

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

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

Volumen 6, Número 1, octubre 2012

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas.....4

Artículos distinguidos

A - Efectos Metabólicos de las Alteraciones del Sueño
Buenaventura Brito Díaz, SIIC 5

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Revisión Sistemática de la Asociación entre la Retinopatía Diabética y el Compromiso Cognitivo en los Pacientes con Diabetes Tipo 2
Crosby-Nwaobi R, Sivaprasad S, Forbes A
Diabetes Research and Clinical Practice
96(2):111-118, May 2012 10

2 - Factores Basales Asociados con el Control de la Glucemia y la Pérdida de Peso cuando se Agrega Exenatida Dos Veces por Día a la Terapia Óptima con Insulina Glargina en Enfermos con Diabetes Tipo 2
Rosenstock J, Shenouda S, Hoogwerf B y col.
Diabetes Care 35(5):955-958, May 2012 11

3 - Lipoproteínas Plasmáticas y Preeclampsia en Mujeres con Diabetes Tipo 1: Estudio Prospectivo
Basu A, Alaupovic P, Lyons T y colaboradores
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
97(5):1752-1762, May 2012 13

4 - La Rigidez Arterial Está Incrementada en los Enfermos con Diabetes Tipo 1 sin Enfermedad Cardiovascular: Posible Papel de la Inflamación de Bajo Grado
Llauradó G, Ceperuelo-Mallafre V, González-Clemente J y col.
Diabetes Care 35(5):1083-1089, May 2012 15

5 - El Índice de Masa Corporal Materno Es un Factor Predictivo para Hipoglucemia Neonatal en la Diabetes Mellitus Gestacional
García-Patterson A, Aulinas A, Corcoy R
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
97(5):1623-1628, May 2012 16

6 - Análisis Comparativo Retrospectivo del Control Metabólico y de las Complicaciones Tempranas en Pacientes con Diabetes Tipo 1 Familiar y Esporádica
Lebenthal Y, Shalitin S, Lazar L y col.
Journal of Diabetes and its Complications
26(3):219-224, May 2012 19

7 - Cambios en el Cumplimiento Terapéutico y el Control de la Glucemia durante la Transición a la Adolescencia en la Diabetes Tipo 1
Rausch JR, Hood KK, Drotar D y col.
Diabetes Care 35(6):1219-1224, Jun 2012 21

Novedades seleccionadas

8 - Advierten Diferencias Raciales y Educativas en el Control de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Diabetes
Chatterji P, Joo H, Lahiri K
Diabetes Care 35(2):305-312, Dic 2011 23

9 - Control Metabólico y Factores de Riesgo Cardiovascular en Enfermos con Diabetes Tipo 2
Wong K, Giovaci D, Wong N y colaboradores
Journal of Diabetes and its Complications
26(3):169-274, May 2012 24

10 - Comparan el Uso de Insulina en Adultos con Diabetes entre 1995 y 2007
Li C, Ford E, Giles W y colaboradores
Journal of Diabetes and its Complications
26(1):17-22, Feb 2012 26

Más novedades seleccionadas 27

Contacto directo 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria	1, 10
Anatomía Patológica	4
Atención Primaria	A, 1, 2, 4, 6-11
Bioquímica	2-4, 6, 9-11
Cardiología	1, 3, 4, 6, 9
Diagnóstico por Imágenes	11
Diagnóstico por Laboratorio	2-4, 6, 9, 10
Endocrinología y Metabolismo	A, 1-4, 6-11
Epidemiología	1-4, 6-11
Farmacología	2, 6, 9, 10
Gastroenterología	11
Genética Humana	6
Geriatría	1, 2, 4, 8-11
Inmunología	4
Medicina Deportiva	A
Medicina Familiar	A, 1, 2, 4, 6-11
Medicina Farmacéutica	2, 6, 9, 10
Medicina Interna	A, 1-4, 6, 8-11
Nefrología y Medio Interno	4, 6, 11
Neurología	A, 1, 4, 6
Nutrición	2, 5, 7-11
Obstetricia y Ginecología	3, 5
Oftalmología	1, 4, 6, 10
Pediatría	5-7
Psiquiatría Clínica de Adultos	1
Salud Mental	1
Salud Pública	1, 4, 6, 8-10



Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Diabetes

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**Rafael Bernal Castro**
Presidente**Rosa María Hermitte**
Directora PEMC-SIIC

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 Niepomnyszczce,
Oswaldo Obregon Abenante,
Patricia Otero,
Eduardo Pusiol,
Maximino Ruiz,
Ariel Sánchez,
Isaac Sinay.**Fuentes científicas**Acta Obstetricia et Gynecologica
Scandinavica
Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Medicine
Annales d'Endocrinology
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Atherosclerosis
BMC Endocrine Disorders
Boletín Médico del Hospital Infantil de México
British Journal of Nutrition
British Journal of Obstetrics and
Gynaecology (BJOG)
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Medical Association Journal
(CMAJ)
Ceylon Medical Journal
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Diabetes
Clinical Endocrinology
Clinical Geriatrics
Clinical Nutrition
Clinical Therapeutics
Diabetes
Diabetes Care
Diabetes Educator
Diabetes Reviews
Diabetes, Nutrition & Metabolism
Diabetes, Obesity and Metabolism
Diabetic Medicine
Diabetologia
Digestive and Liver Disease
Drugs
Drugs & Aging
Eating and Weight Disorders
Ecology of Food and Nutrition
Endocrine Reviews
Endocrinology
European Journal of Clinical Nutrition
European Journal of Endocrinology
European Journal of Obstetrics &
Gynecology and Reproductive Biology
Fertility and Sterility
Gynecological EndocrinologyHypertension
International Journal of Fertility
International Journal of Obesity
Journal of Applied Physiology
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endocrinological Investigation
Journal of Endocrinology and Metabolism
Journal of Internal Medicine
Journal of International Medical Research
Journal of Nutrition
Journal of Nutrition, Health and Aging
Journal of Perinatal Medicine
Journal of Postgraduate Medicine
Journal of the American College of Nutrition
Journal of the American Dietetic Association
Journal of the American Medical Association
(JAMA)
Journal of the American Society of Nephrology
(JASN)
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Lancet
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
Metabolism
Molecular Endocrinology
Nephron
New England Journal of Medicine (NEJM)
Nutrition
Nutrition Clinique et Métabolisme
Obstetrics & Gynecology
Postgraduate Medical Journal
Proceedings of the Nutrition Society
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Iberoamericana de Fertilidad
Revista Panamericana de Salud Pública
Salud(i)Ciencia - SIIC
São Paulo Medical Journal
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory
Investigation
SIIC Data Bases
Science & Medicine
Southern Medical Journal
Thrombosis and Haemostasis
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Treatment Issues
Treatments in Endocrinology**Consejo Superior**Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,
Pablo Bazerque, 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,
Juan Gagliardi, J.G. de la Garza,
Estela Giménez, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Rafael Hurtado, León Jaimovich,
Miguel A. Largaia, 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, 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 Zuffardi.**SIIC**, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.comRegistro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el
depósito que establece la ley
N° 11.723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la
opinión de sus firmantes o de los
autores que han redactado los
artículos originales, los editores y
patrocinantes no son responsables
por la exactitud, precisión y vigencia
científica de la información,
opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido.
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

Artículos distinguidos

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

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

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

A - Efectos Metabólicos de las Alteraciones del Sueño

Buenaventura Brito Díaz

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Dr. en Medicina, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores, autoevaluación.

Resumen

El sueño y la vigilia se coordinan para que el hambre y la vigilancia sucedan de día y la saciedad de noche. Los mecanismos de control del sueño abarcan todos los niveles de organización biológica, desde la expresión génica hasta el sistema nervioso central (SNC) con la participación de los sistemas inmunitario, endocrino y de equilibrio energético. El sueño se regula en el núcleo supraquiasmático (NSQ), marcando su ritmo mediante las hormonas y el sistema nervioso autónomo. Los núcleos hipotalámicos controlan el inicio del sueño e integran información procedente del cerebro y del resto del organismo. El eje NSQ-hipotálamo es el reloj molecular que sincroniza el sueño/vigilia; concretamente, mantiene constante la energía mediante oscilaciones circadianas de las enzimas implicadas en el metabolismo de los tejidos. Interrumpir el ciclo circadiano por privación del sueño aumenta el estrés oxidativo cerebral e, incluso, puede afectar el equilibrio de energía y la composición corporal. La ingesta, la termogénesis, el metabolismo de la glucosa y los lípidos muestran fluctuaciones debidas al ciclo luz/oscuridad. Así, la restricción del sueño produce alteración de la sensibilidad a la insulina y de la tolerancia a la glucosa, lo cual afecta la regulación del apetito, provocando ganancia de peso y riesgo de diabetes. Por el contrario, el ejercicio físico mejora los patrones de sueño, aumenta las enzimas antioxidantes y previene la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Todo ello demuestra la interrelación entre sueño, diabetes y ejercicio físico.

Introducción

Para la búsqueda de alimentos, la vida humana requería de actividad física intensa durante el día y, consecuentemente, descanso nocturno. Así, los mecanismos que controlaban la ingesta, se coordinaron entre vigilia y sueño.¹ En los mamíferos, el sueño es un estado del comportamiento complejo, global y reversible, regulado homeostáticamente. Cursa con inmovilidad rápidamente reversible y respuesta sensorial reducida.² El sueño se define por reducción de actividad y reactividad, con bajo grado de vigilancia general;³ en su control participan varios de los sistemas más relevantes. Las actividades e interacciones neuronales, que controlan el movimiento, la excitación, las funciones autonómicas, el comportamiento y la cognición, son neuroquímicamente heterogéneas. Pero todas ellas dependen del ritmo circadiano de sueño/vigilia y de los ciclos periódicos REM/no REM del sueño.² El sueño repara el cuerpo cada 24 horas, mejora y mantiene la salud, consolida el aprendizaje y la memoria, y conserva el equilibrio emocional.⁴

La calidad del sueño es tan importante como la nutrición o el ejercicio. Si la falta de sueño es prolongada, los seres humanos se vuelven propensos a los accidentes, son menos productivos, experimentan mayor fatiga y problemas de

salud.⁴ La calidad del sueño disminuye con la edad, lo cual afecta a la regulación de la hormona del crecimiento (GH) y al cortisol.⁵ Sin embargo, la duración y la calidad del sueño no sólo dependen de factores biológicos y metabólicos, sino también de factores socioeconómicos y conductuales.⁶ El NSQ intensifica el metabolismo de la glucosa y el sistema cardiovascular, predisponiéndonos para el aumento de actividad al despertar.⁷⁻¹⁰ La restricción del sueño produce alteraciones metabólicas y endocrinas que afectan a la glucosa, la insulina, el equilibrio simpático, el cortisol, la grelina y la leptina.¹¹ También, se ha sugerido una relación entre sueño, tejido adiposo y metabolismo de la energía;¹² así, dormir períodos de sueño cortos se relaciona con aumento de circunferencia de cintura, grasa total y circunferencia del tronco.¹³ En general, la restricción del sueño se relaciona con obesidad, diabetes e hipertensión.¹⁴

Asimismo, los individuos que realizan actividad física declaran que duermen mejor.¹⁵ Estructurar metódicamente ejercicio y actividad social favorece el ritmo circadiano, el estado de ánimo y el vigor, la memoria y el sueño de ondas lentas.¹⁶ Se señala que el ejercicio repara y previene las alteraciones del sueño.¹⁷

Regulación neurológica del sueño

En la sociedad actual, es difícil mantener nuestros relojes endógenos sincronizados con el entorno ambiental. Dentro de los edificios, nos exponemos a intensidades lumínicas de

Participaron en la investigación: A. de León, D. Almeida González, M. del C. Rodríguez Pérez, A. González Hernández, A. Cabrera de León, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España

300 a 500 lux, estímulos que alteran el marcapasos endógeno.¹⁸ Por ello, cambia la alternancia normal sueño/vigilia o descanso/actividad, y la amplitud de señales luminosas al NSQ se reduce.¹

El ritmo circadiano del sueño surge por interacción de mecanismos de retroalimentación condicionados por la luz ambiental sobre los genes circadianos de las células del NSQ. La información circadiana se integra en los núcleos del hipotálamo anterior, desde donde interactúa con el hipotálamo posterior, el cerebro anterior basal y el tronco cerebral. Además, el oscilador ultradiano de la unión mesopontina controla la alternancia regular de sueño REM y no REM. Los ciclos del sueño ejercen influencias neuromoduladoras en las estructuras del cerebro anterior e influyen en el comportamiento, la cognición y la conciencia.¹⁹

La transición entre el sueño no REM y el sueño REM es controlada por el *locus cerúleo*, el rafe (células "REM-apagado") y el núcleo *oralis pontis reticularis* (células "REM-encendido"). En el sueño no REM, disminuye el tono simpático y aumenta la actividad parasimpática, generando un estado de actividad reducida.²⁰ Ciertos resultados experimentales sugieren un papel del sueño REM en el desarrollo y la maduración cerebral, la homeostasis sináptica, la memoria y el aprendizaje.²

La vigilia, el sueño REM y el sueño no REM tienen patrones fisiológicos y de comportamiento característicos.²⁰ El sistema activador reticular ascendente (SARA) es la base del estado de vigilia, en el tronco cerebral.²¹ Los factores que afectan a la necesidad de sueño y al momento de su inicio influyen en el tracto solitario, que envía sus proyecciones al mesencéfalo y al prosencéfalo para inhibir la actividad en el SARA. Cuando ésta disminuye, la corteza presenta un patrón de electroencefalograma (EEG) sincronizado. Así, la vigilia se manifiesta por una corteza activa que tiene un patrón característico de EEG desincronizado, produciéndose, además, un incremento del tono simpático y una disminución del parasimpático para crear un estado de disposición a la acción.²⁰ La vigilia es un campo funcional intrínseco, modulado por parámetros sensoriales; pero la mayor conectividad está orientada a la generación de modos de funcionamiento interno, que operan en presencia o ausencia de activación sensorial. Esto lleva a cuestionar la conciencia como producto de la entrada sensorial y propone la conciencia como un circuito cerrado, cuyo papel central es la capacidad de las células para ser intrínsecamente activas.²² Los mecanismos fisiológicos que subyacen en la conciencia y la inconsciencia son los de sueño/vigilia. Por ello, el sueño profundo es un estado de inconsciencia fisiológica reversible, que se cambia a vigilia por activación reticular. De la vigilia al sueño media un proceso de excitación inhibitoria basado en un bloqueo parcial del tálamo y del tronco cerebral superior. La vigilia se asocia con la conciencia instantánea, que integra la información sensorial externa e interna. Es un mecanismo de integración cortical que permite la difusión de información entre áreas corticales específicas y la conciencia subyacente. El cambio cognitivo entre sueño y vigilia se acompaña de cambios en el sistema autonómico, el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral.²³

Una variedad de funciones se regulan por procesos hipotalámicos, neuroendocrinos y autonómicos. Los sistemas fundamentales hipotalámicos controlan metabolismo, circulación y sistema inmunitario, influidos por factores como hora del día, estrés, retroalimentación autonómica sensorial y hormonas circulantes. El reloj biológico del NSQ influye sobre

los procesos organizados por el hipotálamo, imponiendo su ritmo mediante hormonas y el sistema nervioso autónomo (SNA). La relación recíproca entre núcleo arcuato (ARC) y NSQ transmite señales relacionadas con la alimentación, con múltiples entradas y salidas de NSQ al resto del cuerpo, en relación con funciones metabólicas. Los receptores para insulina, leptina y grelina trasladan al ARC información periférica.²⁴ De esta manera, el reloj biológico, el NSQ, aumenta la frecuencia cardíaca, la glucosa y el cortisol, que nos predisponen para la actividad.²⁵

El eje entre NSQ y el hipotálamo sincroniza el horario con el sistema nervioso neuroendocrino y autónomo.²⁵ El NSQ proyecta las señales de tiempo como impulsos nerviosos sincronizados al SNA (núcleo simpático y parasimpático), núcleo motor dorsal del vago y columna celular intermedio-lateral de la médula espinal.²⁶ De tal manera, el NSQ, a través del SNA, controla los sistemas cardiovascular, respiratorio, digestivo y genitourinario, y tiene efectos sobre el músculo liso, los vasos sanguíneos, las glándulas sudoríparas y el sistema endocrino. Además, influye en los órganos por las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas, por catecolaminas y acetilcolina, respectivamente.²⁷ La actividad parasimpática, antes de dormir, y la actividad simpática, antes de despertar, coinciden con cambios del EEG.²⁸ Así, la alternancia descanso/actividad se acompaña de cambios en el equilibrio del SNA, dependiente del reloj biológico.²⁰

El ambiente, por la iluminación a través de la retina, condiciona al NSQ. La síntesis de melatonina se codifica mientras dura la oscuridad²⁹ y disminuye en el período de actividad.²⁵ Para ello se activan los receptores de melatonina en el NSQ y la *pars tuberalis* hipofisaria (PT) y en muchos otros tejidos. La melatonina actúa en concordancia con la adenosina para provocar ritmos en la expresión génica del reloj endógeno. La melatonina reduce el umbral de la adenosina para inducir genes sensibles al AMP cíclico (AMPc), lo que determina una regulación temporal de la expresión génica y de las interacciones endocrinas de origen pituitario. Todo ello puede reflejar un mecanismo general por el cual el reloj biológico endógeno sincroniza las células de los tejidos periféricos.²⁹

Parece considerable una conexión entre la regulación del hambre, la saciedad y el sueño. Los mecanismos neurofisiológicos y metabólicos responsables del control de los alimentos, el comportamiento de búsqueda y del sueño/vigilia se coordinan para predisponer el hambre y la vigilia durante el período diurno, dejando para la noche la saciedad y el sueño. En este sentido, el NSQ intercambia información con el sistema de hipocretina sobre el ciclo luz/oscuridad y el estado metabólico. Las neuronas hipotalámicas de hipocretina-1 inducen alimentación y actividad locomotora, además de ser sensibles a señales del estado nutricional. Incluso, la interleuquina-6 y otras citoquinas proinflamatorias son "factores del sueño" y afectan el equilibrio de energía, la coordinación entre sueño/vigilia y la conducta alimentaria.¹ De esta forma, todos estos mecanismos neuroquímicos se interconectan para que la interrupción del ciclo circadiano y la privación del sueño afecten el equilibrio de energía y la composición corporal.

Consecuencias de la duración del sueño

La duración inadecuada de los períodos de sueño, corto (< 7 h) o largo (> 9 h), se ha vinculado con mayor

mortalidad en los EE.UU., Europa y Asia. Los hábitos del sueño se relacionan con factores sociodemográficos y de salud asociados con períodos de sueño corto o largo.³⁰ Ser mayor, de raza negra no hispana, fumador actual o antiguo, tener bajo nivel educativo, escasos ingresos, alto consumo de bebidas a la semana o notificar enfermedades cardiovasculares, diabetes, depresión, bajo peso y actividad física limitada se asocia con mayores probabilidades de sueño largo o corto. Además, vivir con niños pequeños, ser soltero, trabajar muchas horas y consumir con frecuencia alcohol se vincula con períodos de sueño corto. Mientras, se asocian con sueño largo variables como ser joven, norteamericano-mexicano, estar embarazada o realizar poca actividad física.³¹

Dormir cinco o seis horas parece ser aceptable,³² pero se ha visto que dormir 7 a 8 horas reduce el riesgo de enfermedades crónicas. El sueño de corta duración se asocia, en menor medida que el largo, con obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares.³³ También, la modificación de los ritmos circadianos afecta a funciones básicas, como presión arterial y producción hormonal. Incluso, las mujeres que trabajan por turnos son propensas a tener afectada su fertilidad.³⁴

Efectos metabólicos como consecuencia de la cantidad y calidad del sueño

Las neuronas que producen hipocretina-1, que estimula la alimentación y la actividad locomotora, son sensibles al estado nutricional. Su déficit provoca narcolepsia, que sugiere una conexión entre apetito y regulación del sueño. El sistema hipotalámico que conecta estos mecanismos es hipocretinérgico, sensible al marcapasos circadiano del NSQ y a la condición metabólica. También, la interleuquina-6 y otras citoquinas proinflamatorias son "factores del sueño", que afectan al equilibrio energético, a la coordinación entre sueño/vigilia y a la conducta alimentaria. Son ejemplos que demuestran que la interrupción del ciclo circadiano y la privación del sueño afectan la composición corporal.¹ Incluso, se propone que la relación entre restricción del sueño, ganancia de peso y riesgo de diabetes se debe a alteraciones en el metabolismo de la glucosa, al estímulo del apetito y a la disminución del gasto de energía.³⁵ Además, se plantea el aumento del tejido adiposo como la dirección que ha tomado la interrupción de la calidad del sueño:¹² mujeres que duermen períodos cortos o largos tienden a tener más adiposidad y, específicamente, se relacionó con la circunferencia de cintura, la grasa total y del tronco.¹³ Asimismo, se ha asociado con niveles de lípidos séricos y de lipoproteínas: mujeres con hábitos de sueño corto o largo se relacionan con niveles altos de triglicéridos, bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad o altos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.³⁶ Todo ello sugiere mecanismos que interrelacionan sueño, tejido adiposo y control global del metabolismo de la energía.¹²

Sueño, sistema inmunitario y sistema endocrino

El ciclo sueño/vigilia regula el sistema inmunitario. Las citoquinas proinflamatorias, reguladoras del sueño, se alteran por privación total o parcial del sueño. Enfermedades infecciosas, fibromialgia, cáncer y depresión mayor afectan el sistema inmune y se asocian con cambios del sueño/vigilia.³⁷ La gravedad de los trastornos del sueño se relaciona con disminución de la inmunidad humoral y celular,³⁸ pues el

sueño influye en la expresión de células T y citoquinas proinflamatorias. Los sistemas de retroalimentación operan entre el cerebro y el sistema inmune, contribuyendo a la expresión de citoquinas a los trastornos del sueño.³⁹ Se ha estudiado si los niveles nocturnos de las citoquinas proinflamatorias IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) se asociaban con alteraciones del sueño. Así, se observó que, tras la privación de sueño, había mayores niveles nocturnos de estas citoquinas que, además, pueden influir negativamente en la iniciación del sueño.⁴⁰ También, algunos leucocitos muestran intensificación nocturna de su mediación inmune. De este modo, la expresión de moléculas de adhesión celular (CAM) presenta alteraciones rítmicas y periodicidad circadiana, cambios que pueden modular la patogénesis (inducida por leucocitos) de asma y exacerbación nocturna de artritis reumatoidea e, incluso, la mayor incidencia nocturna de crisis cardiovasculares y cerebrovasculares.⁴¹ Asimismo, la interrupción aguda del sueño se relaciona con alteraciones en la expresión de CAM, que regulan el tráfico de células inmunes. La expresión nocturna de CAM, Mac-1 y selectina L, sobre monocitos y linfocitos, incrementa el porcentaje de linfocitos Mac-1-positivos. Además, después de la privación de sueño, se reduce el porcentaje de Mac-1 positivos y aumenta el de linfocitos y monocitos selectina L positivos.⁴²

Igualmente, las etapas del sueño REM y no REM influyen en la secreción de insulina y glucagón. En la fase REM, puede producirse hipoglucemia nocturna.⁴³ Como ya se mencionó, el NSQ también ejerce control directo de la glucosa, ya que, al producir el despertar, nos prepara para el aumento de actividad, intensificando el metabolismo de la glucosa y el sistema cardiovascular.⁷⁻¹⁰ La conservación del ritmo circadiano podría proteger de desequilibrios del SNA, como hipertensión, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.^{44,45} Por ello, el estilo de vida actual, dado el horario que establece, disminuye el ritmo de aferencias al NSQ y, en consecuencia, la amplitud de las aferencias disminuye.⁴⁶ Entonces, mejorar este ritmo de señales, durmiendo adecuadamente en calidad y cantidad, puede restablecer la entrada y salida de éstas.⁴⁷ La ingesta diaria de melatonina mejora el ritmo de las aferencias al NSQ.⁴⁸ Además, mutaciones en el receptor de melatonina se relacionan con riesgo de diabetes tipo 2.⁴⁹⁻⁵¹ También, la melatonina administrada diariamente reduce la presión arterial sistólica en el sueño,⁵² atenúa la disfunción microvascular y la sensibilidad a la insulina.⁵³ Así, se observa que los pacientes con diabetes o con enfermedad coronaria tienen un ritmo aplanado de melatonina.⁵⁴⁻⁵⁶ Asimismo, la restricción del sueño aumenta el cortisol en la tarde-noche, que puede suponer exceso de glucocorticoides y déficit de memoria, circunstancias que aceleran el envejecimiento.⁵⁷

Ritmos circadianos y homeostasis de la glucosa

La periodicidad noche-día produce cambios que se han traducido al reloj biológico endógeno. La alimentación, la termogénesis, la glucosa y el metabolismo lipídico presentan fluctuaciones debidas al ciclo luz/oscuridad. En general, las funciones catabólicas tienden a suceder en vigilia y, las anabólicas, en reposo. Así, el reloj biológico organiza el curso temporal de procesos fisiológicos, hormonales y de comportamiento, para anticipar al organismo al ambiente.⁵⁸ Existe retroalimentación transcripcional/posttransduccional que logra que los genes circadianos sean inhibidos periódicamente por sus productos proteicos.

También, el AMPc de señalización constituye un componente adicional de la retroalimentación, pues su activación diaria sostiene la progresión de ritmos de transcripción.⁵⁹ Todo ello hace que los ritmos día/noche tengan influencia sobre el aparato cardiovascular, la temperatura corporal y el metabolismo de energía.^{60,61}

Sin embargo, hay estudios de control directo de la homeostasis de la glucosa por el reloj biológico, sin depender de la distribución temporal de la conducta alimentaria.⁴⁴ El envejecimiento y la diabetes tipo 2 se asocian con mal funcionamiento del reloj biológico.⁶²⁻⁶⁴ El ejercicio diario mejora la tolerancia a la glucosa⁶⁵ y es crítica la reducción de períodos de inactividad en las horas de vigilia.⁶⁶ El gasto de energía durante las actividades físicas contribuye positivamente a la homeostasis de la glucosa. Incluso, los efectos centrales que produce el ejercicio mejoran la tolerancia a la glucosa.⁶⁷ En la aparición de diabetes tipo 2 y de síndrome metabólico, hay mal funcionamiento del reloj biológico, como sucede en personas que trabajan por turnos, en el envejecimiento o en el estilo de vida occidental. Aumentar la actividad física y disminuir la excesiva ingesta de energía mejora el ritmo del reloj interno.⁴⁴

Cuando el sueño se acorta, se produce hipertensión, activación simpática, deterioro glucémico e inflamación.⁶⁸ Incluso, estudios de efectos de la privación del sueño sobre el metabolismo establecen énfasis en la regulación del apetito, el sistema endocrino e inmunitario.⁶⁹

El sueño y el equilibrio energético

En el sueño, las ondas encefálicas lentas (SWS, por sus siglas en inglés) se asocian con disminución de frecuencia cardíaca, presión arterial, actividad simpática y utilización de glucosa cerebral. Durante estas SWS, la hormona de crecimiento anabólica se libera y el cortisol se inhibe.⁷⁰ Durante sueño y vigilia, las orexinas son críticas en el páncreas exocrino y endocrino, y regulan el metabolismo alimentario y el equilibrio energético, la conducta alimentaria y los procesos de recompensa que se alteran en la diabetes. En las células de los islotes, el receptor de orexina-1 se localiza con los receptores de insulina y glucagón y modula la diabetes inducida por estreptozotocina.⁷¹

La restricción del sueño altera la regulación hormonal de glucosa⁷² y otros carbohidratos,⁵⁷ lo que afecta la secreción de los islotes pancreáticos y produce aumento del apetito. Son perturbaciones en la regulación del metabolismo energético que contribuyen a trastornos metabólicos.⁷² La reducción crónica del sueño produce hipertensión debido a un sostenido aumento de la presión arterial, a retención de sal y a adaptaciones estructurales cardiovasculares a este entorno.¹⁴ La restricción del sueño produce alteraciones metabólicas y endocrinas, como intolerancia a la glucosa y disminución de sensibilidad a la insulina, predominio simpático y aumento del cortisol por la tarde. Además, un incremento de grelina, una disminución de leptina y un aumento del apetito. Por ello, el sueño corto se asocia con mayor índice de masa corporal.⁷⁰ Incluso, una sola noche de sueño restringido afecta los ritmos de cortisol y los niveles de leptina por la mañana.⁷³ En definitiva, se produce resistencia a la insulina y disminución de la utilización de la glucosa cerebral que, con el tiempo, pueden comprometer la función de las células beta y conducir a diabetes. Por tanto, la restricción del sueño se relaciona con obesidad, diabetes e hipertensión.¹⁴

Sueño y diabetes

Se realizaron estudios genéticos que demuestran la interrupción de los ritmos biológicos en la patogénesis de la diabetes tipo 2. El mecanismo que cronometra los ritmos conductuales, fisiológicos y endocrinos del SNC es el mismo que controla los ritmos diarios de sueño/vigilia y el metabolismo de la glucosa. Así, por la mañana, determina las concentraciones de glucosa, al influir en la glucosa hepática, la absorción de glucosa y la tolerancia a la glucosa. En consecuencia, la respuesta a la insulina determina la alimentación.⁴⁴ Entonces, el sueño modula el metabolismo de la glucosa, de tal manera que la falta de éste produce disminución de la sensibilidad a la insulina y altera la tolerancia a la glucosa, lo que afecta la regulación neuroendocrina del apetito.⁷⁴ Por ello, aumenta el riesgo de diabetes junto con trastornos de la capacidad de la leptina y la grelina para señalar las necesidades calóricas.^{75,76}

Dormir poco disminuye la glucemia, lo que produce episodios de hambre, aumento de la ingesta y riesgo de sobrepeso.⁷⁷ Incluso, la resistencia a la insulina, mecanismo patogénico fundamental en la obesidad, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, se asocia con la restricción del sueño.² El aumento de actividad del sistema nervioso simpático y adrenocortical es el que media los efectos metabólicos adversos derivados de la mala calidad del sueño.⁷⁸ Igualmente, la falta de sueño produce un desequilibrio del sistema simpático que aumenta la frecuencia cardíaca en reposo y que también se relaciona con mayor riesgo de presentar diabetes.⁷⁹

La restricción del sueño, en general, reduce la sensibilidad a la insulina.⁸⁰ La duración del sueño tiene una relación en forma de "U", con la resistencia a la insulina (medida con el modelo HOMA). Los adolescentes que duermen 7.75 h tienen bajo nivel de HOMA, mientras que, en quienes duermen < 5.0 h o > 10.5 h es un 20% mayor. Esta asociación podría explicarse por la relación entre menor duración del sueño y obesidad.⁸¹ También, se observa asociación entre sueño corto y riesgo de alteración de la glucosa en ayunas. Parece que la resistencia a la insulina media esta asociación.⁸² Sin embargo, no todas las alteraciones del sueño (apnea obstructiva del sueño, síndrome de piernas inquietas o insomnio primario) comprometen igual el metabolismo de la glucosa.⁸³ En el sueño, la concentración intersticial de glucosa es menor en fase REM que en no REM.

Incluso, los ronquidos han sido asociados con diabetes tipo 2 y con alteración de la sensibilidad a la insulina.⁴³ Empleando la prueba de tolerancia a la glucosa, se ha comprobado la asociación del insomnio con alta resistencia a la insulina, con incremento de la secreción de insulina^{84,85} y con mayor riesgo de diabetes.⁸⁶ En personas con diabetes, tanto el sueño excesivamente largo como el insomnio se vinculan con glucemias basales altas y concentraciones séricas de insulina elevadas.⁸⁷ También, el envejecimiento es un factor que contribuye a la aparición de diabetes⁸⁸ e insomnio.⁸⁹

Las dificultades de iniciar y mantener el sueño están asociadas con diabetes.⁹⁰ Pero, en sentido inverso, también la diabetes mellitus puede poner en peligro la cantidad y la calidad del sueño.⁹¹ Los trastornos del sueño inducidos por resistencia a la insulina suceden a través de varios mecanismos que incluyen la hiperactividad simpática⁸⁴ y la secreción alterada de hormonas contrarreguladoras durante el sueño.⁹² La pérdida de sueño crónica, como consecuencia de la restricción voluntaria de la hora de acostarse, es una enfermedad endémica en la sociedad moderna. Además, la

regulación neuroendocrina del apetito también se vio afectada, ya que el nivel de leptina se redujo y, el de grelina, aumentó. Como consecuencia, esto llevó a comer en exceso y al aumento de peso. Por tanto, la restricción de sueño crónica puede representar un factor de riesgo nuevo para el aumento de peso, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.^{93,74} El mecanismo general consistiría en que el reloj molecular mantiene constante la energía mediante oscilaciones circadianas en la tasa de enzimas limitantes, implicadas en el metabolismo de los tejidos. En particular, la ablación del reloj del páncreas, que responde a las fluctuaciones energéticas, causa diabetes debido a la función defectuosa de las células beta. Los islotes pancreáticos tienen genes circadianos autosostenidos y oscilaciones en las proteínas de los factores de transcripción Clock y Bmal.¹ Así, los mutantes Clock y Bmal¹ presentan intolerancia a la glucosa, menor secreción de insulina y defectos en el tamaño y la proliferación de los islotes del páncreas. Entonces, la interrupción del reloj conduce a alteraciones en la expresión de genes implicados en el crecimiento y supervivencia de los islotes.⁹⁴

Sueño y actividad física

Aunque la dieta y el ejercicio no reemplazan la necesidad de dormir,⁴ las personas activas informan que duermen mejor, y la actividad física y el sueño muestran sinergia positiva.¹⁵ Con la privación aguda del sueño, aumenta el estrés oxidativo en la corteza, el hipocampo y la amígdala, y el esfuerzo físico lo previene. También, se incrementan los corticosteroides, que se normalizan con el ejercicio. Asimismo, aumenta la expresión proteica de dos enzimas antioxidantes, glioxalasa (GLO)-1 y glutatión reductasa (GSR)-1.⁹⁵

Las funciones biológicas que más influyen sobre los ritmos circadianos son la temperatura corporal y el ciclo sueño/vigilia. De ellas, la curva de temperatura es la que destaca en el ejercicio, que está sujeto a ciclos ultradianos que disminuyen en el comienzo de la tarde. La fase del día óptima para hacer ejercicio es dirigida por los ritmos endógenos y por la naturaleza e intensidad del ejercicio, las condiciones de la población, el medio ambiente y los tipos de fases individuales. Los factores ambientales que inciden en los ritmos circadianos son: luz, calor, ionización del aire, actividad, patrones de alimentación y actividades sociales. La existencia de ritmos autosostenibles debe ser reconocida por los médicos deportólogos, los científicos del deporte y las pruebas de aptitud, los especialistas en lesiones deportivas y los organizadores de acontecimientos y viajes deportivos.⁹⁶ Aunque el valor de la aptitud física, en atletas o en rehabilitación física, no se discute, hay períodos del día, poco después de despertar (riesgo de morbilidad cardiovascular y espina dorsal) y al final del día (riesgo respiratorio), en que se necesitan cuidados especiales. El ciclo menstrual influye en el rendimiento físico, interactuando con los ritmos circadianos.⁹⁷

El sueño y el ejercicio tienen mecanismos fisiológicos relacionados, por lo que el calentamiento corporal pasivo facilita el sueño, ya que activa áreas somnogénicas cerebrales.⁹⁸ La aptitud física percibida es favorable para diferentes indicadores del sueño, mientras que la falta de percepción de ésta se asocia con falta de sueño.⁹⁹ Los cambios que el ejercicio produce en el EEG del sueño se vinculan con un aumento de SWS, teniendo mayores valores de SWS las personas ejercitadas físicamente que las no entrenadas. Asimismo, después de realizar ejercicio agudo,

los sujetos no entrenados pueden presentar elevaciones transitorias de SWS en la primera parte del sueño, mientras que en aquellos entrenados, que producen mayor calor, las SWS cambian en todo el período.¹⁰⁰ También, la realización de ejercicio de intensidad moderada durante 4 semanas lleva a que el tiempo despierto después del inicio del sueño disminuya y la eficiencia del sueño aumente. Por ello, se incrementa la calidad del sueño y mejoran la salud mental, la voluntad y la salud física.¹⁰¹ El cumplimiento estructurado de actividad física y social puede beneficiar el ritmo circadiano, el sueño nocturno y el estado de ánimo y el vigor; asimismo, mejora la memoria y el sueño de ondas lentas.¹⁶ Incluso, se observó que el ejercicio vigoroso lleva a patrones de sueño favorables.¹⁷ Por todo ello puede afirmarse que la actividad física repara y previene la falta de sueño.

Asimismo, en personas con bajo grado de actividad, quienes se ejercitan más tienen en el EEG del sueño más SWS y, psicológicamente, mayor afrontamiento positivo y curiosidad, y baja predisposición para síntomas depresivos y amplificación somatosensorial. Añádase que el ejercicio semanal acorta el número de despertares y aumenta las SWS, mientras que el ejercicio regular no vigoroso mejora los patrones de sueño y el funcionamiento psicológico.¹⁷

De esta manera, en atletas se observan mejores patrones y calidad de sueño, menor latencia del inicio del sueño, menos despertares durante el sueño y menor cansancio. Además, se verifica un aumento de concentración durante el día, menor ansiedad y menor frecuencia de síntomas depresivos.¹⁰² El ejercicio moderado habitual puede ser una alternativa para el tratamiento del sueño y los trastornos metabólicos derivados.¹⁰³ En personas mayores con insomnio crónico, la actividad física aeróbica junto con la higiene del sueño mejoran la calidad del sueño, el humor y la calidad de vida.¹⁰⁴ Asimismo, en pacientes con insomnio primario crónico se han evaluado los efectos agudos de varios tipos de ejercicio, observándose que el ejercicio de intensidad moderada genera reducción en la latencia para inicio del sueño (55%), en el tiempo total de vigilia (30%), aumento del tiempo total de sueño (18%) y de la eficiencia en el sueño (13%); al tiempo que reduce (15%) la ansiedad anterior al sueño.¹⁰⁵

Conclusiones

En los últimos 50 años, en la población de los países ricos, la duración del sueño disminuyó en 1.5 a 2 h, y más del 30% de los adultos informan dormir menos de 6 h.¹⁰⁶ Hay una correlación positiva entre disminución del sueño, aumento del índice de masa corporal y prevalencia de diabetes.^{107,108} Los trastornos y las variaciones en los hábitos del sueño se asocian con un estado inflamatorio de bajo grado, que pueden ser causa de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares.

Existe una clara interrelación entre alteraciones del sueño, diabetes y actividad física. Es prometedor el efecto del ejercicio continuado sobre las alteraciones del sueño.¹⁰⁹ El ejercicio es eficaz para tratar las alteraciones del sueño,^{110,103} mejora la obesidad y la diabetes. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar el mecanismo por el que el ejercicio mejora la calidad del sueño.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

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 - Revisión Sistemática de la Asociación entre la Retinopatía Diabética y el Compromiso Cognitivo en los Pacientes con Diabetes Tipo 2

Crosby-Nwaobi R, Sivaprasad S, Forbes A

Kings College London, Londres, Reino Unido

[A Systematic Review of the Association of Diabetic Retinopathy and Cognitive Impairment in People with Type 2 Diabetes]

Diabetes Research and Clinical Practice 96(2):111-118, May 2012

La revisión de tres estudios demuestra que los enfermos con retinopatía diabética tienen casi tres veces más riesgo de presentar declinación cognitiva; por su parte, en los hombres se encontró una asociación entre la gravedad de la retinopatía diabética y el deterioro cognitivo.

La hiperglucemia, secundaria a la resistencia a la insulina y a la insuficiencia de la hormona, es el trastorno que caracteriza la diabetes tipo 2; se estima que la prevalencia de la enfermedad aumentará sustancialmente en las próximas décadas. La diabetes se asocia con mortalidad temprana y con numerosas complicaciones microvasculares y macrovasculares. La retinopatía diabética (RD), señalan los autores, es la complicación microvascular más común.

Recientemente, numerosos trabajos sugirieron también una asociación entre la diabetes, el compromiso cognitivo (CC) y la demencia; el CC es un grado de deterioro cognitivo, situado entre las anomalías propias del envejecimiento y la demencia. El CC leve, sin embargo, predice la progresión a demencia.

Actualmente en el Reino Unido, la prevalencia de CC se estima en alrededor de 18%; aproximadamente un 50% de los enfermos con CC evoluciona a demencia cada 5 años; la demencia se asocia con consecuencias sumamente adversas personales, familiares y para los sistemas de salud.

Diversos estudios sugirieron que el riesgo de CC aumenta entre 20% y 60% en las personas con diabetes; el riesgo de enfermedad de Alzheimer casi se duplica, en tanto que el de demencia vascular prácticamente se triplica.

Existen importantes similitudes entre la vasculatura retiniana y cerebral, de forma tal que los cambios detectados en la primera podrían ser útiles para predecir la probabilidad de CC y, en este contexto, adoptar las estrategias apropiadas de prevención. Hasta la fecha, señalan los autores, se publicó una única revisión sistemática que analizó la asociación entre los cambios retinianos y el CC; sin embargo, no fue específica para la diabetes.

En el presente trabajo, los expertos revisaron la evidencia epidemiológica disponible para determinar la asociación existente entre la RD y el CC.

Métodos

Los artículos correspondientes se identificaron a partir de una búsqueda en Medline, Embase, Psycinfo, Cinahl y la *Cochrane Collaboration* hasta 2011. La calidad metodológica

se determinó con el sistema *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

La RD se definió en los enfermos que cumplieron los criterios propuestos en el *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), en los pacientes con anomalías microvasculares específicas (microaneurismas, hemorragia retiniana y exudados blandos) o mediante determinaciones del calibre de los vasos retinianos. El CC se estableció con diferentes instrumentos, según el trabajo. Para cada estudio se consideraron los objetivos puntuales, el tamaño de la muestra, la duración del seguimiento, la edad, la cantidad de enfermos de cada sexo, las características étnicas, el nivel educativo, el tipo de diabetes, las definiciones aplicadas de CC y demencia, las herramientas utilizadas para definir el CC, los dominios cognitivos analizados y las comorbilidades. A partir de la información disponible se determinó la asociación entre la RD y el CC y la relación entre la gravedad de la RD y el CC.

Resultados

Entre los 579 artículos identificados originalmente, tres reunieron los criterios de inclusión: el *Edinburgh Type 2 Diabetes Study* (ET2DS), del Reino Unido (Ding y colaboradores); el *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC), de los Estados Unidos (Wong y colaboradores) y el estudio prospectivo longitudinal de Japón, de Kadoi y colegas. Estas tres investigaciones abarcaron 2 094 pacientes de 51 a 75 años; en todas se incluyeron hombres y mujeres. Sólo en el estudio ARIC se comunicaron las características raciales de los participantes: 2 399 sujetos de origen africano y 6 334 enfermos caucásicos (sin embargo, no todos presentaban diabetes). En los tres trabajos se incluyeron pacientes con otros trastornos cardiovasculares, tales como accidente cerebrovascular e hipertensión arterial. Dos estudios (ET2DS y ARIC) fueron análisis transversales de trabajos prospectivos, en tanto que la investigación de Kadoi y colaboradores tuvo un diseño prospectivo longitudinal. En todos ellos se utilizaron fotografías de fondo de ojo para analizar los hallazgos retinianos; en los estudios de Ding y colaboradores y de Kadoi y colegas se aplicaron los criterios establecidos por el ETDRS. En el estudio ARIC también se valoraron otros trastornos, tales como microaneurismas, hemorragias retinianas, exudados blandos, muescas arteriovenosas y el calibre de los vasos retinianos, analizado en forma computarizada. En el trabajo de Ding y colaboradores, los análisis se realizaron con los datos del ojo más afectado en tanto que en el ARIC, los ojos evaluados se seleccionaron en forma aleatoria; en el estudio de Kadoi y colaboradores se analizó la presencia o ausencia de retinopatía.

En las tres investigaciones se utilizaron en total 15 instrumentos distintos para valorar la función cognitiva. Para los fines de la presente revisión, los cuestionarios se clasificaron en dominios de función ejecutora, memoria verbal, velocidad en el procesamiento de la información, rendimiento psicomotor, memoria verbal y capacidad cognitiva global.

En los trabajos de Wong y colaboradores y de Kadoi y colegas, el riesgo de CC se duplicó en los enfermos con RD, en comparación con los enfermos con diabetes sin retinopatía. En la investigación de Ding y colaboradores se observaron puntajes cognitivos más bajos en los enfermos con RD moderada a grave, respecto de los pacientes sin RD; la diferencia se observó casi exclusivamente en la población masculina. Wong y colegas encontraron 40% más riesgo de estenosis importante de las arteriolas retinianas en los sujetos con diabetes; las anomalías de la retina (especialmente las hemorragias) aumentaron en 2 a 4 veces el riesgo de CC.

En el estudio de Ding y colaboradores se encontraron puntajes sustancialmente inferiores para la función ejecutora, la flexibilidad mental y la velocidad para el procesamiento de la información en los enfermos con RD moderada a grave. Wong y colaboradores refirieron mayor compromiso en los dominios de aprendizaje verbal, memoria reciente, función ejecutora y rendimiento psicomotor en los sujetos con RD.

Discusión

Compromiso cognitivo y retinopatía diabética

Los tres estudios incluidos en la revisión sugieren una asociación entre la RD y el CC; en el estudio de Kadoi y colaboradores, la relación se mantuvo en el tiempo. Aunque ninguno de los trabajos permite obtener conclusiones acerca de las posibles interacciones entre el CC y la retinopatía no diabética, al menos dos investigaciones anteriores revelaron una correlación entre el CC y la retinopatía en general. Por el momento, sin embargo, es difícil establecer posibles mecanismos causales. No obstante, la información en conjunto apunta a factores metabólicos diversos (hipertensión arterial, dislipidemia y estrés inflamatorio) y no sólo a los efectos tóxicos de la hiperglucemia. A pesar de estas consideraciones no existen dudas de que la RD aumenta el riesgo de CC, un hallazgo importante en términos de prevención.

Compromiso cognitivo y grados de la retinopatía diabética

Sólo uno de los trabajos evaluados analizó la gravedad de la RD; más aun debido al escaso número de enfermos con RD grave, en el análisis se evaluaron en forma combinada los 32 pacientes con retinopatía moderada (no proliferativa) y los 15 enfermos con retinopatía grave (proliferativa). Los datos revelaron mayor nivel de CC en los sujetos con RD moderada o grave (déficit cognitivo promedio de 0.49 ± 0.15 puntos) respecto de los individuos con RD leve (déficit cognitivo promedio de 0.14 ± 0.07 puntos) y los sujetos sin RD (déficit cognitivo promedio de 0.04 ± 0.05 puntos); sin embargo, la diferencia sólo se observó en los hombres. Por lo tanto, por el momento sólo puede afirmarse que la progresión de la RD sería un marcador de riesgo de CC en los hombres con retinopatía más grave. Cabe destacar, añaden los expertos, que la probabilidad de CC y de demencia es más alta tanto en la población masculina en general (*odds ratio* [OR] = 1.54), así como también entre los hombres diabéticos (OR = 2.68). Los estudios futuros serán de gran ayuda para comprender mejor las influencias del sexo en la interacción entre la retinopatía y el CC.

Dominios de compromiso cognitivo y retinopatía diabética

En este sentido, los resultados no son categóricos. En el estudio de Ding y colaboradores se encontraron asociaciones más firmes con la función ejecutora y la velocidad del procesamiento de la información. Estos hallazgos podrían ser particularmente importantes para comprender cómo las personas con diabetes procesan la información que se les proporciona en relación con los cuidados personales y con la adhesión a la terapia.

Factores de confusión

Si bien en los trabajos se consideraron diversos factores de confusión, otros factores de importancia, por ejemplo la enfermedad cardiovascular, no han sido tenidos en cuenta en todos ellos. Sin embargo, se sabe que existe una asociación entre las complicaciones microvasculares y macrovasculares. La depresión es otro aspecto a evaluar, ya que es frecuente en los pacientes con diabetes y porque puede motivar resultados imprecisos en las pruebas que valoran el CC. Sólo el ET2DS efectuó el ajuste correspondiente según la presencia de depresión; los dos trabajos restantes excluyeron enfermos con depresión o medicados con fármacos antidepresivos.

Las principales limitaciones del estudio tienen que ver con los diferentes criterios utilizados para definir la RD y con la variabilidad de los instrumentos utilizados para valorar el CC, 15 en total. Por su parte, el trabajo de Kadoi y colaboradores fue una investigación longitudinal prospectiva que abarcó sujetos que habían sido sometidos a cirugía de derivación coronaria, motivo por el cual los resultados son difíciles de aplicar a otras poblaciones. Tampoco se dispuso de información suficiente acerca del origen étnico de los participantes, a pesar de que la diabetes es más frecuente en ciertas minorías étnicas. Sólo en el estudio de Wong y colaboradores se tuvo en cuenta este factor. En opinión de los autores, las investigaciones futuras deberán incluir un mayor número de enfermos, deberán utilizar definiciones estandarizadas de la RD y del CC y deberán considerar los múltiples factores de confusión que pueden modificar las asociaciones observadas; la edad es especialmente importante en este sentido. También sería importante comparar enfermos con RD sin enfermedad macrovascular o con compromiso macrovascular.

A pesar de las limitaciones comentadas, los resultados de la presente revisión muestran que los pacientes con RD tienen mayor riesgo de presentar CC; la confirmación de los hallazgos permitiría identificar tempranamente los individuos con mayor riesgo de sufrir deterioro cognitivo y adoptar, así, las medidas preventivas disponibles.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resic.php/130939

2 - Factores Basales Asociados con el Control de la Glucemia y la Pérdida de Peso cuando se Agrega Exenatida Dos Veces por Día a la Terapia Óptima con Insulina Glargina en Enfermos con Diabetes Tipo 2

Rosenstock J, Shenouda S, Hoogwerf B y colaboradores

Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, EE.UU.

[Baseline Factors Associated with Glycemic Control and Weight Loss when Exenatide Twice Daily Is Added to Optimized Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes]

Diabetes Care 35(5):955-958, May 2012

Respecto de la terapia óptima con insulina glargina en forma aislada, el agregado de exenatida se asocia con mejor control de la glucemia, en términos de los niveles de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), y del peso corporal, independientemente de la HbA_{1c} basal, de la duración de la diabetes y del índice de masa corporal.

La combinación de insulina glargina y exenatida (un agonista de los receptores para el péptido 1 similar al glucagón [GLP-1]) ha sido recientemente aprobada en los

Estados Unidos. En un trabajo reciente, la administración de exenatida dos veces por día, en combinación con la terapia óptima con insulina glargina, se asoció con mejoras más importantes de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), con reducción del peso y con menor demanda de insulina en comparación con el tratamiento con placebo más insulina glargina. En el presente análisis exploratorio *post hoc* se analizó la respuesta al tratamiento, en relación con los niveles basales de la HbA_{1c} , la duración de la diabetes y el índice de masa corporal (IMC) en pacientes tratados con insulina glargina más exenatida o placebo durante 30 semanas.

Diseño de la investigación y métodos

El trabajo original abarcó enfermos tratados con 20 unidades o más de insulina glargina por día, aisladamente o en combinación con metformina o pioglitazona. Los participantes tenían niveles de HbA_{1c} de 7.1% a 10.5% e IMC igual o inferior a 45 kg/m². Al momento de la asignación, la dosis de insulina glargina no se modificó en los enfermos con HbA_{1c} mayor del 8%; en cambio, en los pacientes con HbA_{1c} igual o inferior al 8%, la dosis se redujo en 20%. Después de cinco semanas, los enfermos iniciaron ajustes estructurados semanales de la insulina con el objetivo de lograr niveles de glucemia en ayunas < 100 mg/dl. En los análisis se consideraron diversos grupos según la concentración basal de la HbA_{1c} (d" 8% y > 8%), la duración de la enfermedad (< 9, 9 a 15 y > 15 años) y el IMC basal (< 30, 30 a 36 y > 36 kg/m²). En los análisis estadísticos se aplicaron modelos mixtos para mediciones repetidas.

Resultados

La población con intención de tratar abarcó 137 enfermos tratados con exenatida y 122 pacientes asignados a placebo. Las características basales fueron semejantes en ambos grupos.

Todos los participantes presentaron reducciones significativas de los niveles de HbA_{1c} , independientemente de la concentración basal, de la duración de la diabetes o del IMC inicial. Sin embargo, los pacientes asignados a exenatida presentaron reducciones significativamente mayores de la HbA_{1c} , en comparación con los enfermos que recibieron placebo, independientemente de la HbA_{1c} basal (diferencia promedio de los cuadrados mínimos [DPCM] en los enfermos con niveles de $HbA_{1c} \leq 8\%$: -0.52% y en los pacientes con $HbA_{1c} > 8\%$: -0.75%; $p < 0.001$). Los sujetos tratados con exenatida con 9 a 15 años o con más de 15 años de duración de la diabetes presentaron disminuciones más importantes de los valores de HbA_{1c} en comparación con los individuos del grupo placebo (DPCM, -0.78 y -0.82%, respectivamente; $p < 0.001$). En cambio, los enfermos con diabetes de menos de 9 años de duración tuvieron reducciones menores de la HbA_{1c} (DPCM, -0.31%; $p = 0.124$). Los enfermos con IMC < 30 y de 30 a 36 kg/m² tratados con exenatida tuvieron disminuciones mayores de la HbA_{1c} , en comparación con los sujetos asignados a placebo (DPCM, -0.62% y -0.85%, respectivamente; $p < 0.01$); la reducción, en cambio, fue inferior en los pacientes con IMC > 36 kg/m² (DPCM, -0.39%; $p = 0.05$).

Al final del estudio, se registraron disminuciones similares de la glucemia en ambos grupos; sin embargo, el tratamiento con exenatida se asoció con registros de glucemia posprandial significativamente más bajos.

En los sujetos que recibieron exenatida se comprobó una correlación leve pero significativa entre la pérdida de peso y la disminución de la HbA_{1c} ($R^2 = 0.07$; $p = 0.002$), un

fenómeno que no ocurrió en el grupo placebo ($R^2 = 0.002$; $p = 0.637$). En ambos grupos se constató una correlación importante entre el aumento del peso y el incremento de la dosis de insulina ($R^2 = 0.137$ y 0.144, respectivamente; $p < 0.001$). La correlación, sin embargo, se atenuó cuando se consideró la dosis diaria total de insulina y no el cambio en la dosis de insulina.

Independientemente de la concentración basal de HbA_{1c} , los pacientes asignados a exenatida perdieron peso en el transcurso de las 30 semanas del estudio; la disminución del peso fue significativa en comparación con el grupo control (DPCM, -1.9 kg y -3.0 kg, respectivamente; $p < 0.05$). Los sujetos asignados a placebo y con HbA_{1c} basal $\leq 8\%$ no presentaron cambios en el peso, en tanto que los pacientes con $HbA_{1c} > 8\%$ aumentaron de peso.

Los enfermos tratados con exenatida y con diabetes de más de 15 años de duración fueron los que presentaron la mayor pérdida de peso durante el estudio (DPCM, -3.9 kg; $p < 0.001$). En cambio, las diferencias fueron menores en los enfermos con menos de 9 años de diabetes o con diabetes de 9 a 15 años de duración (DPCM, -2.1 kg y -1.9 kg, respectivamente; $p < 0.05$). Los participantes del grupo placebo, con más de 15 años de diabetes, aumentaron de peso.

Los pacientes del grupo activo, con mayor IMC (30 a 36 y > 36 kg/m²) perdieron peso; en los enfermos asignados a placebo con IMC < 30 y > 36 kg/m² se observó el efecto opuesto. En los tres grupos de pacientes según el IMC, tratados con exenatida, se comprobaron reducciones más importantes del peso respecto del placebo (DPCM, -1.5 kg, -2.9 kg y -3.0 kg en los enfermos con IMC < 30, 30 a 36 y > 36 kg/m², respectivamente; $p < 0.05$).

No se registraron diferencias en la dosis de insulina en asociación con la concentración basal de HbA_{1c} o con la duración de la diabetes. Sin embargo, la dosis de insulina fue significativamente inferior en los enfermos que recibieron exenatida, con un IMC basal de 30 a 36 kg/m² y > 36 kg/m², respecto de los mismos grupos asignados a placebo (DPCM, -9.2 y -12.2 unidades, respectivamente; $p < 0.05$). No se observaron diferencias en la dosis de insulina en los pacientes con IMC < 30 kg/m² (DPCM al final del estudio de -1.2 unidades; $p = 0.791$).

Discusión

El tratamiento intensivo con insulina habitualmente se asocia con aumento de peso; la mejor comprensión de las relaciones entre los cambios de peso, la mejoría metabólica, los niveles de HbA_{1c} , la duración de la diabetes y el IMC permitiría, sin duda, optimizar la terapia en cada enfermo en particular.

Diversos estudios demostraron que la mayor concentración basal de HbA_{1c} dificulta el control metabólico adecuado; sin embargo, los niveles más altos de HbA_{1c} se asocian con reducciones más importantes, tal como lo confirma el presente estudio en el cual también se comprobó que, independientemente de la HbA_{1c} basal, la exenatida se vincula con disminuciones más importantes de la HbA_{1c} en comparación con el tratamiento exclusivo con insulina glargina.

Algunas observaciones anteriores motivaron la teoría de que la terapia con incretinas es menos eficaz en los enfermos con diabetes de larga data y, por lo tanto, con menor cantidad de células beta. Sin embargo, en este trabajo, los pacientes con diabetes de más de 9 años de duración presentaron mejor respuesta metabólica cuando recibieron exenatida más insulina glargina, en comparación con sólo insulina. A diferencia de los sujetos asignados a placebo, quienes presentaron aumento de peso, los enfermos tratados con exenatida tuvieron, al final del estudio, un descenso del

peso; en este contexto se observó una correlación débil pero significativa entre la disminución de la HbA_{1c} y la pérdida de peso. Las diferencias en la reducción del peso entre los grupos fueron más importantes en los pacientes con niveles basales más altos de HbA_{1c}, con mayor IMC y con diabetes de mayor duración. En conclusión, afirman los expertos, los resultados de la presente investigación indican que el agregado de exenatida a la terapia óptima con insulina glargina se asocia con disminuciones más importantes de la HbA_{1c} y del peso corporal, respecto del tratamiento exclusivo con insulina; el beneficio de la terapia combinada se observó incluso en los sujetos con obesidad moderada y con diabetes de mayor duración.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130928

3 - Lipoproteínas Plasmáticas y Preeclampsia en Mujeres con Diabetes Tipo 1: Estudio Prospectivo

Basu A, Alaupovic P, Lyons T y colaboradores

University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma, EE.UU.

[Plasma Lipoproteins and Preeclampsia in Women with Type 1 Diabetes: A Prospective Study]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
97(5):1752-1762, May 2012

En las primeras etapas de la gestación, el aumento de los niveles de las lipoproteínas ricas en colesterol y el índice que sugiere menor lipólisis periférica predicen la aparición de preeclampsia, en las enfermas con diabetes tipo 1.

La hipertensión de reciente comienzo y la proteinuria después de la semana 20 de la gestación definen la preeclampsia, una entidad asociada con importante morbilidad y mortalidad materna y fetal. Aunque la prevalencia es de 4% a 6%, en las mujeres con diabetes tipo 1, la frecuencia es cuatro veces más alta. Diversos trabajos demostraron que la preeclampsia se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes, tanto en las madres como en los hijos. Por el momento, y hasta tanto se comprendan mejor los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el trastorno, la única estrategia terapéutica válida para la preeclampsia es la inducción del parto.

Los estudios que analizaron los posibles factores que contribuyen en la aparición de la preeclampsia, la mayoría de ellos realizados con mujeres no diabéticas, sugirieron la participación fisiopatológica de diversos factores, tales como la disfunción del endotelio, el desequilibrio entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos, la peroxidación de lípidos, el estrés oxidativo, la inflamación sistémica y la dislipidemia; estos mismos factores han sido involucrados en la etiopatogenia de las complicaciones vasculares de la diabetes, motivo por el cual es posible que en ambas entidades existan mecanismos subyacentes comunes. En un estudio anterior, los autores encontraron niveles altos de endoglina en las mujeres con diabetes tipo 1 hacia la semana 30 de la gestación, pero antes de la aparición de la preeclampsia. La endoglina, señalan, es uno de los dos únicos factores antiangiogénicos, con una importancia decisiva en la preeclampsia. En otra investigación se comprobó un descenso de la concentración de beta caroteno en las primeras etapas del embarazo, vinculado con la aparición posterior de preeclampsia en pacientes con diabetes tipo 1.

La dislipidemia se asocia con disfunción endotelial; en el embarazo se produce un incremento fisiológico y progresivo del colesterol total, del colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y de los triglicéridos; los mismos cambios se observan en las enfermas con diabetes tipo 1. Sin embargo, los hallazgos de las distintas investigaciones son difíciles de interpretar y comparar, por cuestiones metodológicas.

El presente estudio prospectivo tuvo por finalidad analizar el perfil de lípidos en mujeres con diabetes tipo 1 que presentaron preeclampsia y en pacientes diabéticas sin preeclampsia (DcPE y DsPE, respectivamente). Las fracciones lipídicas se analizaron en forma seriada desde principios de la gestación; se prestó especial atención a las subclases de las lipoproteínas (Lp), definidas por el tamaño y por el contenido de apolipoproteínas (Apo). Los valores de referencia se obtuvieron a partir de una cohorte de mujeres no diabéticas y normotensas.

Pacientes y métodos

La investigación se llevó a cabo en distintos centros de Australia, Noruega y los Estados Unidos. Abarcó 151 pacientes con diabetes tipo 1 y 24 mujeres sanas no diabéticas. Las muestras de sangre y orina se obtuvieron antes de la administración de insulina, en las semanas 12.2 ± 1.9; 21.6 ± 1.5, 31.5 ± 1.7 de la gestación y al término. Para un total de 133 enfermas se dispuso de toda la información necesaria: 26 tuvieron preeclampsia, 12 tuvieron hipertensión asociada con la gestación y 95 se mantuvieron normotensas. Veintiuna de las 24 mujeres sanas no diabéticas completaron el embarazo sin complicaciones hipertensivas.

La preeclampsia se definió en presencia de hipertensión de inicio agudo (presión arterial sistólica > 140 mm Hg o presión arterial diastólica > 90 mm Hg) y proteinuria (≥ 0.3 g/24 horas) después de la semana 20 del embarazo. La hipertensión asociada con la gestación se estableció en presencia de hipertensión aguda, sin proteinuria. En las muestras de sangre se determinaron los niveles de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), del colesterol total, LDLc, triglicéridos y colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad y de muy baja densidad (HDLc y VLDLc, respectivamente). Mediante resonancia magnética nuclear (RMN) se evaluó el tamaño de las Lp; asimismo, las Lp se clasificaron con inmunoprecipitación según el contenido de Apo: dos subclases de Lp con ApoAI (Lp-AI y Lp-AI:AI) y cinco subclases principales de Lp con ApoB (Lp-B; Lp-B:E; Lp-B:C; Lp-B:C:E y Lp-AII:B:C:D:E). También se efectuaron mediciones de la ApoCIII, ya que ésta participa en el transporte y catabolismo de los triacilglicéridos. Se midió la ApoCIII unida a Lp con ApoAI (ApoCIII soluble en heparina [SH]) y la ApoCIII unida a Lp con ApoB (ApoCIII en el precipitado de heparina [PH]); el cociente ApoCIII-SH/PH (cociente ApoCIII) se consideró un índice del catabolismo de las Lp ricas en triglicéridos.

En los análisis estadísticos se compararon las mujeres DcPE y las pacientes con diabetes que persistieron normotensas (DsPE). Asimismo, este último grupo se comparó con el de mujeres no diabéticas. Para las comparaciones se aplicaron pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado, con ajuste según la concentración de la HbA_{1c}, el estado prandial al momento de la toma de las muestras, el índice de masa corporal (IMC) y la duración de la diabetes, entre otros factores.

Resultados

Se excluyeron las 12 pacientes con hipertensión asociada con la gestación con el propósito de comparar los casos de preeclampsia (n = 26) respecto de las mujeres normotensas y los controles (n = 92).

Las enfermas con diabetes tipo 1 que posteriormente presentaron preeclampsia tenían diabetes de inicio a edades más tempranas ($p < 0.01$) y enfermedad de mayor duración ($p < 0.05$); también tendieron a presentar un IMC más alto ($p = 0.06$) y mayor concentración de HbA_{1c} ($p = 0.09$) en comparación con las pacientes diabéticas que persistieron normotensas. Los niveles de la HbA_{1c} no difirieron significativamente entre ambos grupos en el transcurso del estudio.

Las pacientes con diabetes tipo 1 tienen dificultades para mantener el ayuno, de forma tal que en los modelos, este factor se consideró en forma particular. Aun así, los resultados fueron esencialmente los mismos.

En el análisis convencional del nivel de lípidos, los valores de colesterol total en la segunda visita y del LDLc en las visitas 1 y 2 fueron significativamente más altos en las pacientes con DcPE respecto de las enfermas con DsPE ($p < 0.05$). Las diferencias no se mantuvieron en la tercera visita. La concentración del LDLc persistió significativamente mayor en las visitas 1 y 2 en el grupo de DcPE. Las Lp ricas en triglicéridos y el HDLc fueron similares en todos los grupos y en todas las evaluaciones.

En los dos grupos de enfermas diabéticas se comprobaron aumentos sustanciales de todas las fracciones de lípidos ($p < 0.01$) en la medida que el embarazo progresó; la única excepción fue el HDLc que se mantuvo sin cambios.

En general, no se registraron diferencias entre las pacientes con DsPE y los controles en términos de los lípidos; sin embargo, en la primera visita, los triglicéridos y el VLDLc fueron sustancialmente más bajos en las enfermas con DsPE ($p < 0.05$).

El perfil de lípidos determinado por RMN reveló en las mujeres con DcPE, respecto de las pacientes con DsPE, concentraciones más altas en las visitas 1 y 2 de las partículas de baja densidad (LDL) y de las LDL grandes ($p < 0.05$). No se observaron diferencias entre los grupos en las LDL pequeñas en ningún momento de evaluación. Las partículas ricas en triglicéridos (VLDLc y quilomicrones) y el HDLc no difirieron entre los grupos de pacientes diabéticas.

En la medida que el embarazo progresó se observaron aumentos significativos ($p < 0.01$) de las LDL en total, de las lipoproteínas de densidad intermedia (LDI) y de las partículas LDL grandes; por el contrario, los niveles de las LDL medianas, pequeñas y muy pequeñas no se modificaron. En los dos grupos de mujeres diabéticas, las partículas ricas en triglicéridos aumentaron en forma considerable en el curso de la gestación ($p < 0.01$), sin diferencias entre los grupos. Las Lp de alta densidad (HDL) grandes, al igual que el HDLc, no se modificaron, en tanto que las partículas HDL intermedias disminuyeron ($p < 0.01$) y las partículas HDL pequeñas aumentaron ($p < 0.01$) en los dos grupos de enfermas diabéticas, en el curso del embarazo. No se observaron diferencias entre las mujeres con DsPE y los controles en la concentración de ningún tipo de partícula, en ningún momento de la gestación.

El cociente ApoCIII fue significativamente más bajo en las mujeres con DcPE, en comparación con las pacientes con DsPE, en la visita 1 ($p < 0.01$), no así en etapas avanzadas de la gestación. El cociente ApoCIII bajo tendió a asociarse con la aparición posterior de preeclampsia ($p = 0.07$).

En la medida que la gestación progresó, en las enfermas diabéticas se observaron aumentos de todas las subclases de Lp con Apo B (con excepción de la Lp-B:C) y de la ApoCIII y

descenso significativo del cociente ApoCIII ($p < 0.01$). No se observaron diferencias en las subclases con ApoA en el transcurso del embarazo. En los análisis en los cuales se compararon las pacientes DsPE y los controles no se constataron diferencias significativas en las subclases de Lp con ApoB o ApoA, en ningún momento. La ApoCIII total fue considerablemente más alta en las enfermas DsPE respecto de los controles, sólo en la última visita ($p < 0.05$).

En la segunda visita, los niveles séricos de la ApoB y el cociente ApoB:ApoAI fueron significativamente mayores en las pacientes DcPE respecto de las enfermas DsPE ($p < 0.05$). En todas las mujeres diabéticas se observó un incremento semejante y sustancial de la concentración de ApoAI, ApoB y del cociente ApoB:ApoAI en relación con el avance de la gestación ($p < 0.01$). En los controles se comprobaron aumentos considerables de los niveles séricos de la ApoB y del cociente ApoB:ApoAI en el curso del embarazo ($p < 0.01$); en cambio, la concentración de la ApoAI o de la Lp(a) no se modificó.

Discusión

En el presente estudio se analizaron por primera vez las subclases de las lipoproteínas plasmáticas en el curso de la gestación y su asociación con la aparición de preeclampsia. Los autores observaron que el incremento de ciertas partículas ricas en colesterol y que el compromiso de la lipólisis periférica en las primeras etapas del embarazo predicen la aparición de preeclampsia. Por el contrario, los triglicéridos, las subclases de lipoproteínas ricas en triglicéridos y la mayoría de las mediciones de las HDL no se vincularon con la preeclampsia.

El análisis del perfil convencional de lípidos mostró niveles más altos de colesterol total y de LDLc, en las mujeres con diabetes tipo 1 que presentaron preeclampsia, respecto de las pacientes que no tuvieron la complicación. En un metanálisis previo de 22 trabajos, la mayoría de ellos en pacientes no diabéticas, la concentración materna de los triglicéridos se asoció en forma positiva con la preeclampsia; sin embargo, señalan los autores, estos hallazgos deben considerarse con cautela porque no se efectuó el ajuste correspondiente según el estado prandial. Este factor podría explicar porqué en el presente estudio no se encontró la asociación mencionada.

Al igual que en este trabajo, el incremento de los niveles de lípidos (con excepción del HDLc) en el curso del embarazo ha sido informado en las mujeres no diabéticas, en las enfermas con diabetes tipo 1 y tipo 2 y en las pacientes con diabetes gestacional. Sin embargo, en esta ocasión, las modificaciones observadas no predijeron el riesgo de preeclampsia.

Coincidentemente con el perfil convencional de lípidos, el análisis de las subclases de lipoproteínas según el tamaño, determinado con RMN, reveló mayor concentración de las LDL y de las LDL grandes, en las visitas 1 y 2 en las pacientes diabéticas que presentaron preeclampsia; en cambio no se observaron diferencias entre los grupos en las LDL pequeñas, como tampoco en las partículas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL) y en las HDL.

En la medida que la gestación avanzó se comprobó un aumento importante de la mayoría de las partículas ricas en colesterol (LDL, IDL y LDL grandes), de las partículas ricas en triglicéridos y de las HDL pequeñas. Por el contrario, no se registraron cambios longitudinales en las LDL pequeñas y en las HDL, en ningún grupo. Las diferencias entre este estudio y las investigaciones anteriores podrían obedecer a las poblaciones evaluadas y las metodologías aplicadas para conocer las fracciones de lípidos y lipoproteínas.

Cuando se analizó el perfil de lipoproteínas según el contenido de apolipoproteínas no se encontraron diferencias

importantes entre los dos grupos de mujeres diabéticas, en ningún momento de la evaluación.

El cociente ApoCIII estuvo significativamente disminuido en las primeras etapas de la gestación, en las pacientes que posteriormente presentaron preeclampsia; este fenómeno, señalan los autores, parece indicar que el menor catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos anticipa la aparición de preeclampsia. El tamaño limitado de la muestra, especialmente de las mujeres que presentaron preeclampsia, complica la interpretación de los resultados. A pesar de ésta y otras limitaciones, los hallazgos muestran anomalías sustanciales en las lipoproteínas ricas en colesterol (LDL) y en las apolipoproteínas relacionadas, a principios de la gestación, en las mujeres que posteriormente presentan preeclampsia. A diferencia de estudios previos, en la presente investigación no se comprobó una asociación entre las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la aparición posterior de preeclampsia, posiblemente como consecuencia del excelente perfil de lípidos en la muestra evaluada en esta ocasión y a la estricta consideración del estado de ayuno, concluyen los autores.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130933

4 - La Rigidez Arterial Está Incrementada en los Enfermos con Diabetes Tipo 1 sin Enfermedad Cardiovascular: Posible Papel de la Inflamación de Bajo Grado

Llauradó G, Ceperuelo-Mallafre V, González-Clemente J y colaboradores

Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Barcelona, España

[Arterial Stiffness is Increased in Patients with Type 1 Diabetes without Cardiovascular Disease: A Potential Role of Low-Grade Inflammation]

Diabetes Care 35(5):1083-1089, May 2012

La rigidez arterial, valorada mediante la velocidad de la onda de pulso en la aorta, está aumentada en los pacientes de ambos sexos con diabetes tipo 1, independientemente de la presencia de factores convencionales de riesgo cardiovascular. Sólo en los hombres, sin embargo, la inflamación subclínica se asocia independientemente con la rigidez arterial.

El riesgo de enfermedades cardiovasculares aumenta sustancialmente en los pacientes con diabetes tipo 2, así como también en los enfermos con diabetes tipo 1, especialmente en las mujeres, de allí que los eventos cardiovasculares representan la principal causa de mortalidad entre los pacientes con diabetes tipo 1. La diabetes, señalan los autores, se asocia con aterosclerosis acelerada, un trastorno que no es exclusivamente atribuible a los factores convencionales de riesgo cardiovascular; por el momento, sin embargo, los mecanismos que participan en dicha vinculación no se comprenden con precisión.

Se sabe que la rigidez arterial es un signo temprano de aterosclerosis; su valoración, por lo tanto, podría ser de utilidad para predecir el riesgo de eventos cardiovasculares. Más aun, diversos trabajos en distintas poblaciones mostraron que la rigidez arterial predice la evolución cardiovascular, independientemente de los factores tradicionales de riesgo. Por lo tanto, sería un excelente indicador global del daño vascular, atribuible a factores conocidos y desconocidos de riesgo. La velocidad de la onda

de pulso en la aorta (aPWV) es la medición estándar para conocer la rigidez arterial central; en un trabajo anterior, la aPWV predijo en forma independiente la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad en la población general, en los sujetos de edad avanzada, en los pacientes hipertensos, en los individuos con enfermedad renal crónica y en los enfermos con diabetes tipo 2.

Sin embargo, los factores que participan en la fisiopatología de la rigidez arterial en los enfermos con diabetes tipo 1 se conocen muy poco; según los resultados de un estudio previo, es posible que la inflamación crónica de bajo grado (valorada mediante los niveles de la proteína C-reactiva [PCR]) sea muy importante en este sentido. La interleuquina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) son los principales inductores de la síntesis hepática de PCR; ambas citoquinas se han asociado también con el riesgo de eventos cardiovasculares.

En los enfermos con diabetes tipo 1, la inflamación sistémica subclínica se vincula con la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares, mediante la disfunción del endotelio. Asimismo, en sujetos sanos, en pacientes hipertensos y en individuos con enfermedad renal crónica o con síndrome metabólico, el estado inflamatorio parece asociarse con un aumento de la aPWV. El objetivo del presente estudio fue evaluar la aPWV como marcador de la rigidez arterial en pacientes con diabetes tipo 1 sin enfermedad clínica cardiovascular; asimismo, los autores analizaron la asociación entre los biomarcadores del estado de inflamación leve y la rigidez arterial. Los análisis se realizaron por separado en hombres y mujeres, ya que se sabe que la inflamación influye en forma diferente sobre el proceso aterosclerótico, según el sexo.

Diseño de la investigación y métodos

La muestra para el análisis abarcó 34 hombres y 34 mujeres con diabetes tipo 1, de 18 a 65 años, y 68 controles comparables en edad y sexo. Ningún participante presentaba enfermedades asociadas con inflamación aguda o crónica ni había recibido tratamiento antiinflamatorio en los seis meses previos al estudio. Ningún paciente presentaba indicios clínicos de enfermedad cardiovascular. Los enfermos tenían diabetes de un año de duración como mínimo.

En las mujeres, todas las determinaciones bioquímicas se efectuaron en la fase folicular del ciclo menstrual; se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, la duración de la diabetes, el índice de masa corporal (IMC), el cociente entre la circunferencia de la cintura y la cadera (CCC), la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD, respectivamente), la presión arterial media (PAM), el tabaquismo y el consumo de alcohol. La actividad física se conoció con el *Physical Activity Questionnaire*.

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), lípidos, PCR ultrasensible, IL-6 y fracciones solubles de los receptores 1 y 2 del TNF-alfa (TNF-alfa R1s y TNF-alfa R2s, respectivamente). Las complicaciones microvasculares (polineuropatía periférica, valorada con el *Michigan Neuropathy Screening Instrument* de 15 secciones; retinopatía [ausencia, retinopatía no proliferativa y retinopatía proliferativa] y nefropatía, definida según el cociente urinario de albúmina y creatinina > 3.4 mg/mmol) sólo se evaluaron en los casos.

Se efectuaron tres mediciones de la presión arterial braquial; en los análisis estadísticos se utilizó el promedio de las últimas dos determinaciones. La aPWV se valoró con tonometría de aplanamiento en las arterias carótidas y femorales, con registro electrocardiográfico simultáneo.

Las diferencias entre los pacientes y los controles se evaluaron con pruebas de *chi* al cuadrado, de la *t* o de la *U* de Mann-Whitney, según el caso. Se determinaron las asociaciones entre la rigidez arterial y los marcadores inflamatorios valorados en el suero, con ajuste según los factores de confusión. Debido a que estos se determinaron una única vez se creó un puntaje global de inflamación con las cuatro variables bioquímicas.

Resultados

Respecto de los controles, los enfermos con diabetes tipo 1 tuvieron niveles más altos de HbA_{1c} y de glucemia en ayunas; los hombres diabéticos presentaron cifras más altas de PAS en comparación con los controles. En cambio, el IMC fue mayor entre las mujeres diabéticas, en comparación con los controles. El perfil de lípidos fue más favorable entre los enfermos, tal vez porque en ellos fue más común el uso de estatinas.

Los hombres y las mujeres con diabetes tipo 1 tuvieron mayor aPWV respecto de los controles (hombres: 6.9 m/s [6.5 a 7.9] en comparación con 6.3 m/s [5.7 a 6.7]; $p < 0.001$; mujeres: 6.4 m/s [5.9 a 7.5] en comparación con 6.0 m/s [5.3 a 6.7 m/s]; $p = 0.023$). Las diferencias persistieron incluso después de considerar los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (edad, actividad física, hábito de fumar, hipertensión, dislipidemia e IMC) en los pacientes de ambos sexos (hombres: $p = 0.001$; mujeres: $p = 0.025$).

Los varones con diabetes tipo 1 presentaron concentración más alta de PCR, IL-6, TNF-alfa R1s y TNF-alfa R2s mientras que las mujeres con diabetes sólo tuvieron niveles más elevados de IL-6.

En los pacientes con diabetes tipo 1, la aPWV se correlacionó en forma positiva con la edad, el IMC, el CCC, la PAS, la PAM, el colesterol total y el colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad (LDLc). En los sujetos sanos, la aPWV se asoció con la edad, el IMC, el CCC, el colesterol total, el LDLc y la glucemia en ayunas.

En los hombres con diabetes tipo 1, la aPWV se correlacionó en forma positiva con la PCR ($r = 0.389$; $p = 0.031$) y con la IL-6 ($r = 0.447$; $p = 0.008$). En los hombres y mujeres del grupo control no se observó ninguna correlación importante; lo mismo ocurrió en las mujeres con diabetes tipo 1. En estas últimas, la aPWV se correlacionó en forma directa con la duración de la enfermedad ($r = 0.538$; $p = 0.001$). Tanto en hombres como en mujeres diabéticos no se encontraron correlaciones entre la aPWV y las complicaciones crónicas asociadas con la diabetes.

Los modelos de regresión lineal múltiple en los cuales se consideraron las proteínas séricas vinculadas con la inflamación mostraron que para los hombres, los factores predictivos independientes de la aPWV fueron la edad, el IMC, la diabetes tipo 1 y el puntaje global de inflamación leve ($R^2 = 0.543$; $p < 0.001$). En las mujeres, la edad, el IMC, la PAM y la diabetes tipo 1 predijeron en forma independiente la aPWV ($R^2 = 0.550$; $p < 0.001$); el ajuste según los niveles de la HbA_{1c} no modificó los resultados.

Discusión

La rigidez arterial, valorada con la aPWV, está aumentada en los pacientes con diabetes tipo 1, incluso después de considerar diversos factores de confusión, afirman los autores. Además, añaden, el presente estudio demuestra por primera vez una asociación entre la rigidez arterial y la

inflamación subclínica en los hombres con diabetes tipo 1. Los varones con diabetes tipo 1 tuvieron mayor aPWV y niveles más altos de los marcadores séricos de inflamación. Si bien se consideraron los valores obtenidos en una única determinación, los expertos aplicaron un índice combinado de inflamación subclínica, el cual predijo en forma independiente la rigidez arterial. Diversos trabajos anteriores en sujetos sanos y en pacientes hipertensos, con enfermedad renal crónica y con síndrome metabólico también refirieron una asociación entre la aPWV y la inflamación crónica de bajo grado. En la presente ocasión, sin embargo, dicha conexión sólo se observó en los hombres, de forma tal que se requieren más estudios para conocer con exactitud las posibles diferencias en la fisiopatología de la enfermedad vascular en los pacientes con diabetes tipo 1, según el sexo.

La mayor rigidez arterial presente en los enfermos con diabetes, sin duda, obedece a múltiples mecanismos entre los que se destacan los cambios estructurales y funcionales en la pared arterial, por ejemplo la producción excesiva de colágeno anormal, la menor cantidad de elastina, la disfunción del endotelio y la acumulación de productos avanzados de la glucosilación. Todos ellos tendrían importancia fisiopatológica.

En ciertos estudios, la inflamación subclínica se asoció con un perfil cardiovascular más desfavorable y con la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares; cabe añadir que la rigidez arterial representa un signo temprano de enfermedad aterosclerótica.

La aPWV es un factor predictivo de eventos cardiovasculares en la población general, en los sujetos de edad avanzada y en los enfermos con hipertensión arterial, enfermedad renal terminal y diabetes tipo 2. Debido a que la rigidez arterial fue un factor predictivo independiente, su determinación podría conferir valor adicional cuando se analiza el perfil cardiovascular de un determinado enfermo.

El trabajo revela que la aPWV está aumentada en los pacientes con diabetes tipo 1, respecto de los sujetos sanos comparables en edad y sexo. La determinación de la rigidez arterial, por lo tanto, podría ser especialmente útil para identificar a los enfermos con aterosclerosis subclínica, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/130926

5 - El Índice de Masa Corporal Materno Es un Factor Predictivo para Hipoglucemia Neonatal en la Diabetes Mellitus Gestacional

García-Patterson A, Aulinas A, Corcoy R

Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

[Maternal Body Mass Index Is a Predictor of Neonatal Hypoglycemia in Gestational Diabetes Mellitus]

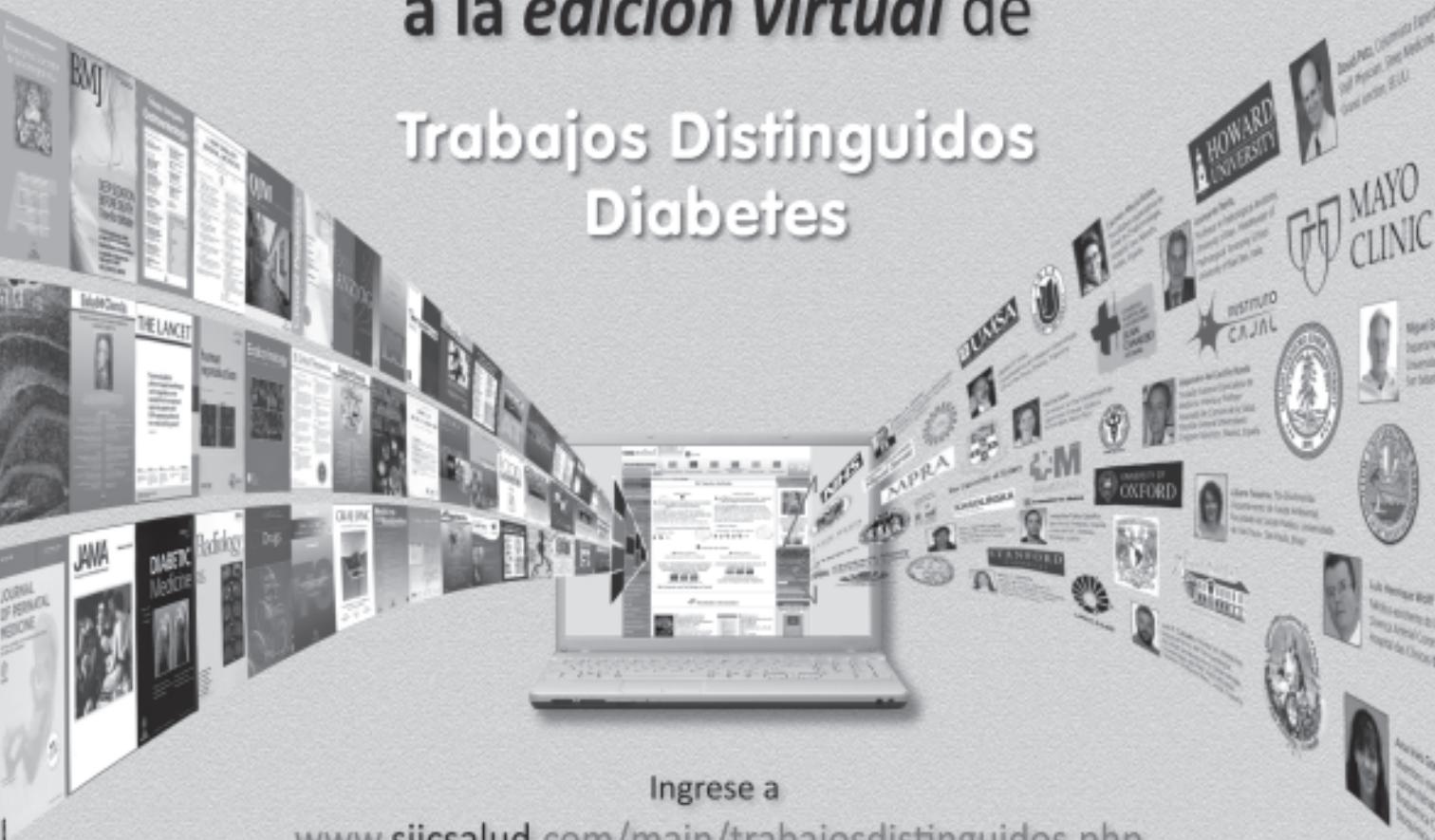
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
97(5):1623-1628, May 2012

Un índice de masa corporal materno pregestacional elevado ha sido vinculado con hipoglucemia neonatal en la población general. Esta asociación también estaría presente en pacientes con diabetes mellitus gestacional.

La obesidad materna se asocia con un incremento en el riesgo de complicaciones perinatales, tales como hipertensión inducida por el embarazo, diabetes mellitus gestacional

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Diabetes



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

(DMG), parto por cesárea, aborto, parto prematuro, macrosomía fetal, malformaciones congénitas, necesidad de internación en la unidad de cuidados intensivos neonatales y muerte perinatal.

Ya desde la década de 1980 la obesidad materna ha sido asociada con hipoglucemia neonatal (HN). En 2006, se verificó que el índice de masa corporal (IMC) pregestacional era un factor predictivo independiente para HN en la población general. En un estudio reciente del que participaron mujeres con DMG, la obesidad materna se vinculó con HN. Esta asociación presentó una tendencia lineal con las distintas categorías de IMC. No obstante, en dicho estudio no se realizaron ajustes por potenciales factores de confusión.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio con el fin de evaluar el IMC pregestacional como factor predictivo para la HN en mujeres con DMG, además de analizar la influencia de potenciales factores de confusión.

Métodos

Se diseñó un ensayo retrospectivo a partir de la información proveniente de la base de datos de un hospital de alta complejidad. A los fines del estudio, se analizaron todas las historias clínicas de embarazadas con DMG (embarazos simples y múltiples) que dieron a luz en dicho centro entre enero de 1986 y diciembre de 2006, con una edad gestacional mayor de 22 semanas.

Se utilizó un protocolo diagnóstico universal en dos pasos para la DMG, y se calculó el IMC pregestacional a partir del peso materno autoinformado previo al embarazo. El incremento de peso durante la gestación fue definido como la diferencia entre el peso registrado antes del parto y el peso autoinformado antes del embarazo. El control glucémico se llevó a cabo mediante la medición de la glucemia promedio semanal y de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) mensual. Asimismo, se calculó un promedio de estos parámetros en forma trimestral, aunque sólo se consideraron las mediciones del tercer trimestre ya que las del primero y el segundo trimestres no estaban disponibles para todas las pacientes.

Un parto prematuro fue definido como aquel ocurrido antes de las 37 semanas. Un neonato grande para la edad gestacional fue definido como aquel con un peso al nacer mayor del percentil 90, mientras que un neonato con un peso al nacer menor del percentil 10 fue considerado como pequeño para la edad gestacional. Un puntaje de Apgar anormal fue definido como aquel menor de 7 al minuto de nacer.

En 1996 se implementó un protocolo de control glucémico intensivo durante el trabajo de parto y el parto con el fin de ayudar a prevenir la HN. En neonatos no complicados, el protocolo de monitoreo de la glucemia neonatal debía comenzar inmediatamente después del nacimiento, con ocho controles durante el primer día y dos durante el segundo. La frecuencia de los controles podía incrementarse según la necesidad de cada caso. Un neonato era considerado hipoglucémico cuando dos o más valores de glucemia se encontraban por debajo del valor umbral (< 1.11 mmol/l en las primeras 48 horas para neonatos pretérmino o con un peso ≤ 2500 g; < 1.67 mmol/l en las primeras 48 horas para neonatos de término y con un peso > 2500 g, o < 2.22 mmol/l luego de 48 horas para todos los neonatos).

Además del IMC materno, se consideraron otras variables como factores predictivos potenciales de HN (edad

gestacional y valores de glucemia en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento, glucemia capilar y niveles de HbA_{1c} promedio en el tercer trimestre, tratamiento con insulina, aumento de peso durante el embarazo, embarazos múltiples y sexo del neonato). Otras variables fueron consideradas como pasos intermedios entre el IMC materno y la HN dado que se asociaron con HN y son más prevalentes en mujeres con DMG. Entre estos se incluye el parto por cesárea, la hipertensión materna, los neonatos grandes o pequeños para la edad gestacional, el puntaje de Apgar alterado y el parto prematuro.

Resultados

Un total de 2 092 neonatos (1 925 de embarazos simples y 167 de embarazos múltiples) fueron incluidos en el análisis. La prevalencia de HN fue del 3%.

En el análisis bivariado, los neonatos con HN difirieron de los que no presentaban esta característica en los siguientes parámetros: IMC pregestacional, glucemia promedio en el tercer trimestre, tratamiento con insulina, hipertensión, parto por cesárea y puntaje de Apgar alterado al minuto. Las diferencias se produjeron tal como se esperaba, con excepción de la glucemia promedio en el tercer trimestre, la cual resultó ser más baja en las madres de neonatos con HN.

En el análisis de regresión logística en el que se utilizó el IMC como una variable de 4 categorías y sin incluir pasos intermedios, el IMC resultó ser un factor predictivo significativo para la HN, con una asociación no lineal. No obstante, al incluir los pasos intermedios, el IMC pregestacional dejó de ser significativo.

Dado que el *odds ratio* de la primera y segunda categorías y el de la tercera y cuarta categorías eran muy similares, se agruparon las cuatro categorías en dos (< 25 y ≥ 25 kg/m²) y se llevó a cabo un análisis de regresión logística utilizando el IMC como una variable de dos categorías. También en este caso el IMC resultó ser un factor predictivo significativo para la HN pero, a diferencia del análisis mencionado anteriormente, al incluir los pasos intermedios en el modelo, el IMC pregestacional continuó siendo un factor predictivo significativo para la HN.

Asimismo, en el análisis de sensibilidad que incluyó sólo embarazos simples, el IMC pregestacional materno siguió siendo significativo en la regresión logística para predecir HN, aunque con coeficientes más bajos.

Discusión y conclusión

El principal hallazgo del presente estudio es que en las mujeres con DMG, un IMC pregestacional materno de al menos 25 kg/m² constituye un factor predictivo independiente para HN. Esta asociación es independiente de variables potenciales intermedias que han sido incluidas en el modelo.

Los autores destacan que ésta es la primera vez que se aborda el tema específicamente en mujeres con DMG y realizando el ajuste por potenciales factores de confusión. Los resultados del estudio coinciden con los de un ensayo previo llevado a cabo en mujeres con DMG en el que se describió un incremento lineal de la HN con las distintas categorías de IMC, pero en el cual no se realizaron ajustes por factores de confusión potenciales.

Los resultados del presente trabajo también concuerdan con la información disponible para la población obstétrica general, en la cual el IMC pregestacional ha sido vinculado positivamente con la HN. Es de destacar que la asociación informada para la población obstétrica general no es lineal y presenta un umbral de más de 30 kg/m², a diferencia de lo



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

hallado en el presente estudio en el que se describió un umbral más bajo (25 kg/m²).

Por otra parte, aún se desconocen los mecanismos por los cuales existe la mencionada asociación. Los sujetos obesos presentan niveles más elevados tanto de glucemia como de ácidos grasos libres y aminoácidos. Los aminoácidos y los ácidos grasos libres de los triglicéridos alcanzan al feto y actúan como estímulo para la secreción de las células beta. Por lo tanto, los autores sugieren que la sobrealimentación materna existente en la obesidad puede influenciar la secreción de insulina fetal al aumentar la disponibilidad de lípidos, aminoácidos y glucosa. En este sentido, los hallazgos informados en el presente trabajo han sido ajustados según los valores glucémicos de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, los niveles de HbA_{1c} del tercer trimestre y la glucemia promedio, por lo que la influencia del IMC sobre la HN es independiente de la glucemia materna.

Además del IMC pregestacional, el análisis de regresión logística que incluyó pasos intermedios indicó que la edad gestacional al momento del diagnóstico, la hipertensión materna y el parto por cesárea también constituyen factores predictivos positivos para la HN. Los últimos dos factores concuerdan con lo informado en estudios previos. Por su parte, el hallazgo de la edad gestacional al momento del diagnóstico como factor predictivo para HN podría tener que ver con un retraso en el diagnóstico subyacente a la mencionada asociación.

La relación entre el incremento del IMC materno y la HN parece estar bien establecida en la población general. Aunque la información disponible es más limitada para el caso de las pacientes con DMG, los hallazgos del presente estudio parecen indicar que dicha asociación también estaría presente en esta población.

En conclusión, el IMC resultó ser un factor predictivo independiente para la HN en esta cohorte de pacientes con DMG.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130930

6 - Análisis Comparativo Retrospectivo del Control Metabólico y de las Complicaciones Tempranas en Pacientes con Diabetes Tipo 1 Familiar y Esporádica

Lebenthal Y, Shalitin S, Lazar L y colaboradores

Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva, Israel

[Retrospective Comparative Analysis of Metabolic Control and Early Complications in Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Patients]

Journal of Diabetes and its Complications 26(3):219-224, May 2012

En los enfermos con diabetes tipo 1 familiar, el control metabólico es más desfavorable y la frecuencia de complicaciones microvasculares es más alta, en comparación con los enfermos con diabetes tipo 1 esporádica. Por lo tanto, los primeros requieren ser controlados más exhaustivamente.

Las complicaciones agudas y crónicas son habituales en los enfermos con diabetes tipo 1; las primeras incluyen la cetoacidosis diabética (CAD) y los episodios de hipoglucemia grave. Ambas pueden poner en peligro la vida de los pacientes y pueden aparecer en cualquier momento luego

del diagnóstico de la enfermedad. La retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, en cambio, con complicaciones microvasculares presentes en los enfermos con diabetes de larga data y obedecen a la hiperglucemia sostenida. Si bien durante la infancia y la adolescencia estas manifestaciones habitualmente son subclínicas, ocasionan importante morbilidad en años posteriores de la vida. Numerosos trabajos demostraron la necesidad del control metabólico adecuado y de la detección temprana y tratamiento de las complicaciones microvasculares; en este contexto, las pautas de la *American Diabetes Association* (ADA) de 2011 recomiendan controles de la concentración sérica de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) cada tres meses y rastreos anuales de las complicaciones microvasculares asociadas con la enfermedad.

Se sabe que la edad al momento del diagnóstico de la diabetes, el estadio puberal, la duración de la enfermedad y el control de la glucemia son algunos de los principales factores que influyen en el riesgo de aparición de complicaciones microvasculares. La predisposición genética también tiene un papel decisivo, a juzgar por la frecuente agrupación familiar y en ciertos grupos étnicos de nefropatía y retinopatía. En este contexto, señalan los autores, sería de gran importancia detectar posibles diferencias en la aparición y evolución de las complicaciones microvasculares, entre los enfermos con diabetes tipo 1 familiar (DF) y esporádica (DE), objetivo del presente estudio. Los expertos destacan que en los últimos 30 años fueron asistidos en su institución 226 pacientes con DF; en un trabajo previo encontraron diferencias sustanciales en la distribución por sexo y en la edad al momento del diagnóstico entre ambos grupos.

Pacientes y métodos

El registro institucional incluye información demográfica de cada enfermo con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico; para el presente estudio se consideraron los 226 enfermos con DF diagnosticados entre 1979 y 2008, pertenecientes de 121 familias agrupados en dos subcategorías según el parentesco: 98 padres e hijos y 128 pares de hermanos con DF (DF-1 y DF-2, respectivamente). En todos los casos, la diabetes se diagnosticó después de los seis meses de vida; el grupo control estuvo integrado por 226 casos de DE, comparables en edad, sexo y año de diagnóstico a los enfermos con DF.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, la fecha de diagnóstico, los niveles de la HbA_{1c}, los episodios de CAD y de hipoglucemia y el esquema de terapia con insulina (múltiples inyecciones diarias de insulina [MIDI] o infusión subcutánea continua de insulina [ISCI]). También se consideró la presencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía. Los pacientes se agruparon en cuatro categorías según la edad: menos de 6 años, 6 a 12 años, 12 a 19 años y más de 19 años, en concordancia con las recomendaciones de la ADA para los niveles deseados de HbA_{1c} en cada caso: ≤ 8.5%, ≤ 8.0%, < 7.5% y < 7%, respectivamente.

Se calculó el promedio global de la HbA_{1c}, a partir de la media de todos los valores disponibles para cada enfermo en el curso del seguimiento como también para cada grupo de edad. Los autores destacan que el análisis longitudinal de los datos no es apropiado debido a la heterogeneidad de la edad al momento del diagnóstico (0.8 a 34.5 años), motivo por el cual se analizó cada grupo de edad por separado.

Los eventos de cetoacidosis se establecieron en presencia de pH sanguíneo < 7.3, concentración de bicarbonato < 15 mEq/l y necesidad de administración de insulina por vía intravenosa. Los episodios de hipoglucemia grave fueron aquellos asociados con coma o convulsiones y los que motivaron la administración de glucagón o de glucosa por vía

intravenosa. En cada control se determinó el índice de complicaciones agudas en los tres meses previos (número de eventos por 100 pacientes/años).

El rastreo rutinario de las complicaciones microvasculares por lo general se inició a los cinco años del diagnóstico (en los niños prepuberales) o en el transcurso del año (en los pacientes puberales). Los controles oftalmológicos (oftalmoscopia directa e indirecta y, en caso necesario, estudio fotográfico del fondo de ojo), neurológicos (con el *Neuropathy Disability Score* para la detección de polineuropatía simétrica distal) y de la función renal (excreción urinaria de albúmina) se repitieron en forma anual. Los pacientes de menos de 10 años y con diabetes de menos de 5 años de duración no se incluyeron en el análisis de las complicaciones microvasculares.

En los modelos estadísticos se compararon los enfermos con DF y DE y los pacientes con DF-1 y DF-2; para ello se aplicaron pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado. Para las comparaciones de los niveles de la HbA_{1c} se utilizaron modelos mixtos para mediciones repetidas; se calculó el número de eventos por pacientes/años en cada grupo y subgrupo. Mediante modelos de regresión de variables múltiples se identificaron los factores asociados con la aparición de complicaciones agudas y microvasculares.

Resultados

Durante la niñez, casi todos los pacientes fueron tratados con MIDI; el uso de ISCI aumentó en relación con la edad. La utilización de MIDI fue similar en los pacientes con DF y DE en todos los grupos de edad, con excepción de los enfermos con DF de 12 a 19 años en quienes la terapia con MIDI fue más común ($p = 0.027$).

En el transcurso del seguimiento, el control metabólico fue significativamente más desfavorable en los pacientes con DF respecto de los enfermos con DE ($p = 0.005$); la diferencia fue particularmente marcada en los grupos de 6 a 12 años ($p = 0.001$) y de 12 a 19 años ($p < 0.001$). Durante la niñez y la adolescencia, menos pacientes con DF alcanzaron los objetivos terapéuticos deseados, en comparación con los enfermos con DE: < 6 años = 61.9% respecto de 62.5% (diferencia no significativa); 6 a 12 años = 43% y 57.1% ($p = 0.033$); 12 a 19 años = 23% y 39.6%, respectivamente ($p = 0.002$) y > 19 años = 42.2% en comparación con 34.1% (diferencia no significativa). En el grupo de DF-1, el porcentaje de enfermos con control metabólico favorable fue mayor, en comparación con el grupo DF-2: < 6 años = 70.6% respecto de 56%; 6 a 12 años = 51.2% en comparación con 38.4%; 12 a 19 años = 21.2% y 24% y > 19 años = 38.3% y 44.9%, respectivamente.

La incidencia de CAD fue significativamente más alta en los enfermos con DF respecto de los pacientes con DE (2.8 y 1.9 eventos por 100 pacientes/años; *incidence rate ratio* [IRR] = 1.5; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.03 a 2.22; $p = 0.03$). Por el contrario, la frecuencia de episodios de hipoglucemia fue semejante en ambos grupos (3.7 y 4.0 eventos por 100 pacientes/años en los grupos de DF y DE, respectivamente). Sin embargo, la incidencia de hipoglucemia fue más alta en el subgrupo de DF-2 en comparación con el subgrupo de DF-1 (4.8 y 2.4 eventos por 100 pacientes/años, respectivamente; IRR = 2; IC 95%: 1.03 a 3.25; $p = 0.03$).

El 21.7% de los pacientes con DF y el 26.7% de los enfermos con DE presentaron complicaciones microvasculares (la diferencia no fue estadísticamente

significativa). Sin embargo, los tres tipos de complicaciones microvasculares fueron más frecuentes en el grupo de DF respecto de los enfermos con DE (5.7% respecto de 1.1%; $p = 0.014$). La retinopatía y la nefropatía fueron las complicaciones más comunes en los dos grupos (8.6% y 7.5% en el mismo orden). La incidencia fue similar en los subgrupos de DF-1 y DF-2; los dos miembros afectados presentaron el mismo tipo de complicaciones.

La edad promedio al momento del diagnóstico de las complicaciones microvasculares y el intervalo entre el diagnóstico y la aparición de las complicaciones fueron semejantes en los pacientes con DF y DE; tampoco se encontraron diferencias importantes entre los subgrupos de DF-1 y DF-2. Por lo general, la primera complicación fue la nefropatía, seguida de retinopatía y, por último, de neuropatía.

En los dos grupos, la duración de la diabetes fue el factor predictivo más importante del control metabólico; la edad de inicio de la enfermedad predijo el control metabólico en los pacientes con DF y con DE. En ambos grupos, los niveles más altos de HbA_{1c} anticiparon los eventos de CAD en tanto que la edad al momento del diagnóstico, la concentración de la HbA_{1c} y el sexo no fueron factores asociados con el riesgo de CAD en ningún grupo.

En los pacientes con DF, la duración de la enfermedad predijo la aparición de complicaciones microvasculares; en los enfermos con DE, la duración de la diabetes, los niveles globales promedio de la HbA_{1c} y la edad al momento del inicio de la enfermedad fueron factores vinculados con la aparición de complicaciones microvasculares. El sexo no tuvo influencia predictiva en ningún grupo.

Discusión

Los resultados del presente estudio de pacientes con diabetes tipo 1 sugieren que los enfermos con DF tienen un control metabólico más adverso, asociado con una mayor incidencia de eventos de CAD, no así de hipoglucemia; la frecuencia de complicaciones microvasculares fue similar en los dos grupos. Aún no se comprenden con exactitud los posibles mecanismos responsables de las diferencias encontradas. No obstante, señalan los expertos, es improbable que obedezcan a factores demográficos, ya que la edad al momento del diagnóstico, el sexo y la duración de la enfermedad fueron comparables en ambos grupos. En cambio, la educación inadecuada y la falta de adhesión a las recomendaciones vigentes por parte de los pacientes y sus familiares podrían tener un papel importante. Estos aspectos tendrían una relevancia aun mayor en las familias en las cuales hay dos hijos afectados, especialmente en la adolescencia.

Aunque la terapia con insulina se modificó considerablemente en las últimas décadas, los grupos analizados en esta ocasión no difirieron en términos terapéuticos durante el seguimiento; la única excepción se observó en el grupo de 12 a 19 años en el cual un mayor número de enfermos con DE recibió ISCI. Este factor, añaden los autores, pudo haber contribuido al mejor control metabólico en los pacientes con DE de esta edad.

La predisposición genética también podría tener una participación decisiva en el control metabólico que se logra en cada caso; de hecho un grupo sugirió que los factores genéticos determinan en cierta forma la glucosilación de las proteínas, mediante mecanismos dependientes e independientes de la glucosa.

Se sabe que el control de la glucemia es un factor principal de riesgo de complicaciones diabéticas agudas; en concordancia, en el presente trabajo, los enfermos con DF tuvieron control más desfavorable y con mayor frecuencia,



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

eventos de CAD. En cambio, la asociación entre el control metabólico y la hipoglucemia grave es más discutida: algunos estudios observaron una correlación, en tanto que otros grupos no. Es probable que dichas complicaciones tengan más que ver con la falta de adhesión a las recomendaciones terapéuticas para prevenir las hipoglucemias que con el control metabólico.

La prevalencia de complicaciones microvasculares tempranas fue similar en los pacientes con DE y DF; llamativamente, la presencia de más de un tipo de enfermedad microvascular en un mismo paciente fue más común entre los individuos con DF. El control metabólico inadecuado y la mayor duración de la enfermedad sin duda contribuyen a la aparición de dichas complicaciones. En un estudio se comprobó una correlación exponencial entre la enfermedad microvascular y los niveles altos de HbA_{1c} y diversos grupos mostraron que la concentración de HbA_{1c} > 10% en la adolescencia incrementa considerablemente el riesgo de retinopatía y de microalbuminuria en el transcurso de los 10 a 15 años que siguen al diagnóstico. No obstante, dichos valores de HbA_{1c} no se observaron en la población evaluada en la presente ocasión.

El mayor índice de complicaciones microvasculares graves por paciente en el grupo de DF y la presencia de las mismas complicaciones en los dos miembros afectados de la familia son observaciones que avalan el papel de la predisposición genética en la patogenia de estos trastornos. Los hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de hacer más hincapié en la educación y en los programas de vigilancia, especialmente en los pacientes con DF, señalan por último los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130934

7 - Cambios en el Cumplimiento Terapéutico y el Control de la Glucemia durante la Transición a la Adolescencia en la Diabetes Tipo 1

Rausch JR, Hood KK, Drotar D y colaboradores

Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati y otros centros participantes; EE.UU.

[Changes in Treatment Adherence and Glycemic Control during the Transition to Adolescence in Type 1 Diabetes]

Diabetes Care 35(6):1219-1224, Jun 2012

Durante la transición a la adolescencia de los niños con diabetes tipo 1 se observa la reducción de la frecuencia de la monitorización de la glucemia, con repercusión acentuada sobre el control metabólico, aun después del ajuste estadístico por covariables importantes.

Se considera relevante el control de la glucemia para evitar futuras complicaciones en los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1). Por el contrario, el enfoque inapropiado se vincula con consecuencias deletéreas sobre el pronóstico a largo plazo. Se advierte que un inadecuado control de la glucemia durante la primera etapa de la adolescencia resulta de difícil modificación, aun con la aplicación de estrategias conductuales. Si bien se ha informado una declinación significativa en el cumplimiento terapéutico en los niños con DBT1 en el comienzo de la pubertad, no se ha definido la evolución del control de la glucemia y sus potenciales factores predictivos modificables.

Se reconoce la ausencia de estudios de evaluación de los pacientes pediátricos con diabetes que ingresan a la adolescencia en términos de la repercusión del cumplimiento terapéutico sobre el control de la glucemia, por un lado, y la interrelación entre ambos parámetros, por el otro. Con el objetivo de definir esta asociación, se presentan los resultados de un análisis de modelos unidireccionales y bidireccionales para interpretar los cambios en el cumplimiento terapéutico y el control de la glucemia en individuos jóvenes con DBT1.

Pacientes y métodos

Se propuso la participación en este ensayo de pacientes pediátricos con DBT1 y sus cuidadores, asistidos en 3 instituciones universitarias, que integraban una cohorte de seguimiento prospectivo. Se incluyeron niños de 9 a 11 años al momento del comienzo del ensayo, con ausencia de causas secundarias de DBT1. Fueron excluidos los individuos con alteraciones psiquiátricas, comorbilidades crónicas o retraso mental.

Después de 2 años de seguimiento, se definió un grupo de estudio de 225 jóvenes. Se obtuvieron datos demográficos y clínicos durante los controles. La distribución por sexos fue equilibrada al finalizar el seguimiento. La mayor parte de los pacientes era de raza blanca, no hispana (75.6%), con una proporción levemente superior de niños hispanos de raza blanca, en comparación con otras cohortes similares de pacientes con DBT1 (13.3%). La infusión subcutánea de insulina representó la modalidad más utilizada de tratamiento (68.4%).

Se definió como criterio principal de valoración, para definir el cumplimiento terapéutico, la frecuencia de monitorización de la glucemia (MG), dado su papel relevante en el tratamiento de la enfermedad y su destacada asociación con el control de la glucemia en numerosos estudios previos. Por otra parte, se efectuó un registro de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en forma semestral. Se incluyeron como covariables en el modelo de análisis, la institución participante, el sexo, la raza o el grupo étnico, el nivel de educación materna, la conformación de la familia, el estadio de Tanner, el método de administración de la insulina, la duración de la enfermedad y la edad.

Los datos se procesaron por medio de modelos estadísticos de regresión y se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Mediante la aplicación de modelos bidireccionales y divariados de regresión se calcularon las pendientes para la HbA_{1c} y la frecuencia de la MG para definir sus variaciones anuales. La media puntual de la HbA_{1c} se estimó en 8.2% (intervalo de confianza del 95% [IC]: 8.0% a 8.4%; $p < 0.001$), con una pendiente de 0.2% (IC: 0.1% a 0.3%; $p < 0.001$), equivalente a un incremento de este parámetro durante el seguimiento. Por otra parte, la media puntual de la frecuencia de MG se calculó en 4.9 mediciones diarias (IC: 4.7 a 5.2 controles al día; $p < 0.001$), con una pendiente anual de -0.2 medición (IC: -0.0 a -0.3 control; $p = 0.02$), equivalentes a una reducción progresiva de la cantidad de determinaciones diarias de MG a lo largo del seguimiento.

En un modelo unidireccional de regresión se advirtió que la pendiente de la frecuencia de MG constituyó un factor predictivo significativo de la pendiente de la HbA_{1c} (coeficiente de regresión: -1.26; IC: -0.49 a -2.03; $p = 0.001$). Las medias puntuales de ambos parámetros y de las diferentes covariables no fueron estadísticamente significativas. Por consiguiente, se señala que cada variación de -1.0% en la pendiente de la frecuencia de la MG se asoció

con un cambio de -1.26% en la pendiente de la HbA_{1c} luego del ajuste estadístico por las restantes covariables del modelo. Para un individuo determinado que inició el estudio con un nivel de HbA_{1c} de 8.2% y concluyó el seguimiento con una concentración de 10.8%, se estimó una reducción de 2 controles diarios de la glucemia, con un recuento inicial de 5 determinaciones y la realización de 3 pruebas al final del estudio. Esta frecuencia se consideró inferior a la recomendada, definida por la realización de 4 a 6 controles al día.

Por otra parte, en un modelo bidireccional de regresión se definió que tanto los registros puntuales de HbA_{1c} como de la frecuencia de MG fueron factores predictivos significativos de la pendiente de la HbA_{1c} , mientras que sólo la frecuencia de MG constituyó una variable predictiva de la pendiente de ese parámetro. Si bien algunas de las covariables se asociaron con repercusiones significativas sobre la pendiente de la HbA_{1c} , no se identificaron parámetros con capacidad para modificar en forma estadísticamente significativa el modelo predictivo de regresión de la pendiente de la MG.

Discusión y conclusiones

En el presente ensayo se describió un deterioro significativo del control de la glucemia durante la transición a la adolescencia de los pacientes con DBT1. El cumplimiento terapéutico, cuantificado mediante la frecuencia de MG, también se modificó de forma deletérea durante el seguimiento, con repercusión acentuada sobre el control de la glucemia aun después del ajuste estadístico por covariables importantes. En este modelo, la eliminación de un control diario de la glucemia durante el seguimiento se asoció con un aumento en 1.26% de los niveles de HbA_{1c} , si bien se reconoce que no puede definirse la repercusión clínica de estos resultados.

Se destaca que estos datos confirman un impacto relevante de la reducción del cumplimiento terapéutico sobre el control de la glucemia en estos pacientes. Asimismo, se acota que la magnitud de la reducción de la frecuencia de la MG sobre el control de la glucemia parece mayor en este grupo etario, en comparación con los adolescentes de mayor edad.

La ausencia de efectos bidireccionales del control de la glucemia sobre el cumplimiento terapéutico se vincula con repercusiones para el enfoque clínico y la planificación de la terapia. Por consiguiente, el control metabólico no parece representar un equivalente apropiado del cumplimiento terapéutico. Se advierte que los profesionales que diagnostican niveles de HbA_{1c} por encima de las metas propuestas para un paciente individual y su grupo familiar pueden inferir falta de cumplimiento terapéutico; sin embargo, este enfoque se asocia con el riesgo de obviar otros parámetros relevantes relacionados con el control metabólico, como la dosificación, el momento de la administración de insulina y la frecuencia de realización de la MG. Asimismo, esta interpretación inadecuada puede inducir la desmotivación de los pacientes y sus familias, en especial en los casos en que el niño intenta cumplir con las recomendaciones del tratamiento, pero aún presenta niveles inapropiados de HbA_{1c} . Por el contrario, la información reunida en este ensayo permitió suponer que son los datos vinculados con la adhesión al tratamiento (como la cantidad de controles diarios de la glucemia) los que permitirían estimar el control de la glucemia. En consecuencia, la frecuencia de la MG podría constituir un método para orientar el tratamiento clínico. Los pacientes que reducen esta frecuencia de controles durante la primera fase de la adolescencia podrían ser el objetivo de intervenciones intensificadas para fomentar la MG.

Si bien se reconocen las limitaciones metodológicas del modelo de estudio, los autores agregan que los resultados obtenidos podrían expandirse para la identificación de los subgrupos de adolescentes con diferente evolución en el control de la glucemia. La frecuencia de la MG constituye un dato fácilmente disponible en el enfoque cotidiano de los adolescentes con DBT1. Por último, se enfatiza en que esta información representa una herramienta valiosa para el tratamiento dirigido de estos pacientes, en especial cuando se combina con los datos vinculados con las variaciones en el control de la glucemia.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130946

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

Novedades seleccionadas

8 - Advierten Diferencias Raciales y Educativas en el Control de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Diabetes

Chatterji P, Joo H, Lahiri K

Diabetes Care 35(2):305-312, Dic 2011

La prevalencia de diabetes (DBT) está en aumento. En los Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), estimaron que la prevalencia de DBT ajustada por la edad aumentó del 3.7% en 1980 al 7.7% en 2008, sobre la base de los datos de la *National Health Interview Survey*, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en ese país. La enfermedad cardiovascular es una complicación bien establecida de la DBT y la causa principal de mortalidad en estos pacientes.

Las personas con DBT tienen el doble de probabilidad de presentar eventos cardiovasculares en comparación con aquellas sin esta enfermedad, a pesar de que las tasas de eventos cardiovasculares disminuyeron en ambos grupos en las últimas décadas. Los pacientes con DBT tienen una mortalidad por enfermedad cardíaca 2 a 4 veces superior con respecto a aquellos sin DBT. A fin de evitar la enfermedad cardiovascular y otras complicaciones de la DBT, la *American Diabetes Association* (ADA) publicó en 2009 estándares para la pesquisa, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad que reflejan las nuevas pruebas provenientes de estudios epidemiológicos; así como de ensayos aleatorizados y controlados. Al respecto, la ADA recomienda objetivos terapéuticos en cuanto al control glucémico, de la presión arterial, del perfil lipídico y del hábito de fumar. Estos objetivos terapéuticos son: el mantenimiento de un nivel de hemoglobina glucosilada de un 7% o menos para un adecuado control glucémico, una presión arterial inferior a 130/80 mm Hg y un nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) inferior a 100 mg/dl (2.6 mmol/l); también se aconseja que los pacientes con DBT no fumen.

Además, el *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* recomienda que los pacientes con DBT mantengan niveles de LDLc inferiores a 100 mg/dl y el colesterol total inferior a 200 mg/dl. Sin embargo, según datos de la encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999–2000, sólo el 7.3% de las personas con DBT logran los objetivos terapéuticos en cuanto al control glucémico, de la presión arterial y del perfil lipídico recomendados por la ADA en 2009. Asimismo, parecen existir diferencias en el control de los factores de riesgo cardiovascular entre los grupos sociodemográficos, aunque hay poca información al respecto.

El objetivo de esta investigación fue estimar las disparidades raciales y educativas (características sociodemográficas) en cuanto a las tendencias en el control de los factores de riesgo cardiovascular en los adultos con DBT. Para tal fin, los autores utilizaron datos de las encuestas NHANES 1988–1994 y NHANES 1999–2008 que les permitieron analizar las tendencias en la prevalencia de DBT y las características sociodemográficas de la población con diagnóstico de la enfermedad y evaluar las disparidades raciales y educativas en las personas con DBT y mal control de los factores de riesgo cardiovascular.

Se utilizaron dos muestras con los datos de las encuestas NHANES, una correspondiente a los años 1988–1994 y otra a los comprendidos entre 1999–2008. Las muestras

correspondieron a la población civil estadounidense, no institucionalizada. En la encuesta NHANES 1988–1994 se entrevistaron 18 825 personas de 20 años o más; pero en esta investigación se incluyeron 1 503 de ellos con diagnóstico de DBT. En la encuesta NHANES 1999–2008 se entrevistaron 26 246 personas de 20 años o más, de las cuales se incluyeron en este estudio 2 802 con diagnóstico de DBT. Además, de los participantes que informaron padecer DBT en ambas encuestas, las muestras incluidas en este ensayo se limitaron a aquellos con información sobre los cuatro factores de riesgo cardiovascular (control glucémico, presión arterial, perfil lipídico y hábito de fumar): 1 149 personas de la NHANES 1988–1994 y 2 056 de la NHANES 1999–2008. De ellos, las muestras finales consistieron en 1 065 y 1 872 personas, respectivamente, de las cuales se contó con información sobre las características sociodemográficas.

Las principales comparaciones raciales se realizaron entre afroamericanos y blancos no latinos y entre mexicanoamericanos y blancos no latinos; los latinos no mexicanos se incluyeron en la categoría "otras razas".

Se consideró que una persona tenía DBT si había respondido afirmativamente sobre este ítem en la encuesta; mientras que se consideró fumador al que informó haber fumado al menos 100 cigarrillos durante toda su vida y fumador actual al que lo seguía haciendo hasta la fecha. Para definir el control glucémico y de la presión arterial se siguieron las normativas de la ADA de 2009, y para el control lipídico, las guías del *Adult Treatment Panel III*, sugeridas por la ADA en 2009.

En primer lugar, los autores determinaron las tendencias en la prevalencia de DBT y las características demográficas de los participantes de ambas encuestas. Se informaron las tasas de prevalencia de DBT no ajustadas y ajustadas por la edad y el sexo. Posteriormente, se analizaron las características de las personas con DBT y se estimaron las tasas de mal control de los factores de riesgo cardiovascular en los participantes de ambas encuestas, según los grupos raciales y de nivel de educación, con comparación entre los datos de ambas encuestas. Por último, se aplicaron modelos de regresión logística para determinar las disparidades entre las razas y el nivel educativo en el mal control de los factores de riesgo cardiovascular.

La prevalencia de DBT estandarizada por edad y sexo aumentó con el tiempo, ya que pasó de un 5.3% en la NHANES 1988–1994 a un 7.4% en la NHANES 1999–2008 ($p < 0.001$); la prevalencia no ajustada de DBT mostró el mismo patrón, ya que pasó del 5.1% al 7.5% ($p < 0.001$). Estos datos son congruentes con investigaciones previas.

Uno de los cambios más significativos en las características de la población con diagnóstico de DBT entre ambas encuestas correspondió a la distribución de las razas. Hubo un incremento en el porcentaje de mexicanoamericanos (de 5.9% a 8%, $p = 0.10$) y del grupo de otras razas (de 6% a 12.2%, $p = 0.002$) en la población con diagnóstico de DBT; mientras que el porcentaje de blancos no latinos disminuyó (de 73.6% a 65.3%, $p = 0.009$) y el porcentaje de afroamericanos no se modificó significativamente.

Con respecto a la edad, aumentó el porcentaje de personas de mediana edad con diagnóstico de DBT (grupo etario entre 40 y 59 años: pasó de 34.5% a 41.6%, $p = 0.01$), mientras que disminuyó el porcentaje de aquellos de edad avanzada (grupo de 60 años o más: de 55.6% a 49.5%, $p = 0.03$). Esta tendencia puede reflejar el

diagnóstico más temprano o la aparición de diabetes en edades más tempranas.

La media de la edad al momento del diagnóstico de la enfermedad fue superior en la NHANES 1988–1994 que en la NHANES 1999–2008 (edad 49.3 años contra 46.8 años, $p < 0.001$) y el número de años desde el diagnóstico de la enfermedad fue de 9.1 años en la primera y 11.4 años en la segunda ($p < 0.001$). También, hubo un cambio en el perfil educativo de las personas con diagnóstico de DBT entre ambas encuestas. El porcentaje de personas con abandono de la escuela secundaria disminuyó de un 41.9% a un 29.9% ($p = 0.001$); mientras que aumentó el porcentaje de aquellas con algún nivel de educación luego del secundario (de un 27.1% a un 44.4%, $p < 0.001$). Este cambio se debe en parte al aumento en el nivel educativo de la población en general.

Se incrementaron los niveles de obesidad en la población con diagnóstico de DBT entre ambas encuestas (de un 43.2% en la NHANES 1988–1994 a un 54.8% en la NHANES 1999–2008, $p < 0.001$). También, aumentó el porcentaje de personas con obesidad o sobrepeso (de un 81.3% a un 84.2%).

El control de los factores de riesgo cardiovascular (control glucémico, control de la presión arterial y mejoría del perfil lipídico) en los pacientes con DBT mejoró sustancialmente en las últimas dos décadas; mientras que no se modificaron las tasas de fumadores. También, se encontró una mejoría en el número de factores de riesgo controlados; ya que en la NHANES 1988–1994, sólo el 5.2% de las personas con DBT tuvieron control de los cuatro factores de riesgo evaluados contra el 13.6% en la NHANES 1999–2008 ($p < 0.001$). El porcentaje de individuos con DBT y control de tres a cuatro factores de riesgo también aumentó de un 24.1% a un 31% ($p = 0.003$). No obstante, en la NHANES 1999–2008, más de la mitad de los participantes con diagnóstico de DBT (54.4%) tuvieron más de dos factores de riesgo sin control adecuado.

En la NHANES 1988–1994, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la raza o el nivel educativo en el control glucémico de los participantes con DBT. En cambio, en la NHANES 1999–2008, los afroamericanos y los mexicanoamericanos con diagnóstico de DBT tuvieron aproximadamente un 50% más de probabilidad que los blancos no latinos de tener un mal control glucémico (afroamericanos frente a blancos no latinos: *odds ratio* [OR] 1.52; mexicanos frente a blancos no latinos: OR 1.53). En la NHANES 1999–2008, se encontró que las personas con educación superior a la secundaria tuvieron menor probabilidad de un mal control glucémico en comparación con las que no alcanzaron ese nivel educativo (OR 0.65). Por ende, el control glucémico se concentró principalmente en los blancos no latinos y en los sectores con mayor nivel de educación.

No se encontraron disparidades raciales entre ambas encuestas en el control de la presión arterial y en el control lipídico. El control de la presión arterial fue superior en las personas con mayor nivel educativo (superior al secundario) en la NHANES 1999–2008. Con respecto al hábito de fumar, el mayor nivel educativo y el origen mexicanoamericano se asociaron con un menor riesgo de fumar en la NHANES 1999–2008 (fumadores actuales: mexicanoamericanos contra blancos no latinos: OR 0.66; educación superior al nivel secundario contra nivel secundario o menor: OR 0.63).

Comentan los autores que los resultados de su investigación demostraron tendencias favorables en el control de los factores de riesgo cardiovascular en las personas con DBT en las últimas dos décadas; excepto en el hábito de fumar, que permaneció estable. Sin embargo, surgieron algunas disparidades raciales y educativas en algunos de ellos.

Al respecto, las mejorías en el control glucémico se encontraron en los pacientes con mayor nivel educativo y de raza blanca no latina. Las personas con mayor nivel educativo lograron un mejor control de la presión arterial. Las diferencias probablemente puedan explicarse por el acceso a una mejor atención y la mayor comprensión del tratamiento. Si bien, se desconocen los mecanismos por los cuales las características sociodemográficas influyen sobre el control de los factores de riesgo cardiovascular, es necesario subsanar las diferencias raciales y educativas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128619

9 - Control Metabólico y Factores de Riesgo Cardiovascular en Enfermos con Diabetes Tipo 2

Wong K, Giovaci D, Wong N y colaboradores

Journal of Diabetes and its Complications 26(3):169-274, May 2012

Según las últimas estimaciones de la *American Diabetes Association* (ADA), la frecuencia de diabetes tipo 2 entre los adultos de los Estados Unidos es del 7.8%; entre los sujetos de 20 años o más, la prevalencia es aun mayor, de 12.9%. En el 40% de los casos, la enfermedad no está diagnosticada, en tanto que otro 30% tiene hiperglucemia en ayunas o intolerancia a la glucosa. Asimismo, numerosos trabajos demostraron que sólo una minoría de los pacientes diabéticos tiene presión arterial (PA) normal y niveles normales de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y de lípidos. El porcentaje de enfermos con los valores esperados de PA, HbA_{1c} y colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) es aun más bajo a pesar de que es indudable que el control de la PA y del LDLc se asocia con una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares en los enfermos con diabetes tipo 2. Por su parte, las cifras adecuadas de glucemia disminuyen la probabilidad de aparición de complicaciones microvasculares. Aunque existen recomendaciones específicas para alcanzar cada una de estas metas, la adhesión dista mucho de ser óptima.

Por el momento se dispone de poca información en relación con el control de los factores de riesgo cardiovascular y de las comorbilidades en relación con el tratamiento para la diabetes (insulina, hipoglucemiantes o sólo medidas no farmacológicas). Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar el control de los factores de riesgo cardiovascular en relación con el sexo y el tipo de tratamiento, en una cohorte contemporánea de adultos estadounidenses evaluados entre 2003 y 2006. La información, señalan los autores, sería de gran ayuda para minimizar el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los enfermos con diabetes tipo 2.

Los expertos utilizaron los datos proporcionados por la *National Health and Nutrition Survey* (NHANES) de 2003 a 2006 a partir de los cuales se identificaron 889 adultos de 30 años o más con diabetes tipo 2. El diagnóstico de diabetes se basó en la presencia de uno o más de los siguientes trastornos: glucemia en ayunas ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl); glucemia sin ayuno ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl); utilización de fármacos orales para la diabetes o diagnóstico de la enfermedad a los 30 años o más, referido por los enfermos. Según el tipo de tratamiento, los participantes se clasificaron en tres grupos: pacientes tratados con insulina (PI), pacientes

tratados sin insulina (Psl) y enfermos sin tratamiento con insulina ni con hipoglucemiantes (PsT).

Se tuvieron en cuenta los niveles de los triglicéridos, del colesterol total, del colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad (HDLc), del LDLc y de la glucemia. La microalbuminuria se definió en presencia de un cociente de albúmina y creatinina (CAC) de 30 a 300 mg/g en hombres y mujeres en tanto que la macroalbuminuria se diagnosticó en los pacientes de ambos sexos con CAC > 300 mg/g. Las cifras deseadas de PA fueron < 130/80 mm Hg en tanto que los valores esperados de la HbA_{1c} y de los lípidos fueron los establecidos por la ADA en 2011. Otros parámetros considerados fueron la circunferencia de la cintura, el índice de masa corporal (IMC), el hábito de fumar (según la referencia del enfermo y los niveles séricos de cotinina) y los antecedentes de enfermedad coronaria (EC), accidente cerebrovascular (ACV) o insuficiencia cardíaca (IC). El índice de filtrado glomerular (IFG) se estimó con la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD); a partir de los valores del IFG se determinó la presencia de enfermedad renal crónica (ERC), según la clasificación de la *National Kidney Foundation* (IFG 30 a 59 ml/min = ERC en estadio 3; IFG 15 a 30 ml/min = ERC en estadio 4 e IFG < 15 ml/min = ERC en estadio 5). Los fármacos para la diabetes incluyeron metformina, sulfonilureas, tiazolidindonas, alfa-glucosidas, meglitinidas y otros. También se consideraron los antihipertensivos y los agentes hipolipidémicos utilizados en los últimos 30 días. El análisis estadístico se realizó con pruebas de *chi* al cuadrado y de covarianza.

El 68.3% de la cohorte era de raza blanca no hispánica, el 13.7% fue hispánico y el 18%, de raza negra no hispánica. El 22.9% de los enfermos recibía insulina, el 57.2% estaba tratado con otros fármacos y el 19.9% no utilizaba medicación (PI, Psl y PsT, respectivamente). El 62.7% de los enfermos presentaban diabetes de menos de 10 años de duración; el 31.1% tenía diabetes de 10 a 25 años, en tanto que en el 6.2%, la diabetes llevaba más de 25 años de duración. Este factor fue similar en hombres y mujeres pero difirió significativamente en relación con el tratamiento: sólo el 25% de los pacientes con diabetes de menos de 10 años utilizaba insulina ($p < 0.0001$). El 17.1% de los participantes no tenían cobertura médica; el 30.6% tenía seguros privados; el 31.5% era afiliado a Medicare y el 20.9% presentaba algún otro tipo de cobertura. La falta de todo tipo de seguro médico fue más común entre las mujeres y en los PsT.

El 18.8%, 11.5% y 13.1% de los pacientes tenían antecedentes de EC, ACV o IC, respectivamente. Globalmente, el 31.4% presentaba enfermedad cardiovascular (EC, ACV o IC); el 22% tenía ERC en estadio 3 o mayor. Los PI tuvieron con mayor frecuencia EC, IC ($p < 0.0001$), enfermedad cardiovascular ($p < 0.0001$) y ERC ($p < 0.0001$) en comparación con los Psl y los PsT. La EC y la IC fueron más comunes en los hombres en tanto que el ACV y la ERC (IFG < 60 ml/min) fueron más frecuentes en las mujeres. El 24.3% de los enfermos presentó microalbuminuria; el trastorno fue más común en los PsT; el 6.9% tenía macroalbuminuria, más frecuente en los PI (17.8%; $p < 0.0001$).

El porcentaje de pacientes con los valores esperados de HbA_{1c} (< 7%) fue más bajo en el grupo de PI (33.1%) y más alto en los Psl (66.1%) y en los PsT (77.9%; $p < 0.0001$). Los Psl presentaron con mayor frecuencia las cifras deseadas de PA en tanto que los niveles esperados de LDLc fueron más comunes en los PI. En cambio, el porcentaje de sujetos con la concentración adecuada de HDLc fue similar en los tres grupos. Sólo el 17.5% de los PI tuvo los niveles adecuados de triglicéridos ($p < 0.05$ respecto de los otros dos grupos);

igualmente, el 8.4% y 32.7% presentaron IMC < 25 kg/m² y < 30 kg/m², respectivamente.

El cumplimiento de los objetivos individuales de riesgo cardiovascular fue similar en los enfermos de ambos sexos; en la totalidad de la cohorte, sólo el 10.2% reunió las metas en términos de la HbA_{1c}, de la PA y del LDLc y únicamente el 10.7% logró los valores esperados de HbA_{1c}, PA e IMC < 30 kg/m² (el porcentaje se redujo aun más, a 2.9%, cuando el objetivo fue el IMC < 25 kg/m²). Las metas se lograron menos frecuentemente en los PI, respecto de los Psl y de los PsT ($p < 0.05$ y $p < 0.001$, respectivamente).

En un paso posterior, los autores determinaron el porcentaje de enfermos que reunían uno a cuatro parámetros considerados: HbA_{1c} < 7%; IMC < 25 kg/m²; LDLc < 100 mg/dl y PA < 130/80 mm Hg. Sólo el 0.3% de los pacientes logró los cuatro objetivos; el 8.5% alcanzó alguna combinación de tres metas y el 34% presentó alguna combinación de dos variables. En los PI, el logro de cuatro, tres o dos objetivos sólo se observó en el 0%, 3.2% y 24.7%, respectivamente.

Al evaluar exclusivamente la cohorte más reciente, de 2005 a 2006, el 80.3% de los enfermos con diabetes tipo 2 recibía medicación para la diabetes; entre los pacientes tratados con insulina, el 34.5% recibía insulina en forma aislada; el 17.6% estaba tratado con insulina más tiazolidindonas y el 10.8% recibía insulina más sulfonilureas. En el grupo de Psl, el 27.3% utilizaba metformina solamente, el 21.3% estaba medicado con metformina más sulfonilureas y el 14.8% recibía únicamente sulfonilureas. El 71% de los participantes refirió utilizar algún tipo de fármaco antihipertensivo; el uso de diuréticos fue más común en los PI (39.7%) en tanto que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina fueron usados con mayor frecuencia por los Psl (41.9%). El 50% de los Psl en comparación con el 25% de los PI estaban tratados con un único fármaco antihipertensivo.

En el presente estudio de población de los Estados Unidos, sólo una décima parte de los adultos con diabetes tipo 2 reunió los objetivos en términos de los niveles de la HbA_{1c} y del LDLc y de las cifras de PA; el porcentaje fue aun más bajo, de 5%, en los pacientes tratados con insulina. Menos de la sexta parte de los participantes tuvo el IMC apropiado, inferior a 25 kg/m². Los datos de las poblaciones del NHANES de 2005 a 2006 fueron prácticamente los mismos que se observaron entre los adultos de los Estados Unidos, entre 2001 y 2002, un hallazgo que pone de manifiesto la brecha persistente entre las pautas vigentes y los resultados logrados en la práctica diaria. La situación fue incluso más desfavorable entre los enfermos más graves, que requerían tratamiento con insulina. Diversos trabajos previos revelaron hallazgos semejantes como también un alto índice de comorbilidades, especialmente en los enfermos de edad avanzada con diabetes tipo 2. Por su parte, un estudio reciente puso de manifiesto la importancia de la normalización de la concentración de la HbA_{1c} y de los lípidos y de la interrupción del hábito de fumar en términos de la prevención de eventos cardiovasculares en estos pacientes. Numerosas investigaciones confirmaron la eficacia de los fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes en este contexto.

La terapia con insulina por lo general refleja mayor gravedad de la enfermedad, control metabólico más desfavorable, mayor duración de la diabetes y prevalencia más alta de enfermedad cardiovascular (especialmente IC), ERC, macroalbuminuria, obesidad e hipertrigliceridemia, en comparación con los individuos que no requieren tratamiento con insulina. Cabe destacar, además, que si bien la insulina se asocia con un mejor control metabólico, la droga podría *per se* ser aterogénica.

Aunque es común que los enfermos con niveles inadecuados de HbA_{1c} requieran tratamiento combinado, en el presente estudio un porcentaje importante de estos enfermos sólo recibía insulina. Esta situación debe ser particularmente reconocida por los profesionales. En la actualidad, sin embargo, las recomendaciones en relación con la concentración de la HbA_{1c} son menos estrictas para ciertos grupos de pacientes, por ejemplo para aquellos con hipoglucemia grave o con enfermedad microvascular o macrovascular avanzadas. Es posible que las normativas se modifiquen en los próximos años como consecuencia de los hallazgos de los estudios más recientes.

La aplicabilidad de los datos a la totalidad de la población norteamericana es la principal ventaja del presente estudio en tanto que el diseño retrospectivo es una limitación importante. Por su parte, en el trabajo se incluyeron los enfermos con diabetes tipo 2 diagnosticada a los 30 años o más con el propósito de descartar todos los pacientes con diabetes tipo 1; no obstante al aplicar esta metodología también es posible que se excluyeran algunos individuos con diabetes tipo 2. De hecho, numerosos indicios sugieren que la diabetes tipo 2 se diagnostica cada vez a edades más tempranas.

A pesar de estas limitaciones metodológicas, las observaciones del estudio indican que entre 2003 y 2006 menos de la mitad de los pacientes estadounidenses con diabetes tipo 2 reunía los objetivos deseados en términos de la HbA_{1c}, de la PA, de los lípidos o del IMC en forma individual y que menos de la décima parte cumplía todas las metas; el fenómeno fue incluso más importante entre los individuos tratados con insulina. Indudablemente, en los años venideros se debería hacer especial hincapié en las medidas generales y farmacológicas destinadas a mejorar el control metabólico y cardiovascular de los enfermos con diabetes tipo 2, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/resiic.php/130932

10 - Comparan el Uso de Insulina en Adultos con Diabetes entre 1995 y 2007

Li C, Ford E, Giles W y colaboradores

Journal of Diabetes and its Complications 26(1):17-22, Feb 2012

Alrededor de 90% a 95% de todos los enfermos con diagnóstico de diabetes tienen diabetes tipo 2, una enfermedad progresiva caracterizada por la deficiencia de insulina y la resistencia a la hormona, trastornos secundarios a la declinación de la función de las células beta. El control de la glucemia es esencial en términos terapéuticos y para prevenir las complicaciones a largo plazo. De hecho, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* reveló que por cada 1% de reducción de los niveles de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la evolución de la enfermedad mejora ostensiblemente: reducción de 21% del riesgo de cualquier complicación, de 21% en el índice de mortalidad vinculada con la diabetes, de 14% para el infarto agudo de miocardio y de 37% para las complicaciones microvasculares.

La insulina fue la primera opción para el tratamiento y sigue siendo la alternativa más eficaz para lograr el descenso de la glucemia. Según los resultados de varias investigaciones, el tratamiento con insulina reduce significativamente el riesgo de complicaciones a largo plazo. Si bien los hipoglucemiantes

orales suelen ser eficaces en los enfermos con diabetes tipo 2 de corta evolución, en la medida que la enfermedad progresa, estos fármacos son menos útiles, motivo por el cual en la mayoría de los casos es necesario el agregado de insulina. Según las recomendaciones vigentes, cuando las medidas generales y el tratamiento con metformina en la dosis máxima tolerada no son suficientes para lograr el control metabólico está indicado el agregado de insulina o de sulfonilureas.

Sin embargo, en los enfermos con concentración de HbA_{1c} > 8.5% o con síntomas secundarios (sequedad de la boca y de la piel por deshidratación, pérdida de la energía o del peso), la insulina representa la estrategia de elección. Diversos trabajos anteriores mostraron diferencias importantes en el control de la glucemia y en la utilización de insulina en relación con el sexo, la edad, el origen étnico y el índice de masa corporal (IMC). No obstante, se dispone de poca información en relación con las tendencias temporales en el uso de insulina en la población general y en distintas subpoblaciones de pacientes con diabetes. Estos datos, añaden los investigadores, son de gran importancia para los médicos y para los sistemas de salud. En la presente investigación, los autores analizaron las modificaciones en la prevalencia del tratamiento con insulina en sujetos de 40 años o más con diabetes tipo 2, a partir de los datos proporcionados por el *Behavioral Risk Factors Surveillance System* (BRFSS), de 1995 a 2007.

El BRFSS, recuerdan los expertos, fue una investigación transversal realizada por los *Centers for Disease Control and Prevention*; aplicó un diseño de agrupación que permitió seleccionar una muestra representativa de adultos (18 años o más) no institucionalizados, de cada estado. Los datos del BRFSS son utilizados anualmente para conocer la prevalencia de los factores de riesgo asociados con los hábitos de vida y las enfermedades crónicas en todos los estados y territorios estadounidenses. Con la finalidad de reducir al máximo posible los errores diagnósticos entre la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2, en el presente trabajo sólo se consideraron los enfermos de 40 años o más que participaron en el BRFSS entre 1995 y 2007 y en quienes la enfermedad se diagnosticó después de los 30 años o antes de los 30 años, pero sin tratamiento con insulina al momento del estudio.

No se incluyeron mujeres con diabetes gestacional. Para 1995 a 2007 y para 2000 a 2007 se dispuso de información sobre el uso de insulina y de hipoglucemiantes orales, respectivamente. Se consideró la utilización de insulina como único tratamiento o en combinación con hipoglucemiantes.

Se tuvieron en cuenta el sexo, la edad (40 a 49 años; 50 a 64 años y 65 años o más), la raza y origen étnico, el nivel educativo y el seguro médico. Otras variables analizadas fueron el IMC, la duración de la diabetes en años (menos de 5, 5 a 14 años y 15 años o más) y la presencia de complicaciones diabéticas (pie diabético y retinopatía).

La prevalencia de diabetes tipo 2 y el porcentaje de enfermos tratados con insulina por año de estudio se analizaron en relación con la edad. La proporción de los distintos esquemas de tratamiento se estimó entre 2000 y 2007, con ajuste según la edad. Se aplicaron índices de disparidades (ID) para conocer las diferencias en los porcentajes de pacientes tratados con insulina, según el sexo y la edad.

Globalmente, la prevalencia de diabetes (tipo 1 y tipo 2) ajustada por edad aumentó de 7.6% en 1995 a 12.8% en 2007 ($p < 0.001$); el porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2, con ajuste por edad, fue de 93.6% en 1995 y de 95.5% en 2007 ($p = 0.03$). La frecuencia de diabetes tipo 2, según el sexo, se incrementó de 7.3% en 1995 a 12.5% en 2007 ($p < 0.001$) en tanto que las proporciones de enfermos

con diabetes tipo 2 tratados con insulina (en forma aislada o en combinación con hipoglucemiantes orales) disminuyó de 36.4% en 1995 a 22.2% en 2007 ($p < 0.001$). Sin embargo se comprobó un aumento en el porcentaje de pacientes medicados con insulina en combinación con agentes por vía oral ($p = 0.0001$); el patrón opuesto se comprobó para los enfermos tratados exclusivamente con insulina ($p < 0.0001$) entre 2000 y 2007. También se constató un leve incremento en la cantidad de enfermos que utilizaban sólo hipoglucemiantes orales ($p = 0.04$) en tanto que no se produjeron cambios importantes en el porcentaje de sujetos sin ningún tipo de tratamiento farmacológico ($p = 0.25$).

En los modelos con ajuste según el sexo, la edad, la raza, el nivel educativo, el seguro médico, el IMC y la duración de la enfermedad se comprobaron interacciones significativas entre la utilización de insulina y diversas variables: sexo ($p < 0.001$ entre hombres y mujeres); edad ($p < 0.001$ en cada grupo de edad); raza y origen étnico ($p < 0.001$ entre los sujetos blancos no hispanicos y los individuos negros no hispanicos; $p = 0.004$ entre los hispanicos y $p = 0.66$ entre los asiáticos); IMC ($p < 0.001$ en las tres categorías evaluadas) y duración de la diabetes ($p < 0.001$ en cada categoría). No se encontraron modificaciones en la prevalencia de utilización de insulina entre los enfermos con pie diabético y retinopatía; con retinopatía exclusivamente o sólo con pie diabético, entre 2000 y 2007 ($p > 0.05$ en todos los casos). En cambio, se observó una disminución significativa en la frecuencia de uso de insulina entre los enfermos sin complicaciones diabéticas ($p = 0.04$).

Se observaron diferencias importantes en el uso de insulina para cada año, en relación con la raza y el origen étnico; las cuales, sin embargo, tendieron a disminuir en el transcurso del tiempo.

Los hallazgos del presente estudio muestran globalmente una tendencia en descenso en el porcentaje de enfermos con diabetes tipo 2, tratados con insulina entre 1995 y 2004, con cifras sostenidas entre 2004 y 2007. La tendencia fue independiente del sexo, de la edad, del origen étnico, del IMC y de la duración de la enfermedad. Cabe destacar, sin embargo, que en el período de estudio la prevalencia de la monoterapia con insulina se redujo, en tanto que se comprobó un aumento en el uso de insulina en combinación con los hipoglucemiantes orales.

Diversos estudios confirmaron la existencia de numerosos obstáculos psicosociales para iniciar y para continuar la terapia con insulina; algunos de los factores importantes en este sentido incluyen el temor a las inyecciones, las creencias erróneas en relación con las posibles consecuencias adversas de la insulina y los efectos adversos asociados con el tratamiento, especialmente hipoglucemia y aumento del peso. La depresión, un trastorno frecuente entre los sujetos con diabetes, también influiría en las percepciones acerca del uso de insulina.

Si bien el control estricto de la glucemia reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares, al menos tres estudios recientes no encontraron beneficios importantes a partir del descenso de la glucemia a valores casi normales, especialmente en los enfermos con diabetes de larga data, con antecedentes de hipoglucemia grave y con aterosclerosis avanzada. En este contexto, algunas modalidades de terapia insulínica ciertamente se asocian con mayor riesgo de hipoglucemia; más aun, algunos trabajos epidemiológicos de Europa sugirieron que algunos análogos de la insulina incrementarían el riesgo de cáncer. Estos hallazgos podrían explicar, al menos en parte, las observaciones del presente estudio.

La disminución de la frecuencia de la monoterapia con insulina registrada en esta investigación coincide con los

resultados de los trabajos *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES), en los cuales la prevalencia de la monoterapia con insulina disminuyó de 24.2% entre 1988 y 1994 a 16.4% entre 1999 y 2000, en tanto que la terapia combinada con insulina e hipoglucemiantes aumentó de 3.1% a 11% entre 2000 y 2007. Nuevamente, este fenómeno podría obedecer al reconocimiento de los posibles efectos adversos de la insulina.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio poblacional tienen una relevancia decisiva en términos clínicos y de salud pública; en el futuro deberán aunarse los esfuerzos para que los enfermos que requieren tratamiento con insulina no retrasen su inicio; los avances farmacéuticos en los sistemas de liberación de la hormona sin duda ayudarán a modificar el patrón actual de prescripciones y a que la terapia con insulina sea mejor aceptada por los pacientes y por los profesionales, señalan por último los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resiic.php/130929

11 - Vinculan el Hígado Graso no Alcohólico con Mayor Prevalencia de Nefropatía en Pacientes con Diabetes Tipo 1

Targher G, Pichiri J, Bonora E

Diabetic Medicine 29(2):220-226, Feb 2012

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una hepatopatía crónica vinculada con los componentes del síndrome metabólico. La prevalencia de HGNA se ha incrementado entre las personas con obesidad o diabetes. Si bien se ha postulado que el HGNA es un proceso benigno de escasa repercusión clínica, se ha demostrado en distintos ensayos que alrededor del 10% a 20% de estos enfermos pueden evolucionar hacia esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis. Asimismo, se sugiere que el HGNA se asocia con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, independientemente de los factores de riesgo tradicional. Por otra parte, se postula que el HGNA podría vincularse con un mayor riesgo de insuficiencia renal crónica (IRC) tanto en sujetos con diabetes tipo 2 como sin ella, pero no se dispone de información acerca de una asociación similar para los individuos con diabetes tipo 1. Se admite que, en los pacientes con diabetes tipo 1, el reconocimiento de los precursores y factores de riesgo de IRC adquiere mayor relevancia. En el presente estudio se presentan los resultados de un análisis de la asociación potencial entre el HGNA y la IRC en estos enfermos.

Se incluyeron 343 sujetos con diabetes tipo 1 con estudios por imágenes del hígado, sobre un total de 713 pacientes en seguimiento ambulatorio en un centro de referencia. No se reconocieron diferencias significativas entre los parámetros demográficos y bioquímicos entre los enfermos excluidos y los participantes.

En la cohorte de 343 pacientes, se confirmaron 182 casos de HGNA, definido como la presencia de hígado graso en una ecografía en individuos con una ingesta diaria de alcohol menor de 20 g y sin antecedentes de otras causas de hepatopatía. Los restantes 161 participantes no presentaban HGNA ni otras etiologías conocidas de enfermedad hepática.

Se obtuvieron datos acerca de los antecedentes familiares de diabetes o afecciones cardiovasculares, así como la

información personal acerca del hábito de fumar, uso de medicamentos, consumo de alcohol y actividad física. Se cuantificaron el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura, así como parámetros bioquímicos obtenidos en ayunas (enzimas hepáticas, creatininemia, colesterol total y asociado a proteínas de alta y baja densidad [HDLc y LDLc, en ese orden], triglicéridos y hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]). Se determinó la tasa de filtrado glomerular (TFG) por medio de la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*, mientras que se cuantificó la albuminuria en forma absoluta y en relación con la creatinuria. Se definió como síndrome metabólico en pacientes con diabetes tipo 1 la presencia de al menos dos componentes entre un índice de masa corporal $> 28 \text{ kg/m}^2$ en varones o 27 kg/m^2 en mujeres; triglicéridos $\geq 1.7 \text{ mmol/l}$; HDLc $< 1.0 \text{ mmol/l}$ en varones o 1.29 mmol/l en mujeres o bajo tratamiento hipolipemiente; presión arterial $\geq 130/85 \text{ mm Hg}$ o bajo terapia antihipertensiva.

Los datos reunidos se procesaron con métodos de regresión logística con incorporación progresiva de potenciales variables de confusión en el modelo de análisis estadístico. Se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

La media de edad del grupo de estudio se estimó en 44 ± 15 años, con un promedio de evolución de la diabetes de 18 ± 13 años. La prevalencia de una TFG $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, albuminuria anormal e IRC (definida por albuminuria anormal o TFG disminuida) fue de 12.5%, 36.2% y 40.2%, respectivamente.

Se verificó que los sujetos con HGNA se caracterizaban por mayor edad y proporción de varones, así como con una prevalencia más elevada de sobrepeso, obesidad, sedentarismo y síndrome metabólico. La dosis de insulina y el porcentaje de individuos que utilizaban hipolipemiantes o antihipertensivos también era superior entre los pacientes con HGNA.

Se comprobó además que la presencia de HGNA se asociaba con una TFG moderadamente menor, incremento de la albuminuria y de las enzimas hepáticas, aunque la mayor parte de los pacientes con HGNA presentaban niveles de estas enzimas dentro del intervalo normal de referencia. En este contexto, se comprobó que la proporción de casos de TFG $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, albuminuria anormal e IRC era significativamente más elevado en los pacientes con HGNA ($p < 0.0001$). Al dividir el grupo de sujetos con HGNA en dos subgrupos definidos por el nivel de alanina aminotransferasa (ALT), se comprobó que quienes tenían un valor de ALT $> 20 \text{ U/l}$ no diferían significativamente en la prevalencia de IRC y albuminuria anormal, en comparación con los individuos con HGNA y ALT $< 20 \text{ U/l}$.

Por otra parte, se reconoció que la prevalencia de IRC entre los enfermos con HGNA o sin él se incrementaba en función de la edad. La aplicación de un análisis de regresión no ajustado permitió confirmar que el HGNA se correlacionaba tanto con la albuminuria anormal como con la IRC, con mínima repercusión de factores como la edad y el sexo sobre esa relación. De la misma forma, esta asociación no se modificó de modo relevante con la incorporación al modelo de otras covariables (índice de masa corporal, tiempo de evolución de la diabetes, actividad física, valor de HbA_{1c} , presión sistólica, HDLc, triglicéridos, uso de antihipertensivos o hipolipemiantes). Los resultados no variaron de modo significativo con el ajuste por el valor de la TFG. En un modelo final, multivariado y ajustado, se comprobó que entre los factores relacionados de modo independiente y significativo con la albuminuria anormal se citaban la duración de la diabetes, la hipertensión y el nivel elevado de HbA_{1c} . En otro orden, estas variables y los bajos niveles de TFG se correlacionaban también con la IRC.

Aunque en los pacientes con diabetes tipo 2 se reconoce una asociación entre el HGNA y el riesgo de enfermedad cardiovascular e IRC, no se dispone de datos para fundamentar una asociación similar en los individuos con diabetes tipo 1. Entre los motivos para la pesquisa de HGNA en los pacientes con diabetes tipo 1 se cita la tendencia de estos enfermos a la progresión al síndrome metabólico. Se postula que los sujetos con diabetes tipo 1 se caracterizan por un mayor riesgo de evolución tanto a HGNA como a IRC. En los escasos estudios epidemiológicos disponibles, se ha observado que el HGNA es una afección frecuente en estos enfermos. De acuerdo con los investigadores, el presente análisis es el mayor estudio transversal destinado a verificar la asociación entre el HGNA diagnosticado por ecografía, la albuminuria y la TFG en pacientes diabéticos tipo 1. En este modelo, los autores destacan una acentuada correlación entre el HGNA y una TFG moderadamente reducida, la albuminuria anormal (característica de la nefropatía diabética) y la IRC en estos enfermos. Estas asociaciones conservaron su nivel de significación estadística incluso después de los ajustes metodológicos por potenciales factores de confusión, entre los que sobresalen los componentes del síndrome metabólico.

Otro hallazgo relevante consistió en el reconocimiento de una elevada prevalencia de HGNA, cercana al 50% en las ecografías, aunque alrededor del 85% de los participantes con HGNA se caracterizaban por niveles normales de ALT y gamma glutamil transpeptidasa. Aun con la restricción de los umbrales de ALT por debajo de 20 U/l , la proporción de pacientes con HGNA y ALT normal era del 50%. En consecuencia, se remarca que las enzimas hepáticas representan biomarcadores de poca sensibilidad para la detección de HGNA, por lo cual se sugiere una revisión de los intervalos de normalidad para estas enzimas.

Los expertos admiten que no se conocen por completo los mecanismos subyacentes por los cuales el HGNA puede asociarse con una mayor probabilidad de nefropatía. Se postula que la HGNA en general y la esteatohepatitis no alcohólica en particular podrían formar parte de la patogénesis de la nefropatía, como posible consecuencia de la liberación de mediadores sistémicos a partir del parénquima hepático inflamado (especies reactivas del oxígeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, proteína C-reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6, entre otros). Además, se presume que el HGNA induce resistencia a la insulina a nivel hepático o sistémico.

Se señala que la detección de HGNA en las ecografías constituye un motivo de alerta para la pesquisa de la probable coexistencia de albuminuria anormal e IRC. Sobre la base de estos datos, los investigadores concluyen que el HGNA diagnosticado por ultrasonografía se correlaciona con una mayor prevalencia de nefropatía (albuminuria anormal e IRC) en los pacientes con diabetes tipo 1, en forma independiente de los restantes factores de riesgo, incluidos aquellos que integran el síndrome metabólico.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/128575

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

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.siic.salud.com/main/lgeo.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	Efectos Metabólicos de las Alteraciones del Sueño	• Dr. A. Cabrera de León. Universidad de La Laguna, Servicio Canario de Salud, 38010, Santa Cruz de Tenerife, España
1	Revisión Sistemática de la Asociación...	• Dr. R. Crosby-Nwaobi. James Clerk Maxwell Building, Florence Nightingale School of Nursing and Midwifery, King's College London, SE1 8WA, Londres, Reino Unido
2	Factores Basales Asociados con el Control...	• Dr. J. Rosenstock. Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, EE.UU.
3	Lipoproteínas Plasmáticas y Preeclampsia...	• Dr. T. J. Lyons. University of Oklahoma Health Sciences Center, 73104-5020, Oklahoma, EE.UU.
4	La Rigidez Arterial está Incrementada...	• Dr. G. Llauradó. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, 08014, Barcelona, España
5	El Índice de Masa Corporal Materno Es un Factor...	• Dr. A. García-Patterson. Hospital Santa Creu i Sant Pau, 08014, Barcelona, España
6	Análisis Comparativo Retrospectivo del Control...	• Dr. M. Phillip. Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva, Israel
7	Cambios en el Cumplimiento Terapéutico...	• Dr. D. Drotar. Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, EE.UU.
8	Advierten Diferencias Raciales y Educativas...	• Dr. P. Chatterji. Department of Economics, University at Albany State, Albany, Nueva York, EE.UU.
9	Control Metabólico y Factores de Riesgo...	• Dr. N. D. Wong. Heart Disease Prevention Program, Division of Cardiology, Department of Medicine, University of California, Irvine, California, EE.UU.
10	Comparan el Uso de Insulina en Adultos...	• Dr. C. Li. Center of Disease Control and Prevention, Division of Behavioral Surveillance, GA 30333, Atlanta, Georgia, EE.UU.
11	Vinculan el Hígado Graso no Alcohólico...	• Dr. G. Targher. Section of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of Verona, 37126, Verona, Italia

Conforme Ley 25.326 de Protección de Datos personales no se confeccionará ninguna base de datos personales ni se procesarán datos personales de ninguna manera. La información recogida será utilizada al solo efecto de darle curso a su consulta, luego de lo cual dicha información será eliminada.

La colección *Trabajos Distinguidos* (TD) se adecua a la Ley 25.326 de Protección de Datos personales.

Autoevaluaciones de lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto respecto de los pacientes con diabetes tipo 2?	A) La retinopatía diabética se asocia con mayor riesgo de compromiso cognitivo. B) La retinopatía diabética se asocia con menor riesgo de compromiso cognitivo. C) La retinopatía diabética se asocia con mayor riesgo de compromiso cognitivo sólo en las mujeres. D) La retinopatía diabética se asocia con mayor riesgo de compromiso cognitivo, sólo en los enfermos de más de 70 años.
2	¿Qué factores determinan la respuesta al agregado de exenatida a la terapia óptima con insulina glargina?	A) La concentración basal de hemoglobina glucosilada. B) La duración de la diabetes. C) El índice de masa corporal. D) El beneficio obtenido con el agregado de exenatida es independiente de todos estos factores.
3	¿Cuáles son los parámetros lipídicos que predicen la aparición de preeclampsia en las mujeres con diabetes tipo 1?	A) El aumento del colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad. B) La mayor concentración de partículas de baja densidad grandes. C) El mayor cociente entre las apolipoproteínas B y AI. D) Todos ellos.
4	¿Cuáles son los factores que predicen la rigidez arterial en los hombres con diabetes tipo 1?	A) La concentración de la proteína C-reactiva. B) Los niveles de la interleuquina 6. C) Ambos. D) Depende de la duración de la diabetes.
5	¿Con cuál de las siguientes complicaciones perinatales se asocia la obesidad materna?	A) Hipertensión inducida por el embarazo. B) Diabetes mellitus gestacional. C) Parto prematuro. D) Todas son correctas.
6	¿Cuáles son los pacientes con diabetes tipo 1 que tienden a tener una evolución más desfavorable?	A) Los pacientes con diabetes tipo 1 familiar. B) Los pacientes con diabetes tipo 1 esporádica. C) Depende del sexo de los enfermos. D) Ambos grupos tienen, en general, la misma evolución.
7	¿Cuál de estos parámetros parece asociarse con repercusiones significativas sobre el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 1 durante la transición a la adolescencia?	A) La dosis de hipoglucemiantes orales. B) El cumplimiento terapéutico. C) El estadio de Tanner. D) Todas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	La retinopatía diabética se asocia con mayor riesgo de compromiso cognitivo.	Una revisión de tres estudios demuestra que los enfermos con retinopatía diabética tienen casi tres veces más riesgo de presentar compromiso cognitivo.	A
2	El beneficio obtenido con el agregado de exenatida es independiente de todos estos factores.	El agregado de exenatida a la insulina glargina se asocia con mejor control metabólico y del peso corporal, independientemente de la hemoglobina glucosilada basal, de la duración de la diabetes y del índice de masa corporal.	D
3	Todos ellos.	Estas son algunas de las modificaciones lipídicas que parecen predecir el riesgo de preeclampsia en las pacientes con diabetes tipo 1.	D
4	Ambos.	En los hombres, no así en las mujeres con diabetes tipo 1, los marcadores de inflamación subclínica predicen en forma independiente la rigidez arterial.	C
5	Todas son correctas.	La obesidad materna se asocia con un incremento en el riesgo de complicaciones perinatales, tales como hipertensión inducida por el embarazo, diabetes mellitus gestacional, parto por cesárea, aborto, parto prematuro, macrosomía fetal, malformaciones congénitas, necesidad de internación en la unidad de cuidados intensivos neonatales y muerte perinatal.	D
6	Los pacientes con diabetes tipo 1 familiar.	En los pacientes con diabetes tipo 1 familiar, el control metabólico es más desfavorable y la frecuencia de complicaciones microvasculares es más alta, en comparación con los enfermos con diabetes tipo 1 esporádica.	A
7	El cumplimiento terapéutico.	El cumplimiento terapéutico, cuantificado mediante la frecuencia de monitorización de la glucemia, se modifica de forma deletérea durante la transición a la adolescencia, con repercusión acentuada sobre el control de la glucemia aun después del ajuste estadístico por covariables importantes.	B