

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

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

Volumen 6, Número 3, julio 2013

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

Artículos distinguidos

A - Evolución de los pacientes con diabetes mellitus en diálisis peritoneal
Margarita Delgado, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Los Ajustes Frecuentes de la Dosis de Insulina sólo en Función de las Lecturas de la Glucemia son Suficientes para una Terapia Segura y Eficaz
Bashan E, Hodish I
Journal of Diabetes and its Complications
26(3):230-236, May 2012 8

2 - Control Glucémico y Mortalidad de Causa Cardiovascular en Pacientes Diabéticos en Hemodiálisis. Estudio de Cohorte de 6 Años
Ricks J, Molnar M, Kalantar-Zadeh K
Diabetes 61(3):708-715, Feb 2012..... 9

3 - Aumento de la Incidencia de Diabetes Tipo 1 en los Jóvenes. Veinte Años del Philadelphia Pediatric Diabetes Registry
Lipman T, Levitt Katz L, Suarez E y colaboradores
Diabetes Care 36(6):1597-1603, Jun 2013 11

4 - Predicción del Patrón de Infusión de Insulina Basal Óptimo en Niños y Adolescentes con Bomba de Insulina
Holterhus P, Bokelmann J, Holl R y colaboradores
Diabetes Care 36(6):1507-1511, Jun 2013..... 12

5 - La Prevalencia de Cáncer Diagnosticado según la Duración de la Diabetes Diagnosticada y el Uso Actual de Insulina en Adultos Estadounidenses con Diagnóstico de Diabetes: Hallazgos del 2009 Behavioral Risk Factor Surveillance System
Li C, Zhao G, Balluz L y colaboradores
Diabetes Care 36(6):1569-1576, Jun 2013 14

6 - Tratamiento de la Diabetes y Supervivencia a Largo Plazo tras la Terapia Génica de Insulina y Glucoquinasa
Callejas D, Mann C, Bosch F y colaboradores
Diabetes 62(5):1718-1729, May 2013 17

Novedades seleccionadas

7 - Observan una Reducción de las Tasas de Mortalidad General y por Causa Cardiovascular en los Pacientes Diabéticos
Gregg E, Cheng Y, Barker L y colaboradores
Diabetes Care 35(6):1252-1257, Jun 2012 19

8 - Los Neutrófilos Podrían Ejercer un Papel Etiopatogénico en la Diabetes Tipo 1
Valle A, Giamporcaro G, Battaglia M y colaboradores
Diabetes 62(6):2072-2077, Jun 2013 19

9 - Densidad Mineral Ósea y Fracturas Vertebrales en los Enfermos con Diabetes Tipo 1
Zhukouskaya V, Eller-Vainicher C, Chiodini I y col.
Diabetes Care 36(6):1635-1640, Jun 2013 20

10 - Analizan el Trasplante de Páncreas Fetal para Prevenir la Diabetes Tipo 1
Fourcade G, Colombo B, Salomon B y colaboradores
Diabetes 62(5):1646-1655, May 2013 22

11 - La Hormona Tiroidea Favorece el Desarrollo de las Células Beta Pancreáticas
Aguayo-Mazzucato C, Zavacki A, Bonner-Weir S y col.
Diabetes 62(5):1569-1580, May 2013 23

Contacto directo..... 25

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 26

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
Anatomía Patológica	8
Atención Primaria	1, 3, 4, 7-9
Bioquímica	2, 8, 9
Cardiología	A
Diagnóstico por Imágenes	9
Diagnóstico por Laboratorio	2, 8, 9
Endocrinología y Metabolismo	1-11
Epidemiología	2, 3, 5, 7-9
Farmacología	1, 4
Genética Humana	8
Geriatría	9
Infectología	8
Inmunología	8
Medicina Familiar	1, 3-5, 7-9
Medicina Farmacéutica	1, 4
Medicina Interna	A, 1, 7-9
Nefrología y Medio Interno	A, 2, 8
Neurología	9
Nutrición	A, 2-5
Oftalmología	9
Oncología	5
Ortopedia y Traumatología	9
Osteoporosis y Osteopatías Médicas	9
Pediatría	3, 4, 8
Salud Pública	2, 3, 7, 9
Trasplantes	A, 10





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC)

Elías 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. Largaña,
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,
Olindo Martino, Carlos Mautalén,
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 Valentínuzzi, 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.sicisalud.com

Registro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el
depósito que establece la ley N°
11.723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan
la opinión de sus firmantes o de
los autores que han redactado
los artículos originales. En virtud
de que este material ha sido
intelectualmente compuesto por sus
autores exclusivamente, 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.sicisalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Diabetes

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



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

Fuentes científicas

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

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Evolución de los pacientes con diabetes mellitus en diálisis peritoneal

Outcomes in diabetic patients treated with peritoneal dialysis

Margarita Delgado
Licenciada en Medicina, especialista en Nefrología, Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Francisco Coronel Díaz, Doctor en Medicina, Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 18/12/2012- Aprobación: 5/1/13
Primera edición, www.siicsalud.com: 15/3/2013
Segunda edición, corregida y ampliada:
22/7/2013

Enviar correspondencia a: Francisco Coronel Díaz, Facultad de Psicología, Hospital Clínico San Carlos, Calle del Profesor Martín Lagos, 28040, Madrid, España
fcoronel.hcsc@salud.madrid.org

Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is the most prevalent cause of end-stage renal disease and the main cause of dialysis treatment initiation in developed countries. The complications of DM, mainly the cardiovascular events, affect patient's clinical outcomes with lower results than those of non-diabetics. Peritoneal dialysis is actually a real alternative renal replacement therapy to hemodialysis, with some advantages for the diabetic patient as better preservation of residual renal function, better cardiovascular stability, easier access for dialysis without needs of vascular access creation, and those in relation with the benefits of a home dialysis technique. The cardiovascular comorbidity associated to DM induces a higher hospitalization and lower survival than in non-diabetic patients, and also higher rate of peritoneal infections in diabetics type 2. In this review, we analyzed the results of hospitalization and survival of the last published trials about diabetic patients on peritoneal dialysis treatment.

Key words: end-stage renal disease, diabetes mellitus, peritoneal dialysis, cardiovascular events, survival on dialysis.

Resumen

En la actualidad, la nefropatía diabética se ha convertido en la primera causa de ingreso en programas de tratamiento sustitutivo renal en los países desarrollados. Este impacto de la diabetes se mantiene a lo largo del seguimiento de los pacientes, de forma tal que los resultados del tratamiento con diálisis en la población con diabetes son inferiores a los de la población no diabética. La diálisis peritoneal es una alternativa en el tratamiento de la enfermedad renal crónica, con ciertas ventajas para el paciente diabético en relación con la mejor preservación de la función renal residual, mejor estabilidad hemodinámica, la no necesidad de creación de acceso vascular para la conexión a la diálisis y las que se derivan de su carácter de técnica domiciliaria. La comorbilidad asociada con la diabetes mellitus, sobre todo cardiovascular, se refleja en un mayor número de ingresos hospitalarios, menor supervivencia y una tasa más alta de infecciones peritoneales, sobre todo en pacientes con diabetes tipo 2. En esta revisión se analizan los resultados de los estudios publicados de supervivencia de pacientes con diabetes mellitus en diálisis peritoneal.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, diálisis peritoneal, complicaciones cardiovasculares, supervivencia en diálisis.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades más importantes como causa de insuficiencia renal crónica por su elevada prevalencia y repercusión clínica, social y económica. Se estima que la prevalencia de DM en el mundo, en todos los grupos de edad, era de un 2.8% en el año 2000, y que será de 4.4% en 2030, pero se estima que el número total de pacientes con DM pasará de 171 millones en 2000 a 366 millones en 2030.¹ La DM en el mundo se está incrementando fundamentalmente a expensas de los mayores de 65 años. La prevalencia de DM depende de los criterios diagnósticos empleados y varía entre distintas regiones del planeta, pero el crecimiento de la incidencia de DM tipo 2 (DMT2) puede situarse entre el 3% y el 5% anual.² En España, la prevalencia global ronda el 7%, con diferencias entre las distintas comunidades; la mayor prevalencia la tiene la comunidad canaria, donde la DMT2 llega hasta el 12%.³

En los pacientes con DM, la progresión hacia enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 5D aumenta por una exposición más prolongada a la hiperglucemia, por la asociación de hipertensión arterial, obesidad, sedentarismo y otros factores de riesgo, y por la menor mortalidad que permite a los pacientes llegar a ser sometidos a terapia renal sustitutiva (TRS). Por otra parte, la DM es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes.

La estimación estadística del tiempo hasta presentar nefropatía es de 19 años; para pasar de microalbuminuria a macroalbuminuria, de 11 años, y para comenzar con la disminución de la función renal, de 10 años más, según datos recogidos en el estudio UKPDS, con más de 5 000 pacientes con nefropatía secundaria a DMT2. Sin embargo, aquellos pacientes incluidos en el estudio con un nivel de creatinina mayor de 2 mg/dl, llegaban a TRS en sólo 2.5 años.⁴ Con la terapia preventiva nefroprotectora y cardioprotectora

Tabla 1. Estudios de supervivencia del paciente con diabetes mellitus en diálisis peritoneal.

Ref.	Pacientes/métodos	Sujetos	Resultados	Supervivencia	p
Fang ²¹	Retrospectivo. Tiempo de seguimiento: 2 años	358 pacientes 139 (39%) con DBT	91%, 76%, 66% y 47% con DBT y 94%, 89%, 84% y 69% sin DBT	51.8 meses (IC 95%: 36.0-67.5)	< 0.001
Chung ²²	Retrospectivo. Tiempo de seguimiento: 30 ± 24 meses	213 pacientes 118 con DBT 94 mujeres	Albúmina baja y FRR reducida (predictores de mortalidad)	A los 3 años, 46% mujeres, 70% hombres sin DBT, 82% y 83% con DBT	0.003
Portoles ¹⁹	De observación, prospectivo. Tiempo de seguimiento: 13.4 meses	469 pacientes 65 con DBT2 380 sin DBT	Supervivencia a 2 años: sin DBT > 90% con DBT2: 68%	<i>log-rank</i> : 11.1 HR: 2.5 (IC 95%: 1.1-5.64)	0.001
Coronel ¹⁸	De observación, retrospectivo. Tiempo de seguimiento: 25 años	235 pacientes 118 con DBT y 117 sin DBT 66 con DBT1 52 con DBT2	Ingresos > en pacientes con DBT (p < 0.001) Peritonitis: 46.2% en pacientes con DBT2 2.7% en pacientes con DBT1	Mortalidad en 48.3% de pacientes con DBT frente a 27.4% de pacientes sin DBT (HR: 1.96; IC 95%: 1.17-1.86)	0.001

DBT: diabetes; DBT: diabetes tipo 1; DBT2: diabetes tipo 2; FRR: función renal reducida; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

se está reduciendo la necesidad de TRS. En un estudio finlandés con más de 20 000 pacientes atendidos entre 1965 y 1999, las tasas de incidencia en diálisis fueron de sólo el 2.2% a los 20 años, con una tendencia decreciente en las etapas más recientes.⁵

Actualmente, la diálisis peritoneal (DP) representa una forma estable de tratamiento dentro de la TRS. La práctica clínica y la investigación en el campo de la DP han contribuido a una forma adecuada y segura de aplicación de las diferentes modalidades de la técnica. En la DP, la DBT es el factor de riesgo más relevante y este mal pronóstico está en relación con el compromiso cardiovascular de los pacientes en el momento de su ingreso en diálisis.

La ERC conlleva riesgos adicionales como anemia, hiperparatiroidismo, malnutrición, calcificación valvular e hipervolemia. Asimismo, existen otros factores de riesgo cardiovascular: la inflamación, la hiperhomocisteinemia, los niveles de lipoproteína A y el estrés oxidativo. Los productos avanzados de glucosilación que se acumulan en la ERC tienen un efecto directo sobre la pared vascular que favorece la aterosclerosis acelerada y la malnutrición calórico-proteica. La apoptosis acelerada de los leucocitos es una de las causas de alteración de la defensa antibacteriana en la DP. En la actualidad, se buscan fármacos inhibidores de la caspasa que aceleren la depuración de bacterias como *Staphylococcus aureus*, que es causante de gran morbilidad en la DP y en el paciente con DBT. Hay información suficiente de que los productos avanzados de glucosilación, en las soluciones de DP, aceleran la muerte celular de los leucocitos.⁶

Las principales ventajas de la DP en los pacientes diabéticos son la mejor tolerancia hemodinámica, el mantenimiento de la función renal residual (FRR), la preservación de los accesos vasculares, la posibilidad de empleo de insulina por vía intraperitoneal (IP) para un mejor control de la glucemia y el mejor control de la presión arterial en los primeros años de diálisis, asociado con la mejor preservación de la FRR; sin embargo, tiene como inconvenientes el agravamiento de la gastroparesia diabética, con lo que se favorece la anorexia y la desnutrición secundaria.⁷ Además, la sobrecarga de glucosa que se produce en la DP, como consecuencia de la alta carga de glucosa de los líquidos de diálisis, incrementa la resistencia a la insulina y dificulta el control del perfil lipídico. Aunque a mediano plazo la permeabilidad peritoneal de los

pacientes diabéticos se mantiene de forma adecuada, incluso con la pérdida peritoneal de proteínas,⁸ a largo plazo estos pacientes parecen tener una peor evolución de la permeabilidad por estar la membrana peritoneal peor vascularizada, incluso antes de iniciar la DP, como demostraron Honda y col. a partir de biopsias peritoneales tomadas en la implantación del catéter.⁹ Tras los primeros estudios sobre la membrana peritoneal, realizados con la administración oral de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, captopril) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II, irbesartán) en pacientes diabéticos y no diabéticos en DP,^{10,11} Chung destaca la utilidad de los IECA/ARA II para preservar la FRR y mantener la integridad de la membrana peritoneal por más tiempo.¹²

Diferencias de supervivencia entre técnicas de terapia renal sustitutiva

El análisis de Remon y col., de supervivencia en diálisis, es uno de los estudios más recientes que comparan la supervivencia en DP frente a la hemodiálisis (HD) y concluye que no hay diferencias entre las técnicas, si se exceptúan los 2 a 3 primeros años, en los que hay una ventaja a favor de la DP.¹³ Entre los pacientes que tienen DBT, la evolución es mejor en DP para los jóvenes y en HD para los ancianos. Otro estudio que atribuye una ventaja a los pacientes en DP es el de Weinhalde; en éste se evita el sesgo de selección de una u otra técnica con el *propensity score*; obtiene una probabilidad de supervivencia al año de 85.5% frente a 80.7% en HD, y del 71.1% frente a 68% en HD a los 2 años (p < 0.01), y deja de alcanzar significación al tercer año. El riesgo de muerte favorece a la DP en un 8% en el análisis por intención de tratar, pero en el análisis estratificado para pacientes diabéticos este beneficio sólo se mantiene durante el primer año. Los autores concluyen que la DP puede ser una buena técnica de inicio de TRS.¹⁴ Esta ventaja de la DP en fases iniciales puede estar relacionada con la mejor conservación de la FRR y la peor evolución pasado un tiempo, con el fracaso en el control del volumen o los factores metabólicos. Después de 5 años de seguimiento, en el estudio de Korevaar y col., 9 pacientes sometidos a HD y 5 en DP murieron, con una diferencia significativa en la supervivencia; el *hazard ratio* (HR) de la HD frente a la DP fue de 3.8 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.1-12.6) y, después del ajuste por edad, comorbilidad y enfermedad

renal primaria, el HR fue de 3.6 (IC 95%: 0.8-15.4).¹⁵ La diferencia en la supervivencia en este pequeño grupo de pacientes que favoreció a la DP se puede utilizar para destacar que los enfermos que entran en diálisis pueden beneficiarse de comenzar por DP en el índice de calidad ajustada por año de vida (*quality-adjusted life-year*).¹⁵

La supervivencia de los pacientes ancianos diabéticos en DP parece inferior que en HD, según estudios de los EE.UU.; sin embargo, en Canadá es similar.¹⁶ Por otra parte, la supervivencia del paciente con DBT en DP es inferior que en individuos de la misma edad, sin DBT.¹⁷

Estudios que analizan la supervivencia en DP en los pacientes con DBT

Coronel y col. analizaron la supervivencia en 25 años, considerando dos épocas según los avances técnicos de la DP; ésta constituye la experiencia más extensa publicada de DBT en DP, donde el 75% de los pacientes diabéticos era autosuficiente para realizar la DP. En el estudio se comprueba una mayor mortalidad con respecto a los sujetos sin DBT (48.3% de pacientes con DBT frente a 27.4% de individuos no diabéticos; HR: 1.96 [IC 95%: 1.17-1.86]). Los pacientes con DBT tuvieron mayor número de ingresos/año, y aquellos causados por enfermedad cardiovascular, cuadros infecciosos y problemas técnicos fueron más frecuentes en los pacientes con DBT2. La principal causa de muerte fue la cardiovascular (15.3%), frente a un 8.5% en los individuos sin DBT. Curiosamente, la transferencia de DP a HD no fue mayor entre los pacientes con DBT que en los no diabéticos y sí superior en los enfermos con DBT tipo 1 (DBT1) (39.4%) respecto de los que tienen DBT2 (13.5%).¹⁸

Portoles y col. realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, de cohortes, con 469 pacientes incidentes entre 2003 y 2006, con un seguimiento promedio de 13.4 meses, donde se seleccionaron para el análisis 65 pacientes con DBT2 y 380 sin DBT. La supervivencia de los primeros fue significativamente menor (*log-rank*: 11.4; $p = 0.001$). La probabilidad de sobrevivir 2 años en pacientes no diabéticos fue mayor del 90%, mientras que en los pacientes con DBT2 fue de tan sólo el 68%. En el análisis de regresión de Cox, la presencia de DBT2 supuso un riesgo de muerte más elevado (HR: 2.5; IC 95%: 1.1-5.6), ajustado por la edad. La tasa de peritonitis presentó una tendencia a ser superior entre los pacientes con DBT2, con un episodio cada 2.1 años frente a 1.9.¹⁹

Entre los resultados de los estudios comparativos de DP frente a HD se destaca el de la población de *Medicare* estadounidense ($n = 398\ 940$), frente a otros estudios seleccionados con métodos similares de análisis, en los que se establecen subgrupos como el de pacientes con DBT frente a no diabéticos. Los resultados se resumen en términos de riesgo relativo de muerte para DP frente a HD. La DP se asoció con mejor o similar supervivencia en los pacientes jóvenes con DBT y sin esta enfermedad. Se concluye que la supervivencia es similar para DP y HD, aunque con diferencias en subgrupos definidos por la edad y la presencia o ausencia de DBT.²⁰

En el estudio de Fang y col. la media de supervivencia de los pacientes diabéticos (51.8 meses; IC 95%: 36.0-67.5 meses) fue significativamente más corta que la de aquellos no diabéticos (*log-rank*: 14.117; $p < 0.001$) y, por otra parte, el análisis multivariado de regresión de Cox mostró que la edad avanzada fue el

único factor predictivo independiente de muerte en pacientes diabéticos.²¹

Chung y col. analizaron la supervivencia del paciente (Kaplan-Meier) en DP: ésta fue significativamente inferior en las mujeres con DBT en comparación con otros grupos. A los 3 años, la supervivencia del paciente fue del 46%, 70%, 82% y 83% para mujeres con DBT, hombres con DBT, hombres sin DBT y mujeres sin DBT, respectivamente ($p = 0.003$). Después del ajuste por edad, sexo y FRR, los pacientes con DBT, enfermedad cardiovascular y *protein-energy wasting* (PEW) tuvieron un riesgo de mortalidad 3.3 veces mayor que los pacientes sin enfermedad cardiovascular y PEW. Los factores predictivos de mortalidad fueron la hipoalbuminemia y la baja FRR.²²

La DP parece ser una buena técnica de inicio de TRS para los pacientes con DBT, ya que presenta cierta ventaja en los primeros 2 años. El trasplante temprano es la mejor alternativa para aquellos pacientes con DBT cuya comorbilidad no lo impida. El registro estadounidense presenta una supervivencia para los pacientes diabéticos sometidos a trasplante del 67% al 77% a los 5 años.²³ Aun siendo menor que la de los pacientes no diabéticos, mejora con mucho el 30% de supervivencia a 5 años de los pacientes diabéticos tratados con HD o DP.

En nuestra experiencia, el pronóstico de los pacientes con DBT1 mejora en una segunda etapa (posterior a 1992) respecto de la previa (antes de 1992) y no lo hace en los pacientes con DBT2, a pesar de que en el segundo período de seguimiento (posterior a 1992) ya se han introducido en la práctica diaria los avances médicos y las mejoras técnicas que, al menos en teoría, deberían hacer progresar una técnica dialítica en términos de mejores resultados de supervivencia.¹⁸ Pese a los avances técnicos en el tratamiento —empleo generalizado de doble bolsa, cicladoras modernas, uso de agentes eritropoyéticos— y los nuevos fármacos que tenemos a nuestra disposición para el control de la presión arterial, la dislipidemia, la glucemia, la enfermedad ósea y vascular, la mortalidad de los pacientes con DBT2 se mantiene igual.¹⁸ Sí es cierto que la tasa de ingresos y la estancia anual se reducen en el período más reciente, pero no sabemos si es como consecuencia de un mejor pronóstico o de la evolución general de la dinámica hospitalaria hacia la ambulatorización de los procesos y la reducción de las estancias.

La dieta, el ejercicio y el control del peso son básicos, así como el control de la ingesta hídrica, que permite reducir el uso de soluciones hipertónicas. Se refuerza la indicación para las soluciones libres de glucosa con icodextrina o aminoácidos como agentes para reducir el aporte de glucosa a los pacientes. Por otro lado, la importancia de la preservación de la FRR hace que sean fundamentales todas las medidas nefroprotectoras de la etapa previa a la diálisis. Asimismo, parece que la conservación de la FRR se asocia con calcificación vascular inferior.²⁴ El concepto de cuidado integral del paciente previo a la diálisis incluye la preparación a tiempo de la diálisis con referencia al nefrólogo y la iniciación en el momento oportuno; la DP es considerada como técnica de inicio en pacientes adecuados.²⁵ En los pacientes diabéticos, el inicio temprano de la DP se ha relacionado con mejor supervivencia.²⁴ La insulina por vía IP tiene la ventaja de la liberación directa al hígado, mayor sensibilidad

a la insulina, prevención de formación de anticuerpos antiinsulina y menores fluctuaciones de la glucemia, pero se precisan mayores dosis de insulina, con lo que empeoraría el perfil lipídico y se podría inducir esteatosis subcapsular. Por otro lado, la manipulación para la administración de la insulina por vía IP puede aumentar la tasa de peritonitis en pacientes mal seleccionados. El control glucémico adecuado en DP puede requerir una combinación de soluciones bajas en glucosa, sin glucosa, insulina por la vía más adecuada a cada paciente y probablemente los nuevos

antidiabéticos orales. Las medidas como la reducción de la proteinuria y la preservación de la función renal residual, con el empleo de IECA o ARA II al iniciar la DP, son muy convenientes en estos enfermos. La esperanza para una mejora de la supervivencia en los pacientes diabéticos tratados con DP se basa en el mejor control de la glucemia y de la nutrición, un buen equilibrio hídrico y el mantenimiento de la función renal residual.²⁷

La Tabla 1 resume los resultados de los estudios de supervivencia del paciente con DBT en DP.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Autoevaluaciones de la lectura en *siicsalud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 55 especialidades. Los directores científicos de SIIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

¿Cuál de estas ventajas se describe en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal terminal que se tratan mediante diálisis peritoneal?

A, La mejor tolerancia hemodinámica y la preservación de accesos vasculares; B, La alternativa de uso de insulina por vía intraperitoneal; C, El mantenimiento de la función renal residual; D, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/131908

Cómo citar este artículo: Delgado M, Coronel Díaz F. Evolución de los pacientes con diabetes mellitus en diálisis peritoneal. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 6(3) 4-7, Jul 2013.

How to cite this article: Delgado M, Coronel Díaz F. Outcomes in diabetic patients treated with peritoneal dialysis. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 6(3) 4-7, Jul 2013.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27(5):1047-1053, 2004.
- Martínez Castela A, et al. Repercusiones clínicas y sociales de la epidemia de diabetes mellitus. *Nefrología* 28:245-248, 2008.
- Martínez Castela A, Gorriñ Teruel JL, De Alvaro Moreno F y Navarro González JF. Epidemiología de la diabetes mellitus y la nefropatía diabética. Repercusiones sociales de la pandemia. *NefroPlus* 1(1), 2008.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63:225-232, 2003.
- Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 294:1782-1787, 2005.
- Santamaría B, Sanz A, Justo P, Catalán M, Sánchez-Niño MD, Benito A, Lorz C, Marrón B, Ortiz A, et al. Peritoneal defecence-lessons learned which apply to diabetes complications. *Nephrol Dial Transplant* 21(Supl 2):ii12-15, 2006.
- Portoles J. El tratamiento con diálisis peritoneal sigue siendo un reto 25 años después. *Nefrología* 30(6):599-603, 2010.
- Coronel F, Tornero F, Maciá M, et al. Peritoneal clearances, protein losses and ultrafiltration in diabetic patients after four years in CAPD. *Adv Perit Dial* 7:35-38, 1991.
- Honda K, Hamada C, Nakayama M, Miyazaki M, Sherif AM, Harada T, et al. Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(3):720-728, 2008.
- Coronel F, Hortal, Naranjo P, et al. Captopril, proteinuria and peritoneal protein leakage in diabetic patients. *Nephron* 51:443, 1989.
- Coronel F, Berni A, Cigarran S, et al. Angiotensin II receptor blocker (Irbesartan) effects on peritoneal membrane functions. *Adv Perit Dial* 20:27-30, 2004.
- Chung SH, Noh H, Ha H, et al. Optimal use of peritoneal dialysis in patients with diabetes. *Perit Dial Int* 29(Suppl 2):S132-134, Feb 2009.
- Remón C, Quirós P, Portolés J, Marrón B. Critical analysis of survival studies on dialysis. *Nefrología* 30(Supl 1):8-14, 2010.
- Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, Arneson TJ, Snyder JJ, Collins AJ. Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 21(3):499-506, 2010.
- Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Bossuyt PM et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment a randomized controlled trial: *Kidney Int* 64(6):2222-2228, 2003.
- Passadakis PS, Oreopoulos DG. Elderly diabetic patients in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 25:140-146, 2009.
- Passadakis PS, Thodis E, Vargemezis V, Oreopoulos D. Long term survival with peritoneal dialysis in ESRD due to diabetes. *Clin Nephrol* 56: 257-270, 2001.
- Coronel F, Cigarran S, Herrero JA. Morbidity and mortality in diabetic patients on peritoneal dialysis. Twenty five years of experience at a single centre. *Nefrología* 30(6):326-332, 2010.
- Portoles J, Corchete E, Lopez Sanchez P, Coronel F, et al. Patients on peritoneal dialysis with type 2 diabetes present poorer progress than nondiabetics at the expense of their cardiovascular comorbidity. *Nefrología* 29(4):336-342, 2009.
- Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int* (103):S3-11, 2006.
- Fang W, Kothari J, Khandelwal M, Naimark D, Jassal SV, Bargman J, Oreopoulos DG. Patient and technique survival of diabetics on peritoneal dialysis: one-center's experience and review of the literature. *Clin Nephrol* 69(3):193-200, 2008.
- Chung SH, Han DC, Noh H, Jeon JS, Kwon SH, Lindholm B, Lee HB. Risk factors for mortality in diabetic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 25(11):3742-3748, 2010.
- www.usrds.org. Consultado Sept, 2010.
- Yee-Moon A, Wai-Kei C, Wang M, Hiu-Shuen I, Lui S, Sanderson JE. Is valvular calcification a part of the missing link between residual kidney function and cardiac hypertrophy in peritoneal dialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1629-1636, 2009.

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 con base en 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.

1 - Los Ajustes Frecuentes de la Dosis de Insulina sólo en Función de las Lecturas de la Glucemia son Suficientes para una Terapia Segura y Eficaz

Bashan E, Hodish I

Hygieia, Inc, Ann Arbor, EE.UU.

[Frequent Insulin Dosage Adjustments Based on Glucose Readings Alone are Sufficient for a Safe and Effective Therapy Original Research Article]

Journal of Diabetes and its Complications 26(3):230-236, May 2012

Aunque se reconoce la gran relevancia de la dieta y el ejercicio, se destaca que la sola lectura de los valores de glucemia permite un ajuste eficaz y seguro de la dosis de insulina en forma semanal en pacientes diabéticos, mediante la aplicación de un software basado en las recomendaciones vigentes.

La insulina es el fármaco antidiabético más antiguo y más utilizado, si bien aún persiste ambigüedad relacionada con su poco satisfactoria tasa de resultados terapéuticos eficaces. Si bien no se ha definido una dosis máxima de insulina, alrededor de las dos terceras partes de los pacientes que reciben este tratamiento no logran la meta de un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) menor del 7%, por lo cual se encuentran en riesgo de complicaciones de la enfermedad. No obstante, se ha demostrado que el cumplimiento terapéutico es en general adecuado y que los individuos que reciben insulina en los ensayos clínicos alcanzan las metas terapéuticas para conservarlas durante períodos prolongados. Por otra parte, se ha reconocido que el uso de dosis fijas de insulina basal o de premezclas resulta eficaz y que los pacientes con diabetes tipo 2 pueden lograr un adecuado control de la glucemia con la terapia con insulina basal-bolo sin necesidad de llevar a cabo un recuento de hidratos de carbono. Así, se define como "paradoja de la insulina" la discrepancia entre la dinámica de esta terapia y la escasa frecuencia de ajustes de la dosis. Si bien esta dosificación se modifica durante las consultas esporádicas cada 3 a 6 meses, los requerimientos varían en forma más rápida; de igual modo, en los ensayos clínicos en los cuales la dosis de insulina se modifica cada una a 4 semanas, los esquemas de tratamiento suelen resultar eficaces. La creciente discrepancia entre las necesidades de los pacientes y la disponibilidad limitada de profesionales entrenados en la utilización de insulina no permite la implementación generalizada de protocolos de titulación frecuente de la dosis. En muchos estudios se han incorporado esquemas de modificación de la dosis de insulina; en estas normativas, los valores de monitorización de la glucemia representan el único parámetro elegido para la titulación. Se postula que este recurso es suficiente para los ajustes de la dosificación de la insulina, de acuerdo con los resultados de modelos retrospectivos previos. En este ensayo, se propuso la realización de un estudio prospectivo para definir esta hipótesis.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un ensayo prospectivo, abierto, de 3 meses de duración, en el cual participaron pacientes con diabetes

tipo 1 o con diabetes tipo 2 que recibían insulina. Se incluyeron sujetos de 25 a 65 años con niveles de HbA_{1c} del 7.6% o mayores. En los individuos con diabetes tipo 1 se solicitó además el recuento de hidratos de carbono de la dieta y el uso de al menos 25 unidades diarias de insulina. No se permitió la participación de individuos con al menos 2 episodios anuales de hipoglucemia grave o antecedentes de anemia, afección cardiovascular grave, insuficiencia renal, cirrosis o con un índice de masa corporal por encima de los 45 kg/m².

En el protocolo se pautaron 3 consultas. En la primera evaluación se verificaron los datos de la historia clínica, el control de la glucemia y los estudios complementarios más recientes, con determinación de los valores de HbA_{1c}. En el segundo control se definió la participación en el ensayo en función de la posibilidad de interrupción de los tratamientos antidiabéticos (con la excepción de la metformina), con indicación de una terapia basal-bolo de insulina con una dosis inicial. El 50% de la dosis total se administró como insulina de acción prolongada por la noche, mientras que el restante 50% se indicó como aplicaciones de insulina de acción rápida con las comidas. En los sujetos con diabetes tipo 1 se solicitó la continuidad del esquema de insulina de acción corto o largo con dosis ajustadas. En todos los casos se indicó el control de la glucemia capilar antes de cada comida y antes de dormir, con el agregado de un control semanal nocturno. Los datos acerca de la autoevaluación, el momento de la medición, la dosis de insulina y el eventual recuento de hidratos de carbono se registraron en hojas de cálculo, las cuales se remitieron al equipo de investigación por medios electrónicos o físicos. En función de los registros de glucemia, se indicaron los correspondientes ajustes de insulina. En un tercer control llevado a cabo a las 12 semanas se efectuó una nueva determinación de los valores de HbA_{1c}.

Se definieron como criterios de valoración la fracción de los ajustes de dosis efectuados por el equipo de investigación que fueron aprobados, así como la diferencia entre los ajustes efectuados por el soporte informático (*software*) en función de las hojas de cálculo y las recomendaciones aprobadas por el endocrinólogo investigador. La eficacia de los ajustes de dosis se estableció sobre la base de la atenuación del promedio semanal de la glucemia y la reducción de los niveles de HbA_{1c}. La seguridad se estableció en función de la incidencia de hipoglucemia. Las discrepancias entre las recomendaciones de los endocrinólogos investigadores y las propuestas del *software* de ajustes de la dosis se consideraron disímiles y potencialmente deletéreas cuando el soporte lógico proponía un aumento del 10% al 20% o superior al 20%, al tiempo que el profesional recomendaba una disminución.

Resultados

Completaron el estudio 12 de los 14 participantes originales (11 sujetos con diabetes tipo 2 y tres individuos con diabetes tipo 1). La población total del ensayo fue controlada por el equivalente a 3 pacientes/año. Cada participante realizó 25.9 ± 1.9 controles de glucemia en la primera semana del estudio y 25.8 ± 3.6 determinaciones en la última semana. Durante la sexta semana del protocolo, el 91.4% de las dosis de insulina de acción rápida se administró de acuerdo con las recomendaciones; en el 4.3% de los casos, las dosis de insulina de acción rápida se desviaron de estas normativas en

menos de un 10%. Se presume que estos casos infrecuentes fueron atribuibles a factores como una menor ingesta de alimentos o un incremento de la actividad física.

Con fines comparativos, se analizó una base de datos de 538 recomendaciones de ajustes semanales de la dosis tanto de insulina de acción prolongada como de acción rápida. En un modelo *post hoc* en el cual se incorporaron a un programa informático sólo los datos de las lecturas de glucemia y la dosis semanal previa, se verificó que las recomendaciones fueron idénticas a las dosis sugeridas en el 63.4% de los casos, mientras que se desviaron en no menos del 10% en el 30.1% de los eventos. En un 5.8% de las ocasiones ($n = 3$) se observaron discrepancias de 10% a 20%. No se reconocieron casos en los cuales la diferencia superara el 20%. De este modo, en el 99.3% de las recomendaciones del *software* elegido (fundamentadas sólo en el valor de la glucemia para el ajuste de la dosis) se obtuvieron resultados clínicamente equivalentes a las propuestas del endocrinólogo investigador.

Se advirtieron diferencias significativas entre la media semanal de la glucemia al comienzo y a la finalización del ensayo (220.3 ± 51.9 mg/dl contra 151.5 ± 19.2 mg/dl, en ese orden; $p < 0.001$). Los respectivas medianas de la HbA_{1c} eran de 9.4% y 7.7% ($p = 0.001$). En el subgrupo de 10 sujetos que recibían terapia con insulina basal-bolo antes del protocolo, la media de la HbA_{1c} fue de $10.2 \pm 2.2\%$ al comienzo del estudio y de $8.0 \pm 1.6\%$ hacia la finalización, sin diferencias en relación con la cohorte completa.

No se comprobaron eventos de hipoglucemia grave durante el seguimiento, aunque 11 de los 14 participantes experimentaron al menos un evento de hipoglucemia leve. La prevalencia de determinaciones de glucemias menores de 65 mg/dl se mantuvo estable y reducida en todo el período de estudio, en forma independiente de la optimización significativa del control metabólico.

Discusión y conclusiones

Los autores aseguran que las modificaciones de las dosis de insulina propuestas por el endocrinólogo investigador fueron eficaces y seguras, a pesar de la falta de interacción personal directa. En la comparación entre el soporte informático elaborado en función de las recomendaciones disponibles y las propuestas del profesional sólo en función del dato de las lecturas de la glucemia, se demostró una coincidencia superior al 99%, sin discrepancias potencialmente perjudiciales.

La media de la glucemia semanal se caracterizó por una trayectoria casi lineal entre la primera y la novena semana, hasta alcanzar un estado de equilibrio próximo al objetivo deseado. Este fenómeno, de acuerdo con los expertos, permitió fundamentar que los ajustes de la dosis de insulina fueron la causa del mejor control metabólico. Dada la mejoría gradual de la glucemia y la breve duración del seguimiento, los valores finales de la HbA_{1c} probablemente no constituyeron un recurso apropiado para interpretar la optimización del control de la glucemia. Se presume que una extensión por otras 4 a 8 semanas podría asociarse con la posibilidad de lograr concentraciones menores de HbA_{1c} .

Se admite que el subgrupo de enfermos que recibía insulina basal-bolo antes del ensayo presentó una mejoría similar de los valores de HbA_{1c} en relación con la totalidad del grupo de estudio. Por consiguiente, se interpretó que la titulación de la dosis fue el factor causal de la optimización, en forma independiente del tipo de insulina. Se acota que la reducida incidencia de eventos de hipoglucemia leve fue similar a la informada en otros modelos de titulación frecuente de la dosis de insulina.

Aunque los autores reconocen la gran relevancia de la dieta y el ejercicio en el tratamiento de estos pacientes, se destaca que la sola lectura de los valores de glucemia permite un ajuste

eficaz y seguro de la dosis de insulina en forma semanal. A la espera de estudios con mayor cantidad de participantes, se postula que el *software* utilizado podría permitir la titulación de la dosis por parte de los pacientes, con obtención de los mayores beneficios del tratamiento con insulina en términos del control de la glucemia.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/130937

2 - Control Glucémico y Mortalidad de Causa Cardiovascular en Pacientes Diabéticos en Hemodiálisis. Estudio de Cohorte de 6 Años

Ricks J, Molnar M, Kalantar-Zadeh K

University of California at Los Angeles Medical Center, Torrance, EE.UU.

[Glycemic Control and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients with Diabetes: A 6-Year Cohort Study]

Diabetes 61(3):708-715, Feb 2012

El control inadecuado del metabolismo de la glucosa (definido por una glucemia > 200 mg/dl o una hemoglobina glucosilada > 8%) parece vincularse con una menor supervivencia de los pacientes diabéticos en hemodiálisis de mantenimiento.

La diabetes es un factor relevante de riesgo vascular, tanto en la población general como en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en tratamiento de mantenimiento con hemodiálisis. Se ha demostrado que el control estricto de la glucemia se asocia con un menor riesgo de aparición de complicaciones (retinopatía, neuropatía, nefropatía). En este contexto, los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se consideran un factor predictivo de las complicaciones cardiovasculares. Se ha recomendado que los pacientes diabéticos en hemodiálisis sean tratados de acuerdo con las propuestas de la *American Diabetes Association*. No obstante, los individuos en hemodiálisis presentan características que podrían motivar una evaluación diferente del control de la glucemia, dado que la homeostasis de la glucosa y de la insulina se modifica en estos enfermos.

En distintos estudios aleatorizados se ha informado que el control intensivo de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 podría no reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, la cual se considera la causa de mortalidad más frecuente en los individuos con IRCT. En estos ensayos, la asociación entre el nivel de HbA_{1c} y la supervivencia en los subgrupos de pacientes diabéticos en hemodiálisis ha sido motivo de debate. En el presente estudio de cohorte se propuso la evaluación del valor predictivo del control de la glucemia en la mortalidad en estos enfermos.

Pacientes y métodos

Se obtuvieron y depuraron los datos de los pacientes con IRCT en tratamiento de mantenimiento con hemodiálisis que fueron asistidos en 580 centros de diálisis en EE.UU. Se incluyeron aquellos sujetos tratados mediante hemodiálisis por no menos de 90 días, con antecedentes de diabetes y con al menos una determinación de HbA_{1c} . Con el fin de minimizar la variabilidad en las mediciones de laboratorio, se promediaron todos los valores en cada período de estudio.

Se investigaron los antecedentes de tabaquismo y de ciertas afecciones comórbidas (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, muerte súbita, infarto de

miocardio, pericarditis, arritmias, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer).

Se dividió a los participantes en siete categorías definidas por el nivel de HbA_{1c}: por debajo de 5%, al menos 10% e incrementos intermedios de 1%, con el objetivo de evaluar la asociación entre estas categorías y el riesgo de mortalidad. Del mismo modo, se designaron ocho categorías para los intervalos de glucemia estimada en mg/dl (menor a 100, 100 a 125, 125 a 150, 150 a 175, 175 a 200, 200 a 250, 250 a 300, por encima de 300).

Se llevaron a cabo distintos modelos de riesgo proporcional de Cox, con un criterio principal de valoración definido por la asociación entre la HbA_{1c} inicial y la mortalidad por todas las causas. La letalidad por causa cardiovascular se consideró un criterio secundario de valoración. Los análisis exploratorios incluyeron covariables como la edad, la raza, la distribución por sexos, el protocolo de diálisis, la albuminemia, la presencia de anemia y la presencia del complejo sindrómico de desnutrición e inflamación (CSDI). Se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En el período de análisis de 5 años, se identificaron 54 757 pacientes diabéticos en hemodiálisis, con una mediana de seguimiento de 886 días. En estos enfermos, se reconoció una asociación entre niveles más elevados de HbA_{1c} y una menor edad, un predominio de pacientes de origen hispano y una menor proporción de sujetos asistidos por *Medicare*.

De acuerdo con los autores, se verificó una correlación moderada pero estadísticamente significativa entre la glucemia y el nivel de HbA_{1c} ($r = 0.562$), con una congruencia relativa entre las distintas categorías definidas para este parámetro. Asimismo, se agrega que, en modelos ajustados, la mortalidad por todas las causas se incrementó para las categorías de HbA_{1c} basal de 8.0-8.9% (*hazard ratio* [HR]: 1.06), 9.0-9.9% (HR: 1.05) y $> 10\%$ (HR: 1.19), en comparación con el intervalo de referencia de 7.0-7.9%. Sin embargo, una media de HbA_{1c} ponderada en el tiempo por encima de 8% se asoció con un mayor incremento de la mortalidad por todas las causas. Como contrapartida, se verificó una mayor letalidad en los sujetos con bajos porcentajes de HbA_{1c} ponderados en el tiempo para los intervalos de 6.0-6.9% (HR: 1.05), 5.0-5.9% (HR: 1.08) y por debajo de 5% (HR: 1.35).

Se señala que los niveles de hemoglobina representaron un parámetro modificador no significativo de la asociación ponderada en el tiempo de la HbA_{1c} con la mortalidad ($p = 0.67$). En cambio, el grupo racial consistió en un modificador estadísticamente significativo de este vínculo. En sujetos de raza blanca o raza negra, un nivel de HbA_{1c} $> 8\%$ se asoció con mayores tasas de mortalidad por todas las causas, mientras que esta correlación sólo se observó en los pacientes de origen hispano para cifras de HbA_{1c} mayores del 10%.

Después de efectuar un ajuste estadístico en función del CSDI, se comprobó que la concentración de HbA_{1c} $> 7\%$ se correlacionó con una mayor mortalidad en los varones de raza blanca, los sujetos menores de 65 años, los enfermos con albuminemia < 3.8 g/dl y los individuos con niveles de hemoglobina > 11 g/dl. Cuando se repitieron los análisis para la mortalidad por causa cardiovascular, se advirtió un incremento de esta tasa de letalidad en los pacientes con HbA_{1c} inicial $> 10\%$ y con HbA_{1c} ponderada en el tiempo por encima de 8%.

En relación con la glucemia inicial, los intervalos de 200-249 mg/dl, 250-299 mg/dl y por encima de 300 mg/dl no se asociaron con un incremento de la mortalidad por todas las causas en comparación con el parámetro de referencia (150 a 175 mg/dl). En cambio, un valor de glucemia promediado en el tiempo por encima de 200 mg/dl se vinculó con mayor riesgo

de letalidad por todas las causas. En términos de la mortalidad de causa cardiovascular, se advirtió un incremento de esta tasa en sujetos con una glucemia inicial > 300 mg/dl y una glucemia promediada en el tiempo por encima de 200 mg/dl.

Discusión

Los expertos afirman que, en esta cohorte de 54 757 pacientes diabéticos en hemodiálisis de mantenimiento, los niveles promediados en el tiempo de HbA_{1c} $> 8\%$ y de glucemia > 200 mg/dl parecen vincularse con mayores índices de mortalidad por todas las causas y de origen cardiovascular. Esta correlación fue más acentuada en sujetos con niveles de hemoglobina no menores de 11 g/dl. En los análisis de subgrupos, se comprobó un mayor umbral inicial de la HbA_{1c} en relación con la mortalidad por todas las causas en varones de raza blanca con hipoalbuminemia. Por otra parte, dado que la presencia de bajos niveles iniciales de HbA_{1c} (inferiores a 6%) se asoció con un menor índice de masa corporal y una baja concentración de albúmina y creatinina, se postula una asociación entre la HbA_{1c} y el CSDI. Este posible vínculo podría presentar repercusiones clínicas, dado que la hiperglucemia moderada no constituiría un factor de riesgo para mayor mortalidad en estos enfermos.

Entre los distintos mecanismos que permitirían explicar la relación entre el control de la glucemia y la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis, se señala la inducción directa de complicaciones macrovasculares relacionadas con los productos finales de glucosilación avanzada (PGA). No obstante, en estudios de observación previos se ha asociado un mayor nivel de PGA con mejores índices de supervivencia; se presume que esta correlación es atribuible a factores nutricionales o bien constituye un epifenómeno. En cambio, se advierte que las condiciones comórbidas podrían ocasionar efectos deletéreos sobre el control de la glucemia, por lo cual el incremento de la letalidad podría ser secundario en realidad a las comorbilidades.

Se admite que, en el presente análisis, los pacientes con niveles de HbA_{1c} ponderados en el tiempo de 6.0-6.9%, 5.0-5.9% o inferiores a 5.0% se asociaron con un aumento de la mortalidad en relación con el intervalo de referencia (7.0-7.9%). Estos resultados coinciden con los informados en el estudio ACCORD, en el cual el control intensificado de la glucemia se vinculó con un incremento de la mortalidad por todas las causas. Entre las posibles causas de esta correlación se encuentra una mayor proporción de eventos de hipoglucemia o la identificación de la HbA_{1c} como un biomarcador de desnutrición proteica. Esta posible repercusión de la HbA_{1c} como parámetro sucedáneo del CSDI pareció comprobarse en el presente análisis, dado que la creatinemia, la albuminemia y el índice de masa corporal se correlacionaron con un bajo nivel de HbA_{1c} en el modelo de regresión logística.

Los investigadores aseguran que el control inadecuado del metabolismo de la glucosa (definido por una glucemia > 200 mg/dl o un nivel de HbA_{1c} $> 8\%$) parece vincularse con una menor supervivencia de los pacientes diabéticos en hemodiálisis de mantenimiento. Asimismo, la hiperglucemia moderada elevó el riesgo de mortalidad por todas las causas y de origen cardiovascular con mayor énfasis en los varones de raza blanca con hipoalbuminemia. Por otra parte, la mayor mortalidad vinculada con niveles de HbA_{1c} por debajo de 6% parece atribuirse a la depleción proteica. En consecuencia, los autores concluyen que se requiere la realización de ensayos clínicos para definir con precisión las metas de tratamiento de la HbA_{1c} en los diferentes subgrupos de pacientes diabéticos que realizan hemodiálisis de mantenimiento.



3 - Aumento de la Incidencia de Diabetes Tipo 1 en los Jóvenes. Veinte Años del Philadelphia Pediatric Diabetes Registry

Lipman T, Levitt Katz L, Suarez E y colaboradores

University of Pennsylvania; Children's Hospital of Philadelphia; Drexel University College of Medicine; Filadelfia, EE.UU.

[Increasing Incidence of Type 1 Diabetes in Youth: Twenty Years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry]

Diabetes Care 36(6):1597-1603, Jun 2013

La incidencia de diabetes tipo 1 está en aumento en los niños residentes en Filadelfia, así como en todo el mundo. La tasa de incidencia aumentó en un 29% desde el período 1985-1989. El incremento más marcado se observó en los niños de raza blanca de entre 10 y 14 años y en los afroamericanos de entre 0 y 4 años. La incidencia de diabetes tipo 1 es 18 veces más alta que la de diabetes tipo 2 en los niños caucásicos, pero sólo 1.6 vez en los de raza negra.

Los registros poblacionales constituyen los métodos más completos para obtener datos sobre la incidencia de enfermedades. Entre ellos, el *Philadelphia Pediatric Diabetes Registry* se encarga, desde 1985, de recolectar continuamente y publicar los datos sobre la incidencia de la diabetes tipo 1 en tres grupos étnicos.

En este trabajo, los autores presentan los datos de la cuarta cohorte, que comprende el período 2000-2004, del *Philadelphia Pediatric Diabetes Registry*, que además de información sobre la incidencia de diabetes tipo 1 incluye los casos con diabetes tipo 2. Las primeras tres cohortes (1985-1989, 1990-1994, 1995-1999) recolectaron información solamente sobre la diabetes tipo 1. Este registro fue el primero en aportar información sobre los niños de origen hispano, específicamente de Puerto Rico, residentes en los EE.UU. en la cohorte comprendida entre 1985 y 1989.

El objetivo de este estudio fue establecer la epidemiología de la diabetes tipo 1 entre 2000 y 2004 para determinar la incidencia por sexo, raza y edad y comparar estos datos con las cohortes previas con el fin de evaluar si se produjo un aumento temporal en la incidencia en los últimos 20 años. Además, se presentaron los datos de la primera cohorte que incluyó casos de diabetes tipo 2 entre 2000 y 2004, para establecer su incidencia por primera vez.

Métodos

Los casos de diabetes se obtuvieron por medio de un registro retrospectivo basado en la población. Se revisaron los registros intrahospitalarios y ambulatorios de los pacientes de entre 0 y 14 años con diabetes tipo 1 y tipo 2 diagnosticados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2004; también se tuvo en cuenta la información de los registros escolares, que sirvió como validación. Los datos sobre la raza se obtuvieron de las historias clínicas y de los registros escolares. Se presentaron tres grupos étnicos (raza blanca, negra, hispanos) definidos por el censo estadounidense del año 2000. La población de Filadelfia comprende 322 998 niños de entre 0 y 14 años; de los cuales los de origen afroamericano constituyen la mayoría (53%), seguidos por los blancos no hispanos (32%) y los de origen hispano (13%).

Para la cohorte 2000-2004 se identificaron los hospitales que atendieron y siguieron a más del 98% de los casos pediátricos de diabetes y se procedió a la revisión de las historias clínicas. Sólo se incluyeron los niños con residencia en la ciudad de Filadelfia al momento del diagnóstico de

la enfermedad. De los niños de 0 a 4 años, se obtuvo información sobre el peso, longitud corporal/estatura e índice de masa corporal (IMC).

Se calcularon las tasas de incidencia, ajustadas por edad, para la muestra en general y para cada subgrupo (edad, sexo y raza) mediante los datos del censo de Filadelfia del año 2000. El ajuste por la edad se realizó con intervalos de 5 años (0-4, 5-9 y 10-14 años). Las tasas de incidencia crudas y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de la diabetes tipo 1 y tipo 2 se calcularon para cada grupo de edad y etnia durante el período de 5 años. Se utilizó la regresión de Poisson para determinar las diferencias entre la raza y los grupos de edad en esta cohorte y la prueba exacta de Fisher para comparar las tasas crudas en los grupos de edad y raza entre las cohortes. Por último, el análisis de la serie temporal se utilizó para evaluar los cambios en el patrón de incidencia anual de diabetes tipo 1 en todo el período comprendido entre 1985-2004.

Resultados

La revisión de las historias clínicas hospitalarias detectó 273 niños de 0 a 14 años con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1 en Filadelfia entre 2000-2004, mientras que el aporte de los registros escolares permitió identificar un total de 74 niños con este diagnóstico en el mismo período (4 casos no duplicados para un total de 277 casos de los registros hospitalarios y escolares combinados). Los niños blancos no hispanos representaron el 36% de los casos, los afroamericanos el 46% y los hispanos el 15%; se identificaron 10 niños de otras razas. De los casos, 54% eran varones y el 40% correspondió al grupo entre 10 y 14 años, el 38% al grupo entre 5 y 9 y el 22% al comprendido entre 0 y 4 años.

La tasa global de incidencia de diabetes tipo 1 entre 2000-2004 fue de 17.2 por 100 000 por año (IC 95%: 15.2-19.3) y la tasa de incidencia ajustada por edad fue de 17 por 100 000 por año (IC 95%: 15.8-18.3). Esta incidencia fue significativamente superior que la encontrada en los períodos 1985-1989 (13.4; IC 95%: 11.7-15.3), 1990-1994 (13.3; IC 95%: 11.7-15.2) y 1995-1999 (14.8; IC 95%: 12.9-16.7). En el período de 5 años, la incidencia máxima se registró en 2002 (20.7) y la menor, en 2001 (15.5).

Cuando se realizó el análisis por cohorte, la incidencia global de diabetes tipo 1 en los niños residentes en Filadelfia entre 2000 y 2004 fue 1.2 vez superior que en la cohorte de 1995-1999 y aumentó en 1.3 vez o un 29% con respecto a la cohorte de 1985-1989, lo cual corresponde a un incremento promedio del 7.8% en 5 años o a un aumento anual del 1.5% ($p = 0.025$).

La incidencia global por grupo etario para el período 2000-2004 fue de 12.2 (IC 95%: 9.3-15.7) en el grupo entre 0 y 4 años, de 18.7 (IC 95%: 15.3-22.7) en el comprendido entre 5 y 9 años y de 19.9 (IC 95%: 16.4-23.9) en aquel entre 10 y 14 años. La incidencia de diabetes tipo 1 fue estable en el grupo de menor edad en aproximadamente 7.3 por 100 000 por año en las primeras tres cohortes, mientras que en la cohorte comprendida entre 2000 y 2004 se encontró un incremento significativo ($p = 0.016$) del 70% en el grupo de menor edad (0-4 años). En comparación con las cohortes previas, la distribución de casos por grupo etario mostró un mayor porcentaje de casos en el grupo entre 0 y 4 años (22% contra 18%) y un descenso en los grupos entre 10 y 14 años (45% contra 40%). La tasa de diabetes tipo 1 ajustada por edad fue superior en los hispanos (19.6; IC 95%: 15.9-23.3), seguidos por los blancos no hispanos (19.2; IC 95%: 16.8-21.5) y los afroamericanos (14.7; IC 95%: 13.1-16.3).

El análisis de las cohortes previas demostró que la incidencia en los niños de origen caucásico se mantuvo estable

históricamente en aproximadamente 13 por 100 000 por año, mientras que hubo un incremento significativo del 48% en la cohorte comprendida entre 2000 y 2004 con respecto a la cohorte entre 1995 y 1999. Por primera vez, la incidencia en los niños blancos se aproximó a la de los de origen hispano. Las cifras en los hispanos también se mantuvieron muy estables históricamente, en alrededor de 15.5 por 100 000 por año, mientras que en la cohorte comprendida entre 2000 y 2004 hubo un aumento del 27%. En la cohorte del período 1995-1999, la incidencia en los niños afroamericanos superó a la de los blancos, mientras que por primera vez se observó una incidencia inferior en los de raza negra con respecto a los blancos en la cohorte comprendida entre 2000 y 2004.

En cuanto a las diferencias raciales por grupo etario en las cuatro cohortes hubo un incremento del 115% en la incidencia entre la cohorte de 1995-1999 (11.3; IC 95%: 7.3-16.9) y la comprendida entre 2000 y 2004 (24.3; IC 95%: 7.6-32.6) ($p = 0.003$) en el grupo de 10 a 14 años de los niños de raza blanca. La incidencia de diabetes tipo 1 en el grupo entre 0 y 4 años aumentó más marcadamente en los niños de raza negra en la cohorte de 2000-2004 (12; IC 95%: 8.1-17.2), en comparación con la cohorte comprendida entre 1995 y 1999 (5; IC 95%: 2.8-8.4) ($p = 0.008$), que representa un incremento en 2.5 veces con respecto a la cohorte de 1995-1999 y en 3 veces (desde 3.8 en la cohorte entre 1985-1989) durante los 20 años de registro. En el grupo entre 0 y 4 años, el *Z-score* promedio del IMC para la cohorte entre los años 1995 y 1999 fue de 1.2 ± 1 y de 0.6 ± 1.5 para la cohorte comprendida entre 2000 y 2004, sin diferencias significativas.

Se identificaron en total 96 casos de diabetes tipo 2 en Filadelfia en la cohorte del período 2000-2004. La revisión de las historias clínicas hospitalarias identificó 94 casos y los registros escolares un total de 20 niños en el período comprendido entre 2000 y 2004, 2 de ellos no estaban identificados en los registros hospitalarios. Los niños de raza negra representaron el 85.4% de los casos, los blancos no hispanos el 5.2%, los hispanos el 3.1% y el 4.1% correspondió a otras razas. En total, la tasa de incidencia de diabetes tipo 2 ajustada por edad fue de 5.8 por 100 000 por año, con la incidencia más alta en los niños de origen afroamericano (9.2; IC 95%: 7.9-10.2), seguidos por los hispanos (1.5; IC 95%: 0.4-2.6) y los blancos no hispanos (0.94, IC 0.4-2.0). La diabetes tipo 1 fue 18 veces más común que la diabetes tipo 2 en los niños de raza blanca, 10 veces más frecuente en los hispanos, pero sólo 1.6 vez más común en los de raza negra.

La tasa de incidencia de diabetes tipo 2 fue significativamente superior entre las mujeres (9.3; IC 95%: 7.3-11.7) respecto de los varones (2.7; IC 95%: 1.7-4.1) ($p < 0.001$). En el análisis por edad, la incidencia de diabetes tipo 2 en el grupo entre 10 y 14 años fue de 15.4 por 100 000 por año (IC 95%: 12.4-19.0), significativamente superior con respecto a la incidencia en los grupos de menor edad ($p = 0.001$), que fue de 1.6 (IC 95%: 0.7-3.1) para los niños entre 5 y 9 años y de 0 (IC 95%: 0.0-0.6) en el grupo entre 0 y 4 años.

Si bien la incidencia de diabetes tipo 1 fue mayor en los varones de todas las razas, la tasa de diabetes tipo 2 fue 4 veces más alta en las mujeres de raza negra (15.4 contra 3.9). Por último, cuando los datos se analizaron por edad y etnia, la incidencia de diabetes tipo 2 en los niños de raza negra entre 10 y 14 años fue de 25 por 100 000 por año (19.7-31.2) y la incidencia de diabetes tipo 1 fue de 17.4 (13-22.8).

Conclusión

Comentan los autores que la incidencia de diabetes tipo 1 está en aumento entre los niños residentes en

Filadelfia, así como en todo el mundo. La tasa de incidencia aumentó en un 29% con respecto a la cohorte evaluada entre 1985 y 1989. El incremento más marcado se observó en los niños de raza blanca de entre 10 y 14 años y en los de origen afroamericano de entre 0 y 4 años. El aumento más rápido en la tasa de diabetes tipo 1 se produjo en niños menores de 5 años, grupo que tiene el mayor riesgo de mortalidad debido a la demora diagnóstica y que se observó especialmente en los de raza negra, hecho que preocupa debido a las disparidades raciales encontradas en los desenlaces clínicos de la enfermedad y el tratamiento. La incidencia de diabetes tipo 1 es 18 veces más alta que la de diabetes tipo 2 en los niños de origen caucásico, pero sólo 1.6 vez en los afroamericanos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136965

4 - Predicción del Patrón Óptimo de Infusión de Insulina Basal en Niños y Adolescentes con Bomba de Insulina

Holterhus P, Bokelmann J, Holl R y colaboradores

University of Kiel, Kiel, Alemania

[Predicting the Optimal Basal Insulin Infusion Pattern in Children and Adolescents on Insulin Pumps]

Diabetes Care 36(6):1507-1511, Jun 2013

La probabilidad de ser incluido en uno de los cuatro patrones de infusión de insulina basal se basa principalmente en la edad, parcialmente en la duración de la diabetes y menos en el sexo, en dos grandes cohortes de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 con infusión continua de insulina subcutánea.

Desde fines de la década del 90, la infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) constituye el enfoque terapéutico principal de la diabetes tipo 1 en pediatría. La tasa de infusión de insulina basal en los niños que comienzan la ICIS suele ajustarse por el patrón bifásico matutino-vespertino o por la edad. Sin embargo, los autores consideran que sería más beneficiosa la utilización de un enfoque estandarizado y diferenciado, con la asignación de un patrón óptimo *a priori* para el comienzo de la ICIS. El objetivo de esta investigación fue elaborar un modelo de predicción matemático para el establecimiento del patrón de infusión de insulina basal óptimo en niños con diabetes tipo 1 en terapia con ICIS.

Métodos

Se utilizó la base de datos *German Austrian DPV-Wiss* para obtener información de los pacientes de menos de 20 años que recibían ICIS en noviembre de 2009, de la que se excluyeron 1 248 participantes de un primer estudio realizado por los autores (base de datos 1); la base de datos 2, de la presente investigación, estuvo integrada por 6 063 pacientes. En el ensayo publicado en 2007, con 1 248 participantes (base de datos 1) se encontró que los diabetólogos pediátricos pertenecientes a centros diabetológicos especializados de Alemania y Austria habían elaborado independientemente un grupo de patrones de tasa de infusión de insulina basal distintivos cualitativamente en sus pacientes.

Se consideró sólo la tasa de infusión de insulina basal más reciente ajustada individualmente durante el curso de la diabetes. Los datos sobre la tasa de infusión de insulina basal de los pacientes que usaron insulina normal en lugar

de análogos de la insulina de acción rápida se corrigieron por una hora. La media de la edad de los pacientes en la base de datos 2 fue de 10.6 ± 4.3 años (12.6 ± 3.7 años en la base de datos 1), mientras que la edad de aparición de la diabetes fue de 6.6 ± 3.8 años contra 7.3 ± 3.7 años, respectivamente, y la duración de la enfermedad fue de 4 ± 3.4 años y de 5.2 ± 3.4 años, en ese orden. La base de datos 2 incluyó un 48% de varones, y la base de datos 1, un 43%.

Se realizó un análisis jerárquico no supervisado para agrupar los datos de la tasa de infusión de insulina basal y clasificar a los niños de la base de datos 2 según los patrones de la tasa de infusión de insulina basal. Posteriormente, se utilizó un análisis de regresión logística para identificar los factores de predicción para agrupar los pacientes en los distintos patrones de tasa de infusión de insulina basal. Sólo se consideraron la edad, la duración de la diabetes y el sexo y los cálculos se aplicaron en ambas bases de datos. Las probabilidades de agrupamiento en los distintos patrones de las tasas de infusión de insulina basal se validaron en forma cruzada, con la utilización de la "prueba de los pacientes", con la introducción de los datos en las ecuaciones de predicción. Se utilizaron las siguientes características para la "prueba de los pacientes": edad (4, 8, 12 y 16 años), la duración de la diabetes (1, 2, 4, 8 y 12 años) y el sexo.

Resultados

El agrupamiento jerárquico de las tasas de infusión de insulina basal documentadas en los 6 063 niños que recibían ICIS de la base de datos 2 confirmó claramente la existencia de patrones circadianos distintivos en 5 903 pacientes clasificables, mientras que 160 no pudieron incluirse en un patrón diferencial. Se identificaron cuatro patrones circadianos de la tasa de infusión de insulina basal. Un total de 2 490 pacientes (42.2%) mostró un patrón bifásico, con un pico de insulina máximo a las 5-6 de la mañana y a las 17-18, y un mínimo a las 0-1 de la madrugada y 23-24 (grupo de patrón bifásico BC); la edad media de este grupo fue de 12.8 años, el de mayor edad. Estos datos concordaron con el estudio con la base de datos 1 (patrones B y C). En total, 2 154 pacientes (36.5%) se agruparon en un patrón con un ascenso de la insulina continua al atardecer hasta pasada la medianoche, con un máximo a las 5-6 de la mañana, que correspondió con el grupo D en el ensayo con la base de datos 1. La edad promedio de este grupo fue de 10.1 años. Un total de 853 niños (14.5%) formó un grupo con un único pico de insulina a las 21-22 (grupo F), que coincide con un grupo similar en la base de datos 1. La edad promedio de este grupo fue de sólo 6.3 años, lo que representa el grupo de menor edad. Un grupo inverso se encontró en 406 pacientes (6.9%), con una media de la edad de 8.7 años, que mostró una meseta durante el día, de las 9-10 de la mañana a las 19-20 (grupo AG), que concuerda con los grupos A y G de la base de datos 1.

Dado que la edad, la duración de la diabetes y el sexo se asociaron con los distintos patrones, se utilizaron estas variables en el análisis de regresión logística para identificar los factores de predicción para la inclusión en los grupos F, AG, BC o D, tanto en la base de datos 1 como en la base de datos 2. La edad fue el factor de predicción más significativo para todos los patrones, mientras que la duración de la diabetes tuvo un papel menos prominente. El patrón AG se correlacionó significativamente con el sexo femenino. Esta tendencia fue más pronunciada en la base de datos 2. El análisis de la base de datos 2 concordó con el análisis de la base de datos 1. En las ecuaciones de predicción se demostró que la edad fue el predictor más importante de presentar un cierto patrón de tasa de infusión de insulina basal en ambas bases de datos. En particular, la probabilidad

de tener un patrón F, se relacionó claramente con la menor edad, mientras que el presentar el patrón BC, con la mayor edad (12 años o más). La probabilidad de tener un patrón D también fue dependiente de la edad y disminuyó levemente con el incremento de la edad, mientras que la probabilidad de presentar un patrón AG disminuyó con la edad. El único patrón con una diferencia entre los sexos fue el AG, donde hubo una mayor probabilidad de que lo presentaran las mujeres con respecto a los varones. La validación cruzada mostró probabilidades casi idénticas para los patrones BC y F en ambas bases de datos, con alguna variación en los patrones restantes. Al respecto, los patrones D y AG variaron más entre ambas bases de datos, pero generalmente mostraron la misma dependencia de la edad. Las diferencias probablemente se debieron a la distinta distribución por edad en las dos cohortes, con participantes de menor edad en la base de datos 2.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que en esta gran cohorte de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 se identificaron cuatro patrones distintivos de tasas de infusión de insulina basal. Se presentó un modelo de predicción matemático que calculó la probabilidad máxima de un paciente dado de ser tratado con un cierto patrón de tasa de infusión de insulina basal, que fue aplicado en dos bases de datos independientes. Los resultados de las curvas de probabilidad según la edad, la duración de la diabetes y el sexo fueron prácticamente idénticos en ambas bases de datos para los patrones F y BC, que reflejan los grupos de menor y mayor edad. Las probabilidades de asignación a los patrones D y AG variaron más entre ambas bases de datos, pero generalmente mostraron la misma dependencia de la edad. Las diferencias probablemente se debieron a la presencia de participantes de menor edad en la base de datos 2.

La confirmación de cuatro patrones de tasa de infusión de insulina basal en dos grandes cohortes independientes avala que estos patrones son aproximaciones reales de la distribución circadiana de las necesidades de insulina en los niños con diabetes tipo 1. Las diferencias en la distribución circadiana de las necesidades de insulina probablemente se deben a los cambios continuos del trasfondo hormonal neuroendocrino desde la infancia a la adolescencia. Al respecto, el aumento en la secreción de esteroides sexuales durante la pubertad en un paciente con diabetes tipo 1 que recibe ICIS incrementa la secreción de hormona de crecimiento durante la noche, lo cual puede aumentar la resistencia a la insulina en las primeras horas de la mañana, con el consiguiente incremento en las necesidades de insulina y una mayor probabilidad de ser tratado con un patrón de tasa de infusión de insulina basal BC.

Los autores estiman que sobre la base de un modelo matemático es posible predecir el patrón más adecuado de tasa de infusión de insulina basal para los pacientes pediátricos tratados con ICIS. La predicción de un patrón óptimo *a priori* puede optimizar el comienzo de la ICIS, así como el seguimiento en los niños y adolescentes. Estos patrones representan información valiosa para los algoritmos de infusión de insulina en los sistemas de ICIS.

En conclusión, por medio de un análisis de regresión logística se demostró que la probabilidad de ser incluido en uno de los cuatro patrones de infusión de insulina basal se basan principalmente en la edad, parcialmente en la duración de la diabetes y menos en el sexo en dos grandes cohortes de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 tratados con ICIS.



5 - La Prevalencia de Cáncer Diagnosticado según la Duración de la Diabetes Diagnosticada y el Uso Actual de Insulina en Adultos Estadounidenses con Diagnóstico de Diabetes: Hallazgos del 2009 Behavioral Risk Factor Surveillance System

Li C, Zhao G, Balluz L y colaboradores

Center of Disease Control and Prevention, Atlanta, EE.UU.

[Prevalence of Diagnosed Cancer According to Duration of Diagnosed Diabetes and Current Insulin Use among U.S. Adults with Diagnosed Diabetes: Findings from the 2009 Behavioral Risk Factor Surveillance System]

Diabetes Care 36(6):1569-1576, Jun 2013

Las prevalencias de cánceres de todos los sitios parecen ser mayores en las personas con diabetes de larga duración y entre los pacientes con diabetes tipo 2 que utilizan insulina.

Cada vez hay más pruebas de la existencia de una asociación entre la diabetes (DBT) y una mayor prevalencia de determinados tipos de cáncer. Los mecanismos de esta asociación se desconocen, pero se propuso que la insulina –o el factor de crecimiento similar a insulina, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia– y la inflamación crónica desempeñarían un papel importante.

La duración de la DBT podría reflejar una acumulación de la exposición a causas relacionadas con la DBT, fármacos, complicaciones y factores de riesgo de salud. Se conoce poco sobre la asociación entre la duración de la DBT y el cáncer. Incluso, existen debates sobre si el tratamiento con insulina aumentaría o disminuiría el riesgo de cáncer en las personas diabéticas. Algunos estudios clínicos recientes informaron asociaciones positivas, negativas o insignificantes entre el uso de insulina y el riesgo de cáncer en países europeos, EE.UU. y China. La identificación de esta asociación aportaría información importante relacionada con la decisión terapéutica en la DBT. En este estudio se analizó una amplia población del 2009 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) para definir si la mayor duración de la DBT y el uso de insulina se asocian con una mayor prevalencia de cáncer en adultos con DBT.

Diseño de investigación y métodos

El BRFSS es una encuesta telefónica estandarizada que analiza los principales factores de riesgo, hábitos y enfermedades crónicas entre adultos mayores de 18 años de los EE.UU. En 2009, el BRFSS recolectó información con una mediana de cooperación y de respuesta de 75% y 52.5%, respectivamente. Los datos del BRFSS aportaron estimaciones valiosas y confiables, coherentes con los resultados de otras encuestas nacionales.

La presencia de DBT se determinó a partir de la pregunta: "¿Alguna vez algún médico le dijo que tuviese diabetes?". Las respuestas se clasificaron como "sí", "sí, pero sólo durante el embarazo", "no", "no, prediabetes o diabetes límite", "no lo sé/no estoy seguro" y "no contesta". Los participantes que respondieron positivamente se clasificaron como individuos con DBT diagnosticada; no se incluyó la DBT gestacional. Se determinó la edad al momento del diagnóstico de DBT y el uso de insulina mediante lo informado por los participantes. La duración de la DBT (años) se calculó restándole la edad al momento del diagnóstico a la edad actual. Los participantes se clasificaron como portadores de DBT tipo 1 (DBT1) si la edad al momento del diagnóstico era menor de 30 años y utilizaban insulina y como portadores de DBT tipo 2 (DBT2) si la edad al

momento del diagnóstico era de 30 años o más o si era menos de 30 años pero no utilizaban insulina.

La existencia de cáncer se estableció mediante la pregunta: "¿Alguna vez algún médico, enfermero u otro trabajador de la salud le dijo que tuviese cáncer?". Las respuestas se clasificaron como "sí" o "no". A quienes respondieron positivamente se les preguntó: "En relación con su diagnóstico actual, ¿qué tipo de cáncer es?". En total, se incluyeron 10 localizaciones de cáncer y 29 tipos de cáncer en la encuesta. La edad al momento del diagnóstico se determinó mediante lo informado por los participantes. Se excluyeron aquellos cuyo diagnóstico de cáncer precedió al de DBT.

Para analizar los efectos de potenciales factores de confusión en la asociación entre la duración de la DBT y el cáncer se seleccionaron las siguientes covariables: características demográficas como edad, sexo, raza (blancos no hispanos, negros no hispanos, hispanos y otros no hispanos) y nivel educativo (primario, secundario o terciario/universitario); cobertura de salud (cualquiera frente a ninguna); hábito de fumar (fumadores [fumaron más de 100 cigarrillos en su vida y fumaron en el mes previo], ex fumadores [fumaron más de 100 cigarrillos en su vida pero no en el mes previo] y no fumadores; consumo excesivo de alcohol (más de 2 bebidas por día para los hombres y más de una para las mujeres). Se calculó el índice de masa corporal (IMC; el peso dividido el cuadrado de la altura) y se definió obesidad a partir de un IMC de por lo menos 30 kg/m². Se evaluó la actividad física durante el tiempo de ocio (sí o no) mediante la pregunta: "En el último mes, además de su trabajo habitual, ¿participó en alguna actividad física o ejercicio como correr, gimnasia, golf, jardinería o caminatas?". La actividad física relacionada con el trabajo se determinó mediante la pregunta: "Cuando trabaja, ¿cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor su situación? 1 = preferentemente sentado; 2 = preferentemente caminando; 3 = demanda física importante". Se generó además otra variable que combinó la actividad laboral con el estado laboral, como sigue: empleado en un trabajo en el que está preferentemente sentado, empleado en un trabajo en el que está preferentemente caminando o con una demanda física importante y sin empleo (esta categoría incluyó los desempleados, amas de casa, estudiantes, jubilados y los que no podían trabajar).

Se describieron las características demográficas, los factores de riesgo, los hábitos y la prevalencia de cáncer en función de la duración de la DBT. Las tasas de prevalencia (TP) de cáncer de todos los sitios se estimó en función de la duración de la DBT, con ajustes por variables seleccionadas.

Se llevaron a cabo análisis secundarios en hombres y mujeres con DBT2 para calcular las TP sin ajustar y ajustadas con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para los cánceres de todos los sitios y cánceres de sitios específicos en relación con la duración de la DBT (menos de 15 años o 15 años en adelante) y el uso de insulina (sí o no).

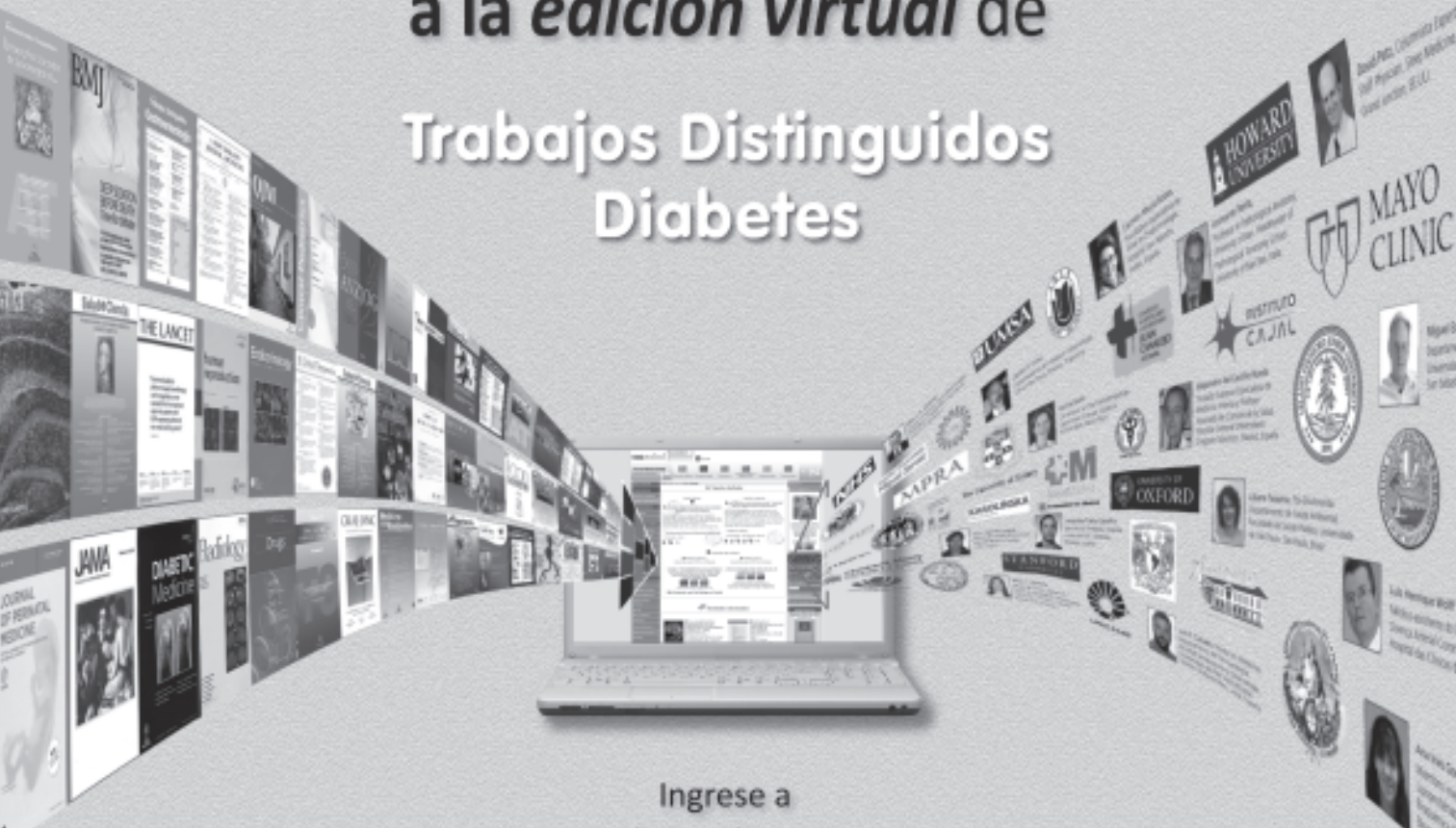
Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ o una estimación de TP significativamente distinta de 1 si el IC 95% no incluía el 1. El valor de p para la corrección de Bonferroni se estableció en 0.017.

Resultados

Se seleccionaron 34 424 adultos con DBT, de los cuales 8 460 no contaban con datos sobre la edad de aparición de la DBT, el uso de insulina y las covariables seleccionadas. Las características demográficas no difirieron de las de aquellos sin datos faltantes. Entre las personas con datos completos ($n = 25 964$) había 11 165 hombres (52.8%), 18 673 blancos no hispanos (65.3%), 3 575 negros no hispanos (16%), 2 348 hispanos (13.1%) y 1 368 otros no hispanos (5.6%). Alrededor del 4.7% tenía DBT1 ($n = 491$ hombres y

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

721 mujeres), 70.5% DBT2 sin insulina (n = 7 820 hombres y 10 475 mujeres) y 24.8%, DBT2 con insulina (n = 2 854 hombres y 3 603 mujeres). La media de edad fue de 58.6 años (mediana: 59). La media de edad al momento del diagnóstico de DBT fue de 47.6 años (mediana: 49). Entre los adultos con diagnóstico de DBT y cáncer, la media de edad al momento del diagnóstico de cáncer fue de 61.5 años (mediana: 61.8).

Después de los ajustes por diversas covariables se observó un aumento en la tendencia de las TP para cánceres de todos los sitios ajustada por la duración de la DBT en hombres y mujeres ($p < 0.0001$ para la tendencia lineal en ambos). Los resultados de los análisis de regresión *spline* indicaron que la TP ajustadas de cáncer aumentaron en los hombres con más de un año y menos de 15 años de diagnóstico de DBT, y se estabilizaron o descendieron levemente en aquellos con más de 15 años de diagnóstico, respecto de los hombres con menos de un año de diagnóstico. Los hallazgos en las mujeres fueron similares.

Las prevalencias no ajustadas de cánceres de todos los sitios en los hombres con DBT2 y uso de insulina fueron mayores que las de aquellos con DBT1 ($p < 0.001$) o DBT2 sin insulina ($p < 0.001$), tanto hombres como mujeres. Después de los ajustes por edad, la diferencia en las prevalencias estimadas de cánceres de todos los sitios se mantuvo en adultos con DBT2 con insulina y sin ésta, tanto hombres como mujeres ($p < 0.001$ para ambos). Después de los ajustes por edad y otras covariables seleccionadas la diferencia en las prevalencias de cánceres de todos los sitios se atenuaron. No hubo diferencias en las TP después de las correcciones de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Tanto entre los hombres como en las mujeres, las TP de cánceres de todos los sitios fueron significativamente mayores entre quienes tenían DBT de por lo menos 15 años de duración, después de los ajustes por las covariables. Específicamente, esto se observó con las TP de cáncer de colon, melanoma, cáncer de piel distinto del melanoma y cáncer del tracto urinario en los hombres y de mama y tracto genital femenino y piel en las mujeres, respecto de aquellos con DBT de menos de 15 años de duración.

Entre los participantes con DBT2, la prevalencia de cánceres de todos los sitios fue 1.5 vez más alta en los que usaban insulina después de ajustar por características demográficas y determinados factores de riesgo. Las asociaciones entre el uso de insulina y los cánceres de todos los sitios parecieron atenuarse después de los ajustes por la duración de la DBT. Sin embargo, el uso de insulina se mantuvo asociado fuertemente con la mayor prevalencia de cánceres, tanto en hombres como en mujeres, así como con la mayor prevalencia cáncer de piel (melanoma y otros) y tracto genital en las mujeres ($p < 0.05$ en todos los casos).

Conclusiones

En esta amplia muestra de adultos con DBT, los resultados indicaron que la duración de esta enfermedad se asocia significativamente con los cánceres de todos los sitios. En el caso de los adultos con DBT2 se halló un aumento de 1.6 vez en las prevalencias de cánceres de todos los sitios en hombres con DBT de más de 15 años de duración respecto de aquellos con una evolución menor de 15 años. En las mujeres con DBT2 diagnosticada más de 15 años antes, este aumento fue de 1.8 vez. También se señaló un incremento de 1.3 vez entre los hombres y las mujeres con DBT2 que usaban insulina respecto de quienes no la usaban; la asociación con el uso de insulina puede confundirse en parte por la duración de la DBT.

Cabe destacar las diferencias en las TP halladas en este estudio transversal, respecto de lo señalado en otros 2 trabajos longitudinales en términos de *rate ratio* o *hazard ratio*, que indicaron frecuencias mayores de cáncer dentro del primer año

del diagnóstico de la DBT respecto de aquellas personas sin DBT.

Los datos recabados en la población analizada podrían aportar bases para la investigación de una asociación entre la DBT y el cáncer. La duración de la DBT puede representar un sustituto compuesto de diversos efectos mixtos relacionados con las causas subyacentes y el tratamiento de la DBT y la exposición a riesgos ambientales y factores de riesgo. Un estudio reciente demostró que la duración de la DBT se relaciona con un incremento del 40% del riesgo de muerte por todas las causas entre hombres diabéticos de 60 a 79 años. La relación dosis-respuesta significativa entre la duración de la DBT y la prevalencia de cáncer demostrada en el estudio aquí presentado sugiere que la exposición prolongada a factores específicos de la DBT (p. ej.: hiperglucemia o niveles elevados de hemoglobina glucosilada, resistencia a la insulina, uso de fármacos contra la DBT, factores de riesgo ambientales y conductuales, perfiles lipídicos menos favorables y complicaciones crónicas) y un posible sinergismo entre ellos aportarían un respaldo a la asociación entre DBT y cáncer. Además, es posible que determinados factores ambientales (p. ej.: pesticidas) se relacionen tanto con la DBT como con el cáncer. Incluso, los resultados en animales sugieren posibles asociaciones genéticas entre ambas enfermedades.

Si bien los estudios señalaron que las personas con DBT1 tienen mayor incidencia de cáncer de páncreas, estómago, cuello uterino, endometrio, piel y leucemia, es poco lo que se conoce sobre la asociación entre DBT1 y cáncer. La mayor prevalencia de cáncer entre las personas con DBT2, especialmente en quienes usan insulina, respecto de aquellos con DBT1 sugiere que la resistencia a la insulina y un estilo de vida poco saludable desempeñarían un papel importante en dicha asociación. Se necesitan más investigaciones sobre la asociación de los distintos tipos de DBT y el cáncer.

Un metanálisis previo señaló que el riesgo de cáncer colorrectal es 30% más alto y el de cáncer vesical es 24% más alto en personas con DBT que en aquellas sin DBT. Los resultados presentados indicaron una prevalencia 3 veces mayor de cáncer de colon y del tracto urinario en hombres con DBT2 de más de 15 años de duración. Sin embargo, la asociación entre la duración de la DBT y los cánceres de colon y tracto urinario en las mujeres con DBT2 resultó débil. Se desconoce la causa de la diferencia, aunque algunos estudios previos sugieren diferencias en las prevalencias de estas neoplasias entre ambos sexos. Otro metanálisis señaló un aumento del 20% en el riesgo de cáncer de mama y de aproximadamente 2 veces en el de cáncer de endometrio en mujeres con DBT respecto de aquellas sin DBT, lo que se compara con lo observado en este estudio en aquellas con más de 15 años de duración de la DBT2. Esto respaldaría el papel de la exposición a niveles elevados de insulina con posibles efectos mitogénicos sobre el tejido mamario y endometrial.

Un hallazgo único de este estudio fue la fuerte asociación entre la duración de la DBT y el cáncer de piel en las personas con DBT2. Se requieren más estudios sobre la posible presencia de mecanismos biológicos entre las manifestaciones cutáneas de la DBT y la aparición de neoplasias dermatológicas.

Algunos estudios recientes señalan resultados discutibles en relación con la asociación entre el uso de insulina y el riesgo de cáncer en la DBT2. De allí la necesidad de realizar más investigación en esta área.

La ventaja principal del estudio presentado fue el uso de una muestra poblacional amplia. Entre las limitaciones se mencionan la inclusión de casos previos de cáncer y de diagnóstico reciente, que el diagnóstico se basó en los dichos de los participantes y la exclusión de los fallecidos por cáncer.

El hecho de conocer las edades a las que se diagnosticaron la DBT y el cáncer resultó útil para excluir las personas en las que el último diagnóstico fue previo al de DBT. El uso o no de insulina fue referido por los participantes, por lo que no puede excluirse la posibilidad de un sesgo de información, que hubiera provocado una subestimación de los resultados hallados. La duración de la DBT desde su diagnóstico podría no representar la duración real de la enfermedad por el período asintomático previo. No se contó con datos acerca del tipo, la dosis y el tiempo de uso de insulina ni de otros medicamentos. El peso, la altura, el hábito de fumar, el consumo de alcohol y la actividad física podrían no representar el estado real de estas variables al momento del diagnóstico de la DBT o del cáncer. La encuesta BRFSS excluye los adultos hospitalizados y los que sólo tienen teléfono celular; éstos podrían tener un estado socioeconómico más bajo o una enfermedad mental, su exclusión podría provocar la subestimación de los resultados. También faltaban datos de algunos participantes diabéticos.

En síntesis, mediante datos de una encuesta poblacional amplia se demostró una asociación significativa y positiva entre la duración de la DBT y el cáncer, tanto de todos los sitios como de algunas localizaciones específicas. El uso de insulina también se asoció con mayor prevalencia de cáncer. Estos hallazgos podrían respaldar una relación entre ambas enfermedades, aunque se requieren más estudios para confirmar una relación causal.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136939

6 - Tratamiento de la Diabetes y Supervivencia a Largo Plazo tras la Terapia Génica de Insulina y Glucoquinasa

Callejas D, Mann C, Bosch F y colaboradores

Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

[Treatment of Diabetes and Long-Term Survival after Insulin and Glucokinase Gene Therapy]

Diabetes 62(5):1718-1729, May 2013

La administración de insulina exógena es el tratamiento de elección de la diabetes, y sólo pocas terapias alternativas han demostrado ser aplicables en la clínica. Este estudio utilizó ingeniería genética para generar un sensor de la glucosa en músculo esquelético, lo que permitió una regulación de la glucemia de gran importancia clínica y a largo plazo en animales grandes con diabetes.

La diabetes es una enfermedad crónica para la que no existe una cura en la actualidad. Las personas afectadas por la diabetes tipo 1 requieren terapia de reemplazo con insulina, la que no siempre es suficiente para regular adecuadamente la glucemia. La hiperglucemia crónica provoca complicaciones microvasculares, macrovasculares y neurológicas, que pueden ser retrasadas mediante el tratamiento intensivo con insulina. Esta terapia conlleva un alto riesgo de hipoglucemia, por lo que obtener una regulación más precisa de la glucemia es un gran desafío en el tratamiento de esta enfermedad. Si bien se ha observado beneficio terapéutico con el trasplante de islotes, existen limitaciones importantes en cuanto a la obtención de este tejido y a la necesidad de inmunosupresión. Es por esto que se están estudiando terapias celulares y génicas que permitan la generación de insulina en tejidos no pancreáticos o bien la diferenciación de células madre en células beta, pero

aún no hay suficiente información en cuanto a la seguridad a largo plazo y a su eficacia en los modelos con animales.

Una estrategia de gran interés en el control de la diabetes es la ingeniería genética del músculo esquelético, habitualmente responsable del 70% de la eliminación de la glucemia posprandial, para contrarrestar la hiperglucemia. La captación muscular de glucosa está mediada por el transportador de glucosa 4 (GLUT4), que responde a la insulina, y la fosforilación de la hexoquinasa II, que puede ser inhibida por glucosa 6 fosfato y tiene una baja K_m para la glucosa. La falta de insulina en el individuo diabético genera una reducción en el músculo tanto del transportador como de la enzima.

La glucoquinasa hepática, a diferencia de la hexoquinasa, tiene una alta K_m para la glucosa y no es afectada por glucosa 6 fosfato; su expresión en ratones transgénicos mejoró la captación de glucosa cuando la glucemia se encontraba elevada. Dado que en la diabetes se requieren niveles basales constantes de insulina para asegurar la presencia de GLUT4 en la membrana celular, se planteó la hipótesis de que se podría controlar la glucemia mediante la expresión en simultáneo de glucoquinasa y, en un nivel bajo, insulina, donde la afluencia de glucosa sólo estuviera regulada por su cantidad en circulación y la captación aumentara en casos de hiperglucemia.

En ratones diabéticos en los que se introdujeron vectores virales para glucoquinasa e insulina en el músculo se demostró una corrección de la enfermedad. Los vectores virales adeno asociados (VAA) son los vectores de elección para la terapia génica *in vivo*, debido a su excelente seguridad y eficacia; diversos estudios preclínicos revelaron que tanto en animales pequeños como grandes la expresión del gen se mantenía a largo plazo. En el caso de la diabetes, aún no existen estudios con animales grandes, pero sí se ha observado gran eficacia en el tratamiento de la hemofilia B y la amaurosis congénita de Leber, que posteriormente fue replicado en seres humanos.

Este estudio utilizó perros tratados con citotóxicos para células beta para generar diabetes, y se demostró que una única inyección intramuscular de VAA con los transgenes de insulina y glucoquinasa permitía obtener un control adecuado de la glucemia.

Materiales y métodos

Se indujo la diabetes en perros machos de 6 a 12 meses mediante una única administración intravenosa de una combinación de estreptozocina y aloxana. Al aparecer la enfermedad se administró tratamiento con insulina glargina exógena en forma subcutánea, en dosis que no generaran episodios de hipoglucemia. También se indujo diabetes en ratones de 8 semanas, mediante la aplicación de estreptozocina intraperitoneal durante 5 días.

Se produjeron vectores VAA con el gen de la insulina humana y la glucoquinasa de rata y humana, que se inyectaron en el cuarto trasero de los perros en una dosis de 1 a 2×10^{12} vg/kg, luego de 2 a 4 semanas de la inducción a diabetes, o 4×10^{12} vg/kg en los ratones, 2 semanas después de ésta. Se analizó el ARN hepático y del cuádriceps de muestras de perros y ratones, y las fracciones proteicas de los mismos tejidos. Se realizó un estudio morfológico e inmunohistológico de las muestras, se determinaron los niveles de insulina y glucagón en éstas y se midieron los valores de insulina, péptido C, glucosa y fructosamina en sangre periférica. Se efectuaron en los perros, pruebas por vía oral de tolerancia a la glucosa (POTG) y pruebas de ejercicio. Se determinó la actividad de glucoquinasa en músculo esquelético y se midió la proteína. Se evaluó también la sensibilidad a la insulina en los ratones. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de la *t* de Student no pareada y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La administración de insulina exógena en 3 perros diabéticos no permitió un control adecuado de los valores de glucemia en ayunas, pero evitó el descenso de peso de estos animales. Los niveles de fructosamina estuvieron elevados en los 3 casos, lo que indicó mal control de la glucemia, y los resultados de la POTG fueron peores que los de los animales de control.

La administración de VAA únicamente con el vector de expresión de insulina en el músculo esquelético de los perros permitió la corrección parcial de la glucemia en ayunas, la recuperación en el peso corporal y valores de fructosaminemia en un rango de 250 a 300 $\mu\text{mol/l}$. La insulinemia en ayunas también se normalizó, pero la POTG sólo mejoró moderadamente en comparación con los perros diabéticos.

La aplicación de los vectores para expresión de insulina y glucoquinasa en 5 perros diabéticos, en dosis de 1×10^{12} vg/kg, generó una rápida normalización de la glucemia y la insulinemia en ayunas, con recuperación del peso corporal y gran supervivencia a largo plazo, que llevaba ya 4 años al momento de la publicación de este informe. La administración del doble de la dosis también fue segura y no se registraron episodios de hipoglucemia. Uno de los perros fue tratado con este esquema 5 meses después de realizar tratamiento de la diabetes con mal control de la glucemia, y se obtuvo la normalización de este parámetro. También demostró su eficacia la utilización de codones optimizados.

Los niveles de fructosamina fueron, en todos los casos, de entre 250 y 350 $\mu\text{mol/l}$, y el perfil de las POTG fue no diabético en todos los casos, a excepción de sólo un caso, con mal control previo de la diabetes, que tuvo un resultado en el límite.

La capacidad de eliminación de la glucosa fue alta incluso con dosis de carga altas, con picos de glucemia menores que los que presentaban los perros diabéticos. El efecto se mantuvo durante el ejercicio, situación en la que no se registraron casos de hipoglucemia, y en ningún caso se detectaron cuerpos cetónicos en orina. No se registraron complicaciones en los perros tratados, mientras que en algunos de los perros diabéticos del grupo control aparecieron cataratas luego de algunos meses del comienzo de la hiperglucemia.

Se detectó expresión génica en el músculo esquelético de los animales tratados con ambos transgenes, así como actividad de la glucoquinasa, y se probó que la insulina circulante provenía del transgén muscular, dada la ausencia de células beta pancreáticas y la presencia de péptido C sérico. Se produjo una falta del pico posprandial de insulina en los animales tratados, a diferencia de lo que sucede en los animales sanos. Los niveles de glucagón circulantes fueron normales en los animales tratados con ambos transgenes, lo que indicó una función preservada de las células alfa. El patrón de fosforilación de las fibras musculares reveló que la insulina activó su señalización de una forma autocrina y paracrina, y la glucoquinasa sólo se detectó en el citoplasma de las fibras musculares tratadas con los transgenes, dado que no existían allí proteínas reguladoras de esta enzima.

Dos perros diabéticos fueron tratados únicamente con vectores para la expresión de glucoquinasa, con dosis de 2×10^{12} vg/kg, y se constató una persistencia de la hiperglucemia que requirió la administración de insulina exógena para su control y la estabilización del peso corporal. Esto demostró que, si bien aumentaba la sensibilidad para la insulina, la enzima no era suficiente para contrarrestar la hiperglucemia, y esta teoría fue respaldada por los mayores niveles circulantes de fructosamina, además del hecho de que ambos animales tuvieron cataratas y de que los perfiles de las POTG fueron similares a los de los animales diabéticos no tratados.

Discusión y conclusión

La administración de insulina exógena ha sido, desde hace años, un pilar en el tratamiento de la diabetes, y sólo pocas terapias alternativas han demostrado ser aplicables en la clínica. En el estudio de estos nuevos enfoques son de vital importancia los modelos en animales grandes antes de proceder con los ensayos clínicos.

Este estudio aplicó ingeniería genética para generar un sensor de la glucosa en el músculo esquelético, lo que permitió una regulación de la glucemia de gran importancia clínica, y a largo plazo, en animales grandes con diabetes. La terapia actual con reemplazo de la insulina retrasa la aparición y enlentece el progreso de las complicaciones secundarias de la diabetes, pero no puede aplicarse a todos los pacientes, dado el riesgo que conlleva generar hipoglucemia producto del exceso de dosis de insulina. Los vectores VAA, que según informes previos tienen una expresión de más de 10 años en músculo esquelético en seres humanos, evitan los inconvenientes que presenta el uso de trasplantes de células beta cadavéricas o derivadas de células madre, como las necesidades de inmunosupresión y de disponibilidad de donantes.


El modelo aplicado en este estudio genera una producción mínima de insulina, regulada de manera autocrina y paracrina, por parte del músculo, que es necesaria para que el sistema funcione como un sensor de glucosa mediante la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática. La glucoquinasa es capaz de fosforilar la glucosa eficientemente ante una situación de hiperglucemia, lo que permite una gran afluencia a través de los GLUT4. Esto llevó a postular que la expresión de glucoquinasa es necesaria para eliminar grandes cantidades de glucosa, lo que se demostró por los resultados de las POTG, mientras que el transgén para la insulina permite el control de la glucemia en ayunas.

Las ventajas del uso del músculo esquelético como objetivo de acción de la terapia génica son la fácil accesibilidad por procedimientos no invasivos y una mínima distribución sistémica de los vectores, y se evita la acción de potenciales anticuerpos preexistentes contra los VAA. La secreción proteica muscular es constitutiva, a diferencia de las células beta, donde está mediada por exocitosis vesicular.

En este estudio se utilizaron animales grandes y se realizó un seguimiento a largo plazo, que demostró la ausencia de complicaciones en los animales tratados, los cuales tuvieron valores normales de fructosamina, un biomarcador de gran importancia en el control de la glucemia. Se comprobó la seguridad incluso en casos en los que se necesita un alto consumo de glucosa, como durante el ejercicio. Una limitación importante es la ausencia de un modelo que replique adecuadamente el estado inmunitario de la diabetes tipo 1, pero es posible que la administración muscular de los vectores permita evitar la reacción inmunitaria.

Los autores concluyen que ésta fue la primera demostración de corrección de la diabetes a largo plazo en un modelo con animales grandes mediante terapia génica. Los estudios futuros podrían permitir ajustar las dosis y la relación entre insulina y glucoquinasa para producir un efecto óptimo, con el fin de estudiar la aplicación de esta terapia en los seres humanos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136951

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

7 - Observan una Reducción de las Tasas de Mortalidad General y por Causa Cardiovascular en los Pacientes Diabéticos

Gregg E, Cheng Y, Barker L y colaboradores

Diabetes Care 35(6):1252-1257, Jun 2012

La diabetes se asocia con una reducción de la expectativa de vida de alrededor de 10 años en personas de mediana edad. Entre las intervenciones preventivas se destacan el control de la glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular, así como la pesquisa temprana de las complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de la mejoría global de estas variables, no se ha definido si la longevidad se ha optimizado en forma uniforme en los pacientes diabéticos. Aunque se dispone de algunos análisis de cohortes, se advierte la ausencia de estudios estadounidenses de alcance nacional para evaluar las tendencias de mortalidad descritas en estos enfermos.

En este sentido, se reconoce que los registros de la *National Health Interview Survey* constituyen una oportunidad para definir la potencial mejoría de las tasas de letalidad global y de causa cardiovascular en los pacientes con diabetes. La *National Health Interview Survey* constituye una investigación acerca de la salud en general, el acceso al sistema de salud y la conducta de la población civil estadounidense, en la cual se realizan evaluaciones periódicas de más de 100 000 individuos elegidos al azar en forma anual. En el presente modelo de análisis se obtuvieron datos de 242 383 sujetos adultos, equivalentes a unos 30 000 pacientes anuales, para el período comprendido entre 1997 y 2004. La información reunida se vinculó con la base de datos del *National Death Index*, en la cual se registran los casos de mortalidad de todo el país. Se pesquisó el diagnóstico de diabetes, la edad, el sexo, el grupo étnico, el nivel educativo, el ingreso económico, los antecedentes cardiovasculares y los parámetros antropométricos. Se compararon los resultados correspondientes a los bienios 1997-1998, 1999-2000, 2001-2002 y 2003-2004 con el fin de estimar diferencias entre las tasas de mortalidad de los pacientes diabéticos para esos períodos. Asimismo, se compararon estos índices para los individuos con diabetes o sin ella, así como en subgrupos definidos por edad, sexo, grupo étnico o nivel socioeconómico entre las personas diabéticas.

Según manifiestan los investigadores, la mortalidad por causa cardiovascular se redujo en los pacientes con diabetes en un 40% al comparar el bienio más reciente con los datos más antiguos. Del mismo modo, los índices de letalidad por todas las causas disminuyeron un 23% al comparar ambos períodos. Este descenso de la mortalidad de los pacientes con diabetes fue similar en los individuos de uno u otro sexo. Se destacó que el exceso de mortalidad por causa cardiovascular atribuido a la diabetes se redujo en un 60% cuando se compararon los enfermos con diabetes con aquellos pacientes sin la enfermedad. De un modo similar, el exceso de letalidad por todas las causas disminuyó en un 44% en términos comparativos.

Estos resultados permiten señalar un aumento de la expectativa de vida en los individuos con diabetes, en coincidencia con los hallazgos de estudios regionales previos en distintas naciones. Esta tendencia coincide con la optimización de la prevalencia de los factores de riesgo y de las tasas de complicaciones de la enfermedad. No obstante, se advierte que la disminución del índice de mortalidad, en

conjunto con la detección más temprana de la diabetes y la incidencia de nuevos casos de la enfermedad, constituyen variables determinantes de la futura prevalencia de esta afección y de sus repercusiones económicas. Por consiguiente, se destaca la necesidad de incrementar la vigilancia de complicaciones vasculares y neuropáticas, así como de la mortalidad temprana, con el objetivo de disminuir la incidencia de la enfermedad.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/insiic.php/130950

8 - Los Neutrófilos Podrían Ejercer un Papel Etiopatogénico en la Diabetes Tipo 1

Valle A, Giamporcaro G, Battaglia M y colaboradores

Diabetes 62(6):2072-2077, Jun 2013

Los autoanticuerpos contra las células beta del páncreas son característicos de la diabetes tipo 1; los linfocitos T autorreactivos serían los responsables de la destrucción celular, en las personas genéticamente susceptibles, en asociación con la expresión de ciertos polimorfismos del sistema mayor de histocompatibilidad. Sin embargo, cada vez existen más indicios que avalan el papel de la inmunidad innata en la patogenia de la enfermedad. En el presente estudio, los autores monitorizaron el recuento periférico de neutrófilos en diversos grupos de enfermos con diabetes tipo 1.

Se identificaron niños de 4 a 17 años con diagnóstico de diabetes tipo 1 entre 2006 y 2011; el 89.4% de ellos presentaba al menos un autoanticuerpo contra las células de los islotes pancreáticos (ICA, IA2, GAD o ZnT8); los controles fueron niños saludables sometidos a cirugía ortopédica programada entre 2006 y 2012. Mediante el registro electrónico se identificaron también los adultos de 18 años o más con diabetes tipo 1, internados entre 2006 y 2011, para iniciar el tratamiento con insulina. El diagnóstico de la enfermedad se basó en la hiperglucemia sostenida, los niveles del péptido C en ayunas < 1.0 ng/ml o la presencia de al menos un autoanticuerpo específico contra las células de los islotes pancreáticos (presentes en el 71.4% de los casos). Se estudiaron también pacientes con diabetes tipo 1 de 5 años o más de duración y enfermos con diabetes tipo 2 con una mediana de duración de la enfermedad de 10 años. A partir del conjunto de dadores de sangre de la institución se seleccionaron aleatoriamente controles similares en edad y sexo para los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Según señalan los autores, en el *Type 1 Diabetes Trianet Pathway to Prevention Trial* (TN01) se evaluaron parientes de primer orden (1 a 45 años) y de segundo y tercer orden (1 a 20 años) de pacientes diabéticos, quienes fueron sometidos a determinaciones inmunológicas y metabólicas seriadas. Los sujetos con al menos 2 autoanticuerpos positivos (GADA, ICA512A, ICA, mIAA y ZnT8) de los 5 anticuerpos específicos contra las células de los islotes se consideraron con más riesgo de presentar diabetes tipo 1 en comparación con los familiares sin autoanticuerpos. Estos sujetos integraron el grupo de bajo riesgo de diabetes tipo 1 (en presencia de un autoanticuerpo, prueba de tolerancia a la glucosa normal y probabilidad de presentar diabetes a los 5 años de sólo 2.5%) y de riesgo alto (2 autoanticuerpos o más, antecedentes de al menos una prueba alterada de tolerancia a la glucosa y

probabilidad de 32% de presentar diabetes tipo 1 a los 5 años).

Se tomaron muestras de sangre de todos los participantes para la determinación de los autoanticuerpos y para calcular el recuento de neutrófilos y plaquetas. La apoptosis de los polimorfonucleares se estudió con citometría de flujo con anticuerpos monoclonales contra la anexina V y 7-aminoactinomicina D. Mediante inmunohistoquímica y microscopía electrónica se conoció la infiltración de neutrófilos en secciones de páncreas de 3 dadores con diabetes tipo 1, 3 donantes con diabetes tipo 2 y 6 dadores caucásicos no diabéticos. Las diferencias en el recuento de neutrófilos entre los grupos se analizaron con pruebas ANOVA, de Tukey y de la *U* de Mann-Whitney. El recuento de plaquetas y neutrófilos durante el seguimiento de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 se analizó con modelos de efectos fijos.

El recuento de neutrófilos y plaquetas en sangre periférica fue significativamente más bajo entre los niños con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico en comparación con los controles sanos. Los resultados se confirmaron en una muestra de 123 enfermos con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico, evaluados en promedio un año después de la detección de la enfermedad (\pm 60 días). En un paso posterior, los autores analizaron el recuento de neutrófilos en los participantes del TN01. Los dos tipos de células estuvieron sustancialmente reducidas en los niños sanos con autoanticuerpos contra las células de los islotes, en comparación con los parientes de enfermos sin estos autoanticuerpos. El recuento de neutrófilos y plaquetas se correlacionó con el riesgo de aparición de diabetes tipo 1: la mayor declinación se asoció con un riesgo más alto. El recuento de neutrófilos volvió a valores normales aproximadamente 5 años después del diagnóstico; las plaquetas, en cambio, permanecieron bajas.

En los adultos con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico también se comprobó una reducción del número de neutrófilos en sangre periférica, un fenómeno que no se produjo en los pacientes con diabetes tipo 2. En estos casos, el recuento de plaquetas no estuvo disminuido. Tal como se observó en la cohorte pediátrica, los valores de los neutrófilos volvieron a la normalidad unos 5 años después del diagnóstico.

Los autores señalan que la reducción de los neutrófilos puede obedecer a diversos mecanismos. Los trastornos de la médula ósea o de la diferenciación de estas células prácticamente se descartaron porque las alteraciones fueron leves y transitorias, desde la fase preclínica hasta unos pocos años después de establecido el diagnóstico; además, no se observó un aumento de formas inmaduras en sangre periférica. Los resultados tampoco sugirieron un mayor consumo o una mayor destrucción periférica de estas células por apoptosis o por la presencia de anticuerpos específicos. De hecho, la apoptosis fue baja en todos los dadores, en tanto que la expresión de CD11b y CD16 fue similar en todas las poblaciones estudiadas. Tanto en los enfermos con diabetes tipo 1 como en sus familiares no se detectaron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), con patrón perinuclear ni citoplasmático; tampoco se encontraron anticuerpos contra los antígenos de superficie. En cambio, se comprobó un mayor número de neutrófilos en el páncreas de los 3 enfermos con diabetes tipo 1, un fenómeno que no apareció en los pacientes con diabetes tipo 2 o los controles sanos. El hallazgo confirmó el secuestro tisular. Los neutrófilos pancreáticos se localizaron fundamentalmente en las cercanías de los vasos de sangre pequeños y, en menor medida, en las adyacencias de las células de los acinos. Las observaciones no se relacionaron con el estadio de la enfermedad. En los enfermos con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico también se comprobó una leve

infiltración con neutrófilos, en las proximidades de las células beta.

Los resultados del presente estudio confirmaron una asociación entre la neutropenia y la diabetes tipo 1 y, por ende, sugieren el papel etiopatogénico de la inmunidad innata en la enfermedad. El recuento de neutrófilos descendió en 7% a 27% desde la fase preclínica de la enfermedad hasta algunos años después del diagnóstico. El descenso de los neutrófilos no obedeció a la mayor destrucción periférica, a trastornos de la diferenciación celular ni a la presencia de anticuerpos específicos contra estas células.

La neutropenia, por lo tanto, tendría lugar en forma simultánea a la destrucción de las células beta. En cambio, la falta de correlación con los niveles de la glucemia y de la hemoglobina glucosilada, la presencia de neutropenia en niños y adultos con diabetes tipo 1 y la ausencia de neutropenia en los pacientes con diabetes tipo 2 excluyen los efectos relacionados con la hiperglucemia y los trastornos metabólicos.

El recuento de plaquetas sólo se redujo en los niños con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico; sin embargo, se requieren más estudios para conocer con precisión la historia natural de este hallazgo.

La aparición de diabetes tipo 1 como consecuencia de una infección viral siempre ha motivado interés particular; si bien la neutropenia podría vincularse con este fenómeno, hasta ahora no existe evidencia firme alguna en este sentido. La presencia de neutrófilos en los tejidos dañados por procesos autoinmunitarios no es un trastorno inesperado; sin embargo, sólo se refirió en una única oportunidad en pacientes con diabetes juvenil. Los neutrófilos cumplen funciones decisivas en diversas enfermedades autoinmunitarias, tales como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea; también se demostró en un modelo murino de diabetes tipo 1. No obstante, el papel de estas células en la diabetes tipo 1 de los seres humanos todavía no se precisó. Esta posibilidad, empero, merece mayor investigación ya que actualmente es sabido que los neutrófilos cumplen funciones importantes en el contexto de las reacciones de autoinmunidad; por ejemplo, pueden actuar como células presentadoras de antígenos y participar en la regulación de otros tipos celulares y en el daño tisular. Las observaciones obtenidas en la presente ocasión avalan fuertemente la participación de los neutrófilos en la etiopatogenia de la diabetes tipo 1, concluyen los autores.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136960

9 - Densidad Mineral Ósea y Fracturas Vertebrales en los Enfermos con Diabetes Tipo 1

Zhukouskaya V, Eller-Vainicher C, Chiodini I y colaboradores

Diabetes Care 36(6):1635-1640, Jun 2013

El riesgo de fracturas podría ser mayor en los pacientes con diabetes tipo 1, por mecanismos que no se conocen con precisión. Algunos trabajos revelaron una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) y una investigación señaló aumentos de una a 2 veces en el riesgo de fracturas vertebrales, de 1.5 a 2.5 veces en el riesgo de fracturas de la cadera y de 2 veces en el riesgo de fracturas del radio distal.

Sin embargo, señalan los autores, hasta ahora no se dispone de información acerca del riesgo de fracturas vertebrales asintomáticas, valoradas por morfometría, en estos enfermos. Esta información, no obstante, sería muy útil, ya que es sabido que la presencia de fracturas vertebrales aumenta

considerablemente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y de cadera, independientemente de la DMO. Los hallazgos en conjunto sugieren que, en los pacientes con diabetes tipo 1, la reducción de la DMO sólo permite estimar parcialmente el riesgo de fracturas.

En el presente trabajo se determinó la DMO y la prevalencia de fracturas vertebrales, valoradas con densitometría, en un grupo de pacientes adultos con diabetes tipo 1.

El estudio transversal se llevó a cabo en 3 instituciones; entre 2007 y 2011 se reclutaron 200 enfermos con diabetes tipo 1, diagnosticada de acuerdo con los criterios de la *American Diabetes Association*. Se incluyeron enfermos de 20 a 55 años (31.1 ± 8.6 años), con diabetes de por lo menos 2 años de evolución (12.8 ± 8.3 años). La muestra para los análisis finales abarcó 82 pacientes y 82 controles, similares en edad. En todos los participantes se valoró la DMO y la presencia de fracturas vertebrales mediante absorciometría de rayos X de energía dual entre T4 y L4; los resultados se expresaron como Z-score en relación con los valores en una población de referencia, similar en edad, en la columna lumbar y el cuello femoral. Según los Z-scores en ambas localizaciones se estableció el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis. El diagnóstico de fractura vertebral se basó en los criterios de Genant. Cada vértebra pudo ser normal o presentar deformidades leves (compresión de 20% a 25%), moderadas (compresión de 25% a 40%) o graves (compresión > 40%). En todos los pacientes con fracturas vertebrales en la densitometría se realizaron radiografías en proyección lateral (T4 a L4) y anteroposterior (L1 a L4).

Se tuvieron en cuenta las complicaciones asociadas con la diabetes, es decir, la presencia de neuropatía periférica, retinopatía diabética (no proliferativa, preproliferativa y proliferativa) y nefropatía diabética (albuminuria > 30 mg/día). Para cada enfermo se calculó el puntaje de complicaciones (ninguna, una, 2 o 3 complicaciones). Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y el cálculo la depuración de la creatinina. Se tuvo en cuenta la actividad física. Las variables continuas se compararon con pruebas de la *t* o de la *U* de Mann-Whitney y con modelos lineales generalizados, con ajuste según la edad. Las variables categóricas se compararon con pruebas de chi al cuadrado; las asociaciones se determinaron con coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman. En modelos de regresión de variables múltiples se valoraron las asociaciones entre la presencia de fracturas vertebrales y la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la DMO de columna lumbar, el puntaje de complicaciones de la diabetes y la actividad física.

La edad, los parámetros antropométricos (talla, peso e IMC), la distribución por sexo y la función renal fueron similares en los enfermos y controles. Los pacientes con diabetes tipo 1 tuvieron Z-scores de columna y de cadera más bajos ($p < 0.001$ en ambos casos) y prevalencia más alta de DMO baja (Z-score < -1.0). Las diferencias persistieron en los modelos con ajuste por edad. Además, la frecuencia de fracturas vertebrales fue más alta en los enfermos, respecto de los controles (24.4% y 6.1%, respectivamente; $p = 0.002$). Alrededor del 25% de los enfermos presentó al menos una fractura vertebral ($n = 20$); 14 tuvieron fracturas vertebrales leves, 4 presentaron fracturas vertebrales moderadas y 2 tuvieron fracturas vertebrales graves. Las diferencias respecto de los controles sólo fueron significativas para las fracturas leves. Los resultados en hombres y mujeres por separado fueron semejantes a los obtenidos en la totalidad de la cohorte.

No se observaron diferencias en la edad, el IMC, el sexo, la duración de la diabetes, la edad al momento del diagnóstico, los niveles de la Hb_{Ac} , la función renal y la actividad física entre los pacientes con fracturas vertebrales y los enfermos

sin fracturas vertebrales. Sin embargo, los primeros tendieron a presentar una DMO más baja en columna lumbar y cuello femoral, prevalencia más alta de neuropatía y retinopatía diabética y un puntaje de complicaciones más elevado. En los controles con fracturas vertebrales, la DMO en ambas localizaciones también fue más baja en comparación con los controles sin fracturas.

En los análisis que incluyeron los enfermos y controles, la presencia de fracturas vertebrales leves, moderadas o graves se asoció con la diabetes tipo 1 pero no con la DMO de la columna lumbar, después de considerar la edad, el sexo y el IMC. En los pacientes con diabetes tipo 1, las fracturas vertebrales de cualquier tipo se asociaron con DMO baja en columna vertebral luego del ajuste por edad, sexo, IMC, complicaciones de la diabetes y actividad física.

En la totalidad de los participantes, las fracturas vertebrales moderadas y graves se asociaron significativamente con la DMO de columna lumbar (*odds ratio* [OR]: 2.78; $p = 0.033$) pero no con la diabetes tipo 1 (OR: 2.20; $p = 0.51$), después de considerar la edad (OR: 1.06; $p = 0.28$), el sexo masculino (OR: 2.50; $p = 0.28$) y el IMC (OR: 1.04; $p = 0.69$). La asociación desapareció cuando sólo se consideraron los enfermos con diabetes tipo 1.

Por primera vez, el presente estudio evaluó la prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con diabetes tipo 1; los resultados indicaron que la DMO está reducida y que la prevalencia de fracturas vertebrales es mayor en estos enfermos. Diversos estudios previos revelaron que la diabetes tipo 1 se asocia con reducción de la masa ósea, por mecanismos que todavía no se comprenden con exactitud. La frecuencia de DMO baja en este trabajo fue alta, tanto en la columna lumbar como en cuello femoral. Alrededor del 25% de los participantes tuvo fracturas vertebrales.

Un trabajo reciente sugirió que el aumento del riesgo de fracturas en los enfermos con diabetes tipo 1 no sería enteramente atribuible a la menor DMO, tal como ha sido referido por diversos grupos en pacientes con distintas formas de osteoporosis secundaria. En concordancia con estos primeros análisis, en la presente investigación se confirmó la vinculación entre la diabetes tipo 1 y la prevalencia de fracturas vertebrales, independientemente de la DMO.

Los hallazgos tienen importante relevancia clínica, ya que es sabido que la presencia de fracturas vertebrales predice el riesgo de nuevas fracturas, sea cual fuere la DMO. Más aun, la detección de fracturas vertebrales en la radiografía puede modificar la clasificación diagnóstica, la estimación de la probabilidad de fracturas y el umbral para decidir el inicio de la terapia destinada a suprimir la resorción ósea.

Los pacientes diabéticos con fracturas vertebrales tendieron a tener más complicaciones de la diabetes, especialmente retinopatía y neuropatía; sin embargo, el puntaje total de complicaciones no alcanzó significación estadística en la predicción del riesgo de fracturas, probablemente como consecuencia del escaso número de enfermos con eventos esqueléticos.

Según los resultados de algunos estudios, la glucosilación no enzimática del colágeno tipo I y la formación de productos avanzados de la glucosilación ejercerían efectos negativos sobre las propiedades mecánicas del hueso y, en consecuencia, inducirían mayor fragilidad ósea asociada con el envejecimiento y la diabetes.

En el presente estudio se utilizó la valoración densitométrica de las fracturas vertebrales, un procedimiento que se asocia con menor exposición a la radiación en comparación con la radiografía; la sensibilidad diagnóstica es de 87% a 93% y la especificidad, de 93% a 95%. Sin embargo, debido a que para las fracturas vertebrales leves, las imágenes tienen menor resolución, las fracturas vertebrales encontradas con este

procedimiento se confirmaron con el estudio radiológico. Por último, añaden los autores, debido al diseño transversal de la investigación no fue posible establecer la causalidad.

Los hallazgos del presente estudio confirmaron que la DMO está reducida en los enfermos con diabetes tipo 1 y que la prevalencia de fracturas vertebrales es alta en estos pacientes; sin embargo, la DMO baja no es el único parámetro asociado con las complicaciones esqueléticas, concluyen los autores.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136966

10 - Analizan el Trasplante de Páncreas Fetal para Prevenir la Diabetes Tipo 1

Fourcade G, Colombo B, Salomon B y colaboradores

Diabetes 62(5):1646-1655, May 2013

En la actualidad, el tratamiento de la diabetes tipo 1, que consiste en la administración de insulina inyectable varias veces al día, afecta la calidad de vida y sólo evita parcialmente las complicaciones vasculares y la aparición de hipoglucemia grave. El trasplante de los islotes pancreáticos adultos es un procedimiento simple, dado que se inyectan por vía intravenosa, pero no es empleado de rutina debido a que son pocos los donantes disponibles y a que se requiere inmunosupresión durante un tiempo prolongado, con los graves efectos adversos que ésta implica. Además, la producción de insulina que el trasplante genera sólo es suficiente en los primeros años, posiblemente debido al rechazo del trasplante o a la ausencia de células madre en los islotes adultos, necesarios para la regeneración de células beta a largo plazo.

Se ha postulado que el uso de páncreas fetal podría ser una alternativa eficaz para solucionar estos inconvenientes, dado que su desarrollo continúa incluso luego del trasplante, con un alto grado de proliferación y diferenciación a partir de células precursoras de islotes, y la mayor disponibilidad de este tipo de tejido, a partir de fetos provenientes de embarazos interrumpidos. Otras opciones son el xenotrasplante con células de páncreas fetal del cerdo, cuya insulina es funcional en los seres humanos, y la producción *in vitro* de células que producen insulina a partir de células madre fetales o humanas. Existen pruebas de que, cuando se utilizan en xenotrasplantes, las células de páncreas fetal en estadios tempranos del desarrollo tienen una menor capacidad inmunogénica que en etapas avanzadas, pero no se ha estudiado en profundidad la inmunogenicidad en el trasplante alogénico; sólo se ha probado que las células obtenidas de productos de embarazos avanzados sufren un rechazo similar al trasplante de islotes adultos.

Se realizó la disección de páncreas fetal en embriones tempranos de ratón, de 11 a 12 días. Se inyectó a los ratones receptores entre 1 y 10 páncreas fetal o 400 islotes pancreáticos, y en algunos casos se realizó un injerto mediante un anillo introducido por debajo de la cápsula renal. Se indujo la aparición de diabetes en estos ratones mediante la destrucción selectiva de células beta. Un grupo de ratones recibió un implante subcutáneo que liberaba bromocriptina con el fin de suprimir la producción de prolactina, mientras que otro grupo fue usado como control sin este fármaco. En otra estirpe de ratones se extrajo páncreas fetal a los 11 días y se cultivó durante 8 días con prolactina humana. Finalmente, los tejidos se observaron mediante microscopía de

fluorescencia. El análisis estadístico se realizó con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney de una cola o una prueba de la *t* de Student no apareada.

Dada la toxicidad que la hiperglucemia genera sobre el páncreas fetal, se utilizó un modelo que destruyó específicamente las células beta endógenas sin afectar aquellas de diferenciación reciente en el trasplante. Esto se realizó mediante la inyección de linfocitos T efectoros (LTE) que destruyeron específicamente células beta que expresaban hemaglutinina en ratones transgénicos que la expresaban, pero no atacaron el páncreas fetal trasplantado.

El primer experimento consistió en la inyección de páncreas fetal en un injerto subcapsular renal dentro de un artefacto anular y la inyección, tras 2 a 3 semanas (el tiempo necesario para la diferenciación de las células beta inyectadas), de los LTE, para destruir el tejido endógeno. En los controles se detectó diabetes tras 5 a 10 días, mientras que las hembras que recibieron entre 5 y 7 páncreas fetales de día 12 resistieron el efecto de los LTE. A las 24 horas de la remoción del injerto, 6 a 7 semanas después del primer procedimiento, los ratones tuvieron hiperglucemia, lo que confirmó que las células trasplantadas mantuvieron el nivel de insulina. El estudio inmunohistológico del injerto reveló estructuras típicas de islotes pancreáticos densos, con abundantes células productoras de insulina y glucagón. Fue sorprendente el hallazgo de que al repetir el experimento con ratones macho, en sólo 1 de los 9 se logró regular adecuadamente la glucemia luego del trasplante de 5 a 6 páncreas fetales de 12 días, y el tamaño del injerto luego de la extracción, además del número de islotes pancreáticos que este contenía, fue mucho menor.

En un segundo momento se cuantificó la insulina que contenía el injerto 3 semanas después del trasplante de 1 a 5 páncreas fetales de día 12 en hembras singénicas, inyectando las células sin cultivo previo y sin el anillo, y se detectaron niveles promedio de insulina mayores que en el protocolo anterior (11.3 µg contra 2.4 µg). Se comprobó que 2 páncreas fetales de día 12 eran suficientes para regular la glucemia en hembras en las que se había inducido diabetes de 3 a 4 semanas antes, y nuevamente la ablación del injerto provocó hiperglucemia. Las diferencias en cuanto al sexo se replicaron en este modelo, dado que, en los machos, 3 páncreas fetales no fueron suficientes para controlar la diabetes.

Con el fin de evaluar la diferencia observada entre los sexos, se midió la insulina producida en diferentes momentos tras la inyección de un páncreas fetal. Se detectó que la producción de esta hormona fue significativamente menor en los machos durante las primeras 2 a 3 semanas, pero ésta se equiparaba 6 semanas después del procedimiento. Al replicar el protocolo anterior pero inyectando los LTE 6 semanas luego del trasplante de 2 a 5 páncreas fetales de día 12, se comprobó un efecto protector de la diabetes que se perdió luego de la remoción del injerto, lo que comprobó que en los machos el desarrollo de estas células se encontrara retrasado.

Se postuló que la diferencia en la evolución del injerto pancreático entre machos y hembras podría deberse a la presencia de hormonas sexuales, pero la determinación de insulina luego de 3 semanas de la inyección de páncreas fetal en animales castrados no modificó la diferencia. Tampoco fue relevante el sexo del donante de páncreas fetal, por lo que a continuación se estudió el efecto de la prolactina, hormona que se encuentra en mayor cantidad en las hembras. La administración de bromocriptina en hembras disminuyó los niveles de insulina luego de 3 semanas del injerto, con valores similares a los de los machos, y mediante la evaluación de la expresión de receptores de prolactina en páncreas fetales

de día 18 se demostró que el receptor ya se expresa en las células beta durante el desarrollo fetal tardío. El efecto de la administración de prolactina en páncreas fetal de día 11 tras 7 días de cultivo aumentó la proporción de células beta en división, y también se detectó una diferencia entre ratones inmunodeficientes y con inmunidad conservada, con un efecto especialmente significativo en las hembras. Es por esto que se concluyó que un sistema inmunitario funcional junto con niveles elevados de prolactina serían necesarios para el desarrollo óptimo de las células pancreáticas fetales en el contexto del trasplante singénico.

Con el objetivo de evaluar los resultados en casos de administración intermitente de insulina, se indujo diabetes en el modelo murino y al aparecer la enfermedad se realizó terapia con insulina durante 5 a 6 días, tras lo cual se trasplantó páncreas fetal y se cuantificó la insulina en el injerto a los 14 días. La determinación de esta hormona fue mínima en los ratones que habían sufrido episodios de glucemias menores de 60 mg/dl o mayores de 300 mg/dl, mientras que fue adecuada en sólo un ratón que había tenido pocos picos de hiperglucemia moderada (de 200 a 300 mg/dl), lo que demostró que el desarrollo de las células pancreáticas fetales es afectado por el mal control de la glucemia.

Se halló que el trasplante de 5 a 10 páncreas fetales alogénicos en día 12 en hembras no permitió evitar la aparición de diabetes 5 a 10 días luego de la inyección de LTE, sin importar el grado de disparidad entre el donante y el receptor y a una velocidad similar con los controles no trasplantados. El análisis histológico reveló un alto grado de infiltración en estos trasplantes, a diferencia de los singénicos. Este efecto se pudo observar tanto con el dispositivo anular como en la inyección de células aisladas y sin cultivo previo, y se constató el rechazo del trasplante mediante la cuantificación de la producción de insulina, que en el segundo protocolo fue sólo de una media de 0.03 µg a 0.9 µg a las 3 semanas, en comparación con 10.6 µg en el trasplante singénico. La intensidad del rechazo fue distinta dependiendo del contexto alogénico, pero incluso en los casos donde había una menor disparidad en la histocompatibilidad este efecto fue tan importante que evitó el desarrollo de las células de páncreas fetal. El análisis inmunohistológico confirmó estos hallazgos, con sólo unas pocas células funcionales a la semana 2 y ninguna a la semana 3, y una gran cantidad de infiltrado con linfocitos entre los días 14 y 21, y células mieloides. Es por esto que se concluyó que las células de páncreas fetal de ratón de día 12 son altamente inmunogénicas y sufren un rápido rechazo en los trasplantes alogénicos.

Los estudios previos con animales utilizaron técnicas de inducción de la diabetes que no evitaban la aparición de períodos de hiperglucemia, y se ha probado que un mal control de la glucemia altera el desarrollo de los páncreas fetales trasplantados. Dado que en los seres humanos el control de la diabetes puede ser más eficaz, con sólo picos transitorios de hiperglucemia leve (200 a 300 mg/dl), se creó un nuevo modelo para la destrucción selectiva de las células beta endógenas que no afectaba las trasplantadas. En este contexto, fueron suficientes 2 páncreas fetales de día 12 para controlar la diabetes tipo 1 en ratones, y este número podría ser reducido a uno mediante técnicas que optimicen el proceso. En este nuevo modelo, se detectó una diferencia en la respuesta dependiente del sexo del roedor, con un retraso del desarrollo del tejido en el caso de los machos y una mayor producción de insulina por parte de las hembras, y esta diferencia dependió del funcionamiento del sistema inmunitario, así como de los niveles de prolactina.

A pesar de los estudios previos que demostraron la buena receptividad de los trasplantes xenogénicos de páncreas fetal en otros animales, el trasplante alogénico de este tejido de

ratones en día 12 produjo un rechazo rápido, incluso en casos de poca disparidad en la histocompatibilidad. Es difícil prever la reacción que este procedimiento tendría en seres humanos, pero existe el riesgo de una activación de linfocitos T del paciente que destruya sus propias células beta, dado que los modelos en ratones demostraron que un estado de autoinmunidad grave favorece el rechazo de los injertos. La etiología del rechazo fue siempre mediada por linfocitos T, y existen informes de que un tratamiento inmunosupresor suave alcanza para evitar el rechazo en trasplantes xenogénicos y alogénicos.

En conclusión, mientras que fueron suficientes 2 páncreas fetales para controlar la diabetes tipo 1 en una situación singénica, los trasplantes alogénicos de este tejido fueron rechazados rápidamente, lo que produjo resultados desfavorables, incluso cuando la disparidad entre los complejos de histocompatibilidad fue baja. Este tipo de trasplante requiere un mayor estudio en modelos preclínicos antes de intentar su aplicación en los seres humanos.



+ Información adicional en

www.sicisalud.com/dato/fresic.php/137167

11 - La Hormona Tiroidea Favorece el Desarrollo de las Células Beta Pancreáticas

Aguayo-Mazzucato C, Zavacki A, Bonner-Weir S y colaboradores

Diabetes 62(5):1569-1580, May 2013

El reemplazo de las células beta del páncreas como tratamiento de la diabetes constituye una línea de investigación importante. Si bien se han podido obtener células liberadoras de insulina *in vitro* a partir de células madre y de células beta de roedores en etapa fetal o neonatal, éstas son funcionalmente inmaduras. Las células neonatales tienen baja expresión de los genes necesarios para la especialización fenotípica de las células beta funcionales, como el *Mafa*, que es en parte responsable de la secreción de insulina que se produce en respuesta a la glucosa.

Dado que durante la segunda semana posnatal suceden cambios fisiológicos, tales como la aparición de tiroxina (T_4) y corticosterona, y al día 20 se observa un aumento de los niveles de prolactina, se postuló que la hormona tiroidea podría promover la expresión de *Mafa* y generar una maduración de la respuesta a la glucemia mediante secreción de insulina en las células beta. Se ha demostrado que los niveles de hormona tiroidea aumentan en paralelo con la expresión de *Mafa*, y la triyodotironina (T_3) favorece la diferenciación de las células precursoras pancreáticas humanas hacia el fenotipo de células beta. Se ha observado además que la tirotoxicosis genera hiperinsulinemia, con una mayor producción hepática de glucosa y resistencia a la insulina, y en el hipotiroidismo se constata lo opuesto.

La hormona tiroidea actúa mediante receptores específicos, y la T_3 proviene tanto de la glándula tiroidea como de la conversión de T_4 mediada por las desyodinasas tipo 1 o 2. Se ha observado que los animales con deficiencia de desyodinasas tipo 3, que inactiva la T_3 , tienen niveles más altos de hormona tiroidea durante su desarrollo, intolerancia a la glucosa y presentan alteraciones en la secreción de insulina en respuesta a la glucemia, por lo que se infiere que la exposición temprana a niveles elevados de T_3 puede ser nocivo para el desarrollo de las células beta.

El objetivo de este estudio fue demostrar que las células beta posnatales de ratas expresan receptores de hormona tiroidea y desyodinasas con un patrón que varía según la edad,

por lo que son capaces de responder al rápido ascenso en la concentración de T_4 , la cual llega a un pico a los 15 días del nacimiento. La administración exógena de T_3 y la inhibición de la hormona pueden acelerar o retrasar este desarrollo, respectivamente, y una supresión de la expresión de *Mafa* genera una pérdida en la capacidad de respuesta a la glucosa.

Se tomaron muestras de sangre y tejido pancreático de ratas hembra de 0 a 28 días o adultas y se determinaron los niveles plasmáticos de insulina y T_4 . Se separó a las ratas en tres grupos: el primero fue usado como control; en el segundo se inhibió la síntesis de hormona tiroidea usando 20 mg de metimazol cada 100 ml de agua, desde el nacimiento hasta los 15 o 21 días, y en el tercero se inyectó en forma percutánea T_3 en dosis de 0.05 $\mu\text{g/g}$ al día durante los primeros 7 días de vida. Se midió el peso corporal y los niveles de glucosa administrados, y se realizaron pruebas de tolerancia a la glucosa. En el primero y en el tercer grupo se aislaron los islotes pancreáticos al séptimo día de vida. Se evaluó la eficacia de los tratamientos mediante los parámetros de crecimiento, los niveles de T_4 y la actividad de la desyodinasas. Para el análisis estadístico se aplicó la prueba de la *t* de Student en pareada para comparar dos grupos, y la prueba de ANOVA de una muestra seguida por la prueba de Bonferroni para más de dos grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Los niveles de glucemia fueron significativamente menores al segundo día de vida que en las ratas adultas, pero aumentaron paulatinamente hasta alcanzar un pico en el día 21. La insulina plasmática tuvo un pico en el día 11; se postuló que podría deberse al aumento progresivo de la glucemia como parte del proceso de maduración funcional de las células beta. Las pruebas de tolerancia a la glucosa mejoraron progresivamente durante el primer mes de vida, pero al día 21 aún no eran similares al perfil de los ejemplares adultos. Los valores de T_4 aumentaron gradualmente durante las primeras 2 semanas y, luego de llegar el día 15 a un pico que duplicaba los valores en los adultos, se estabilizaron el día 21. También se observó un aumento en el ARN mensajero de la desyodinasas 1, mientras que la expresión de las desyodinasas tipo 2 y tipo 3 se redujo durante la vida posnatal. La expresión de los receptores de hormona tiroidea en los islotes se incrementó, acompañando el ascenso de T_4 . A medida que avanzó el desarrollo posnatal se modificó la isoforma predominante del receptor: se expresó más la A hasta el día 9, y luego del día 15, la B fue la isoforma mayoritaria. La administración de T_3 exógena en ratas entre los días 1 y 7 aumentó el tamaño y peso del páncreas, redujo los niveles de T_4 y disminuyó la actividad de la desyodinasas 1 hepática. El páncreas de los animales tratados tuvo mayor densidad de células acinares e islotes y mayor proliferación de células beta (20% contra 8% en los controles). La masa y el número de células beta no sufrieron cambios, pero su tamaño fue menor en las ratas tratadas. También fue menor la glucemia en ayunas, y la insulina se elevó luego de la alimentación, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados de las pruebas de tolerancia a la glucosa. Estos resultados indicaron que la suplementación con T_3 estimularía el desarrollo funcional de las células beta.

Por otro lado, el tratamiento con metimazol desde el nacimiento generó hipotiroidismo. Al día 15 no se registraron diferencias significativas en cuanto a la densidad celular pancreática ni a la proliferación o a la masa de las células beta. Sin embargo, en el grupo tratado, los niveles de glucemia en ayunas y de insulina plasmática al día 15 fueron menores que en los controles, pero el valor de esta última fue 5 veces mayor el día 21, con glucemias que siguieron siendo bajas. La insulinemia el día 15 fue similar a la del día 11 en no tratados, y la glucemia el día 21 fue similar el día 7 en los controles. La

administración de metimazol el día 15 no produjo alteraciones en los animales. Estos hallazgos indicaron que la falta de hormona tiroidea durante el período posnatal retrasaría el desarrollo del mecanismo de control de la glucemia. Se detectó una regulación de las concentraciones locales de T_3 en diversos tejidos por parte de las desyodinasas. La terapia con T_3 generó receptores más funcionales al séptimo día de vida, mientras que el metimazol provocó que los receptores no fueran funcionales, lo que es característico de animales más jóvenes. Estos dos fármacos generaron, además, una modificación en la expresión de las desyodinasas. Esto llevó a la interpretación de que existe relación entre la cantidad de hormona tiroidea y la expresión de las desyodinasas y de los receptores a la hormona. La administración de T_3 modificó el perfil transcripcional de los islotes, con un aumento en la expresión de *Mafa*, mientras que ésta se redujo, junto con la función de las células beta, cuando los animales recibieron metimazol.

El efecto estimulante de la T_3 sobre la secreción de insulina regulada por glucosa se pudo replicar *in vitro*, y se detectó que se debía a un aumento en la proporción de células productoras de insulina; además, se halló un efecto de retroalimentación positiva del gen sobre su propia expresión. No se observó el mismo efecto de la T_3 en los animales tratados, y dado que esta hormona afecta la maduración de las glándulas suprarrenales, se postuló que el efecto de los glucocorticoides podría justificar la falta de respuesta. Para probar el efecto del glucocorticoide, se cultivaron islotes el día 9, por 48 horas, con T_3 , con dexametasona o con ambas, y se detectó una supresión de la expresión de *Mafa* y de la producción de insulina en los cultivos que incluían el corticoide. El estudio del mecanismo molecular de la acción de la T_3 reveló que ésta regula la transcripción de *Mafa* mediante de una interacción directa entre el ligando y el receptor.

Este estudio demostró que la expresión acelerada de *Mafa* induce una secreción de insulina que responde a los cambios de glucemia, mediante la maduración funcional de las células beta. Las hormonas tiroideas regulan este gen, y la administración de T_3 produjo *in vitro* una mayor proporción de células beta con capacidad de respuesta a la glucemia. Dado que este efecto no se produjo en las muestras en las que se había bloqueado el *Mafa*, se comprobó que éste es el gen responsable, y que actúa mediante un receptor específico. Las muestras que recibieron metimazol tuvieron un efecto opuesto a aquellas tratadas con T_3 .

Una comparación entre la expresión de las distintas isoformas de los receptores de hormona tiroidea reveló que la A es la predominante en las etapas tempranas del desarrollo, mientras que la B es la de mayor presencia en los islotes de los individuos adultos. Se detectó además el efecto de los glucocorticoides sobre la acción estimulante de la liberación de insulina mediada por glucemia de la T_3 . Se demostró que los niveles de esteroides estaban elevados en los animales que recibían T_3 , y viceversa en casos de inhibición de la hormona tiroidea, y el estudio molecular reveló una inhibición de la acción de la T_3 sobre el gen por parte del corticoide.

Los autores concluyen que la hormona tiroidea regula en forma fisiológica la maduración de las células beta mediante una interacción directa entre el receptor y el promotor del gen *Mafa*. La administración de T_3 generó un aumento de la secreción de insulina mediada por glucosa *in vitro*, lo que podría ser replicado en el estudio de células beta originadas a partir de células madre. Es necesario identificar otros reguladores fisiológicos de la maduración y respuesta de las células beta, con el fin de lograr un eventual tratamiento de reemplazo para la diabetes.



Autoevaluaciones de lectura

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de estos parámetros parece suficiente para la modificación semanal de las dosis de insulina en pacientes diabéticos?	A) La hemoglobina glucosilada. B) El recuento de hidratos de carbono de la dieta. C) Los valores de glucemia. D) Todos son estrictamente necesarios.
2	¿Cuál de las opciones siguientes se relaciona con mayor mortalidad en los pacientes diabéticos en hemodiálisis de mantenimiento?	A) La fructosamina elevada. B) La hemoglobina glucosilada por debajo de 6%. C) La hipouricemia. D) Todas son correctas.
3	¿Qué grupo etario tiene el mayor riesgo de mortalidad por diabetes tipo 1?	A) Los adolescentes. B) Los niños menores de 5 años. C) Los niños de entre 5 y 10 años. D) Los adultos jóvenes.
4	En adolescentes con diabetes tipo 1 que reciben terapia con infusión continua de insulina subcutánea, ¿en qué momento del día hay mayor resistencia a la insulina?	A) No hay un patrón circadiano. B) En las primeras horas de la mañana. C) A últimas horas de la tarde. D) Al mediodía.
5	¿Cuántos años de evolución de la diabetes se asocian con el incremento de la prevalencia de cáncer de todos los sitios?	A) Diez años o más. B) Cinco años o más. C) Un año o más. D) Quince años o más.
6	¿Cuál es el receptor que media la afluencia de glucosa al músculo esquelético?	A) Transportador de glucosa (GLUT) 1. B) GLUT 2. C) GLUT 3. D) GLUT 4.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Los valores de glucemia.	Aunque se reconoce la gran relevancia de la dieta y el ejercicio, se destaca que la sola lectura de los valores de glucemia permite un ajuste eficaz y seguro de la dosis de insulina en forma semanal en pacientes diabéticos, mediante la aplicación de un <i>software</i> basado en las recomendaciones vigentes.	C
2	La hemoglobina glucosilada por debajo de 6%.	El control intensificado de la glucemia se vincularía con un incremento de la mortalidad por todas las causas. Entre las posibles causas de esta correlación se citan ya sea una mayor proporción de eventos de hipoglucemia o bien la identificación de la hemoglobina glucosilada como un biomarcador de desnutrición proteica.	B
3	Los niños menores de 5 años.	El grupo de niños menores de 5 años es el que tiene el mayor riesgo de mortalidad debido a la demora diagnóstica.	B
4	En las primeras horas de la mañana.	El aumento en la secreción de esteroides sexuales durante la pubertad en un paciente con diabetes tipo 1 que recibe terapia con infusión continua de insulina subcutánea, incrementa la secreción de hormona de crecimiento durante la noche, lo cual puede aumentar la resistencia a la insulina en horas tempranas de la mañana, con el consiguiente incremento en las necesidades de insulina.	B
5	Quince años o más.	Los pacientes con 15 o más años de evolución de su diabetes presentaron mayor prevalencia de cánceres de todos los sitios.	D
6	GLUT 4.	La captación muscular de glucosa está mediada por el transportador de glucosa 4 (GLUT4), que responde a baja K_m para la glucosa.	D