genes asociados con la patología de la diabetes, incluyendo los de proteínas de matriz extracelular (fibronectina y colágeno tipo IV), PAI-1, VEGF, TGF- β y su receptor⁷⁷ y de NADPH oxidasa.^{78,79} Además, afecta la producción de la sintasa del óxido nítrico y estimula la expresión de endotelina 1, vasoconstrictor potente que se encuentra incrementado en pacientes con diabetes tipo 2⁸⁰ o con complicaciones ateroscleróticas.⁸¹ Cabe mencionar que la activación de la NADPH oxidasa, vía PKC, se acompaña con la producción de ROS y estrés oxidativo.⁸²

La disminución del flujo sanguíneo en la retina ocasiona hipoxia local, que estimula la expresión del VEGF, éste a su vez aumenta la permeabilidad del endotelio y la formación de microaneurismas. *In vitro*, la interacción de ET-1 y VEGF incrementa la permeabilidad vascular debido a un desarreglo de la actina F y a un desajuste en las uniones de los endotelios; lo anterior explicaría en parte la patología ocular.

Los genes de las proteínas de matriz extracelular tienen secuencia consenso en su región promotora, que interactúa con factores transcripcionales modulados por la PKC. Uno de ellos es la proteína activadora-1 (AP-1), que media la inducción de la transcripción en respuesta a activadores de la PKC, como los ésteres de forbol y DAG. Los genes para fibronectina y laminina contienen en su promotor la secuencia para unirse a AP-1, de ahí que se induzca su expresión. La activación de la PKC por la hiperglucemia disminuye la degradación de la matriz extracelular al causar sobreexpresión del inhibidor PAI-1.

Las isoformas de PKC que se activan dependen del tejido o tipo celular involucrado. En estudios realizados en animales diabéticos, las VSMC de la aorta presentaron activación de las isoformas β 2 y δ ,⁸³ mientras que en la retina se activan α , β 1, β 2 y ϵ ,⁸⁴ y en el glomérulo lo hacen la α y β 1.⁸⁵

La angiotensina II promueve la adhesión de miofibroblastos a la matriz extracelular vía activación de PKC ϵ ,⁸⁶ en células mesangiales la activación de la isoforma δ estimula la producción de colágeno⁸⁷ y en células endoteliales de retina, las isoformas β y δ aumentan la expresión de endotelina 1.⁸⁸

La inhibición de la PKC es otra opción terapéutica para evitar el daño microvascular y macrovascular del paciente diabético. La ruboxistaurina, un inhibidor con alta especificidad para las isoformas β , fue empleada en animales y mejoró las alteraciones hemodinámicas en la retinopatía,⁸⁹ nefropatía⁹⁰ y neuropatía.⁹¹ En el riñón normaliza la filtración glomerular, disminuye la albuminuria y reduce la producción de TGF- β 1 y de proteínas de matriz extracelular glomerular. En

estudios clínicos, la ruboxistaurina se empleó para mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes sanos expuestos a hiperglucemia⁹² y restablecer la hemodinámica de la retina en pacientes diabéticos.⁹³

Aumento del estrés oxidativo

La mayoría de los cambios metabólicos derivados de las concentraciones altas de glucosa promueven estrés oxidativo debido a la formación de ROS y disminución en la capacidad antioxidante. Las ROS se originan principalmente por la cadena respiratoria mitocondrial^{94,95} y activación de NADPH oxidasa. Por ambos se produce el radical anión superóxido, del cual derivan el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, adjuntamente se produce peroxinitrito al reaccionar el superóxido con el óxido nítrico. Todos ellos son oxidantes sumamente reactivos y el consumo de óxido nítrico disminuye su biodisponibilidad, contribuyendo así al daño vascular.

La cadena de transporte de electrones mitocondrial la conforman cuatro complejos enzimáticos (I, II, III y IV), el citocromo C y la ubiquinona o coenzima Q (movilizador de electrones). El flujo de electrones se inicia a partir de NADH y FADH₂ provenientes de la glucólisis o del ciclo de Krebs. Los electrones fluyen hasta el oxígeno para formar agua, pero cuando se intensifica el gradiente de protones en la membrana mitocondrial se inhibe el transporte de electrones al Complejo III y estos se acumulan en la coenzima Q, lo que provoca que el oxígeno se reduzca parcialmente para formar el anión superóxido.^{94,96} La reducción acelerada de la coenzima Q y formación de ROS marcan el inicio de la disfunción mitocondrial, involucrada en los trastornos metabólicos y tisulares de la diabetes y otras enfermedades. La formación de ROS vía NADPH oxidasa se da cuando es activada, al translocarse y ensamblarse sus subunidades citosólicas (p47phox, p67phox y p21rac) con el flavocitocromo b558, unido a la membrana e integrado por p22phox y Nox. Esta activación es inducida por concentraciones altas de glucosa, activación de RAGE, angiotensina II y TNF-alfa, y es mediada por PKC.

La principal fuente de ROS durante la hiperglucemia depende del tipo celular, en el endotelio vascular es la mitocondria, mientras que en el mesangio renal es la NADPH oxidasa. El cultivo de ambos tejidos, en presencia de altas concentraciones de glucosa, conlleva a la formación de ROS; en el endotelio se acompaña de hiperpolarización de la membrana mitocondrial⁹⁷ y cambios morfológicos de la mitocondria.⁹⁸ En este caso, inhibidores de la fosforilación oxidativa evitan la producción de ROS,⁹⁴ mientras que inhibidores de NADPH oxidasa como el cloruro de difenileno-iodonio evitan la producción de ROS por las células del mesangio y con ello los efectos adversos de la glucosa.

El efecto deletéreo de las ROS se atribuye a modificaciones oxidativas de diversas moléculas al ocasionar lipoperoxidación, daño a membranas, ruptura del ADN y muerte celular, el ADN mitocondrial es muy susceptible por carecer de histonas. El daño al ADN induce su reparación y activación de la poli (ADP)-ribosa polimerasa (PARP), cuya actividad puede conducir a la muerte celular. La sobreexpresión en la mitocondria de la proteína desacoplante 1 o la superóxido dismutasa, dependiente de manganeso, evitan la muerte celular inducida por altas concentraciones de glucosa. La primera, al impedir que se intensifique el gradiente de protones, y la segunda, al consumir el superóxido, con ello ambas evitan la activación de PARP.

Las ROS también funcionan como moléculas de señalización que activan diferentes vías sensibles al estrés oxidativo

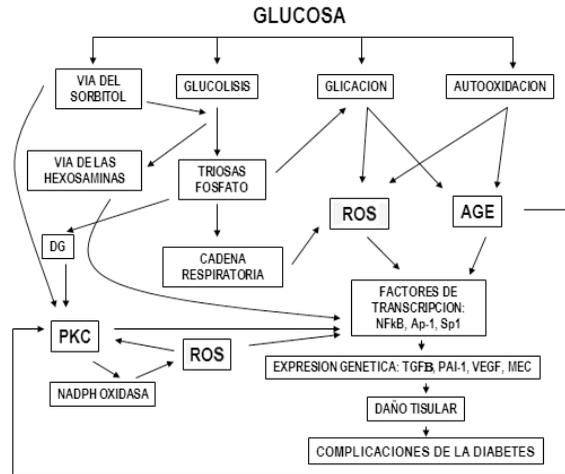


Figura 3. Modelo integrativo del mecanismo de inducción de las complicaciones de la diabetes.

(NF-κB, JNK, p38 MAPK y PKC) causando alteración en la expresión genética y cambios tisulares asociados con las complicaciones de la diabetes. Por ejemplo, inducen la expresión de proteínas de matriz extracelular y de inhibidores de proteasas extracelulares en células del mesangio contribuyendo así a la glomeruloesclerosis.^{99,100} Para el tratamiento de las complicaciones diabéticas se sugirieron compuestos que interfieren con la activación de NADPH oxidasa, como el minodronato, un bisfosfonato nitrogenado que en células endoteliales en cultivo suprime la generación de ROS y expresión de genes inducida por ellas.^{101,102} Gran parte del efecto benéfico de las estatinas (inhibidores de la síntesis de colesterol) en la diabetes puede explicarse por un mecanismo similar.

El aumento de ROS en el paciente diabético y en modelos experimentales está presente aun antes de que las complicaciones diabéticas sean evidentes. Por lo cual se sugirió que no sólo se asocian con sus complicaciones, sino también con la aparición de resistencia a la insulina.

Aunque la hiperglucemia y la diabetes se relacionan con una disminución en la capacidad antioxidante global, la respuesta de los distintos componentes de la defensa antioxidante es variada, dependiendo de los tejidos implicados y de la gravedad de la enfermedad.¹⁴ Lo anterior se ha hecho patente por resultados experimentales contradictorios cuando se analizan metabolitos o enzimas antioxidantes individuales; por ejemplo, algunas enzimas como la superóxido dismutasa y la glutatión reductasa aumentan como respuesta compensatoria al estrés oxidativo. Sin embargo, por lo general se observa un declive en los sistemas antioxidantes, debido a la poca disponibilidad de glutatión reducido y NADPH. La deficiencia en NADPH durante la hiperglucemia se debe a que se consume en la vía de los polioles y a que disminuye la actividad y expresión de una de las principales enzimas que lo forman, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, en órganos como riñón, hígado y páncreas.¹⁰³ La actividad de esta enzima en el páncreas de rata disminuye aun en condiciones de hiperglucemia leve o intolerancia a la glucosa¹⁰³ y se halló que su deficiencia es un factor que predispone a la diabetes en poblaciones humanas.

Conclusiones

Las complicaciones en los pacientes con diabetes son consecuencia de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina,

y probablemente la forma en que la primera induce el daño en diversos tejidos u órganos depende de las características metabólicas de estos.

Las alteraciones metabólicas inducidas por la hiperglucemia intervienen conjuntamente en el desarrollo de la enfermedad (Figura 3), por lo que es difícil evaluar cuál es la más importante. Estudios con ratones deficientes en la AR y el uso de inhibidores de esta enzima en animales y humanos indican que la vía de los polioles está implicada en la neuropatía diabética, pero puede tener poca relevancia en el daño en la retina, riñón y músculo. La fructosa producida por la vía de los polioles es canalizada a la glucólisis, donde se favorece la acumulación de triosas y formación de precursores de glucación, lo que causa en gran medida las complicaciones asociadas. Mediante pruebas clínicas y experimentales se demostró que cuando se emplean dosis altas de tiamina o su análogo benzotiamina (S-benzoil piridoxamina fosfato) se previene la acumulación de triosas, la formación de AGE y la neuropatía diabética.

La formación acelerada de AGE al parecer desempeña una función más general en la patogenia de las complicaciones diabéticas; su administración conduce al engrosamiento de la membrana basal arterial, disfunción vascular compleja, expansión del mesangio, glomerulosclerosis y proteinuria, mientras que inhibidores de su formación (aminoguanidina y

piridoxamina) impiden parcialmente las manifestaciones de la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas en animales y seres humanos. También el bloqueo del receptor RAGE inhibe la nefropatía y la aterosclerosis y mejora la cicatrización en individuos diabéticos.

Por otra parte, inhibidores de la proteína quinasa C disminuyen la disfunción vascular asociada con retinopatías y neuropatías. Es probable que cuando la concentración intracelular de glucosa sea alta, al metabolizarse por la vía del sorbitol y la glucólisis, se favorezca la acumulación de metabolitos y las condiciones que desencadenen la glucación, la activación de la proteína quinasa C y el aumento del estrés oxidativo. Todos ellos en conjunto conducen a la alteración de la estructura y funcionalidad de las proteínas y cambios en la expresión de genes, base del daño tisular causado por la hiperglucemia persistente. El estudio de los mecanismos moleculares del origen de las complicaciones diabéticas permitirá encontrar nuevas opciones terapéuticas para su prevención y tratamiento.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 3/6/2010 - Aprobación: 20/12/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011

Bibliografía

- Zimmet P, Alberti KGM, Shaw J. Global and societal implications of the epidemic. *Nature* 414:782-787, 2001.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-1053, 2004.
- Roglic G, Unwin N, King H y col. The burden of mortality attributable to diabetes. *Diabetes Care* 28:2130-2135, 2005.
- Kahan R. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-1193, 1997.
- Lebovitz HE. Type 2 diabetes: An overview. *Clin Chem* 45:1339-1345, 1999.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813-820, 2001.
- Thornally PJ, Jahan I, Ng R. Suppression of the accumulation of triosaphosphates and increased formation of methylglyoxal in human red blood cells during hyperglycaemia by thiamine in vitro. *J Biochem* 129:543-549, 2001.
- Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Progress in Hormonal Research* 56:1-21, 2001.
- Thornally PJ. Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes and therapeutic options. *Int Rev Neurobiol* 50:37-57, 2002.
- Gabay KH. Hyperglycaemia, Polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 26:521-536, 1975.
- Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem* 266:4706-4712, 1991.
- Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47:859-866, 1998.
- Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48:1-9, 1999.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3ra. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol* 17:24-38, 2003.
- Turner R. The U.K. prospective diabetes study. A review. *Diabetes Care* 21:C35-C38, 1998.
- Fore W. Noninsulin-dependent diabetes mellitus. The prevention of complications. *Med Clin North Am* 79:287-298, 1995.
- American Diabetes Association. Consensus statement: role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macro-vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 16:72-78, 1993.
- Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Cardiovasc Toxicol* 1:181-193, 2001.
- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoute PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 130:963-974, 2000.
- Morauski CJ, Skinner SL, Stubbs AJ. The renin-angiotensin system influences ocular endothelial cell proliferation in diabetes: transgenic and interventional studies. *Am J Pathol* 162:151-160, 2003.
- Stitt A, Gardiner TA, Anderson NL y col. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes* 51:2826-2832, 2002.
- Kadoglou NP, Daskalopoulou SS, Perrea D, Liapis CD. Matrix metalloproteinase and diabetic vascular complications. *Angiology* 56:173-189, 2005.
- Rahbar S. The discovery of glycated hemoglobin. A major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann NY Acad Sci* 1043:9-19, 2005.
- Thornally PJ. Dicarbonyl intermediates in the Maillard reaction. *Ann NY Acad Sci* 1043:111-117, 2005.
- Monier VM, Mustata GT, Biemel KL, Reihl O, Lederer MO, Sell DR y col. Cross-linking of extracellular matrix by the Maillard reaction in aging and diabetes. An update on «a puzzle nearing resolution». *Ann NY Acad Sci* 1043:533-544, 2005.
- Lapolla A, Fedele D, Tradi P. Glyco-oxidation in diabetes and related diseases. *Clin Chim Acta* 357:236-250, 2005.
- Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann NY Acad Sci* 1043:440-451, 2005.
- Suzuki D, Toyuda M, Yagime M y col. Relationship between the expression of advanced glycation end-products (AGE) and the receptor for AGE (RAGE) mRNA in diabetic nephropathy. *Intern Med* 45:435-441, 2006.
- Kim W, Hudson BI, Schmidt AM y col. Receptors for advanced glycation end products and its ligands: a journey from the complications of diabetes to its pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1043:553-561, 2005.
- Forbes JM, Soldatos G, Thomas MC. Below the radar: advanced glycation end products that detour "around the side". Es HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and glycaemic control in diabetes. *Clin Biochem Rev* 26:123-134, 2005.
- McRobert EA, Gallicchio M, Jerums G, Cooper ME, Bach LA. The amino-terminal domains of the ezrin, radixin, and moesin (ERM) proteins bind advanced glycation end products, an interaction that may play a role in the development of diabetic complications. *J Biol Chem* 278:25783-9, 2003.
- Cipollone F, Lezzi A, Mezzetti A y col. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycaemic control. *Circulation* 108:1070-1077, 2003.
- Yonekura H, Yamamoto Y, Yamamoto H y col. Novel splicing variants of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetic-induced vascular injury. *Biochem J* 370:1097-1109, 2003.
- Yamamoto Y, Doi T, Yamamoto H y col. Receptors for advanced glycation end products is a promising target of diabetic nephropathy. *Ann NY Acad Sci* 1043:562-566, 2005.
- Thornally PJ. The enzymatic defense against glycation in health, disease and therapeutics: A symposium to examine the concept. *Biochem. Soc Trans* 31:1441-1342, 2003.
- Wu X, Monnier VM. Enzymatic deglycation of proteins. *Arch Biochem Biophys* 419:16-24, 2003.
- Szvergold B. S. Intrinsic toxicity of glucose, due to non-enzymatic glycation, is controlled in-vivo by deglycation systems including: FN3K-mediated deglycation of fructosamines and transglycation of aldoses. *Med Hypot* 65:337-348, 2005.
- Babaei-Jadidi R, Karachalias N., Ahmed N., Bata S., Thornally PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 52:2110-2120, 2003.
- Hammes HP, Du X, Brownlee M y col. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents diabetic experimental retinopathy. *Nat Med* 9:294-299, 2003.
- Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation process. *Diabetes Metab* 29:6595-103, 2003.

Textos esenciales para el ejercicio responsable de la medicina



www.siicsalud.com

actualización científica confiable

**Resúmenes conceptuales, amplios
y objetivos (ReSIIC), para estudiar
en castellano**

elaborados en base a trabajos originales
completos, seleccionados por especialistas
y provistos a SIIC por las principales fuentes
biomédicas del mundo.

**Artículos exclusivos, originales
e inéditos, arbitrados por expertos
del país y el extranjero.**

Trabajos completos editados en castellano,
portugués e inglés, escritos por renombrados
especialistas de la Argentina, Iberoamérica
y el Resto del Mundo.

siicsalud edita 60 a 80 informes por día;
se ordena en 55 especialidades biomédicas y 2 700 secciones;
transmite por semana, quincena o mes, 55 boletines especializados (*newsletters*) a 370 000 usuarios;
aloja 150 000 informes especializados de SIIC *Data Bases*.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1- Factores de Riesgo de Mortalidad y de Enfermedad Cardíaca Isquémica en los Pacientes con Diabetes Tipo 1 de Muchos Años de Evolución

Grauslund J, Jørgensen T, Sjølie A y colaboradores

Odense University Hospital, Odense, Dinamarca

[Risk Factors for Mortality and Ischemic Heart Disease in Patients with Long-Term Type 1 Diabetes]

Journal of Diabetes and its Complications 24(4):223-228, Jul 2010

La regulación de la glucemia, la dislipidemia y la disfunción renal se asocian con la mortalidad y la enfermedad cardíaca isquémica en los enfermos con diabetes tipo 1 de años de evolución. El control metabólico estricto es importante incluso en los pacientes diabéticos con una supervivencia prolongada.

La mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular son mayores en los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1); además, estos enfermos tienen 4.5 veces más riesgo de presentar enfermedad cardiovascular en comparación con los sujetos sin diabetes.

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) señala que en los enfermos con DBT1, el control estricto de la glucemia reduce el riesgo de complicaciones microvasculares. Sin embargo, si bien en el estudio DCCT se registró un menor número de eventos cardiovasculares en los pacientes asignados al control estricto de la glucemia, esta estrategia de terapia no se acompañó de una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular ni de la mortalidad cardiovascular, tal vez como consecuencia de que en la investigación se incluyeron enfermos relativamente jóvenes. El objetivo del presente estudio fue determinar la morbilidad, la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular a largo plazo en una cohorte de enfermos de Dinamarca, con DBT1 de por lo menos 20 años de evolución. Los datos de la glucemia, los lípidos y la función renal se relacionaron con las variables de análisis.

Pacientes y métodos

En 1973 se identificaron todos los residentes de Fyn, Dinamarca, con DBT1 (n = 727); la ciudad tenía, en ese momento, alrededor de 450 000 habitantes y era representativa de la totalidad de la población del país.

Entre 1993 y 1996, la cohorte fue evaluada nuevamente y se obtuvieron datos basales en 389 enfermos. En el presente trabajo se incluyeron todos los pacientes vivos en 1993 y sus respectivos datos sobre los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), triglicéridos, colesterol asociado con lipoproteínas de baja y de alta densidad (LDLc y HDLc, respectivamente),

colesterol o creatinina. Se utilizaron las medias de los lípidos y de la regulación de la glucemia (valorados en cuartiles) y los valores más altos de creatinina y de albuminuria al inicio, como elementos predictivos de evolución.

Los niveles de HbA_{1c} se establecieron con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las fracciones lipídicas se conocieron con métodos enzimáticos. La concentración de albúmina se conoció con inmunturbidimetría, mientras que la creatinina en suero se determinó con el método de Jaffe.

Los pacientes fueron seguidos hasta el fallecimiento o hasta 2006. Los datos de mortalidad se obtuvieron del *Danish Civil Registration System*; la causa de la muerte se clasificó según la *International Classification of Diseases* (novena edición).

A partir del *Danish National Patient Registry* se obtuvo información sobre todas las consultas hospitalarias durante el seguimiento; se pudieron identificar así todos los enfermos con al menos un evento de isquemia cardíaca (angina de pecho o infarto de miocardio).

Se emplearon modelos de Cox para analizar el efecto de las variables evaluadas sobre la mortalidad por cualquier causa y cardiovascular, y sobre la incidencia de enfermedad cardíaca isquémica (ECI). Se consideraron diversos factores de confusión, entre ellos, el sexo, la edad, la duración de la diabetes y las desviaciones estándar intraindividuales de la HbA_{1c}.

Los pacientes se clasificaron según el nivel de la albuminuria: normoalbuminuria (< 30 mg/dl), microalbuminuria (30 a 299 mg/dl) y macroalbuminuria (300 mg/dl o más). Los datos continuos se compararon con la prueba de Mann-Whitney y los categóricos se analizaron con la prueba de χ^2 . También se estimaron los *hazard ratio* (HR).

Resultados

Inicialmente se identificaron 727 pacientes con DBT1; en enero de 1993, 475 de ellos aún vivían y 389 integraron la muestra de análisis. Después de 13 años de seguimiento, 65.8% aún vivían, 30% habían fallecido, 0.5% habían emigrado y para el resto no se dispuso de información.

En el modelo que consideró la edad, el sexo y la duración de la diabetes, los niveles de HbA_{1c} se asociaron significativamente con la mortalidad de cualquier etiología (HR 1.47), la mortalidad cardiovascular (HR 1.54) y la ECI (HR 1.64). Los enfermos en el cuartil más alto de la HbA_{1c} presentaron un riesgo significativamente mayor en comparación con aquellos en el cuartil más bajo para todas las variables de evaluación: mortalidad por cualquier causa (HR 3.53), mortalidad cardiovascular (HR 3.65) y ECI (HR 5.60). Además, se constató un riesgo más alto de todas las variables evolutivas en los enfermos con la mayor variación en la concentración de HbA_{1c}; no obstante, en el modelo final sólo persistió la asociación significativa con la mortalidad por cualquier causa (HR 1.77).

En comparación con el cuartil más bajo, los cuartiles más altos de triglicéridos, LDLc y colesterol total se asociaron en forma significativamente positiva con la mortalidad por cualquier causa, con la mortalidad global y con la ECI; en cambio, se constató una asociación negativa entre el HDLc y las variables evolutivas.

La disfunción renal elevó el riesgo de morbimortalidad cardíaca. Los enfermos en el cuartil más alto de los niveles



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

de creatinina tuvieron un riesgo significativamente mayor de mortalidad por cualquier causa (HR 5.10), mortalidad cardiovascular (HR 6.29) y ECI (HR 4.25). La macroalbuminuria se asoció con la mortalidad global y cardiovascular.

Discusión

Este es el primer estudio que analiza la evolución a largo plazo de los enfermos con DBT1 en relación con diversas variables clínicas. La asociación encontrada entre la regulación de la glucemia y la mortalidad global y cardiovascular coincide con los hallazgos del *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR). En la investigación de 20 años de seguimiento en pacientes con diabetes de reciente diagnóstico, la mortalidad global y cardiovascular fue significativamente mayor en los enfermos con niveles de HbA_{1c} en el cuartil más alto, después de considerar diversos factores de confusión. Sin embargo, la relación entre la HbA_{1c} y la aparición de ECI no se observó en todos los estudios, tal vez como consecuencia del corto período de seguimiento y, por ende, del número bajo de eventos cardiovasculares.

En el presente estudio, el modelo de variables únicas mostró una asociación significativa positiva entre la regulación de la glucemia y los tres parámetros de evolución. Sin embargo, después de considerar la concentración promedio de la HbA_{1c} sólo persistió la asociación significativa con la mortalidad de cualquier etiología. Los lípidos también fueron parámetros predictivos de evolución, mientras que la macroalbuminuria se asoció con la mortalidad pero no con la ECI.

Los resultados de trabajos previos han sido discordantes en este sentido. Por ejemplo, en el estudio EURODIAB, la enfermedad coronaria se asoció con los niveles de triglicéridos, de HDLc, la microalbuminuria y la macroalbuminuria, pero no con los valores de LDLc y de colesterol total.

En la presente investigación se analizan por primera vez múltiples mediciones para determinar el riesgo de las diversas variables evolutivas. Este abordaje permite eliminar el sesgo asociado con las variaciones intraindividuales a lo largo del tiempo. Debido a la duración prolongada y a que los participantes tenían diabetes de larga data se registró un número considerable de eventos cardiovasculares, una situación que sin duda confiere mayor valor estadístico al análisis. Por el contrario, no se dispuso de información basal para muchas mediciones; además, si bien los enfermos se identificaron en 1973, los datos recién se recogieron en 1993. La inclusión de individuos con DBT1 y con al menos 20 años de enfermedad pudo generar algún sesgo de selección. No obstante, incluso en esta población de pacientes diabéticos con una supervivencia prolongada, la regulación de la glucemia, los lípidos y la función renal fueron factores predictivos de mortalidad y de enfermedad cardíaca.

En conclusión, el control estricto de la glucemia y metabólico a largo plazo mejora la evolución macrovascular en los enfermos con DBT1 de larga data. La regulación de la glucemia, la dislipidemia y la disfunción renal se relacionaron con la mortalidad y con la ECI en los 13 años de seguimiento. Los estudios futuros permitirán determinar con mayor precisión los posibles beneficios asociados con el control estricto de la glucemia a largo plazo, señalan por último los autores.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/117365

2 - Treinta Años de la Incidencia Nacional Prospectiva de Diabetes Juvenil Tipo 1: El Incremento Acelerado Tiende a Atenuarse

Berhan Y, Waernbaum I, Dahlquist G y colaboradores

Umeå University, Umea, Suecia

[Thirty Years of Prospective Nationwide Incidence of Childhood Type 1 Diabetes: The Accelerating Increase by Time Tend to Level Off in Sweden]

Diabetes 60(2):577-581, Feb 2011

Según los datos obtenidos de un modelo de seguimiento durante 30 años, parece posible atenuar el incremento de la incidencia de diabetes tipo 1 en la población pediátrica mediante la promoción de cambios del estilo de vida.

En muchos países se ha descrito un incremento de la incidencia de diabetes tipo 1 (DBT1) en las últimas 2 décadas. La cantidad de nuevos casos anuales alcanza sus máximos niveles en Finlandia y Suecia. En un estudio multicéntrico europeo en el cual se evaluó la epidemiología de la enfermedad entre 1989 y 2003, se verificó un incremento logarítmico lineal en la incidencia de DBT1 en casi todas las naciones participantes del programa EURODIAB. Si bien los cambios a corto plazo en estos índices pueden atribuirse a factores estacionales, el estilo de vida occidental se relaciona con modificaciones de los hábitos nutricionales en la niñez, con incremento de las tasas de obesidad que podrían influir en los cambios en la incidencia de diabetes a largo plazo.

Sobre la base de esta información, se presentan los resultados de un seguimiento de 30 años (1978 a 2007) del *Swedish Childhood Diabetes Registry* (SCDR).

Pacientes y métodos

Los datos del SCDR correspondían a los nuevos casos de DBT1 diagnosticados en pacientes de hasta 14.9 años entre enero de 1978 y diciembre de 2007, con un elevado nivel de revisión interna e índices de inclusión estimados en 96% a 99%. Se aplicó un análisis de validación con información de otras bases de datos, como la *Swedish Quality Assessment Register*.

Para la evaluación de los datos reunidos se aplicaron modelos aditivos generalizados con respuesta de Poisson y funciones de vínculos logarítmicos. Estas pruebas incluyeron el análisis de variables como el año de inicio de la enfermedad, el grupo etario, el sexo y los términos de interacción entre estos parámetros. Se instrumentaron curvas de regresión lineal al considerar a la incidencia acumulada como variable dependiente, y técnicas de regresión convencional para el análisis de los modelos aditivos generalizados.

Resultados

Se registraron 14 721 nuevos casos de DBT1 en niños y adolescentes suecos menores de 15 años durante el período de análisis. Al efectuar la estratificación por grupos etarios (0 a 4 años, 5 a 9 años, 10 a 14 años), la media de la incidencia anual específica por edad se calculó en 20.5, 33.9 y 37.6 cada 100 000 personas, en orden respectivo. El promedio del incremento de la tasa de incidencia para la totalidad de la cohorte de estudio alcanzó niveles máximos en los períodos 1999-2001 y 2002-2004, con un crecimiento mínimo en el trienio 2005-2007.

La aplicación de las pruebas flexibles con modelos aditivos generalizados permitió identificar que el sexo no constituía una variable con repercusión significativa sobre la incidencia, si bien la interacción entre el sexo y la edad representaba un parámetro que incidía significativamente en la cantidad de nuevos casos.

La incorporación al modelo de la potencial interacción entre el año calendario y el sexo no modificaba de forma significativa al modelo de análisis, a diferencia de lo ocurrido al adicionar la interacción entre el año calendario y el sexo. De acuerdo con los expertos, el modelo aditivo generalizado más apropiado para describir la incidencia acumulada de la enfermedad incluía como parámetros el año de nacimiento, la edad, el sexo y otras 2 variables, resultantes de las interacciones entre la edad con el año de nacimiento y el sexo.

Se destaca que desde el inicio de la base de datos hasta fines de la década de 1990, el máximo incremento relativo se verificó en los 2 grupos etarios de menor edad, mientras que en el decenio siguiente los valores más altos se describieron en los grupos de 5 a 9 años y de 10 a 14 años. En la actualidad, el aumento relativo más acentuado corresponde al grupo etario de 10 a 14 años, lo que es atribuido por los autores a efectos de exposición de riesgo sobre esta cohorte. Al estudiar el año de nacimiento en períodos quinquenales, se confirmó un aumento de los diagnósticos de DBT1 a una menor edad entre los nacidos entre 1978 y 1999. Sin embargo, en los niños nacidos en los lapsos 1999-2002 y 2003-2006 se informó de un cambio en esta tendencia. Al aplicar un modelo de regresión lineal para los niños nacidos a partir de 2000, se destacó una disminución significativa de la incidencia acumulada estimada en -30.12 por cada año de incremento de la edad en la cohorte nacida en 2006, en comparación con los datos de 2000.

Discusión y conclusiones

En diferentes estudios de todo el mundo se ha señalado un aumento de la incidencia de DBT1 en la niñez, como consecuencia de la repercusión del estilo de vida en los sujetos en edad pediátrica. En la mayor parte de los ensayos se describió que el incremento de la incidencia es más acentuado en los niños de menor edad, con una estabilización o descenso de la tasa de incidencia en los adultos jóvenes. En el presente análisis se describió por primera vez un patrón inverso, con una tendencia al comienzo a una edad más avanzada en las cohortes de niños nacidos después de 2000. A diferencia de lo señalado en estudios noruegos, este cambio no parece transitorio, ya que se ha observado durante un período de 7 años e indica un cambio más específico en la exposición de riesgo que afecta a los niños más pequeños.

El análisis de la SCDR permitió una evaluación prospectiva de alcance nacional, por lo cual resulta una modalidad eficiente para verificar cambios en las tendencias epidemiológicas a lo largo del tiempo. Los investigadores agregan que el procesamiento de esta información con pruebas como los modelos aditivos generalizados aseguró la precisión del análisis estadístico.

De acuerdo con los resultados de estudios poblacionales de casos y controles, el incremento de la ingesta de calorías, la mayor velocidad del crecimiento y el aumento del peso corporal constituyen marcadores de riesgo para la diabetes juvenil. Se han implementado recursos para intentar reducir las tasas de obesidad infantil por medio de programas preventivos de salud pública en guarderías y escuelas. En Suecia, la implementación de estas normativas se ha asociado con una reducción de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los niños de 4 años. Por otra parte, los estudios para estimar las futuras tasas de incidencia y prevalencia de la diabetes juvenil emplean distintos modelos de procesamiento de la información. Si bien estos ensayos dependen de la estabilidad en las tendencias y requieren de grandes bases de datos, la extrapolación basada en la información reunida durante 30 años en el SCDR por medio del presente modelo estadístico permitiría presumir un incremento de la incidencia de DBT1 superior al 60% en la próxima década. De todos modos, los

investigadores reconocen que este pronóstico podría resultar una sobreestimación si la tendencia reciente a una menor incidencia de la enfermedad no fuera sólo un fenómeno transitorio.

En consecuencia, advierten que la prevención de la DBT1 mediante modificaciones del estilo de vida parece posible, de acuerdo con los cambios en la epidemiología de la enfermedad en el último decenio. De todos modos, concluyen destacando la necesidad de implementar recursos adecuados para identificar a los niños en los que se requiere promover hábitos saludables de vida para prevenir la aparición de diabetes.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121394

3 - La Actividad Física de Baja Intensidad se Asocia con un Menor Riesgo de Nuevos Casos de Diabetes Tipo 2 en Ancianos: Información del *English Longitudinal Study of Ageing*

Demakakos P, Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A

University College London, Londres, Reino Unido

[Low-Intensity Physical Activity is Associated with Reduced Risk of Incident Type 2 Diabetes in Older Adults: Evidence From the English Longitudinal Study of Ageing]

Diabetologia 53(9):1877-1885, Sep 2010

La actividad física se asocia con una disminución del riesgo de diabetes tipo 2 en varones y mujeres de edad mediana a avanzada, independientemente de potenciales factores de confusión como la obesidad y el nivel socioeconómico.

Se estima que el 10% de la población inglesa de más de 75 años padece diabetes. La epidemia de diabetes se relaciona con el estilo de vida, la obesidad y la resistencia a la insulina, así como con la menor actividad física y la mayor ingesta de calorías y alimentos con contenido graso. Los efectos protectores del ejercicio se perciben en el contexto de actividades de intensidad moderada, como las caminatas. Se postula la existencia de una relación entre la intensidad de la actividad física y la reducción del riesgo de diabetes, aunque la magnitud de esta asociación no se conoce con precisión. Asimismo, pese al incremento progresivo de la prevalencia de la enfermedad entre los adultos mayores, en pocos estudios se ha investigado la asociación entre el ejercicio y el riesgo de diabetes en este grupo etario.

Sobre la base de estos datos, se llevó a cabo un estudio para comprobar la relación entre la actividad física y la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2 (DBT2) en una cohorte de personas de edad mediana y avanzada que formaron parte del estudio *English Longitudinal Study of Ageing* (ELSA).

Pacientes y métodos

El ensayo ELSA consistió en un estudio prospectivo de cohorte en el cual participaron individuos de no menos de 50 años. En un etapa inicial (2002-2003) se incluyeron 11 523 pacientes que habían formado parte del estudio *Health Survey for England* (HSE) en períodos previos. Estos sujetos fueron contactados cada 2 años para un entrevista en el marco del estudio ELSA y cada 4 años para un examen de salud en el contexto del mismo protocolo. En consecuencia, las etapas 2 y 3 se efectuaron en 2004-2005 y 2006-2007, en el mismo

orden. Los datos del HSE se consideraron como fase 0.

En el presente análisis se incluyó la información de 7 466 sujetos, de los cuales el 55.9% eran mujeres, sin diagnóstico de diabetes al momento inicial de su participación.

Se cuantificó la realización de actividad física, la cual se consideró de intensidad vigorosa, moderada o leve, así como su frecuencia. Se elaboró un índice sobre la base de las respuestas dicotómicas relacionadas con el umbral de realización de ejercicio en forma semanal. Si bien esta escala no fue validada, los autores declaran que se demostró una elevada convergencia de este modelo en relación con otras variables en esta cohorte. Se incluyeron además datos acerca de variables sociodemográficas y relacionadas con el estilo de vida. Se registró la edad, el estado civil, la presencia de otras comorbilidades y el antecedente de tabaquismo y de consumo de alcohol. Los síntomas depresivos se cuantificaron mediante el sistema de puntuación CES-D (*Center for Epidemiological Studies–Depression*). El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo a partir de los datos de la fase 0.

El criterio principal de valoración consistió en la aparición de nuevos casos de diabetes durante el seguimiento. Toda la información reunida se procesó mediante pruebas estadísticas específicas con análisis multivariado y modelos de regresión de Cox. Se definió como significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

La inactividad física se relacionó con la edad más avanzada, con un menor nivel socioeconómico, una mayor prevalencia de morbilidades cardiovasculares o de otro origen, no estar casado, una mayor proporción de síntomas depresivos, el hábito de fumar, la falta de consumo de alcohol y un mayor IMC.

Durante el período de análisis de 45.3 meses se confirmaron 258 nuevos casos de diabetes. En función de los resultados de un modelo de regresión de Cox, se describió que el riesgo de aparición de la enfermedad era menor entre los participantes que realizaban actividad física al menos una vez a la semana en comparación con los sujetos sedentarios. Asimismo, el ejercicio vigoroso o moderado, efectuado con una frecuencia al menos semanal, se asoció con una reducción en el riesgo de diabetes después del ajuste estadístico para la edad (*hazard ratio* [HR] = 0.41; $p < 0.001$) y para todas las variables (HR = 0.64; $p = 0.026$). Se señala que la actividad física de bajo grado llevada a cabo con una frecuencia no menor de una vez a la semana también se relacionó con un menor riesgo de diabetes, si bien esta asociación no alcanzó niveles de significación estadística (HR = 0.68; $p = 0.058$ tras el ajuste por la edad, y HR = 0.87; $p = 0.497$ después del ajuste por todas las variables). El nivel socioeconómico y el IMC fueron los parámetros vinculados de manera más acentuada con esta asociación. La aplicación de análisis de sensibilidad se relacionó con resultados similares. Del mismo modo, no se verificaron diferencias en los resultados en modelos en los cuales se incluyeron los pacientes con pérdida de algunos datos y los valores del IMC para etapas posteriores a la fase 0.

Por otra parte, se reconocieron diferencias significativas en términos de la edad en la asociación entre la actividad física y la DBT2. La realización de ejercicio de baja intensidad con una frecuencia al menos semanal no guardó relación con el riesgo de diabetes en individuos de 50 a 69 años, pero se correlacionó con una reducción en el riesgo de la enfermedad en sujetos de mayor edad. Así, entre los participantes de 50 a 59 años, los HR ajustados por la edad para el ejercicio leve o bien moderado a intenso se estimaron en 0.78 ($p = 0.509$) y 0.30 ($p = 0.001$), en el mismo orden. La incorporación de otras variables al modelo de análisis se asoció con una reducción del

nivel de significación de esta asociación, si bien el agregado posterior del IMC no se vinculó con modificaciones en el valor estadístico del modelo.

En cambio, entre los individuos de mayor edad, los HR ajustados para la edad se estimaron en 0.46 ($p = 0.017$) y 0.39 ($p = 0.002$) en relación con la actividad física leve o bien moderada a intensa. Mientras que el ajuste por otras covariables permitía explicar parte de esta asociación, la incorporación del IMC al modelo no modificó el vínculo de modo significativo.

Discusión

De acuerdo con los investigadores, la actividad física se asoció con una disminución del riesgo de DBT2 en una cohorte de varones y mujeres de al menos 50 años, independientemente de otros potenciales factores de confusión como la obesidad y el nivel socioeconómico. Si bien estos resultados coinciden con los de otros ensayos previos, se incorporó en este estudio el concepto de la presencia de diferencias significativas relacionadas con la edad en la asociación entre el ejercicio y los nuevos casos de diabetes. Mientras que entre los individuos de entre 50 y 69 años sólo la actividad física moderada a intensa se vinculó con una reducción del riesgo, en los sujetos de mayor edad todas las formas de ejercicio, sin importar su intensidad, se correlacionaron con un menor riesgo de diabetes.

Se reconoce la ausencia de ensayos previos para la evaluación de esta asociación en los individuos de edad avanzada. En el *Cardiovascular Health Study* se describió que los sujetos de más de 65 años presentaban una reducción del riesgo de diabetes en función de la actividad física en un período de seguimiento de 10 años. En estudios de mortalidad en individuos añosos, se comprobó que las actividades que consumen energía se asociaron con menores índices de letalidad. En el presente análisis, se verificó que, en pacientes de al menos 70 años, incluso la actividad física leve se relacionó con un efecto protector sobre la incidencia de DBT2, independientemente de la intensidad del ejercicio. La falta de correlación entre la magnitud de la actividad física y la incidencia de diabetes en este grupo etario podría modificarse de acuerdo con la elección de umbrales de definición. Sin embargo, sobre la base de los datos de una reciente revisión acerca del vínculo entre el ejercicio y la morbimortalidad cardiovascular de los ancianos, se postula que la naturaleza de esta relación es incierta, debido al amplio intervalo de esquemas de cuantificación de la intensidad de la actividad física en los diversos trabajos epidemiológicos.

De todas las covariables exploradas en el presente análisis, sólo el nivel socioeconómico y la obesidad se vincularon con efectos estadísticos sobre esta asociación, si bien la relación entre la actividad física y el menor riesgo de diabetes se mantuvo a pesar de los ajustes por ambos parámetros. La obesidad es un factor de riesgo para la diabetes que podría explicar sólo de modo parcial el vínculo entre ejercicio e incidencia de diabetes. Dado que la pérdida ponderal no es el único mecanismo por el cual la actividad física se relaciona con la incidencia de diabetes, quedan por establecer los restantes procesos vinculados con esta asociación, entre los que se postulan las modificaciones estructurales y bioquímicas del músculo esquelético y la homeostasis hormonal.

De este modo, tanto por los efectos de la actividad física moderada a intensa en sujetos de 50 a 69 años como por las acciones beneficiosas de todas las formas de ejercicio en los individuos de más de 70 años, se recomienda la práctica de actividad física en las personas de edad avanzada.



4 - Estudio Aleatorizado sobre el Tratamiento con Bolos Basales de Insulina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Internados para Cirugía General (Estudio RABBIT 2 de Cirugía)

Umpierrez G, Smiley D, Rizzo M y colaboradores

Emory University, Atlanta, EE.UU.

[Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients with Type 2 Diabetes Undergoing General Surgery (RABBIT 2 Surgery)]

Diabetes Care 34(2):256-261, Feb 2011

El uso de bolos basales de insulina (glargina y glulisina) logra mejor control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 2 internados para someterse a una cirugía general que las correcciones predeterminadas con insulina regular.

En los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) las cirugías suelen asociarse con internaciones más prolongadas, mayor morbilidad y mortalidad perioperatorias y mayor uso de recursos de salud. Esto se debe en parte a que habitualmente presentan más comorbilidades, como enfermedad coronaria, hipertensión e insuficiencia renal, y a los efectos adversos de la hipoglucemia. Esto último fue demostrado en diversos estudios de observación y prospectivos en relación con cirugías cardíacas y pacientes en estado crítico; en estos casos, el control glucémico adecuado redujo la frecuencia de insuficiencia multiorgánica, infecciones sistémicas y mortalidad a corto plazo y a largo plazo.

Otros estudios referidos a cirugías en áreas no críticas también relacionaron la hiperglucemia con resultados menos favorables. Usualmente no se logra el control glucémico adecuado por el temor a provocar episodios de hipoglucemia. En general, los tratamientos antidiabéticos previos se interrumpen y se llevan a cabo correcciones predeterminadas con insulina regular (CPIR), lo que no resulta demasiado efectivo. Menos de la mitad de los pacientes en estas condiciones reciben insulina basal. Los autores del estudio presentado a continuación ya señalaron que en pacientes clínicos con DBT2 el uso de bolos basales de insulina (BBI) mejora el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia en comparación con la administración de insulina NPH y regular dos veces por día. En este caso compararon la eficacia y la seguridad de un esquema de BBI y CPIR en pacientes con DBT2 sometidos a cirugía general.

Diseño de la investigación y métodos

Se seleccionaron pacientes ingresados para cirugía general programada o de emergencia, sin riesgo de requerir internación posterior en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se incluyeron aquellos con glucemia entre 140 y 400 mg/dl, con antecedentes de DBT durante más de 3 meses, de 18 a 80 años de edad, en tratamiento con dieta, cualquier combinación de hipoglucemiantes orales (HGO) o insulina en bajas dosis (≤ 0.4 U/kg). Los criterios de exclusión comprendieron hiperglucemia en ausencia de DBT conocida, indicación de cirugía cardíaca, hepatopatía relevante o insuficiencia renal (creatinina ≥ 3 mg/dl), antecedentes de cetoacidosis diabética, embarazo o trastornos mentales que impidieran la obtención del consentimiento. El estudio se llevó a cabo en tres hospitales de los Estados Unidos.

El tratamiento de los problemas clínicos y quirúrgicos estuvo a cargo de los médicos de cabecera y los investigadores

indicaron el esquema insulínico. Los pacientes fueron contactados al mes de su egreso, en una consulta ambulatoria o telefónica para determinar la tasa de infecciones y complicaciones posoperatorias.

El objetivo del tratamiento con insulina era mantener valores de glucemia en ayunas y preprandiales entre 100 y 140 mg/dl. Los participantes fueron asignados a recibir BBI con insulina glargina o insulina glulisina, o a CPIR. Los HGO se interrumpieron al ingreso. La dosis diaria total (DDT) inicial de los asignados a BBI fue de 0.5 U/kg, una mitad como insulina glargina una vez por día y la otra como glulisina preprandial; esta última no se administró hasta que el paciente comenzara a ingerir por boca; la DDT se redujo a 0.3 U/kg en las personas de 70 años o más, con niveles de creatinina ≥ 2 mg/dl o ambos. Los participantes asignados a CPIR, la recibieron cuatro veces por día ante glucemias > 140 mg/dl; en los casos de glucemias promedio diarias > 240 mg/dl, o ante tres valores consecutivos > 240 mg/dl con las correcciones máximas, el participante comenzaba a recibir el esquema de BBI con una DDT inicial de 0.5 U/kg.

Los criterios principales de valoración comprendieron las diferencias en las glucemia entre ambos grupos de tratamiento y el criterio combinado de valoración fue la existencia de complicaciones posoperatorias como infección de la herida, neumonía, bacteriemia, insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal aguda.

Los criterios secundarios de valoración fueron las diferencias entre ambos tratamientos en términos de episodios de hipoglucemia leve (< 70 mg/dl) o grave (> 40 mg/dl), duración de la internación, complicaciones quirúrgicas (dehiscencia e infección de la herida, bacteriemia, neumonía e insuficiencia renal aguda definida por niveles de creatinina $> 50\%$ del inicial o > 2.5 mg/dl), requerimiento de UCI y muerte.

Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ y los resultados se expresaron en promedios \pm desviaciones estándar.

Resultados

Se incluyeron en total 211 participantes entre febrero de 2008 y octubre de 2009; 104 fueron asignados al esquema de BBI y 107, al de CPIR. El 17% se trataba con dieta, el 63% con HGO, el 9.5% con HGO e insulina y el 10.4% sólo con insulina.

La media de glucemia al ingreso fue de 190 ± 92 mg/dl, y la de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), de $7.72 \pm 2.2\%$. Dichos valores eran más altos en el grupo asignado a BBI (197 ± 104 mg/dl y $8.08 \pm 2.4\%$, respectivamente) que en el asignado a CPIR (184 ± 80 mg/dl y $7.38 \pm 1.9\%$), aunque la diferencia no resultó significativa ($p = 0.548$ y $p = 0.070$). La glucemia al momento de la aleatorización era de 202 ± 51 mg/dl en el grupo con BBI y de 194 ± 56 mg/dl en el grupo con CPIR; la glucemia prequirúrgica fue de 178 ± 71 mg/dl y aumentó a 198 ± 53 mg/dl luego de la cirugía ($p < 0.001$), con un comportamiento similar en ambos grupos.

Los asignados a BBI lograron mejor control glucémico que los asignados a CPIR ($p < 0.01$); con una glucemia en ayunas significativamente menor (155 ± 37 mg/dl y 165 ± 40 mg/dl, respectivamente; $p = 0.037$) y una media diaria de glucemia más baja (157 ± 32 mg/dl y 176 ± 32 mg/dl; $p < 0.001$). Los promedios de glucemia luego del primer día de tratamiento fueron de 145 ± 32 mg/dl con los BBI y de 172 ± 47 mg/dl con las CPIR ($p < 0.01$). Los porcentajes de glucemia < 140 mg/dl fueron mayores en el primer grupo ($53 \pm 30\%$ y $31 \pm 28\%$; $p < 0.001$).

La glucemia preprandial y nocturna fue significativamente más alta en los tratados con CPIR que con BBI; en 13 (12%) de los primeros, se detectó hiperglucemia persistente



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

(> 240 mg/dl) pese al uso de dosis máximas de corrección; esta situación mejoró rápidamente al pasar al esquema de BBI. Estos pacientes presentaban glucemia de ingreso más elevada (242 ± 95 mg/dl frente a 175 ± 74 mg/dl; $p = 0.127$) y tuvieron infecciones de la herida con más frecuencia (30.8 y 7.5%; $p = 0.027$).

El criterio combinado de valoración fue alcanzado con mayor frecuencia por los pacientes con CPIR que por los pacientes con BBI (24.3% y 8.6%; $p = 0.003$), a expensas de una frecuencia significativamente menor de infecciones (2.9% frente a 10.3%; $p = 0.05$). Para los pacientes que requirieron internación en UCI (12.5% con BBI y 19.6% con CPIR; $p = 0.16$), la estadía fue más corta para los tratados con BBI (1.23 ± 0.60 frente a 3.19 ± 2.14 ; $p = 0.003$).

El promedio de insulina total luego de 24 horas de tratamiento fue de 33.4 U/día en el grupo con BBI y de 12.3 U/día en el de CPIR ($p < 0.001$). En el primero, la dosis media de insulina glargina fue de 21.8 ± 8.6 U/día y la de insulina glulisina de 14.8 ± 7.6 U/día; la dosis media usada en correcciones suplementarias fue de 8.7 ± 4.4 U/día. En el segundo grupo, la DDT promedio luego de 24 horas de tratamiento fue de 12.3 ± 6.5 U de insulina regular (9.7 a 14.4 U); el 88% recibió menos de 20 U y el 39.4%, menos de 10 U/día.

Se detectó hipoglucemia (< 70 mg/dl) en el 23.1% de los tratados con BBI y en el 4.7% de los tratados con CPIR ($p < 0.001$), e hipoglucemia grave (< 40 mg/dl) en el 3.8% y en el 0%, respectivamente ($p = 0.057$). En quienes recibían terapia con insulina antes de la internación, las tasas de hipoglucemia e hipoglucemia grave fueron de 11.8% y 1.2%, respectivamente.

Hubo 15 pacientes mayores de 70 años o con creatinina > 2 mg/dl tratados con una DDT inicial de 0.3 U/kg; no se observaron diferencias respecto de los que recibieron una DDT inicial de 0.5 U/kg en el promedio diario de glucemia o en la frecuencia de hipoglucemia. En 18 pacientes la insulina se comenzó a administrarse antes de la cirugía, y en el resto, el día de la cirugía o al día siguiente; esto no determinó una diferencia en la frecuencia de hipoglucemia.

Discusión y conclusiones

Los resultados de la comparación de los tratamientos con BBI o CPIR en pacientes con DBT2 sometidos a cirugía general indican que el primero se asoció con mejor control glucémico, reflejado en los promedios diarios de glucemia más bajos luego del primer día de tratamiento; y en menores tasas de complicaciones, reflejadas en la menor frecuencia del criterio combinado de valoración de infección de herida, neumonía, bacteriemia, insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal aguda.

La relación entre hiperglucemia y un aumento de las complicaciones hospitalarias había sido demostrada en el ámbito de las UCI y en los pacientes sometidos a cirugías cardíacas. En el caso de los pacientes internados en áreas distintas de la UCI, algunos estudios de observación habían señalado que la hiperglucemia perioperatoria se asociaba con mayor frecuencia de infecciones y mayor mortalidad. La mayoría de los pacientes con DBT2 ingresados en el servicio de cirugía general llegan con controles glucémicos inadecuados y se le suele prestar poca atención a su corrección; se interrumpen los tratamientos antidiabéticos previos y se indican principalmente las CPIR.

Los autores ya habían señalado en el estudio RABBIT 2 con paciente clínicos, la eficacia y seguridad del esquema de BBI con insulina glargina o insulina glulisina frente a las CPIR en pacientes con DBT2 sin tratamiento previo (se lograron

valores de glucemia < 140 mg/dl en el 55% de los pacientes con BBI y en el 31% con CPIR). Estos, junto con los resultados del RABBIT 2 en pacientes quirúrgicos, indican que el esquema de BBI debería preferirse a las CPIR en los pacientes con DBT2 internados.

El inicio de los BBI con una DDT de 0.3 a 0.5 U/kg fue bien tolerado y se asoció con una tasa aceptable de hipoglucemia, en relación con las CPIR, sin diferencias respecto de los episodios de hipoglucemia grave. La tasa de hipoglucemia fue mayor que la informada en el RABBIT con pacientes clínicos, seguramente porque los pacientes quirúrgicos tuvieron menores ingestas y por las diferencias en la modalidad de corrección.

Como limitaciones los investigadores reconocen los criterios estrictos de exclusión; se requieren estudios prospectivos, aleatorizados, multicéntricos más amplios para evaluar la situación en la población con DBT2 no analizada en este trabajo, además de incluir otros esquemas insulínicos en la comparación.

Los autores concluyen que el esquema de BBI se asocia con mejor control glucémico y menor frecuencia de complicaciones intrahospitalarias que las CPIR, sin incrementar los episodios de hipoglucemia.



Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/121402

5 - Efecto de los Embarazos Posteriores sobre el Riesgo de Aparición de Diabetes después de una Primera Gestación Complicada con Diabetes Gestacional: Estudio Poblacional

Retnakaran R, Austin P, Shah B

Mount Sinai Hospital, Toronto, Canadá; University of Toronto, Toronto, Canadá

[Effect of Subsequent Pregnancies on the Risk of Developing Diabetes Following a First Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes: A Population-Based Study]

Diabetic Medicine 28(3):287-292, Mar 2011

En las mujeres con antecedente de diabetes gestacional, un nuevo embarazo no eleva inevitablemente el riesgo de progresión a diabetes tipo 2. Más aun, la falta de recurrencia de la diabetes en el siguiente embarazo se asocia con una reducción significativa del riesgo de evolución a diabetes tipo 2.

La diabetes gestacional se asocia con un aumento del riesgo de diabetes tipo 2 (DBT2) en años posteriores de la vida. De hecho, señalan los autores, en la diabetes gestacional y en la DBT2 participan dos trastornos fundamentales: la resistencia a la insulina y la secreción inadecuada de insulina por las células beta del páncreas (disfunción de las células beta).

Las mujeres con diabetes gestacional tienen defectos crónicos en la función de las células beta; las últimas etapas de la gestación se caracterizan por un estado de resistencia a la insulina y, en este contexto, las células del páncreas son incapaces de responder a las mayores demandas de la hormona. El resultado final es la hiperglucemia que define la diabetes gestacional.

Luego del embarazo, el deterioro funcional de las células pancreáticas progresaría y este fenómeno sería responsable de la aparición, años después, de la DBT2. El tratamiento

luego del parto con agentes que aumentan la sensibilidad a la insulina, por ejemplo con tiazolidindionas, reduce considerablemente el riesgo de DBT2 en las pacientes con antecedente de diabetes gestacional. Por el contrario, una nueva gestación se acompañaría de una demanda superior de insulina y, posiblemente, con una evolución más rápida a DBT2. Por ahora, sin embargo, los estudios mostraron resultados contradictorios.

Dicha información, empero, es de máxima relevancia a la hora de asesorar a las pacientes. El presente estudio poblacional tiene por objetivo determinar si los embarazos posteriores, en mujeres con antecedente de diabetes gestacional, elevan el riesgo de progresión a DBT2.

Pacientes y métodos

El trabajo retrospectivo se llevó a cabo en Ontario, la mayor provincia de Canadá, que cuenta con un sistema universal de asistencia médica. La conexión entre las diferentes bases de datos se logra gracias al número de identificación, único para cada residente. La *Ontario Diabetes Database* (ODD), señalan los autores, es un registro validado que recopila datos de todos los casos de diabetes no gestacional.

El estudio abarcó todas las mujeres sin historia de diabetes, con un primer embarazo entre 2000 y 2007, complicado con diabetes gestacional ($n = 16\ 817$). En todas las pacientes se evaluaron los embarazos siguientes, el estado de tolerancia a la glucosa y la aparición de diabetes. Se aplicaron modelos de regresión de Cox para analizar las asociaciones entre el número de embarazos (con diabetes gestacional y sin diabetes gestacional) y la aparición de diabetes, después de considerar la edad, los ingresos económicos y la región de residencia.

Resultados

La cohorte de análisis estuvo integrada por 16 817 mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional en su primer embarazo. El seguimiento fue de 4.5 años (mediana); durante su curso, el 16.2% de las enfermas ($n = 2\ 731$) presentó diabetes. Globalmente se identificaron 4 976 embarazos posteriores en mujeres sin antecedente de diabetes, antes de la gestación índice. La recurrencia de diabetes gestacional fue del 41.5% ($n = 2\ 066$).

Aunque en los modelos proporcionales de Cox, una nueva gestación se asoció con una reducción del riesgo de diabetes (*hazard ratio* [HR] ajustado de 0.68; $p < 0.0001$) después de considerar la edad, los ingresos económicos y la residencia, los modelos posteriores ayudaron a comprender mejor este fenómeno.

Después del embarazo índice, 2 430 mujeres (14.4% de la cohorte) presentaron diabetes antes de volver a quedar embarazadas. El 27% de las 4 538 pacientes restantes tuvo una segunda gestación y, llamativamente, la presencia o la ausencia de diabetes gestacional en este segundo embarazo fueron factores predictivos de aparición posterior de DBT2. Así, el 10.7% de las 1 897 mujeres con recurrencia de la diabetes gestacional presentó diabetes antes de otros embarazos mientras que sólo el 3.1% de las 2 641 pacientes con un segundo embarazo sin diabetes gestacional evolucionó a diabetes antes de una nueva gestación.

En un paso posterior, los autores analizaron la incidencia de diabetes en relación con el número de gestaciones sin diabetes, después de un primer embarazo complicado con diabetes gestacional. El riesgo de diabetes se redujo con cada nuevo

embarazo sin diabetes, de 17.8% a 9% (en el caso de una gestación sin la complicación) y a 5.8% en el caso de dos o más embarazos no complicados con diabetes ($p < 0.0001$). En los modelos finales, cada nuevo embarazo con diabetes gestacional elevó moderadamente el riesgo de diabetes (HR ajustado de 1.16; $p = 0.03$), mientras que cada nueva gestación sin la complicación redujo el riesgo en forma significativa (HR ajustado de 0.34; $p < 0.0001$).

Discusión

Los hallazgos de la presente investigación indican que un embarazo posterior, en las mujeres con antecedente de diabetes gestacional, no eleva necesariamente el riesgo de progresión a DBT2. El estado de tolerancia a la glucosa durante la gestación, en cambio, tendría una importancia decisiva en términos de evolución de la enfermedad.

De hecho, si bien la diabetes gestacional recurrente se asocia con un mayor riesgo de diabetes, la ausencia de diabetes gestacional en un embarazo posterior reduce significativamente el riesgo de progresión a DBT2. En otras palabras, señalan los autores, la segunda gestación brindaría información pronóstica mucho más precisa.

Las pacientes con diabetes gestacional, incluso cuando no están embarazadas, tienen un estado crónico de resistencia a la insulina y disfunción de las células beta del páncreas. El agravamiento progresivo de dicha función sería responsable de la aparición de DBT2 en esta población con riesgo elevado. Más aun, un estudio reciente sugirió que el deterioro de la función de las células beta comienza poco después del parto. El aumento del peso, la inflamación subclínica y la menor producción de adiponectina serían algunos de los factores que participan en la progresión a DBT2 en estas enfermas.

Las consecuencias de otros embarazos, en las pacientes con antecedente de diabetes gestacional, no se conocen. En un trabajo en mujeres de origen hispano, un nuevo embarazo triplicó el riesgo de DBT2, independientemente del aumento del peso. Por el contrario, en una investigación con 696 mujeres con diabetes gestacional, las gestaciones posteriores no aumentaron el riesgo de diabetes. En cambio, en un trabajo más reciente con 1 401 pacientes con diabetes gestacional, un nuevo embarazo se asoció independientemente con un mayor riesgo de DBT2, sólo cuando volvió a complicarse con diabetes gestacional.

Los resultados de la presente investigación, en una muestra mucho más amplia ($n = 16\ 817$), confirman estas observaciones. De hecho, el análisis pormenorizado de los modelos de regresión indicó diferencias sustanciales en términos evolutivos en relación con la presencia o la ausencia de diabetes gestacional en los embarazos siguientes. Así, una nueva gestación con diabetes elevó el riesgo de DBT2 en un 16%; en cambio, un nuevo embarazo sin la complicación se asoció con una reducción del riesgo del 66%. El índice de recurrencia de la diabetes fue del 41.5%, una cifra similar a la referida por otros grupos. Por lo tanto, el menor riesgo de DBT2 en el primer modelo reflejaría el menor riesgo en relación con los nuevos embarazos sin diabetes gestacional (una situación que ocurrió en el 58.5% de los casos).

Una de las principales limitaciones de la investigación actual tiene que ver con el corto período de seguimiento y con la imposibilidad de conocer los efectos de otras posibles intervenciones como cambios en la dieta y en la actividad física. A pesar de estos y otros puntos, los datos sugieren fuertemente que un nuevo embarazo no se asocia inevitablemente con un mayor riesgo de progresión a DBT2, en las mujeres con antecedente de diabetes gestacional. Por el contrario, la falta de recurrencia de la diabetes en futuras gestaciones reduce en forma considerable la probabilidad



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

de evolución a diabetes. El estado de tolerancia a la glucosa durante el embarazo es el parámetro que mejor ayuda a identificar el riesgo, concluyen los expertos.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122466

6 - Mejora del Control de la Glucemia sin Hipoglucemia en Pacientes Diabéticos Ancianos que Utilizan un Servicio de Telemedicina, un Nuevo Sistema de Información Médica

Lim S, Kang S, Jang H y colaboradores

Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Corea del Sur

[Improved Glycemic Control without Hypoglycemia in Elderly Diabetic Patients Using the Ubiquitous Healthcare Service, a New Medical Information System]

Diabetes Care 34(2):308-313, Ene 2011

La aplicación de un recurso técnico de telemedicina y telefonía móvil durante 6 meses se relacionó con un mejor cumplimiento de las metas de control metabólico con un menor índice de hipoglucemia en sujetos de edad avanzada con diabetes tipo 2.

De acuerdo con datos obtenidos de estudios clínicos, el abordaje de la terapia de la diabetes debe emplearse para reducir las tasas de complicaciones y mortalidad, sobre la base de reducir la probabilidad de hipoglucemia y ganancia ponderal. Sin embargo, el enfoque individual puede resultar difícil sin la aplicación de los modernos recursos técnicos.

Los avances en la tecnología de la información han permitido elaborar sistemas para brindar terapias médicas individualizadas en tiempo real mediante el uso de Internet y dispositivos inalámbricos. La telemedicina constituye el centro de referencia de esta modalidad, ya que puede ofrecer datos sobre prevención, diagnóstico precoz e inicio rápido de un tratamiento, así como un seguimiento continuo en el momento y el lugar que se consideren necesarios.

Asimismo, los cuidados personales apropiados y el estilo de vida saludable se definen como relevantes en el enfoque de la diabetes, si bien resultan difíciles de controlar. Los recursos de telemedicina pueden emplearse para inducir un manejo eficaz del metabolismo de la glucosa. De este modo, un medidor de glucemia conectado a un dispositivo móvil con un protocolo específico de comunicación parece optimizar la autonomía de los enfermos para controlar sus niveles plasmáticos.

La aparición reciente de un sistema de monitoreo de la glucosa por Internet se ha asociado con un mejor control de la glucemia a largo plazo en comparación con los métodos convencionales. Sin embargo, no se han investigado los beneficios de la telemedicina en términos del control de la glucosa sin inducción de hipoglucemia en pacientes diabéticos de edad avanzada.

En este ensayo se presentan los resultados de la aplicación de un servicio individualizado e interactivo de telemedicina que incluye algoritmos para la toma de decisiones para intentar mejorar el control de la glucemia.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 154 personas mayores de 60 años con diabetes tipo 2 (DBT2) de al menos un año de evolución. Estos

individuos se dividieron de forma aleatoria para la integración de tres cohortes: un grupo de control (GC, con tratamiento habitual; n = 52), un grupo de automonitoreo de glucemia (GAMG; n = 51) y un grupo que empleó un recurso de telemedicina (GTM; n = 51), que consistía en un glucómetro conectado a un teléfono móvil.

Se estableció como criterio de inclusión un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) comprendido entre 6.5% y 10.5%. No se permitió la participación de pacientes con complicaciones graves de la enfermedad o disfunción hepática o renal. Todos los pacientes recibieron las mismas pautas de educación diabetológica. En el GAMG se indicó la determinación de la glucemia por lo menos 8 veces en la semana. En el GTM se instruyó a los enfermos para medir la glucemia con la misma frecuencia para remitir el resultado mediante un mensaje de texto a una central de comunicaciones. En presencia de dos registros semanales de glucemia en ayunas inferiores a 72 mg/dl (4 mmol/l), se advertía a los pacientes para reducir las dosis del tratamiento. Por el contrario, ante registros por encima de los 144 mg/dl (8 mmol/l), se recibía un mensaje para modificar el estilo de vida o ajustar la terapia. Se destaca que, ante registros de glucemia inferiores a 50 mg/dl (2.8 mmol/l), se remitía un mensaje a un familiar para adoptar acciones para la terapia de la hipoglucemia.

Se definió como hipoglucemia leve la aparición de debilidad, mareos, sudoración, palpitaciones o confusión asociadas con niveles de glucemia menores de 63 mg/dl (3.5 mmol/l). Se consideró como hipoglucemia grave un nivel menor de 50 mg/dl (2.8 mmol/l), la necesidad de una intervención médica o la presencia de deterioro del estado de conciencia o convulsiones.

El criterio principal de valoración se definió como la proporción de individuos en los cuales se logró un valor de HbA_{1c} < 7% sin eventos de hipoglucemia en un lapso de 6 meses. Todos los datos se procesaron mediante pruebas estadísticas específicas.

Resultados

No se hallaron diferencias de significación estadística entre los parámetros antropométricos y bioquímicos de los integrantes de las tres cohortes. Del mismo modo, la proporción de pacientes que completaron el estudio fue similar para todos los grupos.

De acuerdo con los expertos, después de 6 meses de seguimiento, tanto la glucemia en ayunas como la determinada en forma posprandial se redujeron significativamente en el GTM, pero no se identificaron cambios en el GC o en el GAMG. De la misma manera, el peso, el índice de masa corporal y los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se redujeron de forma significativa en los participantes del GTM en comparación con los pacientes de las cohortes restantes. Asimismo, se reconoció que la proporción de enfermos que alcanzaba el objetivo óptimo de determinaciones de la glucemia (definido como al menos 8 mediciones semanales) se calculó en 81.2% en el GTM, 68.5% en el GAMG y 32.1% en el GC (p < 0.01).

Por otra parte, el nivel de HbA_{1c} se redujo significativamente en el control efectuado a los 3 meses, tanto para el GAMG como para el GTM. Esta diferencia se mantuvo a los 6 meses para el GTM, ya que la concentración de HbA_{1c} fue menor que en las otras dos cohortes (p < 0.05). De todos modos, se observó que la proporción de pacientes con HbA_{1c} menor de 7% después de 6 meses de intervención no difirió en forma significativa entre los tres grupos, si bien se reconoció una tendencia a un mayor porcentaje en el GTM en relación con

el GC. No obstante, cuando se consideró el criterio principal de valoración ($HbA_{1c} < 7\%$ en ausencia de episodios de hipoglucemia), se confirmó que esta meta se logró en el 30.6% de los miembros del GTM, en comparación con el 23.4% de los pacientes del GAMG ($p = 0.027$) y el 14.0% de los integrantes del GC ($p = 0.019$).

Durante los 6 meses de estudio, se verificó que una mayor proporción de participantes del GTM presentaron eventos de hipoglucemia leve, si bien la diferencia con las restantes cohortes no alcanzó niveles de significación estadística. Por el contrario, la cantidad de episodios de hipoglucemia grave fue significativamente superior en el GC y el GAMG en comparación con el GTM ($p < 0.05$).

Discusión y conclusiones

El sistema de telemedicina conectado a la red de telefonía se asoció con un mejor control del metabolismo de la glucosa y con menor incidencia de hipoglucemia cuando se lo comparó con un seguimiento convencional o con una terapia basada en el automonitoreo de la glucemia. Esta técnica permitió la retroalimentación instantánea entre los datos sobre los niveles de glucosa y el envío de recomendaciones sobre el estilo de vida y el ajuste del tratamiento.

En el presente análisis, se jerarquizó tanto el control de glucemia, en términos del nivel de HbA_{1c} , como la prevención de la hipoglucemia. Esta complicación puede resultar crítica en los pacientes de edad avanzada, dada la menor alarma ante la presencia de síntomas. Se destaca que se observó una tendencia no significativa a lograr niveles de $HbA_{1c} < 7\%$ entre los miembros del GTM. Por otra parte, se describió un pronunciado descenso de los valores de glucemia posprandiales entre estos enfermos.

Se señala que el sistema de telemedicina empleado fue una herramienta eficaz para reducir este parámetro, al ofrecer en tiempo real recomendaciones acerca del estilo de vida. Los autores recuerdan que la presencia de una menor fluctuación de los niveles de glucemia se ha asociado con una mejor prevención de las complicaciones de la diabetes a largo plazo. Si bien en el GAMG se verificó una mejoría inicial del control de la glucemia, este efecto se atenuó a largo plazo, debido a las dificultades para el enfoque de la diabetes por parte del paciente sin supervisión cercana y permanente.

Se hace hincapié en que los integrantes del GTM presentaron también una disminución del índice de masa corporal y de los niveles de LDLc, que se atribuyeron al cumplimiento de las recomendaciones relacionadas con el estilo de vida. En consecuencia, la aplicación de recursos de telemedicina podría asociarse con beneficios adicionales relacionados con estas normativas propuestas por medio de mensajes automáticos.

A pesar de las limitaciones metodológicas, como el pequeño tamaño de la muestra, los investigadores remarcan el alto porcentaje de individuos que completó la totalidad del ensayo. De este modo, concluyen que, en este análisis, se demostró que la aplicación de recursos técnicos de telemedicina durante 6 meses se relacionó con un mejor cumplimiento de las metas de control metabólico, con un menor índice de hipoglucemias en sujetos de edad avanzada con DBT2.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/121409

7 - Mal Pronóstico del Embarazo en Mujeres con Diabetes Autoinmune Tipo 1 que se Presenta como Diabetes Gestacional

Wucher H, Lepercq J, Timsit J y colaboradores

Hôpital Cochin Saint-Vincent-de-Paul, París, Francia

[Poor Prognosis of Pregnancy in Women with Autoimmune Type 1 Diabetes Mellitus Masquerading as Gestational Diabetes]

Diabetes & Metabolism 37(1):47-51, Feb 2011

Si bien la diabetes tipo 1 que se inicia en el embarazo forma parte de la definición de diabetes gestacional, se requiere un reconocimiento precoz, dada la necesidad de rápido diagnóstico y tratamiento. Muchas pacientes presentan al menos un factor de riesgo para diabetes gestacional clásica; los anticuerpos GAD constituyen un marcador sensible para el diagnóstico.

La diabetes gestacional (DG) se define como una alteración de la tolerancia a la glucosa que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Si bien la definición tiene ventajas prácticas, entre el 15% y el 30% de los casos de diabetes previa a la gestación sin diagnóstico apropiado pueden incluirse como DG. Por otra parte, el inicio de diabetes autoinmune tipo 1 durante la gestación se considera un evento poco probable. Se ha confirmado el valor pronóstico de los anticuerpos relacionados con la diabetes tipo 1 (DBT1) en los ensayos en los cuales se ha evaluado la prevalencia de estos biomarcadores en embarazadas con DG. Sin embargo, se dispone de poca información acerca de esta forma de presentación clínica de la diabetes y del pronóstico de la gestación en este contexto.

Sobre la base de estos datos, se presentan una casuística de 21 mujeres con DG que presentaron un diagnóstico de DBT1.

Pacientes y métodos

Se investigaron las historias clínicas de las mujeres con diagnóstico de DG, con necesidad de uso permanente de insulina y en quienes se confirmó la detección de al menos un marcador de autoinmunidad (anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico [GAD] y contra la proteína similar a la tirosina fosfatasa [IA-2ab]). Se incluyeron 21 participantes en un modelo descriptivo y retrospectivo.

Se obtuvieron datos acerca de la forma de detección de la enfermedad, la evolución y el pronóstico del embarazo considerado como caso índice, la evolución de la diabetes después de la finalización de la gestación y los factores de riesgo para DG (edad mayor de 25 años, antecedentes familiares de diabetes, pertenencia a un grupo étnico con mayor predisposición a la DG, peso anormal antes del embarazo y antecedentes de alteraciones del metabolismo de la glucosa o de enfermedades obstétricas). En relación con los niños, se evaluó la mortalidad perinatal, la presencia de malformaciones congénitas, el parto prematuro, la macrosomía y las complicaciones neonatales.

Resultados

De las 21 pacientes incluidas en el modelo final de análisis, 18 eran de raza blanca. Un total de 9 mujeres eran nulíparas, mientras que otras 12 habían tenido al menos una gestación previa. Se había diagnosticado DG en un embarazo anterior en 5 participantes. En este subgrupo de 5 mujeres, las 3 participantes que habían recibido tratamiento sólo con dieta se caracterizaron por neonatos macrosómicos, mientras que las 2 enfermas restantes recibieron terapia con

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

insulina; una de ellas dio a luz un niño de peso normal y en el caso restante se registró muerte fetal en la semana 40 de gestación.

En el subgrupo de las 7 mujeres con al menos un embarazo previo, pero sin diagnóstico de DG en esa gestación, se confirmaron 10 nacimientos en total, incluidos 3 neonatos macrosómicos. Al considerar en forma conjunta a las 12 participantes con al menos una gestación previa a la que motivó su ingreso a esta serie, se informó de alteraciones en la evolución del embarazo en 8 casos.

En relación con las gestaciones índice, la mediana de edad de las participantes fue de 31 años, con una mediana de índice de masa corporal (IMC) previo al embarazo de 19.8 kg/m². El incremento del peso se consideró normal durante la gestación en todas las pacientes. En 2 mujeres no se identificaron factores de riesgo para DG, mientras que en otras 8 sólo se reconoció a la edad como parámetro de riesgo. En las 11 participantes restantes se verificaron uno o más factores de riesgo, incluidos 4 casos de antecedentes familiares de DBT1.

Todos los embarazos índice fueron de feto único, con una mediana de edad gestacional al momento del nacimiento de 38 semanas y una mediana de peso al nacer de 3 600 g. Ninguno de los 21 neonatos presentó malformaciones congénitas, pero sólo en el 33% de los casos (n = 7) no se registraron complicaciones. En los 14 casos restantes se comprobó macrosomía, mayor tamaño que el esperado para la edad gestacional o muerte fetal en el contexto de crisis de hiperglucemia (n = 2). En este subgrupo de 14 mujeres, 6 eran nulíparas, otras 3 tenían el antecedente personal de DG y otras 3 pacientes había dado a luz un neonato macrosómico sin diagnóstico de DG. Si bien en esta cohorte de 14 mujeres con alteraciones obstétricas se identificaron 7 casos con al menos un factor de riesgo para DG, se destaca que los 2 casos de muerte fetal ocurrieron en mujeres previamente nulíparas y sin factores de riesgo para la enfermedad.

En esta serie de 21 casos, 18 mujeres tuvieron diagnóstico de DG como consecuencia de una prueba de pesquisa efectuada hacia las 26 semanas de gestación. En las restantes pacientes, la DG se reconoció como consecuencia de cetoacidosis (n = 1), hiperglucemia en la semana 38 de gestación (n = 1) o en la semana 4 del embarazo (n = 1). Mientras que las 2 primeras mujeres presentaron muerte fetal en el embarazo índice, la tercera paciente tenía el antecedente de una muerte fetal en una gestación anterior.

Por otra parte, la mediana de la glucemia en ayunas (n = 14) fue de 7.2 mmol/l, con una mediana de la glucemia posterior a la carga de glucosa (n = 12) de 13 mmol/l. Se dispuso de datos acerca de los valores de hemoglobina glucosilada en 9 mujeres, con una media de 6.9%.

En todas las participantes se indicó tratamiento con insulina, ya sea al momento del diagnóstico (n = 10) o como agregado al tratamiento inicial exclusivo con dieta (n = 11). Después del embarazo, 18 mujeres lograron interrumpir la terapia después de una mediana de 4 semanas. Sin embargo, en todas ellas se requirió el reinicio de este tratamiento después de una mediana de 6 meses como consecuencia de la planificación de un nuevo embarazo (n = 4), detección de glucemia capilar elevada en ayunas (n = 4) o diabetes definida (n = 10). El diagnóstico de DBT1 en la cohorte total de 21 mujeres se llevó a cabo por la detección de anticuerpos GAD (n = 12), IA-2ab (n = 1) o ambos (n = 8).

Discusión y conclusiones

De acuerdo con los autores, las pacientes con DG de origen autoinmune (DBT1) se caracterizan por un mal pronóstico

gestacional. Dado que la prevalencia de anticuerpos contra los islotes pancreáticos (ICA) depende en gran parte del método de determinación, la detección de anticuerpos GAD, IA-2ab o ambos se considera el recurso más sensible y específico para el diagnóstico de DBT1. Estos anticuerpos se reconocen en hasta el 10% de las mujeres con DG, con una mayor prevalencia en aquellas naciones en las cuales la DBT1 es más frecuente. Entre los factores que se han vinculado con la presencia de anticuerpos asociados con la diabetes en las pacientes con DG se citan la edad, el bajo IMC previo al embarazo y la elevada tasa de necesidad de insulina durante la gestación. Los resultados de esta casuística son similares, en consecuencia, a lo descrito en ensayos anteriores.

En el presente análisis, el 38% de las participantes (n = 8) informaron el antecedente de de una gestación previa con DG o de neonatos macrosómicos con anterioridad al embarazo índice, por lo cual se especula que estas mujeres presentaban alteraciones de la secreción de la insulina con anterioridad. De este modo, se presume que la evolución de la DBT1 podría resultar lenta también en los sujetos jóvenes con diabetes latente autoinmune del adulto. Se desconocen las repercusiones del embarazo sobre este proceso, si bien se ha demostrado una recuperación parcial de la secreción de péptido C hacia el final del embarazo en mujeres con DBT1 previa a la gestación.

En otro orden, los investigadores señalan que la evolución de la diabetes en las integrantes de esta cohorte permite suponer que la resistencia fisiológica a la insulina que se describe en el embarazo constituye un componente relevante de la patogenia de la diabetes. En este contexto, citan que el diagnóstico de la enfermedad se llevó a cabo hacia la semana 24 en el 71% de las mujeres y que en el 85% de los casos logró interrumpirse la terapia con insulina después del parto. Sin embargo, este tratamiento se retomó en todas las mujeres después de una mediana de 6 meses, de forma similar a lo publicado en estudios previos.

De este modo, se comprobó un mal pronóstico del embarazo en esta cohorte de pacientes. Aunque no se informaron malformaciones congénitas, se verificaron 2 muertes fetales en mujeres sin factores de riesgo previos para DG, mientras que la macrosomía fue la alteración de mayor prevalencia. Por otra parte, en el 62% de las participantes el diagnóstico final de DBT1 se demoró hasta la aparición de signos clínicos de la enfermedad. En casi todos los casos se confirmó la presencia de anticuerpos GAD, en coincidencia con la conocida sensibilidad de este biomarcador en los adultos con diabetes autoinmune y en las mujeres con DG que progresan a DBT1.

Si bien la DBT1 que se inicia durante el embarazo forma parte de la DG, se requiere el reconocimiento precoz de esta afección, dada la necesidad de rápido diagnóstico y tratamiento. La mitad de las pacientes presenta al menos 1 factor de riesgo para la DG clásica y los anticuerpos GAD constituyen un marcador sensible para efectuar el diagnóstico, aunque se admite que su utilización de forma sistemática en las pacientes con DG debe verificarse en futuros estudios.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122444

8 - Incidencia de Complicaciones y Mortalidad en una Cohorte de Pacientes con Diabetes Tipo 2 Seguidos desde el Diagnóstico en un Centro de Atención Primaria

Mata-Cases M, Prado-Lacueva C, Fernández-Sanmartín M y colaboradores

Institut Català de la Salut, Barcelona, España

[Incidence of Complications and Mortality in a Type 2 Diabetes Patient Cohort Study Followed Up From Diagnosis in a Primary Healthcare Centre]

International Journal of Clinical Practice 65(3):299-307, Mar 2011

Los índices de mortalidad y de complicaciones asociadas con la diabetes tipo 2 en esta población mediterránea fueron más bajos que los registrados en cohortes anglosajonas. Con excepción de la enfermedad cerebrovascular (más común en las mujeres), los hombres presentaron índices más altos de mortalidad y de complicaciones diabéticas.

Además de las clásicas complicaciones macrovasculares y microvasculares, la diabetes tipo 2 (DBT2) a menudo se asocia con otras anormalidades, entre ellas, hipertensión, dislipidemia y obesidad, factores tradicionales de riesgo de eventos cardiovasculares.

La mayoría de los estudios evaluaron la prevalencia de complicaciones macrovasculares y la mortalidad en diferentes cohortes de enfermos con DBT2, especialmente en relación con los niveles de la hemoglobina y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}); sin embargo, en dichos trabajos, el inicio de la enfermedad a menudo no pudo establecerse con precisión. Una de las investigaciones que mayor información aportó en términos evolutivos es el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), un trabajo que se llevó a cabo en el Reino Unido entre 1978 y 1998.

La observación epidemiológica de la totalidad de la cohorte, independientemente del tratamiento, representa una de las fuentes más exactas para calcular la frecuencia de complicaciones y su relación con los niveles de HbA_{1c}. Además, ha permitido crear ecuaciones para predecir el riesgo cerebrovascular y coronario. Por el contrario, para las complicaciones microvasculares, la información sigue siendo muy escasa.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el índice de complicaciones macrovasculares y microvasculares en una cohorte de enfermos con DBT2 diagnosticada entre 1991 y 2000, seguidos hasta finales de 2006 en un centro de atención primaria. Los expertos también analizan los factores de riesgo asociados con la aparición de complicaciones y con la mortalidad y el intervalo entre el diagnóstico de la enfermedad y la detección de las complicaciones.

Pacientes y métodos

El trabajo longitudinal retrospectivo abarcó todos los nuevos casos de DBT2, detectados entre 1991 y 2000, en un centro de atención primaria en una región de escasos recursos en Barcelona, España. La muestra final de análisis abarcó 469 enfermos. Según el año, el diagnóstico de la DBT2 se basó en los criterios vigentes: hasta julio de 1997 se utilizaron las recomendaciones de la *World Health Organization* mientras que a partir de esa fecha se aplicó el criterio de la glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, propuesto por la *American Diabetes Association*. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes para conocer las complicaciones que aparecieron durante el período de seguimiento.

Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, los valores de la glucemia en el momento del diagnóstico, la concentración

de HbA_{1c}, de colesterol total, de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), el peso y la talla. Se consideraron los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertensión (presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg), hipercolesterolemia (colesterol total ≥ 250 mg/dl), hipertrigliceridemia (triglicéridos ≥ 150 mg/dl), obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²) y tabaquismo. Los autores recuerdan que la medición de la HbA_{1c} se introdujo a mediados de 1992.

Las complicaciones macrovasculares incluyeron enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y la combinación de dichas variables. Las complicaciones microvasculares consistieron en nefropatía (macroalbuminuria: albuminuria ≥ 300 mg en 24 horas o cociente entre la albúmina y la creatinina ≥ 300 mg/mmol/l), neuropatía diabética periférica o autonómica y retinopatía diabética. No se incluyeron las complicaciones del pie diabético (úlceras y amputaciones).

En los pacientes que fallecieron, la causa de la muerte se conoció a partir de las historias clínicas y del registro central de mortalidad. En el cálculo de la incidencia anual de complicaciones y de la mortalidad se registró el primer evento. Se estimaron los índices por cada 1 000 paciente/años para las complicaciones microvasculares y macrovasculares y para la mortalidad, luego de excluir a los enfermos que presentaron alguno de estos eventos en los primeros 3 meses que siguieron al diagnóstico. Mediante curvas de Kaplan-Meier se calculó la supervivencia libre de eventos para los hombres y para las mujeres. La comparación de las curvas se efectuó con pruebas de orden logarítmico. Los datos finales se expresan como *hazard ratios* (HR); la validación de los modelos se realizó con la prueba de Hosmer-Lemeshow y con el cálculo del área bajo la curva (ABC).

Resultados

El 53.9% de los 469 casos incluidos eran de sexo femenino; la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 60.4 años (61.7 años en las mujeres y 58.9 años en los hombres; $p = 0.006$). El 96.4% de los enfermos presentaban alguno de los factores de riesgo cardiovascular considerados. De hecho, el 72.3% tenían hipertensión, el 60.6% presentaban obesidad, el 50.5% tenían hipercolesterolemia y el 40.8% fumaban o habían fumado.

El porcentaje de fumadores actuales y de ex fumadores fue mayor entre los hombres (42.1% y 32.9%, respectivamente) en comparación con las mujeres (7.9% y 3.6%, en igual orden; $p < 0.001$). En el momento del diagnóstico, la enfermedad cardiovascular fue más frecuente en los sujetos que habían dejado de fumar (28.7%) respecto de los individuos fumadores (18%) y de los participantes que nunca habían fumado (11.2%; $p < 0.001$).

Durante el seguimiento (8.81 años), el 10% de los enfermos se trasladaron a otros centros y el 17% ($n = 80$) fallecieron. El 38.75% de las muertes obedecieron a tumores; el 30% fueron atribuibles a enfermedad macrovascular; el 27.5% a otras causas y en el 3.75% de los casos, el motivo no pudo conocerse. La mortalidad asociada con tumores fue mayor en los hombres (52.3%) en comparación con las mujeres (22.2%; $p = 0.008$). Para las muertes de otras etiologías no se comprobaron diferencias importantes entre los sexos.

Durante el seguimiento, el índice anual de complicaciones macrovasculares, de complicaciones microvasculares y de mortalidad fue de 24.10, 29.11 y 19.23 por cada 1 000 paciente/años, respectivamente. Las complicaciones macrovasculares fueron más frecuentes en los hombres



**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

(29.28 respecto de 20.48 en las mujeres), con excepción de la enfermedad cerebrovascular (10.36 y 11.55 por cada 1 000 paciente/años, en igual orden).

El índice anual de complicaciones microvasculares fue de 34.51 en los hombres y de 24.30 en las mujeres; las cifras correspondientes para la mortalidad fueron de 23.52 y de 15.72 por cada 1 000 paciente/años. Sin embargo, ninguna de las diferencias encontradas fue estadísticamente significativa.

La frecuencia de complicaciones macrovasculares fue mayor entre los individuos de más de 65 años ($p = 0.049$), especialmente en términos de la enfermedad cerebrovascular ($p < 0.001$). Los niveles de HbA_{1c} se asociaron con las complicaciones microvasculares en los enfermos de ambos sexos y con las complicaciones macrovasculares sólo en las mujeres. El intervalo libre de complicaciones microvasculares fue inferior cuando en la primera determinación, los niveles de HbA_{1c} fueron superiores al 7% ($p < 0.001$) y cuando los valores promedio de HbA_{1c} durante el seguimiento superaron el 7% ($p = 0.001$) en hombres y mujeres.

Los factores predictivos de complicaciones macrovasculares difirieron según el sexo. En las mujeres, la probabilidad de eventos macrovasculares aumentó en relación con los valores más altos de HbA_{1c} en la primera determinación (HR de 1.31), con los de HbA_{1c} en el seguimiento (HR de 5.26) y con la edad (HR de 1.30). Se comprobó una relación inversa entre los niveles de HbA_{1c} y la edad en las mujeres, en términos del riesgo de complicaciones macrovasculares: la correlación se atenuó en la medida en que la edad fue mayor. Para los hombres, las variables predictivas incluyeron la edad (HR de 1.05) y los valores de colesterol total (HR de 1.01).

Las complicaciones microvasculares en las mujeres se relacionaron con los valores basales de HbA_{1c} (HR de 1.40) y con la concentración de HDLc (HR de 0.95). En los hombres, los niveles de HDLc (HR de 0.97) y la hipertensión (HR de 2.92) fueron los factores que predijeron con mayor fuerza la aparición de complicaciones microvasculares; los niveles de la HbA_{1c} no se asociaron en forma significativa con dicha evolución (HR de 1.2).

La mortalidad en las mujeres se asoció con los valores de HDLc (HR de 0.92) y de la presión arterial diastólica (HR de 0.71). La edad interactuó levemente en la relación entre la mortalidad y la presión arterial diastólica. La edad (HR de 1.07) y el tabaquismo fueron los factores que mejor predijeron la muerte en los hombres; sin embargo, la asociación no fue estadísticamente significativa.

Según la prueba de calibración de Hosmer-Lemeshow, las diferencias entre los índices de mortalidad esperados y observados fueron significativas. Los modelos para las complicaciones microvasculares y macrovasculares presentaron una concordancia aceptable y una elevada capacidad predictiva ($ABC > 65$).

Discusión

El presente estudio revela los índices de mortalidad y de complicaciones macrovasculares y microvasculares en una cohorte de pacientes con diagnóstico reciente de DBT2, seguidos en promedio casi 9 años en un centro de asistencia primaria. Los índices anuales de muerte y de complicaciones en esta población mediterránea fueron más bajos respecto de los referidos por otros trabajos, en cohortes anglosajonas.

Con excepción de las complicaciones cerebrovasculares, las restantes, al igual que la mortalidad, fueron más comunes en

los hombres. La ausencia de diferencias significativas, señalan los autores, podría obedecer al número pequeño de casos. La principal causa de mortalidad no fue cardiovascular sino tumoral, a diferencia de los resultados de múltiples trabajos epidemiológicos. En cambio, los hallazgos coinciden con los de un estudio realizado por los autores en Asturias.

Las curvas de supervivencia indican que los valores de HbA_{1c} basales y el promedio de los de HbA_{1c} durante el seguimiento superiores al 7% se asocian significativamente con las complicaciones microvasculares, pero no con las complicaciones macrovasculares. Los modelos de Cox revelaron diferentes factores de riesgo de eventos cardiovasculares según el sexo, probablemente con las distintas prevalencias de dichos factores en los hombres y en las mujeres. Llama la atención que si bien el tabaquismo fue mucho más frecuente en los hombres, el índice de enfermedad coronaria no difirió en forma significativa en ambos sexos, tal vez porque en las mujeres, la obesidad y la hipertensión fueron trastornos muy comunes.

Sorprendentemente, el tabaquismo, la hipertensión y los niveles de LDLc no fueron factores predictivos de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, añaden los expertos, no debe olvidarse que los sujetos con enfermedad cardiovascular previa fueron excluidos del estudio. Las complicaciones microvasculares se relacionaron sustancialmente con los valores de HbA_{1c}: en las mujeres, con los niveles iniciales de HbA_{1c}, y en los hombres, con la media de los de HbA_{1c} en el seguimiento. No obstante, los hallazgos no fueron confirmados en los modelos de regresión de Cox. No se encontraron asociaciones entre la mortalidad y la HbA_{1c} en los participantes de ningún sexo. Al igual que en otras investigaciones, las cifras más bajas de presión arterial diastólica se vincularon con un riesgo más alto de mortalidad en las personas de edad avanzada.

La naturaleza retrospectiva de la investigación y las características de los participantes (que complican la generalización de los resultados) representan las principales desventajas de la investigación.

Conclusiones

El presente estudio brinda información sobre los índices de muerte y de complicaciones en los enfermos con DBT2 de reciente diagnóstico; las cifras observadas son más bajas que las referidas en otros estudios en poblaciones anglosajonas. Asimismo, sólo un tercio de los fallecimientos fue atribuible a eventos cardiovasculares; con excepción de la enfermedad cerebrovascular, los hombres presentaron índices más altos de mortalidad y de complicaciones. Los estudios futuros multicéntricos serán de gran ayuda para comprender mejor estas diferencias, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122477



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

Novedades seleccionadas

9 - Destacan la Utilidad de los Calculadores de Bolos en las Bombas de Infusión Continua Subcutánea de Insulina

Cukierman-Yaffe T, Konvalina N, Cohen O

Diabetes Research and Clinical Practice, Feb 2011

La utilización de los asistentes de cálculo de bolos de insulina parece vincularse con un mejor control del metabolismo de la glucosa, si bien esta afirmación debe confirmarse en estudios prospectivos.

Los avances en la terapéutica de la diabetes tipo 1 (DBT1) se han asociado con repercusiones significativas en la expectativa de vida de estos pacientes, con reducción de los índices de morbilidad. Entre estas estrategias, se destacan las bombas de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS), dado que permiten una mayor flexibilidad en términos de la dieta y el ejercicio, así como una mejor precisión en la dosificación con niveles predecibles de glucemia. Las bombas más recientes cuentan con un calculador asistente que estima la dosis del bolo de insulina en forma personalizada. A tal fin, el dispositivo utiliza como datos la glucemia medida, el objetivo de glucemia, la cantidad de hidratos de carbono ingeridos, la sensibilidad a la insulina y la duración de acción de esta hormona, entre otros parámetros. A pesar de la experiencia actual, no se conoce la contribución relativa de cada variable en el control adecuado de la glucemia.

Sobre la base de esta información, los autores llevaron a cabo un análisis de estos componentes en una cohorte de 88 sujetos con DBT1 tratados con una bomba de ICIS. Con fines descriptivos, se dividió al grupo de estudio en función del nivel inicial de hemoglobina glucosilada y se aplicaron modelos de regresión lineal múltiple ajustados por la edad, la duración de la enfermedad, el peso corporal y los requerimientos totales de insulina.

De acuerdo con los investigadores, se confirmó una asociación de significación estadística entre los índices del metabolismo de la glucosa y la utilización del calculador. Agregan que el empleo de este dispositivo electrónico en la estimación del 50% de los bolos se correlacionó estadísticamente con mejores niveles de hemoglobina glucosilada y de glucemia. De esta manera, por cada unidad porcentual de incremento del uso del calculador, se observó un descenso significativo de los valores de hemoglobina glucosilada (0.012%) y de la media de la glucemia (0.509 g/dl). Esta asociación fue independiente de la edad, el peso, la duración de la enfermedad y las unidades de insulina administradas. Se señala que los resultados coinciden con los de investigaciones previas en las que se incluyó un menor número de participantes. Por otra parte, se destaca que, entre otros parámetros, el mejor control de la glucemia se asoció de forma estadísticamente significativa con la cantidad de determinaciones de autocontrol realizadas por cada paciente. De todos modos, la magnitud de esta asociación fue menor que la observada entre el uso del calculador y el control del metabolismo de la glucosa. En consecuencia, los expertos consideran que la utilización de este recurso parece optimizar el control de la glucemia.

Recuerdan que la realización convencional de estos cálculos requiere de conocimientos, pericia y tiempo, así como del uso de parámetros que pueden variar en distintas ocasiones durante el día. Se reconoce que el calculador de las bombas de ICIS representa un medio para reunir los datos necesarios para la estimación pertinente de la dosis, por lo que la información obtenida resulta también útil para el entrenamiento y enfoque del control glucémico del propio paciente.

Como conclusión, se hace énfasis en que el calculador asociado con las bombas de ICIS parece relacionarse con una optimización del control del metabolismo de la glucosa en los pacientes con DBT1. Se propone la realización de futuros estudios prospectivos con una mayor cantidad de participantes para validar estos resultados.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/121396

10 - Señalan la Utilidad de una Aplicación de Telefonía Celular para el Monitoreo de la Glucemia de los Adolescentes con Diabetes

Carroll A, DiMeglio L, Stein S, Marrero D

Diabetes Educator 37(1):59-66, Ene 2011

Los recursos técnicos para el control de glucemia por medio de la telefonía celular parecen una alternativa útil en la población de adolescentes con diabetes, en términos de mejorar las conductas de automonitoreo.

La diabetes tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la niñez. Sin embargo, a pesar de los avances técnicos y farmacológicos de las últimas décadas, la calidad del control de la glucemia en los pacientes jóvenes no se ha optimizado de forma relevante. Una proporción significativa de estos enfermos no alcanza el control óptimo del metabolismo de la glucosa, como consecuencia de un enfoque inadecuado del automonitoreo. En ese contexto, el uso de los recursos de la telefonía celular parece una herramienta de interés para facilitar el abordaje de la diabetes en los adolescentes.

Sobre la base de estos datos, los autores presentan los resultados de un estudio en el cual participaron enfermos con diabetes tipo 1 de al menos un año de evolución. Se ofreció a estos pacientes un monitoreo de glucemia integrado con telefonía celular (MG-TC), el cual transmitía los valores obtenidos en forma automática a un servidor controlado por un profesional de la salud. De este modo, se disponía de la posibilidad de interacción entre el médico y el paciente por medio del propio teléfono. Se señala que este recurso podría brindar información sobre las fluctuaciones de la glucemia y potencialmente afectar la relación entre el adolescente y sus padres para mejorar el control de la diabetes. Cada uno de los participantes empleó el MG-TC durante 6 meses, con controles predefinidos de la utilidad e índices de satisfacción relacionados con esta tecnología. Se estimuló a los padres para impedir su mediación en el abordaje del control de la glucemia, con el objetivo de fomentar una mayor interacción entre los adolescentes diabéticos y sus médicos tratantes por medio del MG-TC.

Según manifiestan los investigadores, un total de 39 pacientes completaron el período de seguimiento propuesto. Se describe que los participantes informaron sensaciones positivas relacionadas con el MG-TC, aunque una proporción importante señaló que preferirían el uso de un teléfono convencional para la comunicación con sus médicos. No obstante, casi todos los adolescentes afirmaron que el compromiso clínico con el método resultaba aceptable y consideraban que el MG-TC podría mejorar el autocontrol metabólico. La media del tiempo diario dedicado a responder a los mensajes generados por estos equipos se estimó en dos horas, pero el tiempo real

de comunicación verbal fue menor debido a la utilización de mensajes de texto. En general, los llamados convencionales se reservaron para la indicación de cambios complejos en la dosificación que parecían de difícil comentario por medio de mensajes escritos. Se destaca que los tiempos de respuesta de los adolescentes podían a su vez prolongarse cuando recibían los mensajes de sus médicos mientras se encontraban en la escuela. Agregan que la mayor parte de los participantes comentaron que recomendarían el uso de estos dispositivos a otros adolescentes con diabetes. De todos modos, se reconoce que muy pocos pacientes informaron un incremento de la frecuencia del auto monitoreo durante la utilización de estos equipos.

De esta manera, los expertos aseguran que el MG-TC es un recurso eficaz para su utilización en la población de adolescentes diabéticos. Asimismo, casi todos los participantes solicitaron la continuidad en el uso de estos dispositivos en el momento de la finalización del estudio. Así, concluyen que los intentos explícitos de modificar las conductas por medio de estas herramientas podrían vincularse con la capitalización de estas tecnologías para mejorar el enfoque de los pacientes jóvenes con diabetes tipo 1.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/121411

11 - Los Desniveles en la Ingesta Dietaria de Sodio se Relacionan con Desenlaces Mortales en la Diabetes Tipo 1

Thomas M, Moran J, Groop P y colaboradores

Diabetes Care 34(4):861-866, Abr 2011

La asociación entre la ingesta de sodio y los desenlaces adversos en la diabetes tipo 1 es compleja. Los individuos diabéticos con menor excreción de sodio (el mejor marcador disponible para evaluar la baja ingesta de sodio) tienen un riesgo mayor de mortalidad por cualquier causa y de enfermedad renal terminal (ERT). Los sujetos con una alta ingesta de sodio también tienen un riesgo aumentado de mortalidad. Si bien no se ha demostrado causalidad, estos hallazgos constituyen un llamado a la precaución antes de aplicar la restricción salina en forma universal, ya que los desenlaces clínicos pueden ser diferentes o paradójicos en ciertos contextos. En particular, los requerimientos específicos para pacientes diabéticos no deberían ser inferidos de los datos que provienen de la población general sino que deben ser validados en estudios realizados exclusivamente en la población diabética.

El presente estudio apuntó a determinar la asociación entre la ingesta de sodio y 1) mortalidad por cualquier causa y 2) ERT en 2 807 pacientes con diabetes tipo 1 provenientes de una cohorte multicéntrica de Finlandia desde 1998 hasta 2002. Se definió diabetes tipo 1 como la instalación del cuadro antes de la edad de 35 años, con tratamiento permanente con insulina iniciado dentro del año del diagnóstico. La ERT se definió como la necesidad de diálisis o trasplante de riñón. Aproximadamente la mitad de los participantes eran hombres, con un promedio de edad de 39 años, con una duración mediana de la diabetes de 20 años. Un cuarenta y siete por ciento de los pacientes tenía hipertensión. Al comienzo del estudio, un 15% tenía microalbuminuria y otro 15% macroalbuminuria. Un doce por ciento tenía un flujo glomerular (FG) estimado < 60 ml/min/1.73 m², la mayor parte con macroalbuminuria. La excreción urinaria promedio de sodio (EUS) era significativamente menor en mujeres (131 mmol/día) que en hombres (160 mmol/día). Además, en una regresión multivariada, la EUS se vinculó en forma independiente con la edad, la duración de la diabetes, la masa corporal, los niveles de

colesterol HDL, la enfermedad cardiovascular (ECV) establecida y la función renal.

Los niveles de tensión arterial (TA) fueron mayores en individuos con ingesta elevada de sodio, pero luego de ajustar para edad y sexo no hubo asociación entre la EUS y el nivel alcanzado de TA o la modalidad de la terapia antihipertensiva o la dosis de insulina. La mediana de seguimiento para el análisis de supervivencia fue de 10 años, durante los cuales se registraron 217 muertes (7.7%). La EUS se asoció de forma significativa con la mortalidad por cualquier causa. Esta vinculación fue no lineal, de forma tal que los individuos con el mayor nivel de EUS, así como los que tenían los menores niveles, tenían menor supervivencia. Fue notorio que la relación entre la ingesta de sodio y la mortalidad era independiente de la gravedad de la ERC al inicio del estudio y de la presencia o ausencia de hipertensión. De forma análoga, la EUS se vinculó con la ERT de forma significativa, incluso luego de ajustar por los parámetros asociados la EUS diaria y otros factores relacionados independientemente con ERT.

Los sujetos con la menor EUS tenían la mayor incidencia acumulada de ERT (4.5% del total de pacientes en 10 años). Dado que el control de la TA es un blanco clave para la prevención de las complicaciones de la diabetes tipo 1, muchas guías terapéuticas promovieron la potencial utilidad de la restricción dietética de sodio. Sin embargo, hay estudios que demostraron la vinculación de la restricción de sodio con la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y con mayores niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Otros estudios sugirieron que la restricción salina reduce la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos voluntarios sanos. Estos aspectos podrían actuar en forma adversa en aquellos individuos con diabetes tipo 1 y, especialmente, en los que padecen enfermedad renal crónica.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122458

12 - Correlacionan Ciertas Mutaciones del Gen *HMGA1* con la Prevalencia de Diabetes Tipo 2

Chiefari E, Tanyolac S, Brunetti A y colaboradores

JAMA 305(9):903-912, Mar 2011

Las variantes funcionales del gen *HMGA1* podrían asociarse con la mayor prevalencia de diabetes tipo 2 (DBT2) en aquellos sujetos con ascendencia europea.

El gen *HMGA1* codifica la proteína del grupo de alta movilidad tipo A1, la cual constituye uno de los principales mecanismos de regulación de la expresión del gen del receptor insulínico (*INSR*). En ensayos previos, se ha demostrado que las variantes funcionales del gen *HMGA1* podrían relacionarse con una menor expresión de este receptor y con una mayor prevalencia de resistencia a la insulina y DBT2. Se señala que las células beta del páncreas compensan de forma inicial la resistencia a la insulina por medio de una mayor producción de esta hormona. Cuando estos mecanismos fracasan, se desencadena hiperglucemia. La interacción de la insulina con sus células diana se debe a la actividad de su receptor específico, codificado en el gen *INSR*, cuya expresión, entre otros procesos, es regulada por la proteína *HMGA1*.

Con el fin de corroborar la repercusión de las mutaciones del gen *HMGA1* en la prevalencia de diabetes, se llevó a cabo un estudio de casos y controles en tres grupos poblacionales de ascendencia europea. En uno de los análisis se incluyó una

cohorte de adultos italianos constituida por 3 278 personas con DBT2 y otros dos grupos control ($n = 3\ 328$). En un segundo modelo, participaron 970 pacientes estadounidenses, cuyo grupo control estaba conformado por 958 atletas retirados sin diabetes. En un tercer protocolo se consideró una cohorte de 354 adultos diabéticos tipo 2 y un grupo control integrado por 50 sujetos sanos. En todos los casos, se realizó una secuenciación y análisis del ADN genómico de estos individuos, con la meta de detectar mutaciones específicas en el gen *HMGA1*. Se procedió a la cuantificación del ARN mensajero y de la expresión de las proteínas codificadas por los genes *HMGA1* e *INSR* tanto en linfoblastos transformados como en linfocitos periféricos obtenidos de muestras de los participantes.

Según manifiestan los investigadores, la mutación IVS5-13insC fue la variante genética funcional más frecuente del gen *HMGA1*, con una prevalencia de hasta el 8% entre los sujetos con DBT2 de las tres cohortes nacionales. Se destaca que esta mutación fue significativamente más frecuente entre los pacientes diabéticos tipo 2 en comparación con los individuos sin diabetes, tanto en el grupo italiano ($p < 0.001$ para cada cohorte de control) como en los grupos estadounidense ($p = 0.03$) y francés ($p = 0.046$). Los niveles intracelulares de ARN mensajero y de las concentraciones de la proteína HMGA1 y del receptor de insulina eran un 40% a 50% menores en los individuos con DBT2 que expresaban esta mutación. En modelos *in vitro*, la transfección con ADN complementario para el gen *HMGA1* en linfocitos periféricos y linfoblastos transformados permitió la corrección de estas diferencias en la expresión.

Se destaca que en la cohorte italiana se reconocieron otras tres variantes funcionales del gen *HMGA1* (c.310G>T, c.*82G>A y c.369del). En un análisis conjunto, se verificó que las mutaciones de este gen se asociaban con una prevalencia de 9.8% entre los pacientes diabéticos, en comparación con una proporción de 0.6% entre los miembros del grupo control.

Los análisis genómicos permiten la identificación de genes vinculados con la resistencia a la insulina y la susceptibilidad para la DBT2. De todos modos, se estima que las variantes genéticas identificadas con estas estrategias logran identificar a menos del 10% de los pacientes con mayor predisposición a estas afecciones metabólicas. Sin embargo, se destaca que las variantes del gen *HMGA1* se vinculan con una elevada prevalencia en los pacientes diabéticos tipo 2 de origen europeo; se requiere mayor investigación para dilucidar la participación de estas mutaciones en la patogenia de la resistencia a la insulina y la DBT2.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122476

13 - Evalúan los Efectos del Ejercicio Físico en Niños con Diabetes Mellitus Tipo 1

Seeger J, Thijssen D, Nijhuis-van der Sanden M y colaboradores

Diabetes, Obesity and Metabolism 13(4):382-384, Abr 2011

La actividad física mejora la función endotelial en las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DBT1), y por lo tanto debería recomendarse como parte del tratamiento de estos pacientes.

La disfunción endotelial es una alteración que precede a la aterosclerosis y se considera un factor predictor de eventos cardiovasculares. Este proceso comienza en la infancia, y se ve acelerado en los niños que padecen DBT1. El resultado de esta degeneración son las enfermedades cardiovasculares.

El ejercicio es capaz de reducir la incidencia de eventos

cardiovasculares, tanto primarios como secundarios, en parte debido a sus efectos directos sobre la función y la estructura vascular. Por ello, los autores de este trabajo postularon que la actividad física mejora la función endotelial y reduce el espesor de las paredes vasculares en niños con DBT1. Para comprobarlo, estudiaron el efecto producido en las paredes y en la función vascular luego de 18 semanas de entrenamiento físico.

Se seleccionaron 9 niños de entre 8 y 12 años que sufrían DBT1. Se excluyeron aquellos con DBT2, retraso mental, enfermedad cardiovascular o cualquier tipo de contraindicaciones para realizar ejercicio.

Los participantes concurren a consulta antes y después de las 18 semanas de entrenamiento. En estas sesiones se evaluaron algunos parámetros corporales (peso, talla y perímetro abdominal) y vasculares (función endotelial de la arteria braquial y espesor de la pared de la arteria carótida). También se determinó el estado físico por medio de la estimación de la capacidad aeróbica durante el ejercicio.

La intervención consistió en un programa de entrenamiento de 18 semanas. El ejercicio era fundamentalmente de los miembros inferiores. Los participantes realizaron actividad física dos veces por semana durante este lapso. En la primera sesión semanal, los niños estaban acompañados por un entrenador, que los hacía correr por 30 minutos y luego organizaba actividades deportivas grupales (por ejemplo, juegos de pelota). La segunda sesión semanal la realizaban los participantes solos en sus hogares, y consistía en correr durante 30 minutos, acompañada de 10 minutos de calentamiento, enfriamiento y elongación.

Dos niños no finalizaron el período de estudio y por lo tanto no se incluyeron en el análisis estadístico. En los otros siete niños se observó que el pico de consumo de oxígeno mejoró de manera sensible luego del programa de actividad física. También se comprobó un incremento significativo de la dilatación mediada por el flujo al finalizar el período de estudio.

Por otra parte, los expertos no encontraron diferencias en la frecuencia cardíaca máxima en el momento del máximo consumo de oxígeno, en el diámetro carotídeo, espesor de la pared ni en el cociente entre la pared y la luz.

Los expertos resaltan que el hallazgo más importante de este trabajo fue la comprobación de que el ejercicio es capaz de mejorar el estado físico y la función endotelial en niños con DBT1. El hecho de que haya mejorado la función endotelial de la arteria braquial luego de las sesiones de entrenamiento indica que el riesgo de estos participantes de padecer enfermedades cardiovasculares en el futuro disminuyó. Por lo tanto, la realización de actividad física moderada puede mejorar la función endotelial en los niños con DBT1, lo que, a su vez, sugiere que el sedentarismo podría ser un factor causal de esta alteración, en primer lugar.

El aumento del espesor de las paredes arteriales se asocia a enfermedades cardiovasculares. No obstante, los autores de este ensayo no lograron demostrar modificaciones en este aspecto luego de las sesiones de ejercicio. Esto podría deberse, por un lado, a que la duración de DBT1 no había sido lo suficientemente larga como para producir alteraciones vasculares aun. Por otro lado, también podría deberse a que el período de estudio (de 18 semanas de ejercicio) haya sido insuficiente para lograr remodelaciones estructurales.

Más allá de esto, los investigadores afirman que el ejercicio físico mejora la función endotelial en los pacientes con DBT1 y resaltan la importancia de que estos niños realicen actividad física diariamente para prevenir complicaciones cardiovasculares a futuro. Por otra parte, recomiendan investigar con mayor profundidad la relación entre el sedentarismo y la aparición de disfunción endotelial en estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122471

Contacto Directo con expertos

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

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr. lo siguiente:

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Alteraciones Moleculares de las Lesiones...	● Dra. M. Díaz Flores. Hospital de Especialidades, Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, CMN Siglo XXI, 06720, México D.F., México
1	Factores de Riesgo de Mortalidad y de...	● Dr. J. Grauslund. Department of Ophthalmology, Odense University Hospital, DK-5000, Odense, Dinamarca
2	Treinta Años de la Incidencia Nacional...	● Dr. Y. Berhan. Umeå University, Department of Clinical Sciences, Pediatrics, Umea, Suecia
3	La Actividad Física de Baja Intensidad...	● Dr. P. Demakakos. University College London Department of Epidemiology and Public Health, WC1E 6BT, Londres, Reino Unido
4	Estudio Aleatorizado sobre el Tratamiento...	● Dr. G. E. Umpierrez. Emory University, Department of Medicine, Atlanta, Georgia, EE.UU.
5	Efecto de los Embarazos Posteriores sobre...	● Dr. B. R. Shah. M4N 3M5, Toronto, Ontario, Canadá
6	Mejora del Control de la Glucemia sin...	● Dr. H. C. Jang. Seoul National University Bundang Hospital Department of Medical Informatics, Seongnam, Corea del Sur
7	Mal Pronóstico del Embarazo en Mujeres...	● Dr. J. Timsit. Department of Immunology and Diabetology, Université Paris Descartes, Hôpital Cochin Saint-Vincent-de-Paul, 75014, París, Francia
8	Incidencia de Complicaciones y...	● Dr. M. Mata-Cases. Institut Català de la Salut, 08930, Barcelona, España
9	Destacan la Utilidad de los Calculadores ...	● Dr. T. Cukierman-Yaffe. Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, 69086, Tel Hashomer, Israel
10	Señalan la Utilidad de una Aplicación...	● Dr. A. E. Carroll. Indiana University School of Medicine, Children's Health Services Research, Indianapolis, Indiana, EE.UU.
11	Los Desniveles en la Ingesta Dietaria...	● Dr. P-H. Groop. Helsinki, Finlandia
12	Correlacionan Ciertas Mutaciones del Gen...	● Dr. A. Brunetti. University of Catanzaro Magna Graecia, 88100, Catanzaro, Italia
13	Evalúan los Efectos del Ejercicio Físico...	● Dr. M. W. G. Nijhuis-van der Sanden. Department of Paediatric Physical Therapy and Scientific Institute for Quality of Healthcare, Radboud University Nijmegen Medical Centre, 6525 GA, Nijmegen, Países Bajos

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°	Enunciado	Seleccione sus opciones
A	Entre los principales mecanismos causantes de las complicaciones diabéticas se destacan:	A) La glucólisis y la oxidación de ácidos grasos. B) La vía de las pentosas y la síntesis de glucógeno. C) La glucación y el aumento de flujo por la vía del sorbitol. D) La síntesis de lípidos y la hipercolesterolemia.
1	¿Qué factores predicen en forma significativa la mortalidad global en los enfermos con diabetes tipo 1 de larga data?	A) El control de la glucemia. B) El nivel de triglicéridos y de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad. C) La creatinina y la macroalbuminuria. D) Todos ellos.
2	¿Cuál de estos parámetros se considera un factor de riesgo para la aparición de diabetes juvenil?	A) La mayor ingesta de calorías. B) El incremento de la velocidad de crecimiento. C) El aumento del peso corporal. D) Todas son correctas.
3	¿En qué grupo etario se describe una asociación entre la realización de actividad física y un menor riesgo de diabetes que es independiente de la magnitud del ejercicio efectuado?	A) En los sujetos de 50 a 70 años. B) Sólo en mujeres de más de 75 años. C) En todos los pacientes de al menos 70 años. D) Sólo en varones menores de 45 años.
4	¿Cuáles de los siguientes factores podrían explicar la mayor frecuencia de complicaciones perioperatorias en los pacientes con diabetes tipo 2?	A) La mayor frecuencia de comorbilidades previas. B) Los efectos deletéreos de la hiperglucemia. C) El uso de correcciones predeterminadas con insulina regular para el control glucémico. D) Todas son correctas.
5	¿Cuáles son las consecuencias de los embarazos posteriores en las mujeres con antecedente de diabetes gestacional?	A) Elevación significativa del riesgo de progresión a diabetes tipo 2. B) Reducción significativa del riesgo de progresión a diabetes tipo 2. C) Depende de la recurrencia de la diabetes en la nueva gestación. D) Depende de la edad de la paciente en el momento del primer embarazo.
6	¿En cuál de estas áreas parece posible la aplicación eficaz de recursos de telemedicina?	A) La prevención. B) El diagnóstico precoz. C) El seguimiento continuo. D) Todas son correctas.
7	¿Cuál de estas afirmaciones vinculadas con la diabetes tipo 1 iniciada durante el embarazo es correcta?	A) Forma parte de la definición de casos de diabetes gestacional. B) La mitad de las pacientes tienen al menos 1 factor de riesgo para diabetes gestacional. C) Los anticuerpos GAD son un marcador sensible de la enfermedad. D) Todas son correctas.
8	¿Cuál de las siguientes complicaciones es más frecuente en las mujeres con diabetes tipo 2, en comparación con los hombres diabéticos?	A) La enfermedad coronaria. B) La muerte de origen vascular. C) La enfermedad cerebrovascular. D) Depende de la edad.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
A	La glucación y el aumento de flujo por la vía del sorbitol.	Se postularon cinco mecanismos principales causantes de las complicaciones diabéticas, entre ellos: el aumento en el flujo de las vías del sorbitol y las hexosaminas, glucación, activación de la proteína quinasa C y estrés oxidativo.	C
1	Todos ellos.	Estos son algunos de los factores que predicen la mortalidad global (y cardiovascular) en los enfermos con diabetes tipo 1 de larga data.	D
2	Todas son correctas.	De acuerdo con los resultados de estudios poblacionales de casos y controles, el incremento de la ingesta de calorías, la mayor velocidad del crecimiento y el aumento del peso corporal constituyen marcadores de riesgo para la diabetes juvenil.	D
3	En todos los pacientes de al menos 70 años.	Mientras que entre los individuos de entre 50 y 69 años sólo la actividad física moderada a intensa se vincula con una reducción del riesgo, en las personas de mayor edad todas las formas de ejercicio, sin importar su intensidad, se correlacionaron con un menor riesgo de diabetes.	C
4	Todas son correctas.	Todas las situaciones mencionadas pueden explicar la mayor frecuencia de complicaciones perioperatorias en los pacientes con diabetes tipo 2.	D
5	Depende de la recurrencia de la diabetes en la nueva gestación.	En las mujeres con antecedente de diabetes gestacional, un nuevo embarazo no se asocia inevitablemente con un mayor riesgo de progresión a diabetes tipo 2. Por el contrario, la falta de recurrencia de la diabetes en futuras gestaciones reduce en forma considerable la probabilidad de evolución a diabetes.	C
6	Todas son correctas.	La telemedicina constituye una alternativa para ofrecer datos sobre prevención, diagnóstico precoz e inicio rápido de un tratamiento, así como un seguimiento continuo en el momento y el lugar que se consideren necesarios.	D
7	Todas son correctas.	Si bien la diabetes tipo 1 que se inicia durante el embarazo forma parte de la diabetes gestacional, se requiere el reconocimiento precoz de esta afección, dada la necesidad de rápido diagnóstico y tratamiento. La mitad de las pacientes presenta al menos 1 factor de riesgo para la diabetes gestacional clásica y los anticuerpos GAD constituyen un marcador sensible para efectuar el diagnóstico.	D
8	La enfermedad cerebrovascular.	La enfermedad cerebrovascular es más común en las mujeres con diabetes tipo 2 en comparación con los hombres diabéticos.	C