

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie **Diabetes**

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

Volumen 7, Número 1, Agosto 2014

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

## Artículos distinguidos

**A - La lactancia prolongada se relaciona con menores niveles de leptina en pacientes con diabetes mellitus gestacional**  
*Renata Saucedo, SIIC*..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

**1 - La Osteoprotegerina es un Factor Predictivo Independiente de Eventos Vasculares en los Adultos de Finlandia con Diabetes Tipo 1**  
*Gordin D, Soro-Paavonen A, Groop P y col.*  
*Diabetes Care* 36(7):1827-1833, Jul 2013 ..... 10

**2 - Un Estudio que Compara los Regímenes de Insulina en Bolo Basal y Basal Plus para el Abordaje Intrahospitalario de Pacientes Clínicos y Quirúrgicos con Diabetes Tipo 2: Ensayo Basal Plus**  
*Umpierrez G, Smiley D, Fonseca V y col.*  
*Diabetes Care* 36(8):2169-2174, Ago 2013..... 12

**3 - Bomba de Insulina para la Diabetes Tipo 2**  
*Reznik Y, Cohen O*  
*Diabetes Care* 36(S2):219-225, Ago 2013 ..... 13

**4 - Salud Cardiovascular Ideal y Prevalencia y Progresión de la Calcificación de las Arterias Coronarias en Adultos con Diabetes Tipo 1 o sin Diabetes**  
*Alman A, Maahs D, Rewers M, Snell-Bergeon J*  
*Diabetes Care* 37(2):521-528, Feb 2014 ..... 15

**5 - Efectos Diferenciales de Distintos Esquemas de Reemplazo de Vitamina D en Pacientes con Diabetes**  
*Alam U, Chan A, Malik R y col.*  
*Journal of Diabetes and its Complications* 28(1):66-70, 2014 ..... 17

## Novedades seleccionadas

**6 - Uso de Escalas de Tamizaje de Trastornos de la Alimentación en Pacientes con Diabetes Tipo 1**  
*Wisting L, Froisland D, Ro O y col.*  
*Diabetes Care* 36(8):2198-2202, Ago 2013..... 20

**7 - Importancia de Adecuar la Dosis de Insulina según el Nivel de Actividad Física del Paciente Diabético**  
*Campbell M, Walker M, West D y col.*  
*Diabetes Care* 36(8):2217-2224, Ago 2013..... 20

**8 - Relación entre la Actividad Física y la Prevalencia de Neuropatía Periférica Diabética**  
*Loprinzi P, Hager K, Ramulu P*  
*Journal of Diabetes and its Complications* 28(1):17-21, 2014 ..... 22

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	1
Atención Primaria	1, 4, 8
Bioquímica	1, 4, 5, 8
Cardiología	1, 4, 5
Cirugía	2
Diagnóstico por Imágenes	4
Diagnóstico por Laboratorio	A, 1, 4, 5, 8
Endocrinología y Metabolismo	A, 1-5, 7, 8
Epidemiología	1, 4, 5
Farmacología	5
Fisiatría	8
Genética Humana	5
Geriatría	1, 4, 8
Medicina Deportiva	8
Medicina Familiar	A, 1, 4, 8
Medicina Interna	1, 2, 4, 5, 7, 8
Nefrología y Medio Interno	1
Neurología	1, 8
Nutrición	A, 2-4, 6
Obstetricia y Ginecología	A, 3
Oftalmología	1
Osteoporosis y Osteopatías Médicas	1, 5
Pediatría	6
Psiquiatría Infantojuvenil	6
Salud Mental	6
Salud Pública	4
Toxicología	4





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Allevato,  
Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo  
Bazerque, Alfredo Buzzi<sup>†</sup>, 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. Larguía,  
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,  
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,  
Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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



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

Colección  
**Trabajos Distinguidos**  
Serie  
**Diabetes**

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

### Comité de expertos

(en actualización)

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

Hugo Niepomniszcze,  
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 - La lactancia prolongada se relaciona con menores niveles de leptina en pacientes con diabetes mellitus gestacional

### *Duration of lactation is associated with lower leptin levels in patients with gestational diabetes mellitus*

**Renata Saucedo**

Doctora en Ciencias, Investigador Asociado, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

**Lourdes Basurto**, Doctora en Ciencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

**Rosa Galván**, Maestra en Ciencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

**Julio Sánchez**, Químico, Farmacéutico Biólogo, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

**Marcelino Hernández**, Doctor en Ciencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

**Edgardo Puello**, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

**Arturo Zárate**, Doctor en Ciencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.siicsalud.com/dato/arsic.php/136872](http://www.siicsalud.com/dato/arsic.php/136872)

Recepción: 2/11/2013 - Aprobación: 17/4/2014  
Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 23/6/2014

Enviar correspondencia a: Renata Saucedo,  
Instituto Mexicano del Seguro Social, 06720,  
México DF, México  
[sgrenata@yahoo.com](mailto:sgrenata@yahoo.com)



+ Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales de los autores.

#### Abstract

**Introduction:** Women with gestational diabetes mellitus (GDM) have an increased risk of developing type 2 diabetes postpartum. Breastfeeding has been associated with a decreased risk of various metabolic diseases. The aim of this study was to evaluate the impact of the duration of lactation on leptin levels in women with previous GDM compared with women with normal pregnancy. **Materials and methods:** We performed a secondary analysis of a database of a prospective comparative study in which we evaluated 43 women with GDM and 43 normotensive and euglycemic pregnant women at pregnancy and at postpartum. Participants were classified according to the lactation duration in short (< 6 weeks) or long duration (> 6 weeks - < 6 months) and the leptin levels were measured. **Results:** Compared with women with GDM who lactated < 6 weeks, women with longer duration of lactation showed greater weight loss at postpartum and lower leptin levels. This difference remained statistically significant after adjustment for weight. In the control group, women with longer duration of lactation had lower triglyceride and insulin levels, and insulin resistance than women with short duration. **Conclusions:** The longer duration of breastfeeding was associated with lower levels of leptin and better metabolic profile in the early postpartum period in women with previous GDM and normal pregnancy respectively.

**Key words:** leptin, breastfeeding, gestational diabetes mellitus, insulin, insulin resistance

#### Resumen

**Introducción:** Las mujeres con diabetes mellitus gestacional (DBTG) tienen un riesgo elevado de presentar diabetes tipo 2 en el posparto. La lactancia materna se ha asociado con una disminución del riesgo de diversas enfermedades metabólicas. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la duración de la lactancia sobre niveles de leptina en mujeres con DBTG previa, en comparación con mujeres con embarazo normal. **Materiales y métodos:** Se realizó un análisis secundario a una base de datos de un estudio prospectivo comparativo en el que se evaluaron en el embarazo y el posparto 43 mujeres con DBTG y 43 embarazadas normotensas euglicémicas. Se clasificó a las participantes de acuerdo con el tiempo de lactancia materna en duración breve (menos de 6 semanas) o duración prolongada (más de 6 semanas a menos de 6 meses) y se determinaron sus niveles de leptina. **Resultados:** Las mujeres con DBTG que tuvieron una lactancia de duración prolongada presentaron una mayor disminución de peso en el posparto y un menor nivel de leptina, en comparación con las de lactancia materna de duración breve. Esta diferencia permaneció estadísticamente significativa después del ajuste por el peso de las participantes. En el grupo de control, las mujeres con lactancia de duración prolongada presentaron menores niveles de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina. **Conclusiones:** La duración prolongada de la lactancia se asoció con menores niveles de leptina y con mejor perfil metabólico en el período posparto temprano de las mujeres con DBTG previa y con embarazo normal, respectivamente.

**Palabras clave:** leptina, lactancia materna, diabetes mellitus gestacional, insulina, resistencia a la insulina

#### Introducción

La lactancia materna está recomendada ampliamente por los múltiples beneficios a corto y largo plazo, tanto para la madre como para el hijo. En la madre se asocia

con menor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y obesidad.<sup>1-4</sup> En relación con la diabetes, se ha comunicado una disminución de riesgo del 15% por cada año de lactancia

aun después del ajuste por antecedente familiar de DBT2, dieta, ejercicio e índice de masa corporal (IMC).<sup>5</sup> De la misma forma, se considera que la lactancia materna adecuada es una de las medidas más rentables para evitar enfermedades y muerte en las etapas infantil y preescolar.<sup>6-8</sup>

La diabetes mellitus gestacional (DBTG) es la intolerancia a la glucosa que inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo. En los últimos 20 años se ha comunicado un incremento en la prevalencia mundial asociado con la obesidad y el sedentarismo, que afecta al 2% al 14% de todos los embarazos.<sup>9,10</sup> En México, la frecuencia es del 3.0% al 19.0%.<sup>11-14</sup> La DBTG incrementa el riesgo de complicaciones neonatales y es un factor de riesgo de DBT2; cerca del 61% de las mujeres con diabetes gestacional padecen intolerancia a la glucosa o DBT2 una década después del parto.<sup>15</sup> Por el contrario, se ha sugerido que la lactancia retrasa la aparición de DBT2 en un 40%, por lo que se le puede considerar como un factor de riesgo modificable.<sup>16-21</sup>

Aún no se conocen los mecanismos moleculares del efecto benéfico de la lactancia sobre el riesgo de diabetes; sin embargo, se ha propuesto una participación del tejido adiposo a través de modificaciones en su metabolismo.<sup>22-24</sup> La leptina es una adipocina, sintetizada principalmente por el tejido adiposo, que contribuye al control de la homeostasis energética, reduciendo la ingesta e incrementando el gasto energético.<sup>25</sup> Sus niveles en circulación se asocian de forma positiva con la cantidad de grasa corporal y con un perfil metabólico adverso. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la duración de la lactancia sobre niveles de leptina en mujeres con DBTG previa comparadas con mujeres con embarazo normal.

## Materiales y métodos

Se realizó un análisis secundario de una base de datos para evaluar si la duración de la lactancia influía en los niveles de leptina materna. Se clasificó a las participantes, de acuerdo con el tiempo de lactancia materna, en duración breve (hasta 6 semanas) y duración prolongada (más de 6 semanas y hasta 6 meses).

La base de datos proviene de un estudio prospectivo comparativo descrito anteriormente.<sup>26,27</sup> El estudio consistió en la evaluación de 43 mujeres con DBTG y 43 embarazadas normotensas y euglucémicas (grupo control) en el tercer trimestre de gestación y a las seis semanas y a los seis meses posparto. Las mujeres con DBTG fueron diagnosticadas a través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas con 75 g de glucosa a las 24-28 semanas de gestación. Los valores de corte fueron > 110 mg/dl en ayunas y > 140 mg/dl a las 2 horas.<sup>28</sup> El estudio fue autorizado por el Comité de Investigación del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, CMN La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, y todas las participantes firmaron su consentimiento informado. Se excluyeron las mujeres con hipertensión arterial, enfermedad renal, hepática o trastornos de la tiroides.

A los seis meses posparto, a las mujeres con DBTG se les realizó una carga con 75 gramos de glucosa con mediciones basales y a los 120 minutos o una medición de glucosa en ayunas para su reclasificación utilizando los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.<sup>29</sup>

## Mediciones de laboratorio

En cada una de las tres evaluaciones programadas se les tomó una muestra venosa antecubital y en el posparto se les realizó una evaluación clínica que incluía conocer si

alimentaban a sus hijos con leche materna. Las muestras de sangre se obtuvieron entre las 8 y las 9 de la mañana, después de un ayuno de ocho horas y se centrifugaron a 2 000 rpm durante 20 minutos para separar el suero y preparar fracciones de 500 ml que se mantuvieron en congelación a -70°C hasta la realización de los ensayos. La medición de los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos se realizó por técnicas enzimáticas en un analizador Roche Cobas Mira, usando estuches comerciales de Stanbio Laboratory (Boerne, EE.UU.). Las concentraciones de insulina y de leptina se determinaron por radioinmunoanálisis. La medición de insulina se realizó con estuches comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics (Los Angeles, EE.UU.), la sensibilidad fue de 1.18 mU/ml y los coeficientes de variación (CV) intraensayo e interensayo fueron de 5.2% y 7.3% respectivamente. La leptina se determinó con estuches de Millipore Co (Billerica, EE.UU.), la sensibilidad fue de 0.5 ng/ml y los CV intraensayo e interensayo fueron de 5.0% y 4.5%, respectivamente.

El índice de masa corporal se calculó como el peso, en kilogramos, dividido por el cuadrado de la talla, en metros. El grado de resistencia a la insulina se estimó por medio del modelo homeostático para la evaluación de resistencia a la insulina (HOMA) con la fórmula de glucosa en ayunas (mmol/l) x insulina en ayunas (mU/ml)/22.5.<sup>30</sup>

## Análisis estadístico

Se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar el tipo de distribución de los datos y se realizaron pruebas no paramétricas. Para comparar las diferencias entre grupos usamos la prueba de Friedman. La corrección para probables factores de confusión fue realizada con análisis de covarianza. Para evaluar correlaciones se utilizó la prueba de Spearman. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa Statistica v.8 (StatSoft, Tulsa, EE.UU.). Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Las características generales de las mujeres evaluadas se muestran en la Tabla 1. Las participantes del grupo con DBTG presentaron diversos factores de riesgo para la aparición del padecimiento. En relación con la frecuencia de lactancia materna, ésta fue similar en los dos grupos de estudio y disminuyó significativamente a los seis meses posparto.

**Tabla 1.** Características generales de las pacientes. La frecuencia de lactancia materna fue similar en los dos grupos de estudio y disminuyó significativamente a los 6 meses posparto.

	Control	DBTG
Edad (años)	27.9 ± 5.1	31.6 ± 5.5*
Familiares directos DBT2 (%)	23.5	65.6*
DBTG previa (%)	0	24.2*
<b>Partos (%)</b>		
0	26.5	18.2
1	41.2	27.3*
2	23.5	39.4*
3 o más	8.8	15.1
<b>Lactancia (%)</b>		
6 semanas	85.3	84.8
6 meses	56.6	48.3

Los datos se muestran como promedio ± DE.

\*  $p < 0.05$ .

DE, desviación estándar.

A los seis meses posparto se analizaron diversos parámetros, de acuerdo con la duración de la lactancia (Tabla 2). La duración de la lactancia no resultó afectada por la edad, la obesidad ni por la resolución del parto por cesárea. Sin embargo, las mujeres con DBTG previa con lactancia prolongada presentaron una mayor disminución de peso en el posparto y menores niveles de leptina (Figura 1). Esta diferencia permaneció estadísticamente significativa después del ajuste por el peso de las participantes. En el grupo control, a pesar de una disminución de peso de todas las participantes, la leptina disminuyó exclusivamente en mujeres con lactancia prolongada, quienes además presentaron menores niveles de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina.

Se realizó un análisis de correlación entre los niveles de leptina y diversas variables. En el grupo con DBTG previa la leptina se asoció con el peso ( $r = 0.44$ ;  $p < 0.05$ ), IMC ( $r = 0.50$ ;  $p < 0.05$ ) e insulina ( $r = 0.42$ ;  $p < 0.05$ ). En el grupo control se asoció con peso ( $r = 0.64$ ;  $p < 0.05$ ), IMC ( $r = 0.69$ ;  $p < 0.05$ ), insulina ( $r = 0.38$ ;  $p < 0.05$ ) y resistencia a la insulina ( $r = 0.48$ ;  $p < 0.05$ ).

Al evaluar la tolerancia a la glucosa de mujeres con DBTG previa se encontró una elevada frecuencia de alteración; el 30.7% presentó glucemia en ayunas alterada (GAA) o intolerancia a la glucosa (IG), y el 31.2%, DBT2. Además, al determinar la frecuencia de alteración por el tiempo de lactancia se encontró que las mujeres que amamantaron durante un tiempo breve presentaron mayor frecuencia de GAA o IG que las que lo hicieron durante más tiempo (40.0% vs. 21.4%;  $p < 0.05$ ) a pesar de que la frecuencia de DBT2 fue similar en ambos grupos (26.7% vs. 35.7%).

## Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran que una gran proporción, tanto de mujeres con DBTG previa como con embarazo normal, amamantaban a las 6 semanas posparto, a pesar de que en diversos artículos se ha descrito una menor frecuencia de lactancia en mujeres con diabetes debido al mayor número de complicaciones obstétricas y neonatales.<sup>31,32</sup> Sin embargo, esta proporción disminuyó significativamente en ambos grupos a los seis meses, sin que se lograra identificar los motivos del abandono temprano de la lactancia; a diferencia de otros informes, la obesidad, el parto por cesárea y la edad de la madre no influyeron en el abandono temprano de este tipo de alimentación.<sup>33,34</sup> No obstante, probablemente estuvieron asociados con el estado civil, la escolaridad y la carencia de facilidades en el trabajo.<sup>35</sup>

Estos resultados son similares a lo informado por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012),<sup>36</sup> en la que se distingue que, en México, las prácti-

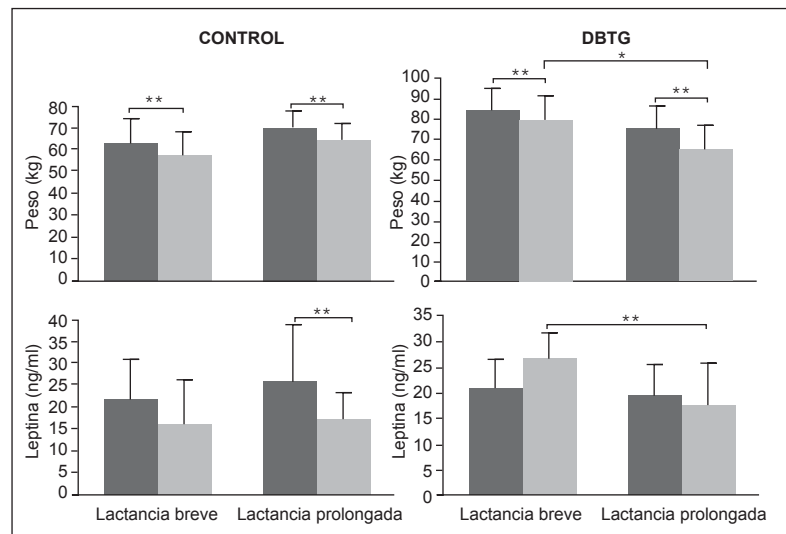
**Tabla 2.** Características de la población de estudio a los 6 meses posparto de acuerdo con la duración de la lactancia.

	Control		DBTG	
	Lactancia breve n = 20	Lactancia prolongada n = 23	Lactancia breve n = 22	Lactancia prolongada n = 21
Edad (años)	26.7 ± 5.6	29.0 ± 4.5	32.5 ± 5.4	30.6 ± 5.1
Peso previo al embarazo (kg)	54.8 ± 9.3	56.7 ± 16.8	74.2 ± 14.8	68.9 ± 15.6
IMC previo al embarazo	23.1 ± 3.7	24.8 ± 3.3	31.2 ± 5.3	28.4 ± 5.5
Resolución por cesárea (%)	61.5	52.9	93.3	100.0
Glucosa (mg/dl)	85.9 ± 6.1	76.3 ± 10.2	116.2 ± 31.3	155.3 ± 104.1
Colesterol (mg/dl)	198.4 ± 17.4	213.2 ± 47.0	221.1 ± 43.4	235.0 ± 43.0
Triglicéridos (mg/dl)	205.9 ± 107.6	120.6 ± 59.0*	204.4 ± 99.0	188.7 ± 82.9
Insulina (μU/ml)	17.0 ± 5.7	4.8 ± 3.7*	12.4 ± 6.6	13.0 ± 9.1
HOMA	3.7 ± 1.5	0.9 ± 0.6*	3.7 ± 2.7	4.3 ± 2.8

Los datos se muestran como promedio ± DE.

\*  $p < 0.05$  vs. lactancia breve.

DE, desviación estándar.



**Figura 1.** Peso materno y niveles de leptina sérica durante el embarazo (30 + 3 semanas de gestación) y 6 meses posparto en el grupo con DBTG y en el grupo control, de acuerdo con la duración de la lactancia. Se muestran el promedio + DE. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

cas de lactancia están por debajo de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF),<sup>37</sup> instituciones que han exhortado a que la lactancia materna sea exclusiva dentro de los primeros seis meses de vida y que constituya parte importante de la alimentación durante el resto del primer año. Incluso se ha señalado que México tiene el menor porcentaje de mujeres en lactancia exclusiva entre todos los países del continente americano.<sup>38</sup>

La lactancia revierte a mayor velocidad los cambios que se presentan durante el embarazo, como acumulación de grasa visceral, incremento de la resistencia a la insulina y de los niveles de lípidos.<sup>22</sup> En las mujeres con DBTG encontramos que después de seis meses de concluida la gestación había una mayor pérdida de peso en aquellas participantes que amamantaron durante más tiempo. La disminución de peso en las mujeres con lactancia de duración prolongada fue de  $6.3 \pm 5$  kg y en las de duración breve fue de  $4.5 \pm 4.1$  kg ( $p < 0.05$ ). Diversos estudios han encontrado una mayor reducción de peso en el posparto de aquellas mujeres que amamantan a sus hijos durante más tiempo, e incluso un menor IMC a los tres años posparto.<sup>39,40</sup> Por otra parte, en todas las mujeres con DBTG previa los niveles de leptina a los seis meses posparto fueron similares a los del embarazo; sin embargo las madres

con lactancia de duración prolongada presentaron menores niveles que las de lactancia de duración breve, de manera independiente del peso de las participantes. En estudios previos se ha encontrado que la leptina persiste elevada en el posparto de mujeres con DBTG y se asocia con hiperglucemia, resistencia a la insulina y cantidad de grasa corporal, por lo que se le ha propuesto como un biomarcador de riesgo de diabetes.<sup>26,41,42</sup> En nuestro estudio encontramos que los niveles séricos de leptina se asociaron de manera positiva con los de insulina.

En el grupo control, las mujeres que amamantaron a sus hijos durante más tiempo presentaron menores niveles de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina, en comparación con las que amamantaron únicamente durante seis semanas. Estos resultados son congruentes con numerosas publicaciones que muestran un mejor perfil metabólico en aquellas mujeres que amamantan durante más tiempo.<sup>2,22</sup> En relación con los niveles de leptina, las mujeres que amamantaron durante más tiempo disminuyeron los niveles de leptina que habían presentado en el embarazo. Los niveles elevados de leptina durante la gestación se han asociado con un incremento en su síntesis por parte de los adipocitos en respuesta a la elevación de los estrógenos y a su producción placentaria; se considera que el 16% de la leptina durante la gestación procede de la placenta.<sup>43-45</sup> Por otra parte, la disminución de leptina en el posparto se ha relacionado con una disminución de la concentración de insulina.<sup>46</sup> En este trabajo se encontró una asociación positiva entre los niveles séricos de leptina e insulina, así como con resistencia a la insulina. Sin embargo, a diferencia de lo observado en el grupo con DBTG, no encontramos diferencias en su concentración de acuerdo con el tiempo de lactancia. De manera similar a nuestros resultados, Butte y col.<sup>47</sup> no encontraron diferencias en la concentración de leptina entre las mujeres sanas lactantes y no lactantes a los 3 y 6 meses posparto, al igual que Stuebe y col., quienes señalaron que la duración de la lactancia no se asociaba con los niveles de leptina tres años después de concluida la gestación.<sup>48</sup> Sin embargo, estos últimos observaron que la lactancia se vinculaba con cambios favorables en las rutas del control del apetito al demostrar una relación entre la duración de la lactancia y los niveles de grelina y péptido YY.

Los mecanismos de la protección de la lactancia materna no se conocen con detalle. Se ha sugerido que la elevación de los niveles de prolactina durante la lactancia estimula la secreción de insulina, contribuyendo a la homeostasis de la glucosa, y que además la lactancia promueve cambios en el metabolismo del tejido adiposo

que colaboran en la movilización de lípidos acumulados en músculo e hígado hacia la leche materna en lugar de redirigirlos a los adipocitos.<sup>22,49,50</sup>

Durante la lactancia, la leptina sérica se ha asociado directamente con la concentración de leptina en la leche materna, probablemente por la capacidad de la leptina de ser transportada del suero a la leche materna.<sup>51,52</sup> Asimismo, se ha observado una asociación negativa entre la concentración de leptina en la leche materna y la ganancia de peso del lactante, y una mayor concentración de leptina en lactantes alimentados con leche materna en relación con aquellos alimentados con sustitutos de leche materna.<sup>53-56</sup> Por ello, se ha propuesto que la leptina que se obtiene a través de la leche materna es absorbida por el epitelio gástrico del neonato y ejerce efectos biológicos en los estados tempranos de vida neonatal, participando en el control de la ingesta.<sup>57,58</sup>

Además de los efectos benéficos de la lactancia sobre la madre y el hijo a corto plazo, se presentan efectos benéficos a lo largo del tiempo, tanto en las mujeres con DBTG previa como en la población general. En un trabajo publicado recientemente, en el que se realizó un seguimiento a largo plazo en mujeres con antecedente de DBTG, se encontró una asociación negativa entre la duración de la lactancia y el riesgo de diabetes; las mujeres que amamantaron más de tres meses tuvieron menor riesgo de diabetes después de 15 años del parto en comparación con las mujeres que amamantaron durante menos de tres meses.<sup>16</sup> En nuestro estudio observamos una frecuencia similar de diabetes entre lactancia breve y prolongada; sin embargo, la frecuencia de prediabetes fue menor en las mujeres con lactancia de duración prolongada.

Las fortalezas de este estudio incluyen la naturaleza prospectiva del diseño, que permitió la evaluación del peso y del tiempo de lactancia. Sin embargo, algunas limitaciones son la falta de evaluación de la dieta y el ejercicio de las participantes, además de diversos aspectos sociodemográficos y culturales. No obstante, la lactancia materna mostró efecto a corto plazo sobre los niveles de leptina en las mujeres con DBTG previa y perfil metabólico en el grupo control. Se requieren estudios a largo plazo para determinar si el efecto benéfico de la lactancia materna puede persistir a través del tiempo.

## Conclusión

En las mujeres con diabetes gestacional previa, una lactancia prolongada se relaciona con menores niveles de leptina y con mejor perfil metabólico en las mujeres con embarazo normal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
www.siicsalud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

### Lista de abreviaturas y siglas

DBT2, diabetes mellitus tipo 2; IMC, índice de masa corporal; DBTG, diabetes mellitus gestacional; CV, coeficiente de variación; HOMA, modelo homeostático de resistencia a la insulina; DE, desviación estándar; GAA, glucemia en ayunas alterada; IG, intolerancia a la glucosa.

### Autoevaluación del artículo

La diabetes gestacional incrementa el riesgo de complicaciones neonatales y es un factor de riesgo de diabetes tipo 2 (DBT2); cerca del 61% de las mujeres con diabetes gestacional padecen intolerancia a la glucosa o DBT2 una década después del parto. Por el contrario, se ha sugerido que la lactancia retrasa la aparición de DBT2 en un 40%, por lo que se la puede considerar como un factor de riesgo modificable.

**Un mecanismo molecular del efecto benéfico de la lactancia sobre el riesgo de diabetes es el incremento de los niveles de:**

A, Estradiol; B, Prolactina; C, Insulina; D, Leptina; E, Resistencia a la insulina.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136872](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136872)

**Cómo citar este artículo**

Saucedo R, Basurto L, Galván R, Sánchez J, Hernández M, Puello E, Zárate A. La lactancia prolongada se relaciona con menores niveles de leptina en las mujeres con diabetes mellitus gestacional previa. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 7(1):4-8, Ago 2014.

**How to cite this article**

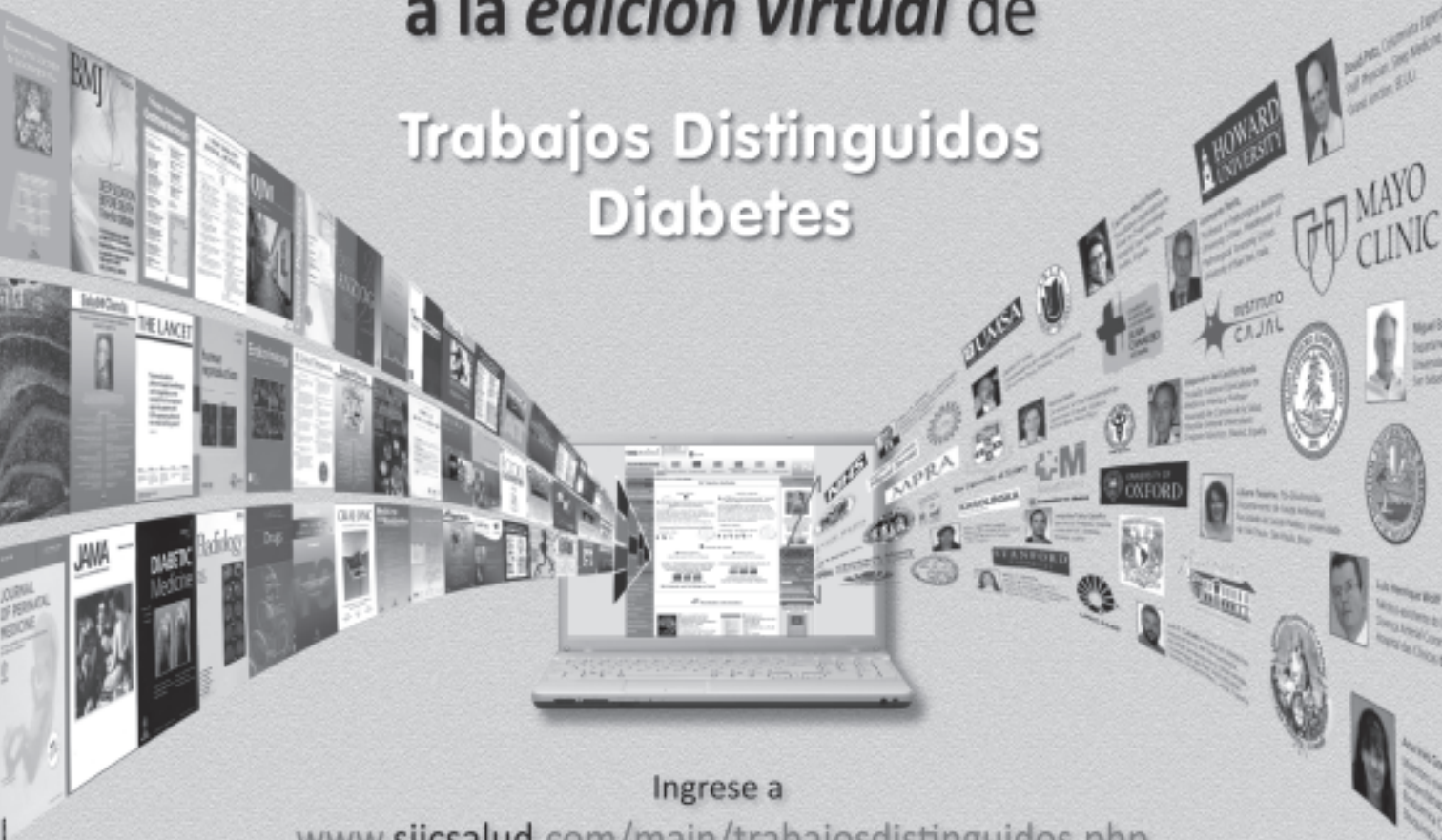
Saucedo R, Basurto L, Galván R, Sánchez J, Hernández M, Puello E, Zárate A. Duration of lactation is associated with lower leptin levels in women with previous gestational diabetes mellitus. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 7(1):4-8, Ago 2014.

**Bibliografía**

- Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM y col. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol* 113:974-982, 2009.
- Gunderson EP, Lewis CE, Wei GS, Whitmer RA, Quesenberry CP, Sidney S. Lactation and changes in maternal metabolic risk factors. *Obstet Gynecol* 109:729-738, 2007.
- Ram KT, Bobby P, Hailpern SM y col. Duration of lactation is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in midlife-SWAN, the study of women's health across the nation. *Am J Obstet Gynecol* 198:261-266, 2008.
- Stuebe AM, Michels KB, Willett WC, Manson JE, Rexrode K, Rich-Edwards JW. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 200:138.131-138, 2009.
- Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 294:2601-2610, 2005.
- WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: A pooled analysis. *Lancet* 355:451-5, 2000.
- Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo C y col. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 285:2461-7, 2001.
- Demmelmaier H, Von Rosen J, Koletzko B. Long term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev* 82:567-574, 2006.
- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 31:899-904, 2008.
- Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 30(Suppl. 2):S141-146, 2007.
- Forsbach, G, Contreras-Soto JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. *Diabetes Care* 11:235-238, 1998.
- Tamez HE, Rodríguez M, Treviño M y col. Experiencia con un programa de escrutinio de diabetes gestacional. *Rev Invest Clin* 45:453-456, 1993.
- Meza E, Barraza L, Martínez G y col. Gestational diabetes in a Mexican-U.S. border population: Prevalence and epidemiology. *Rev Invest Clin* 47:433-438, 1995.
- López X, Cajero JJ, De Leon LF. Prevalence of gestational diabetes in a group of women receiving treatment at the Mexican institute of social security in Aguascalientes. *Arch Med Res* 28:281-284, 1997.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373:1773-1779, 2009.
- Ziegler AG, Wallner M, Kaiser I y col. Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 61:3167-71, 2012.
- Taylor JS, Kacmar JE, Nothnagle M, Lawrence RA. A systematic review of the literature associating breastfeeding with type 2 diabetes and gestational diabetes. *J Am Coll Nutr* 24:320-6, 2005.
- Kjos SL, Henry O, Lee RM, Buchanan TA, Mishell DJ. The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 82:451-5, 1993.
- O'Reilly MW, Avalos G, Denny MC, O'Sullivan EP, Dunne F. Atlantic DIP: high prevalence of abnormal glucose tolerance post partum is reduced by breast-feeding in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 165:953-9, 2011.
- Chouinard-Castonguay S, Weisnagel SJ, Tchernof A, Robitaille J. Relationship between lactation duration and insulin and glucose response among women with prior gestational diabetes. *Eur J Endocrinol* 168:515-23, 2013.
- Gunderson E, Hedderman M, Chiang V y col. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. *Diabetes Care* 35:50-6, 2012.
- Stuebe AM, Rich-Edwards JW. The reset hypothesis: lactation and maternal metabolism. *Am J Perinatol* 26:81-8, 2009.
- Sohlstrom A, Forsum E. Changes in adipose tissue volume and distribution during reproduction in Swedish women as assessed by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 61:287-295, 1995.
- Rebuffe-Scrive M, Enk L, Crona N y col. Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy, and lactation. *J Clin Invest* 75:1973-1976, 1985.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr* 89:980S-984S, 2009.
- Saucedo R, Zárate A, Basurto L y col. Relationship between circulating adipokines and insulin resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes. *Arch Med Res* 42:318-323, 2011.
- Saucedo R, Zárate A, Basurto L y col. Women with gestational diabetes develop glucose intolerance with high frequency within one year postpartum. *Gyn Obstet Invest* 73:58-62, 2012.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:103-105, 2003.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 36:s11-s66, 2013.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, y col. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.
- Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152:249-254, 1998.
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP y col. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1175-1182, 2001.
- Vandale S, Rascón-Pacheco RA, Kageyama ML. Lactancia maternal, destete y ablactación: una encuesta en comunidades rurales. *Salud Pública Méx* 39:412-19, 1997.
- Dueñas TR. Impacto de un programa de capacitación sobre la lactancia materna. *Rev Mex Pediatr* 63:219-22, 1996.
- León SH. Causas de abandono de lactancia materna en un hospital de tercer nivel. *Pediatr Méx* 12:29-32, 2010.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- OMS/UNICEF. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño. Ginebra, 2003.
- World Breastfeeding Trends.org, World Breastfeeding Trends Initiative [Homepage]. Nueva Delhi: WBTi; 2011-[Acceso 23 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.worldbreastfeedingtrends.org/index.php>.
- Baker JL, Gamborg M, Heitmann BL, Lissner L, Sørensen TI, Rasmussen KM. Breastfeeding reduces postpartum weight retention. *Am J Clin Nutr* 88:1543-51, 2008.
- Janney CA, Zhang D, Sowers M. Lactation and weight retention. *Am J Clin Nutr* 66:1116-24, 1997.
- Vrachnis N, Belitsos P, Sifakis S y col. Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2012:549748, 2012.
- Winzer C, Wagner O, Festa A y col. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27:1721-7, 2004.
- Señaris R, García-Caballero T, Casabiell X y col. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 138:4501-4, 1997.
- Bouchard L, Thibault S, Guay SP y col. Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care* 33:2436-41, 2010.
- Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A y col. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 44:164-72, 2001.
- Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 44:1467-1470, 1995.
- Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:585-9, 1997.
- Stuebe AM, Mantzoros C, Kleinman K y col. Duration of lactation and maternal adipokines at 3 years postpartum. *Diabetes* 60:1277-85, 2011.
- Crepaldi SC, Carneiro EM, Boschero AC. Long-term effect of prolactin treatment on glucose-induced insulin secretion in cultured neonatal rat islets. *Horm Metab Res* 29:220-224, 1997.
- Karnik SK, Chen H, McLean GW y col. Menin controls growth of pancreatic b-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science* 318:806-809, 2007.
- Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 240:742-7, 1997.
- Savino F, Liguori SA, Petrucci E y col. Evaluation of leptin in breast milk, lactating mothers and their infants. *Eur J Clin Nutr* 64:972-7, 2010.
- Savino F, Fissore MF, Grassino EC y col. Ghrelin, leptin and IGF-I levels in breast-fed and formula-fed infants in the first years of life. *Acta Paediatr* 94:531-7, 2005.
- Savino F, Liguori SA, Lupica MM, Fissore MF, Oggero R. Leptin levels in breast-fed infants. *Clin Endocrinol* 64:597-8, 2006.
- Uçar B, Kirel B, Bör O y col. Breast milk leptin concentrations in initial and terminal milk samples: relationships to maternal and infant plasma leptin concentrations, adiposity, serum glucose, insulin, lipid and lipoprotein levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:149-56, 2000.
- Weyermann M, Beermann C, Brenner H, Rothenbacher D. Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk. *Clin Chem* 52:2095-102, 2006.
- Stocker CJ, Cawthorne MA. The influence of leptin on early life programming of obesity. *Trends Biotechnol* 26:545-51, 2008.
- Uysal FK, Onal EE, Aral YZ, Adam B, Dilmen U, Ardicolu Y. Breast milk leptin: its relationship to maternal and infant adiposity. *Clin Nutr* 21:157-60, 2002.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
Trabajos Distinguidos  
Diabetes



Ingrese a

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

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://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



Trabajos Distinguidos Diabetes 7 (2014) 10-19

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

## 1 - La Osteoprotegerina es un Factor Predictivo Independiente de Eventos Vasculares en los Adultos de Finlandia con Diabetes Tipo 1

Gordin D, Soro-Paavonen A, Groop P y colaboradores

Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia

[*Osteoprotegerin is an Independent Predictor of Vascular Events in Finnish Adults with Type 1 Diabetes*]

**Diabetes Care** 36(7):1827-1833, Jul 2013

Los resultados en una amplia muestra de pacientes finlandeses con diabetes tipo 1 indican que los niveles séricos de la osteoprotegerina predicen, en forma independiente, la aparición de eventos vasculares.

El proceso por el cual la calcificación arterial lleva a la aterosclerosis se acelera sustancialmente en los enfermos con diabetes y enfermedad renal crónica (ERC). Los individuos con ambas anormalidades presentan un riesgo, incluso, mayor.

Muchos de los mecanismos que regulan la mineralización ósea estarían también involucrados en la transformación de las células de músculo liso y en la calcificación de las arterias en los enfermos con diabetes. En este sentido, diversos estudios demostraron la importancia de la osteoprotegerina (OPG); por ejemplo, los niveles de la OPG se correlacionaron en forma positiva con la calcificación de las arterias coronarias, con la rigidez vascular y con la inestabilidad de las placas de ateroma en los enfermos no diabéticos, como también con un mayor riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares, en los pacientes con diabetes. El objetivo del presente trabajo fue determinar la vinculación entre los niveles séricos de la OPG y la evolución cardiovascular en una amplia cohorte de pacientes con diabetes tipo 1.

### Diseño de la investigación y métodos

La presente investigación se llevó a cabo en el contexto del *Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane)*, destinado a conocer los factores genéticos, clínicos y ambientales involucrados en la aparición de nefropatía diabética en los enfermos con diabetes tipo 1. El estudio se inició en 1997; los seguimientos se prolongaron hasta 2004. La diabetes tipo 1 se definió en los enfermos de menos de 40 años al momento del diagnóstico y en tratamiento continuo

con insulina, iniciado en el transcurso del año posterior al diagnóstico. Para 1 939 enfermos se dispuso de determinaciones basales de la OPG; se excluyeron, sin embargo, los pacientes con diagnóstico de enfermedad renal en estadio terminal (ERET) o tratados con diálisis, al momento del reclutamiento. Se obtuvo información acerca de los tratamientos y de las complicaciones de la diabetes. Se tuvieron en cuenta las cifras de presión arterial, el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura (CC). Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), la creatinina y los lípidos. Se estimó el índice de filtrado glomerular (IFG) con la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. Los niveles séricos de la OPG se determinaron con ensayo inmunofluorométrico.

El estado renal se definió según el índice de excreción urinaria de albúmina (IEUA), en orina de 24 horas; los valores normales fueron aquellos inferiores a 20 µg/min o por debajo de 30 mg/24 horas. La microalbuminuria y la macroalbuminuria se diagnosticaron en presencia de IEUA de 20 a ≤ 200 µg/min o de 30 a < 300 mg/24 horas, en tanto que la macroalbuminuria se estableció en presencia de IEUA ≥ 200 o ≥ 300 mg/24 horas. La ERET se definió en los enfermos que requerían diálisis y en los pacientes sometidos a trasplante de riñón. La enfermedad cardiovascular se identificó a partir de la información proporcionada por el registro del *FinnDiane* y el *Finnish Cause of Death Registry*. Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas ANOVA y de *Student-Newman-Keuls*. Mediante modelos proporcionales de Cox, se identificaron los factores predictivos de la mortalidad por cualquier causa y de los eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV], enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica).

### Resultados

La muestra para el presente análisis abarcó a 1 939 participantes del *FinnDiane*, sin ERET, para quienes se dispuso de determinaciones de la OPG. El 51% de los participantes fue de sexo masculino, la edad promedio fue de 39 años y la diabetes llevaba una mediana de 20 años de evolución. El 47% de los pacientes tenía hipertensión arterial. Al inicio, el 17% y el 13% de los enfermos presentaban un IEUA en el rango de la microalbuminuria y de la macroalbuminuria, respectivamente; el 65% tuvo IEUA normal. El 12% presentó un IFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; la mayoría de ellos tenía macroalbuminuria.



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

Los niveles séricos de OPG fueron similares en los enfermos con IEUA normal o con microalbuminuria. Sin embargo, los pacientes con macroalbuminuria tuvieron una concentración plasmática de OPG más alta, en comparación con los aquellos con IEUA normal o con microalbuminuria. Los sujetos con insuficiencia renal moderada a grave (IFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) también tuvieron niveles más altos de OPG, en comparación con los enfermos sin insuficiencia renal (1.9 y 1.4 µg/ml en ese orden;  $p < 0.05$ ). Luego de considerar la funcionalidad renal, los niveles de OPG se mantuvieron asociados, en forma independiente, con la concentración de la proteína C-reactiva (PCR) ultrasensible, un marcador de inflamación sistémica ( $p < 0.01$ ) y con los niveles de HbA<sub>1c</sub> (un marcador de la hiperglucemia crónica;  $p < 0.05$ ). En cambio, la edad, el sexo, el IMC, la presión arterial y los niveles de lípidos no se asociaron con los valores de OPG, después de considerar la función renal. Los pacientes con enfermedad cardiovascular presentaron niveles más altos de OPG (2 mg/l en comparación con 1.7 mg/l en los enfermos sin antecedentes de eventos cardiovasculares;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, la asociación desapareció después de considerar la función renal. Los pacientes que presentaron retinopatía grave tuvieron niveles más altos de OPG en comparación con los individuos sin dicha complicación (1.9 y 1.6 mg/l, respectivamente;  $p < 0.001$ ).

El índice de mortalidad durante los 10.2 años de seguimiento en promedio fue del 9% o de 0.8 por cada 100 personas/años. Los niveles basales de OPG fueron más altos en los enfermos que fallecieron (2 mg/l) en comparación con los sujetos que sobrevivieron (1.6 mg/l;  $p = 0.006$ ). Sin embargo, en los modelos finales con ajuste, los niveles de OPG dejaron de predecir la mortalidad por cualquier causa.

Durante el seguimiento, 190 pacientes presentaron un primer evento cardiovascular. Los niveles basales de la OPG fueron más altos en estos enfermos, respecto de los sujetos que no tuvieron complicaciones cardiovasculares (2.2 y 1.6 mg/l, respectivamente;  $p < 0.001$ ). En los modelos multivariados, la concentración basal de OPG persistió significativamente asociada con la incidencia de eventos cardiovasculares (*hazard ratio* [HR] = 1.21;  $p = 0.03$ ).

Durante el período de observación, 152 pacientes presentaron el primer evento coronario; los niveles basales de OPG fueron más altos en estos sujetos (2.2 mg/l en comparación con 1.3 mg/l en los individuos que no tuvieron enfermedad cardíaca isquémica;  $p = 0.002$ ). La magnitud de la vinculación, sin embargo, se redujo considerablemente en los modelos con ajuste según las diversas variables de confusión ( $p = 0.07$ ).

Setenta y un pacientes presentaron un primer ACV en el transcurso del seguimiento; los niveles de OPG fueron más altos en estos casos (2.2 mg/l respecto de 1.6 mg/l;  $p = 0.02$ ); la asociación, sin embargo, desapareció en los modelos finales ( $p = 0.7$ ).

Ochenta pacientes debieron ser sometidos a procedimientos de revascularización o a amputación de miembros inferiores por enfermedad vascular periférica.

Los niveles de OPG fueron más altos en estos sujetos (2 mg/l en comparación con 1.6 mg/l en los pacientes sin dichas complicaciones). La asociación persistió en los modelos finales (HR = 1.46;  $p = 0.004$ ).

## Discusión

Numerosos estudios demostraron que la OPG participa en la calcificación vascular y en la progresión de la enfermedad cardiovascular. El presente trabajo indica, además, que la OPG predice la incidencia de enfermedad cardiovascular y de enfermedad vascular periférica, como también la mortalidad por cualquier causa.

Los niveles de OPG sólo estuvieron aumentados en los pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía franca o enfermedad macrovascular establecida. No obstante, después del ajuste según la función renal, la concentración de la OPG persistió significativamente vinculada con la evolución adversa.

La OPG es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral alfa, con importantes efectos inflamatorios. Actúa como ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL), mecanismo por el cual bloquea la diferenciación de los osteoclastos. La OPG también parece cumplir efectos endocrinos e inmunitarios y, recientemente, el eje OPG-RANKL-RANK ha sido involucrado en la etiopatogenia de la aterosclerosis. La OPG se expresa en los vasos sanguíneos, y especialmente en las células de músculo liso de la capa media. Debido a que los ratones con deficiencia de OPG presentan calcificación precoz de la pared arterial, se ha sugerido que el aumento de los niveles séricos de OPG en el contexto proaterogénico representaría un mecanismo de compensación destinado a limitar el daño vascular. La OPG induce cambios de las células de músculo liso vascular, dependientes del factor transformante de crecimiento beta, es decir, proliferación, inflamación y fibrogénesis. Aunque en el presente estudio se observó una conexión entre los niveles de OPG y la retinopatía grave, la relación desapareció luego de considerar los diversos factores de ajuste. Por el contrario, en un estudio previo en pacientes con diabetes tipo 2, la concentración de OPG se vinculó con la maculopatía. La presente investigación demostró, por primera vez, una relación independiente entre los niveles de OPG y los eventos vasculares periféricos (amputación o revascularización).

## Conclusión

Los hallazgos de este trabajo indican que los niveles séricos de la OPG predicen, en forma independiente, las complicaciones cardiovasculares en los enfermos con diabetes tipo 1. Por ende, el bloqueo de los efectos de la OPG podría representar una estrategia útil para retrasar la aparición y la progresión de la enfermedad aterosclerótica en los individuos diabéticos. De hecho, algunos estudios previos en animales mostraron resultados alentadores mediante esta estrategia.



## 2 - Un Estudio que Compara los Regímenes de Insulina en Bolo Basal y Basal Plus para el Abordaje Intrahospitalario de Pacientes Clínicos y Quirúrgicos con Diabetes Tipo 2: Ensayo Basal Plus

Umpierrez G, Smiley D, Fonseca V y colaboradores

Emory University, Atlanta, EE.UU.

[Randomized Study Comparing a Basal-Bolus with a Basal Plus Correction Insulin Regimen for the Hospital Management of Medical and Surgical Patients with Type 2 Diabetes: Basal Plus Trial]

**Diabetes Care** 36(8):2169-2174, Ago 2013

*La mayoría de los pacientes internados con diabetes tipo 2 en tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina en bajas dosis puede beneficiarse de una dosis única diaria de insulina basal con correcciones con análogos rápidos antes de las comidas.*

La hiperglucemia en los pacientes internados con diabetes o sin ésta se asocia con malos resultados de la internación, como una hospitalización prolongada, infecciones y discapacidad luego del alta y mortalidad. Se ha informado que la mejora en los controles de la glucemia reduce las complicaciones hospitalarias, el tiempo de internación y la mortalidad. En los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) internados en servicios de clínica médica o cirugía, se ha visto que el tratamiento con un régimen de bolo basal de insulina resulta en un promedio diario de glucemia menor y en un porcentaje más alto de las mediciones de glucemia dentro del rango objetivo que el tratamiento con insulina en escala descendente (IED). Además, la utilización del bolo basal se traduce en una reducción significativa en la frecuencia de complicaciones, como infecciones posoperatorias, neumonía, bacteriemia e insuficiencias renal o respiratoria aguda.

Sin embargo, muchos servicios de salud se niegan a integrar este enfoque a su práctica clínica, probablemente debido a su complejidad y al temor a generar hipoglucemia. Debido a que la mayoría de los pacientes internados tiene una ingesta calórica disminuida, este estudio postula que una única dosis de insulina basal puede resultar en un control de glucemia similar y con una menor tasa de eventos hipoglucémicos que el régimen de bolo basal. Para ello, se evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis diaria de insulina basal más dosis correctivas de análogos rápidos de la IED (enfoque bolo basal) frente a un bolo basal de insulina glargina una vez por día y dosis fijas de insulina glulisina antes de las comidas (enfoque basal plus), y también con IED (sin insulina basal) cuatro veces al día.

### Materiales y métodos

En este estudio multicéntrico, prospectivo, abierto y aleatorizado, se incorporaron 375 pacientes adultos que habían sido internados en servicios de clínica médica

y cirugía. Todos los participantes tenían DBT2 con una glucemia previa a la aleatorización de entre 140 y 400 mg/dl, el antecedente de DBT2 conocida con al menos 3 meses de anticipación, edad entre 18 y 89 años y tratamiento ambulatorio con dieta, alguna combinación de antidiabéticos orales o insulina en dosis bajas (hasta 0.4 unidades/kg) antes de la admisión, luego de la cual se interrumpieron los tratamientos. La medición de la glucemia se realizaba antes de las comidas y a la hora de acostarse. Los criterios de exclusión más importantes fueron los antecedentes de crisis de hiperglucemia sin diabetes, la glucemia mayor de 400 mg/dl, la posibilidad de una internación en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y la enfermedad renal o hepática clínicamente significativa.

### Mediciones de resultados

El criterio principal de valoración fue la diferencia en el control de la glucemia, expresado por la glucemia promedio diaria, entre los pacientes tratados con regímenes de bolo basal, basal plus o IED. Los criterios secundarios de valoración incluyeron las diferencias entre los grupos en el número de eventos hipoglucémicos (glucemias menores de 70 y 40 mg/dl) luego del primer día de tratamiento, el número de episodios de hiperglucemia (glucemia mayor de 200 mg/dl) después del primer día de tratamiento, la dosis diaria total de insulina, la hospitalización y las complicaciones intrahospitalarias.

### Resultados

De los 375 pacientes que dieron su consentimiento, 22 fueron excluidos del estudio por presentar complicaciones en su condición clínica o en su tratamiento. Finalmente, el grupo de bolo basal quedó constituido por 146 participantes, el de basal plus, por 133 y el de IED, por 74 individuos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, etnia, IMC, duración de la diabetes, tipo de tratamiento previo a la admisión ni tiempo de estadía en el hospital.

Todos los tratamientos lograron una rápida y sostenida mejora en la glucemia media durante la estadía. El grupo de bolo basal y el de basal plus mostraron rendimientos similares, con un mejor control de la glucemia que los pacientes tratados con IED. Los porcentajes de lecturas de glucemia dentro del rango objetivo (70 a 140 mg/dl) fueron significativamente más altos en el grupo basal plus (42%) y en el de bolo basal (37%) que en el que recibió IED (32%). Los porcentajes de lecturas de glucemia por arriba de 180 mg/dl fueron más bajos en los dos primeros grupos, aunque no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Además, la IED se asoció con un mayor número de fracasos terapéuticos (19%) que los otros dos regímenes (2% para el grupo basal plus y 0% para el de bolo basal).

En este protocolo, se observó, además, que el tratamiento con IED, una diabetes más prolongada y los niveles elevados de glucemia y de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) al ingreso se asociaron



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

significativamente con un peor control de la glucemia. Los pacientes con glucemias mayores de 180 mg/dl luego del primer día de tratamiento y los que presentaron valores de HbA<sub>1c</sub> mayores de 7.5% tuvieron promedios de glucemia más elevados y peor respuesta al tratamiento.

La dosis diaria total de insulina fue mayor en el grupo de bolo basal (32.2 unidades/día) que entre los del grupo basal plus (27.3 unidades/día, en promedio), y en ambos casos fue mucho mayor que en el grupo de IED (8.2 unidades/día), sin diferencias en la dosis de glargina entre los dos primeros.

No se encontraron diferencias en la frecuencia de eventos de hipoglucemia entre los grupos de bolo basal y basal plus, pero este valor fue significativamente menor en el grupo tratado con IED. Las hipoglucemias graves (menos de 40 mg/dl) fueron poco comunes (1% para los dos grupos basados en glargina, 0% para la IED). La frecuencia fue mayor entre los pacientes que ya eran tratados con insulina antes de la internación (22% contra 9% para los sujetos que no habían recibido insulina).

## Discusión

Este estudio demostró que el tratamiento con regímenes basal plus y de bolo basal en el contexto de un paciente internado con DBT2 resulta en un mejor control de la glucemia y en un número más bajo de fracasos de tratamiento que la terapéutica con IED.

La asociación entre hiperglucemia y complicaciones intrahospitalarias se encuentra bien establecida en la bibliografía, y los ensayos clínicos más recientes han demostrado la superioridad del régimen de bolo basal comparado con la IED en la reducción de dichas complicaciones. En este estudio, se informa que el enfoque del régimen basal plus tiene una eficacia similar a la del bolo basal en la mejora de la glucemia diaria media, sin diferencias significativas en el número de fracasos terapéuticos o eventos hipoglucémicos, y que ambos regímenes son mejores que la IED en cuanto al control de la glucemia y el éxito de la terapia.

En coincidencia con los estudios previos, se demuestra que la insulina basal sola o como parte de una terapia de bolo basal es bien tolerada, con bajas tasas de hipoglucemia. La minimización de los eventos hipoglucémicos es de capital importancia en los pacientes hospitalizados, ya que la glucemia baja es un predictor independiente de mal resultado de la internación.

El análisis de variables múltiples ha demostrado que los 4 factores más importantes en cuanto a su asociación con el buen control de la glucemia son el uso de insulina basal (contra IED), la duración de la diabetes de no más de 5 años, una glucemia previa a la aleatorización menor de 180 mg/dl y un valor de HbA<sub>1c</sub> previo a la internación menor de 7.5%.

Esta investigación presenta algunas limitaciones. Se excluyó a los pacientes que requirieron internación en UCI y a los que presentaban enfermedad hepática o renal significativa o hiperglucemia grave. Para estos individuos, el enfoque preferencial puede ser la terapia

de bolo basal. Además, el estudio no fue preparado para detectar diferencias en las complicaciones entre los grupos. Finalmente, se observó una tasa menor de glucemias dentro del rango objetivo, en comparación con protocolos anteriores. Es posible que el incremento de las dosis de insulina resulte en un mejor control de la glucemia, aunque también puede asociarse con más eventos de hipoglucemia.

## Conclusión

La mayoría de los pacientes internados con DBT2 en tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina en bajas dosis puede beneficiarse de una dosis única diaria de insulina basal con correcciones con análogos rápidos antes de las comidas. Este régimen otorga beneficios similares al tratamiento estándar de bolo basal respecto del control de la glucemia y el fracaso terapéutico, y ambas opciones son mejores en estos aspectos que la IED.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/data/resiic.php/138708](http://www.siicsalud.com/data/resiic.php/138708)

## 3 - Bomba de Insulina para la Diabetes Tipo 2

Reznik Y, Cohen O

Côte de Nacre University Hospital, Caen, Francia

[Insulin Pump for Type 2 Diabetes]

*Diabetes Care* 36(S2):219-225, Ago 2013

*Cuando en la diabetes tipo 2 la hiperglucemia progresiva no responde a los fármacos hipoglucemiantes orales se plantea la necesidad de seleccionar un tratamiento con insulina exógena.*

En la diabetes tipo 2 (DBT2), la hiperglucemia progresiva provoca el deterioro creciente de las células beta y un estado de resistencia a la insulina. Con la evolución natural de la enfermedad se agrava la deficiencia de la insulina. Esto explica la necesidad de iniciar un tratamiento con insulina exógena cuando los agentes hipoglucemiantes orales (AHGO) no logran su objetivo.

El uso de bombas externas en la DBT2 es una práctica reciente. Su utilización aún es motivo de debate. Sólo las autoridades de salud de pocos países, como Francia e Israel, han aceptado reembolsar los costos cuando se indica la infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) utilizando una bomba externa en pacientes diabéticos tipo 2.

En esta revisión los autores buscaron dar respuesta a numerosos interrogantes relacionados con el uso de la bomba de insulina en pacientes con DBT2, tales como la eficacia de la ICIS en la intensificación de la terapia con insulina, su relación con el mantenimiento del peso corporal, las eventuales modificaciones en la cantidad total de insulina administrada al realizar el cambio del régimen de inyecciones múltiples diarias de insulina (IMDI) a ICIS o cuál era el nivel de satisfacción y calidad

de vida en los enfermos que adoptaron el tratamiento con bomba.

Analizaron también en qué medida la hipoglucemia u otros eventos adversos limitaban su utilización. Se estudió este abordaje como recurso terapéutico a ser investigado por las embarazadas con DBT2. En caso de tener que asociarla con otro tratamiento, cuestionaron si era más conveniente utilizar AHGO u otros antihiperoglucemiantes inyectables.

Los objetivos fueron conocer cuáles eran las posibles indicaciones y advertencias para el uso de la ICIS en la práctica clínica e intentar establecer si el uso de la bomba era importante desde los puntos de vista médico y económico en la estrategia de intensificación de la insulina en la DBT2.

## Resultados

La primera experiencia terapéutica que justificó el uso de la terapia con bomba de insulina en la DBT2 se obtuvo a partir del tratamiento de pacientes con resistencia a la insulina muy elevada y escaso control glucémico. Se les administró insulina por infusión intravenosa en forma transitoria, y se logró que la hiperglucemia disminuyera, con una reducción de los requerimientos de insulina de un 40%.

En otro grupo de pacientes con DBT2 mal controlada, el uso secuencial de infusión de insulina intravenosa durante 4 semanas, seguido por un año de la ICIS permitió una reducción importante de los valores de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) (23%, 29 mmol/mol), mientras que los requerimientos de insulina disminuyeron en un tercio. Los efectos beneficiosos de la ICIS se atribuyeron al aumento de la sensibilidad a la insulina.

Estas observaciones condujeron a otro planteo, en el que se compararon las ventajas de la terapia con ICIS mediante el dispositivo de la bomba con el enfoque convencional de intensificar el tratamiento insulínico con inyecciones múltiples diarias de insulina (IMDI).

Dos estudios aleatorizados llevados a cabo en forma paralela incluyeron diabéticos tipo 2 moderadamente obesos, cuyas edades oscilaban entre 55 y 66 años. Sus valores basales de  $HbA_{1c}$  fueron del 8% (64 mmol/mol) y el 8.4%, (68 mmol/mol) a pesar de estar tratados con al menos una inyección diaria de insulina, en algunos casos sumadas a AHGO. El tratamiento insulínico se intensificó mediante ICIS o insulina basal/bolo. Los resultados obtenidos fueron similares.

En contraste, otros dos estudios aleatorizados cruzados, realizados con un número escaso de sujetos, demostraron una ventaja de la ICIS en comparación con IMDI. Se planteó la intensificación del tratamiento con insulina cuando los pacientes no respondían a dos o más inyecciones de insulina diarias (NPH o NPH premezclada y análogos de acción rápida).

Dada la heterogeneidad de la población de diabéticos tipo 2, suele ser difícil identificar las variables de

confusión potenciales en cada estudio. Sin embargo, las diferencias en los criterios de selección de los participantes pudieron ser importantes. Es probable que en los estudios cruzados los pacientes presentaran mayor insuficiencia de células beta y resistencia a la insulina, puestas de manifiesto por los niveles mayores de  $HbA_{1c}$  basal, con requerimientos más altos de insulina basal y un mayor número de inyecciones de insulina, en comparación con los estudios de grupos paralelos.

Actualmente se encuentra en marcha un ensayo prospectivo con una cohorte de 400 sujetos que presentan alta resistencia a la insulina y control glucémico deficiente. Otros estudios controlados aleatorizados, aun con datos limitados, han demostrado una eficacia duradera de la ICIS.

Una investigación longitudinal, retrospectiva, francesa con 102 diabéticos tipo 2 inadecuadamente controlados demostró por primera vez una caída del 21.5% de los valores de  $HbA_{1c}$  ( $p = 0.001$ ) después del cambio de un régimen IMDI a otro ICIS, sin variación en la dosis diaria total de insulina. La bomba presentó una eficacia mayor, que se mantuvo durante 5 años ( $p = 0.01$ ), lo que sugiere la persistencia de la eficacia de la ICIS en el control glucémico.

Otro estudio francés incluyó 51 pacientes diabéticos tipo 2 obesos, con valores de  $HbA_{1c}$  del 9.4% (79 mmol/mol), a pesar del tratamiento con un régimen combinado de AHGO e insulina. Con ICIS y un aumento progresivo de la dosis total diaria de insulina se logró el descenso de los valores de  $HbA_{1c}$  en un 21.7% ( $p = 0.001$ ). Esa ventaja se mantuvo luego de 12 años de seguimiento ( $p = 0.001$ ).

En 100 pacientes obesos con DBT2 tratados previamente con un régimen intensificado de IMDI se cambió a ICIS y se los siguió durante 2 años. Los valores de  $HbA_{1c}$  disminuyeron un 21.2% en un año ( $p = 0.001$ ) y se mantuvo a los 2 años ( $p = 0.001$ ). Las dosis de insulina disminuyeron en un 25% desde el inicio de la intervención.

Los diabéticos tipo 2 con control glucémico subóptimo a pesar de recibir dosis altas de insulina podrían beneficiarse con el uso de preparados concentrados de insulina U-500 (500 UI/ml). La administración se evaluó mediante bomba en un estudio retrospectivo. Se observó una reducción significativa de los valores de  $HbA_{1c}$  (21%,  $p = 0.003$ ) a los 3 meses, sin cambios en el peso corporal o en la dosis diaria total de insulina, y con una baja tasa de hipoglucemia grave (0.1 episodios por paciente/año). Un metanálisis reciente confirmó estos resultados.

La mayoría de los estudios prospectivos y observacionales no encontraron cambios de peso significativos cuando los controles se hicieron a los 6 meses o al año del tratamiento con bomba de insulina. Luego de dos años de seguimiento los resultados fueron disímiles. Es frecuente que la intensificación de la dosis de insulina suministrada mediante bomba se acompañe de un aumento de peso moderado, y parece correlacionarse con la cantidad de insulina administrada.



De 10 estudios que abordaron el tema de la cantidad de insulina total requerida al final del tratamiento, 7 señalaron que no ocurrió ningún cambio significativo en las dosis de insulina en comparación con el período anterior al inicio de la ICIS, mientras que 2 trabajos informaron que la dosis de insulina fue inferior en comparación con el tratamiento de IMDI. En un estudio se aumentó al doble la dosis diaria de insulina, pero las dosis de insulina basal era mucho menor que en las otras investigaciones.

No todos los diabéticos son candidatos para el uso de la bomba. Se ha estudiado la capacidad del paciente para utilizar el dispositivo y la adhesión al tratamiento. Se deben descartar discapacidades cognitivas u operativas importantes.

La hipoglucemia es importante para evaluar la relación riesgo-beneficio de cualquier tratamiento antihiper glucemiante. La mayor parte de los estudios ha encontrado una muy baja incidencia de hipoglucemia grave en diabéticos tipo 2 con ICIS.

Las consecuencias de la DBT2 son semejantes o aun más graves que las de la diabetes tipo 1. La falta de control metabólico integral e intensivo antes de la gestación o durante ésta afecta la salud fetal. Si bien con frecuencia esta indicación no se cumple, se recomienda el tratamiento con insulina, idealmente iniciada antes del embarazo. Los requerimientos de insulina varían según la fase del embarazo. Las ventajas potenciales del uso de la bomba de infusión en embarazadas incluirían, entre otros, un mejor control de la glucosa, la posibilidad de flexibilizar las dosis y la disminución de los episodios de hipoglucemia. Sin embargo, hasta el presente no se publicaron estudios controlados y aleatorizados sobre el uso de la bomba en pacientes con DBT2 durante el embarazo.

## Conclusiones

Si bien la respuesta individual del paciente no puede predecirse, el tratamiento con bomba de infusión es un enfoque terapéutico prometedor cuando se requiere intensificar el tratamiento con insulina en la DBT2. A pesar de la información limitada proveniente de estudios controlados aleatorizados, los datos longitudinales obtenidos en la práctica médica sugieren que podría ser más conveniente el uso de ICIS en lugar de IMDI en diabéticos tipo 2 con resistencia grave a la insulina y control glucémico deficiente; en particular cuando se trata de enfermos que han cumplido las recomendaciones en cuanto a dieta y de ejercitación física y la titulación de la insulina se realizó adecuadamente.

En la selección de candidatos para la terapia con bomba influyen la capacidad del paciente para utilizar el dispositivo, la ausencia de discapacidad cognitiva u operativa importante, la aceptación del control automático de la glucosa y el compromiso del individuo para utilizarla. Si estas condiciones se cumplen, también debe considerarse la incidencia de efectos adversos. La frecuencia de hipoglucemia y el aumento de peso deben ser limitados.

## 4 - Salud Cardiovascular Ideal y Prevalencia y Progresión de la Calcificación de las Arterias Coronarias en Adultos con Diabetes Tipo 1 o sin Diabetes

Alman A, Maahs D, Rewers M, Snell-Bergeon J

University of South Florida, Tampa; University of Colorado, Denver, EE.UU.

*[Ideal Cardiovascular Health and the Prevalence and Progression of Coronary Artery Calcification in Adults with and without Type 1 Diabetes]*

*Diabetes Care* 37(2):521-528, Feb 2014

*La salud cardiovascular ideal, definida según siete factores convencionales de riesgo, se asocia con menor prevalencia y progresión de calcificación de las arterias coronarias. Sin embargo, sólo una minoría de pacientes con diabetes tipo 1 y de sujetos no diabéticos reúne estos siete criterios.*

Se estima que entre los estadounidenses, una de cada tres defunciones obedece a eventos cardiovasculares. La incidencia de diabetes tipo 1 (DBT1) está en aumento en todo el mundo; las diferencias regionales no son atribuibles exclusivamente a la distribución étnica. Debido a que la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por causas cardiovasculares son más altas en los pacientes con DBT1, respecto del resto de la población, los sistemas de salud deben intensificar los esfuerzos en términos de prevención.

En 2010, la *American Heart Association* (AHA) definió los factores que determinan el mal estado de salud cardiovascular, el estado intermedio y la salud cardiovascular ideal (SCVI) con el objetivo de acentuar las medidas de prevención primaria y evitar, así, eventos cardiovasculares en el futuro. Los siete parámetros consisten en el hábito de fumar, el índice de masa corporal (IMC), la dieta, los niveles séricos del colesterol, la presión arterial, la glucemia en ayunas y la actividad física. En general se estima que la SCVI se logra en una minoría de sujetos en la población general; de hecho, menos del 1% de los adultos reúnen los siete factores que definen ese estado de salud.

A partir de las definiciones de la AHA, diversos trabajos analizaron la prevalencia de cada uno de los tres estados de salud cardiovascular en distintas poblaciones; sin embargo, hasta ahora, la prevalencia de SCVI entre los individuos con DBT1 nunca ha sido estudiada. Además, si bien no existen dudas de que los siete factores de riesgo mencionados se asocian con el riesgo cardiovascular, se desconoce si la SCVI, definida según la AHA, se vincula, también, con menor riesgo de enfermedad cardiovascular subclínica. Los marcadores que caracterizan la enfermedad subclínica son, empero, particularmente relevantes en términos clínicos.

En el presente artículo, los autores tuvieron por finalidad describir la prevalencia de SCVI en sujetos adultos con DBT1, respecto de enfermos sin DBT1, y establecer las vinculaciones con la prevalencia y la progresión de la calcificación de las arterias coronarias (CAC), un indicador validado de enfermedad cardiovascular subclínica.

## Diseño de la investigación y métodos

El presente estudio se llevó a cabo en el contexto del ensayo prospectivo *Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes* (CACTI), destinado a conocer la prevalencia de aterosclerosis subclínica en adultos con DBT1, respecto de un grupo de controles sin DBT1.

La muestra para el análisis abarcó 1 416 individuos (652 enfermos con DBT1 y 764 controles), sin enfermedad cardiovascular al momento del reclutamiento. En 148 pacientes y 173 controles no se contó con datos sobre la progresión de la CAC en el transcurso de los 6.1 años de seguimiento.

Se tuvieron en cuenta las características antropométricas, la presión arterial, los antecedentes clínicos, el tabaquismo, los hábitos nutricionales, la actividad física, la dosis diaria de insulina y los antecedentes clínicos familiares. La CAC se valoró mediante tomografía computarizada (TAC), al inicio y al final del seguimiento.

Para el presente trabajo se aplicaron las definiciones de SCVI, salud cardiovascular intermedia y mala salud cardiovascular sugeridos en el *AHA'Strategic Impact Global Statement* de 2010, con cinco de los siete factores considerados originalmente (cifras de presión arterial, colesterolemia, IMC, actividad física y dieta). La glucemia en ayunas no se tuvo en cuenta ya que se evaluaron enfermos con DBT1; en cambio, se incluyeron las cifras de la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) con los siguientes umbrales:  $< 5.7$ ,  $5.7 \leq a < 6.5$  y  $6.5\%$  o más. Los autores recuerdan que según las normativas de la *American Diabetes Association*, el diagnóstico de diabetes y prediabetes se establece en los enfermos con niveles de  $HbA_{1c} \geq 6.5\%$  y de  $5.7\%$  a  $6.4\%$ , respectivamente. Los antecedentes de tabaquismo se conocieron mediante el cuestionario creado en el *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*; se consideraron no fumadores, ex fumadores y fumadores actuales. La actividad física se determinó con el *Modifiable Activity Questionnaire*, incluido en el *Pima Indian Study*. La actividad física se clasificó en moderada, intensa o de baja intensidad, según el recuento de minutos por semana. Mediante el cuestionario de frecuencia alimentaria se conocieron las características nutricionales de los participantes, en términos del consumo diario de sal, frutas y verduras, pescado y cereales.

La TC se realizó al inicio del estudio y, en promedio, 6.1 años más tarde; la CAC se estableció en presencia de un puntaje  $> 1$ ; la progresión se definió con un aumento del volumen de CAC de 2.5 o mayor. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t*, de *chi* al cuadrado y de ANCOVA. Mediante modelos de regresión logística se determinaron las asociaciones entre los factores que definen el estado de salud cardiovascular y la presencia y progresión de la CAC, con ajuste según la edad y el sexo y la presencia de diabetes.

## Resultados

Los pacientes con diabetes fueron más jóvenes y, en su mayoría, de sexo femenino y de etnia

blanca no hispana. Los enfermos diabéticos también presentaron niveles séricos más altos de  $HbA_{1c}$ , colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad y glucemia, cifras más altas de presión arterial sistólica y, con mayor frecuencia, tuvieron macroalbuminuria o microalbuminuria. Por el contrario, los pacientes diabéticos tuvieron cifras más bajas de presión arterial diastólica, niveles más bajos de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, colesterol no asociado con las partículas de alta densidad (colesterol no HDL) y triglicéridos. Por lo general, los enfermos diabéticos presentaron CAC al inicio del estudio; en ellos, la CAC tendió a progresar en forma significativa en el transcurso de los 6.1 años de seguimiento.

Un porcentaje mínimo de enfermos diabéticos reunió los criterios de presión arterial (31.1% en comparación con 44.4%;  $p < 0.001$ ); además, la mayoría de los pacientes con diabetes tenía un control metabólico inadecuado, a juzgar por los niveles de la  $HbA_{1c}$  (91.2%).

El 67.9% de los sujetos de la totalidad de la cohorte reunió los criterios para el tabaquismo, el 45.2% tuvo el IMC apropiado y el 62.1% presentó los niveles deseados de colesterol total; en cambio, sólo el 10% reunió los criterios de actividad física compatibles con la SCVI y únicamente el 28.3% presentó criterios sugestivos de salud cardiovascular intermedia. El 61.7% de los enfermos refería no realizar actividad física moderada o intensa por semana; en términos de la dieta, sólo el 1.1% reunía los criterios para una SCVI y el 42.5%, para la salud intermedia. El 56.4% de los pacientes no referían ningún componente de la dieta saludable o sólo referían un componente.

El número de factores ideales fue sustancialmente más bajo entre los enfermos diabéticos, en comparación con los sujetos sin diabetes ( $p < 0.001$ ). En relación con el comportamiento relacionado con la salud, los sujetos diabéticos y sin diabetes fueron similares en términos del número de pacientes con criterios ideales ( $p = 0.26$ ).

Ningún participante reunió los siete criterios que definen la SCVI; los enfermos con DBT1 reunieron menos criterios que los enfermos sin diabetes. Los porcentajes de individuos con 0 a 2 factores y con 4 o 5 factores fueron significativamente más altos y más bajos, respectivamente, entre los pacientes diabéticos, respecto de los individuos sin diabetes. El 0.18% y el 1.1% de los enfermos, en el mismo orden, reunieron seis criterios favorables.

En los modelos de variables múltiples, el IMC ideal (*odds ratio* [OR] = 0.41) y la concentración ideal de colesterol (OR = 0.73) fueron factores que confirmaron protección contra la presencia de CAC. En términos de la progresión de la CAC, el IMC ideal (OR = 0.61) y la presión arterial ideal (OR = 0.49) fueron factores asociados con efectos protectores independientes. La presencia de un mayor número de factores ideales se asoció con una probabilidad más baja de CAC (OR = 0.75) y de progresión de la CAC (OR = 0.76). Globalmente, por cada factor ideal adicional, el riesgo de prevalencia y de progresión de la CAC (OR = 0.70 y

OR = 0.77, respectivamente) fueron significativamente más bajos. El estado diabético no afectó la relación entre el número de factores compatibles con la SCVI y la prevalencia o progresión de la CAC ( $p = 0.72$  y  $p = 0.45$ , respectivamente). La edad, el sexo y la etnia tampoco afectaron las interacciones observadas. Los estados de salud desfavorable e intermedio se asociaron con mayor prevalencia y progresión de la CAC.

## Discusión

En la presente investigación con adultos con diabetes tipo 1 y sin diabetes, el mayor número de factores asociados con SCVI se acompañó de una reducción significativa de la prevalencia y progresión de la CAC. Los grupos fueron similares en términos de la prevalencia de los factores evaluados, con excepción de la presión arterial y los niveles de la hemoglobina glucosilada.

Globalmente, los pacientes con diabetes 1 reunieron menos factores sugestivos de SCVI; sin embargo, la prevalencia de SCVI fue baja y ningún participante reunió los siete criterios que definen este estado; sólo el 0.18% de los enfermos con diabetes y el 1.1% de los sujetos no diabéticos reunieron seis de estos parámetros. Más aun, entre los adultos diabéticos, sólo el 1.3% reunió cinco o más factores favorables, en comparación con sólo el 16.3% de los enfermos sin diabetes.

Los resultados confirman las observaciones referidas en otros estudios en pacientes sin diabetes, en los cuales la prevalencia de SCVI fue de menos de 0.1% a 0.2%. Según los datos de los *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2003 a 2008, menos del 1% de los participantes reunieron los siete criterios.

La prevalencia de éxito en términos de la dieta y de la actividad física fue particularmente baja (1.1% y 10%, respectivamente). Para la dieta, las cifras fueron muy similares a las observadas en el NHANES de 2003 a 2008 (prevalencia de 1.1% entre los sujetos de 40 a 64 años y de 0.5% entre los participantes de 20 a 39 años). En otras investigaciones, los valores estuvieron entre 0.4% y 5.3%.

Respecto de la actividad física, la prevalencia de éxito fue incluso más baja en el presente estudio, en comparación con lo referido por otros grupos. Las diferencias podrían obedecer, al menos en parte, a la forma en que se definió la intensidad de la actividad física en cada trabajo.

En el presente ensayo, el número de factores compatibles con SCVI se asoció sustancialmente con la prevalencia y la progresión de la CAC. En el *Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, el número de factores en la niñez se asoció significativamente con el espesor de la capa íntima y media de la carótida. En el estudio ARIC, la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor entre los individuos con ningún factor favorable, en comparación con aquellos que reunieron seis de ellos. Igualmente, la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares en una cohorte del norte de China fue considerablemente más baja en

los sujetos con seis o siete factores favorables, respecto de los individuos con ningún factor. En el *Northern Manhattan Study* se comprobó un fuerte gradiente entre el mayor número de factores beneficiosos y la menor incidencia de enfermedad cardiovascular. En los participantes del NHANES con cinco o más factores, el riesgo de mortalidad se redujo sustancialmente, en comparación con los individuos que no reunieron ningún criterio.

En conclusión, los hallazgos en conjunto sugieren que la SCVI se asocia significativamente con menor prevalencia y progresión de CAC; sin embargo, la prevalencia de factores favorables, entre los adultos en general y en los pacientes con diabetes tipo 1, fue muy baja, un fenómeno que deberá ser tenido en cuenta en el futuro para fortalecer las medidas destinadas a la prevención de eventos cardiovasculares, especialmente entre los pacientes de alto riesgo.



+ Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/resiic.php/142536](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/142536)

## 5 - Efectos Diferenciales de Distintos Esquemas de Reemplazo de Vitamina D en Pacientes con Diabetes

Alam U, Chan A, Malik R y colaboradores

University of Manchester, Manchester; Barts and London Children's Hospital, Londres, Reino Unido

[*Differential Effects of Different Vitamin D Replacement Strategies in Patients with Diabetes*]

*Journal of Diabetes and its Complications* 28(1):66-70, 2014

*En los enfermos diabéticos, el tratamiento intensivo con vitamina D2 y D3 se asocia con aumentos de los niveles de la 25-hidroxivitamina D. Incluso así, las estrategias habituales de reemplazo son insuficientes para lograr incrementos en los niveles de vitamina D a los valores deseados, en una gran proporción de pacientes.*

La deficiencia de vitamina D (DVD), un trastorno cada vez más frecuente en todo el mundo, se asocia con consecuencias clínicas importantes, no sólo en términos de la salud esquelética. Diversos estudios sugirieron que la DVD incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión arterial y síndrome metabólico.

Actualmente se considera que los niveles de vitamina D inferiores a 10 ng/ml (25 nmol/l) definen la DVD y deben ser corregidos. Sin embargo, las concentraciones óptimas para dicho fin todavía no se han establecido. Según algunos grupos, los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) por encima de 20 ng/ml (50 nmol/l) reflejarían el estado de suficiencia, en tanto que las concentraciones de 28 a 32 ng/ml (70 a 80 nmol/l) definirían el estado vitamínico ideal.

El *Department of Health* del Reino Unido estableció recomendaciones para los niños de 6 meses a 5 años, para los enfermos de 65 años o más, para las embarazadas y durante la lactancia. Asimismo,



establece que las personas con una baja exposición al sol deberían recibir suplementos con 10 µg de vitamina D por día.

La información más reciente confirmó una elevada prevalencia de DVD y pocos cambios en la ingesta de vitamina D en el Reino Unido, como consecuencia del nivel bajo de fortificación en los alimentos. Igualmente, las estrategias que se basan en la utilización de suplementos de vitamina D de venta libre no han resultado eficaces para corregir el estado de DVD. Por el momento, por lo tanto, se dispone de muy pocas pautas en este contexto.

Los estudios previos demostraron que la vitamina D<sub>2</sub> (VD<sub>2</sub>) es dos a tres veces menos eficaz que la vitamina D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>), en términos del aumento de los niveles plasmáticos de la 25(OH)D; sin embargo, la ingesta diaria de dosis altas de VD<sub>2</sub> sería igual de eficaz que la VD<sub>3</sub> para mantener los niveles séricos deseados. En el presente trabajo, los autores compararon tres esquemas distintos de reemplazo de vitamina D para la corrección de la DVD.

### Diseño de la investigación y métodos

El estudio se llevó a cabo en el *Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust*, Manchester, Reino Unido, e incluyó 244 enfermos con diabetes tipo 1 y tipo 2, reclutados en centros de atención terciaria. Los datos se obtuvieron retrospectivamente. Los enfermos con niveles séricos de 25(OH)D < 30 ng/ml fueron asignados a tres esquemas de reemplazo, según las preferencias de los profesionales: ergocalciferol (VD<sub>2</sub>) en dosis de 50 000 UI por día durante 10 días (500 000 UI), seguido de carbonato de calcio y colecalciferol (VD<sub>3</sub>) dos veces por día (aproximadamente 24 000 UI de colecalciferol por mes: grupo ECC, n = 53); colecalciferol en dosis de 40 000 UI por día durante 10 días, seguido de colecalciferol más carbonato de calcio (alrededor de 24 000 UI de colecalciferol por mes: grupo CCC; n = 94) o colecalciferol en dosis de 40 000 UI diarias durante 10 días (400 000 UI), seguido de colecalciferol, 40 000 UI el primer día de cada mes (grupo CC; n = 97).

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se determinaron las cifras de presión arterial. Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, la etnia, el tipo y duración de la diabetes y la terapia anti-diabética y sus modificaciones, durante el estudio.

Los autores recuerdan que las determinaciones de 25(OH)D se realizan en forma rutinaria desde 2009, mediante quimioluminiscencia, un ensayo que se correlaciona muy bien con los otros métodos de valoración. Los análisis estadísticos se realizaron con modelos ANOVA y pruebas de Kruskal-Wallis.

### Resultados

Los participantes de los tres grupos fueron similares en términos de la edad, el sexo, el tipo de diabetes y la etnia. Asimismo, el período de seguimiento fue semejante en todos los grupos. En cambio, se registraron diferencias importantes en el tipo de agentes

hipoglucemiantes utilizados en cada caso (p = 0.01). Incluso así, el porcentaje de enfermos que intensificó el tratamiento durante el estudio fue similar en todos los grupos. La dosis de insulina fue similar en los pacientes de los tres grupos.

Las concentraciones basales de 25(OH)D fueron más altas en los enfermos del grupo ECC, respecto de los grupos CCC y CC (17.4, 14.2 y 13.5 ng/ml, respectivamente); sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Luego del tratamiento, los niveles plasmáticos de 25(OH)D aumentaron sustancialmente en los pacientes asignados al grupo ECC (de 17.4 ± 13.8 ng/ml a 29.9 ± 9.6 ng/ml; p < 0.0001), al grupo CCC (de 14.2 ± 6.6 ng/ml a 30.9 ± 13.1 ng/ml; p < 0.0001) y al grupo CC (de 13.5 ± 8.4 ng/ml a 33.9 ± 14.4 ng/ml; p < 0.0001). No se registraron diferencias significativas en los incrementos observados entre los grupos ECC y CCC (14.6 ± 12.2 ng/ml y 16.7 ± 13.4 ng/ml). En cambio, el aumento fue significativamente más importante en el grupo CC, respecto del grupo ECC (20.6 ± 15 ng/ml en comparación con 14.6 ± 12.2 ng/ml; p = 0.01), pero no del grupo CCC.

Los porcentajes de enfermos que persistieron con niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml fueron de 63% en el grupo ECC, 46% en el grupo CCC y 36% en el grupo CC.

Al considerar los valores basales de 25(OH)D en las tres cohortes < 15 ng/ml y > 15 ng/ml, los incrementos más importantes se observaron en los pacientes con niveles iniciales más bajos (ECC: 21.2 respecto de 6.4 ng/ml; p < 0.0001; CCC: 20.1 respecto de 12.3 ng/ml; p = 0.005 y CC: 24.4 respecto de 12.1 ng/ml, respectivamente, p = 0.01).

El tratamiento no se asoció con cambios importantes en la presión arterial sistólica y diastólica, en el IMC, en el perfil de lípidos o en el índice de filtrado glomerular en ninguno de los grupos. No obstante, se comprobó una reducción sustancial de los niveles de la hemoglobina glucosilada después del tratamiento, sólo en el grupo ECC (-0.5%, p = 0.02).

### Discusión

La DVD es un trastorno sumamente prevalente y los esquemas recomendados para su corrección no parecen del todo apropiados. Para los sujetos adultos, la *Recommended Dietary Allowance* (RDA) es de 800 UI por día. Si bien según las estimaciones del *Institute of Medicine*, esta cantidad es suficiente para lograr valores séricos de 25(OH)D de 20 ng/ml, recientemente las normativas de la *Endocrine Society* sugirieron que los adultos de 19 años o más deben ingerir 1 500 a 2 000 UI o más de vitamina D por día para mantener los niveles séricos óptimos, superiores a los 30 ng/ml. Incluso así, el Departamento de Salud del Reino Unido considera adecuada la ingesta de 10 µg (400 UI) por día. Cabe destacar que dicha cantidad es la que se encuentra en los preparados de venta libre de carbonato de calcio y colecalciferol.

Recientemente, un grupo ha sugerido la incorporación de 400 000 UI de VD<sub>2</sub> durante ocho

semanas, seguida de la terapia de mantenimiento con 1 500 a 2 000 UI por día, con el propósito de corregir la DVD. En un estudio retrospectivo de los Estados Unidos, el esquema que consistió en 50 000 UI de VD<sub>2</sub> en semanas alternas también fue eficaz.

Los protocolos evaluados en la presente cohorte de enfermos diabéticos, asistidos en el *Manchester Diabetes Centre*, incluyeron dosis de carga de VD<sub>2</sub> (ergocalciferol) o D<sub>3</sub> (colecalfiferol) en dosis no bioequivalentes de 500 000 UI y 400 000 UI, respectivamente, seguidas de dosis de mantenimiento de colecalfiferol, aisladamente o en combinación con carbonato de calcio.

Numerosos trabajos revelaron que los incrementos de los niveles séricos de 25(OH)D mejoran la absorción de calcio y reducen el riesgo de caídas y de fracturas por osteoporosis. Los estudios previos sugirieron que 50 000 UI de VD<sub>2</sub> equivalen biológicamente a unas 15 000 UI de VD<sub>3</sub>; sin embargo, por el momento no es posible establecer conclusiones firmes en este sentido y se requieren más estudios para conocer mejor los parámetros farmacocinéticos de ambos preparados y los correspondientes metabolitos.

Cabe destacar que a pesar de las diferencias en los protocolos utilizados en la presente ocasión, un porcentaje considerable de enfermos persistió con DVD: el 46% de los enfermos mantuvo niveles de 25(OH)D por debajo de los valores deseados, de 30 ng/ml. Todos los esquemas se administraron por vía oral y fueron de suficiente duración, de modo tal que las diferencias observadas serían atribuibles a los protocolos en sí mismos y, posiblemente, a polimorfismos genéticos que influyen en las vías metabólicas de la vitamina D.

En un trabajo previo, los niveles de la vitamina D se vincularon en forma inversa con la resistencia a la insulina y, tal vez, con la secreción de la hormona; además se comprobó una relación negativa entre los niveles de la 25(OH)D y el riesgo de diabetes tipo 2. Según los resultados de un metanálisis reciente, los aportes apropiados de vitamina D permitirían mejorar el control de la glucemia y la resistencia a la insulina en los enfermos diabéticos.

En el presente trabajo, la administración de VD<sub>2</sub> no se asoció con niveles séricos adecuados de 25(OH)D, los cuales fueron inferiores en comparación con los que se lograron con los protocolos de los grupos CCC y CC. Por ende, concluyen los autores, la mejoría del control de la glucemia no parece atribuible, exclusivamente, a la administración de ergocalciferol. Los resultados, sin embargo, deberán ser confirmados en investigaciones futuras. Si bien en el ensayo no se incluyó un grupo control, los hallazgos podrían ser de gran utilidad en el ámbito de la asistencia primaria.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142515](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142515)



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

## 6 - Uso de Escalas de Tamizaje de Trastornos de la Alimentación en Pacientes con Diabetes Tipo 1

Wisting L, Froisland D, Ro O y colaboradores

**Diabetes Care** 36(8):2198-2202, Ago 2013

La diabetes tipo 1 constituye un factor de riesgo para los trastornos de la conducta alimentaria (TCA). Se estima que la prevalencia de TCA entre los pacientes diabéticos duplica las tasas informadas en la población general. La coexistencia de diabetes tipo 1 y TCA se correlaciona con un acentuado incremento de la morbimortalidad. Asimismo, los TCA se vinculan con un deterioro del control metabólico y con la progresión de las complicaciones a largo plazo. La restricción de la insulina se asocia con una pérdida ponderal en los individuos diabéticos tipo 1 y se ha calculado que hasta el 37% de los adolescentes y adultos jóvenes con esta forma de diabetes recurren a esta estrategia para el descenso de peso. Sin embargo, la restricción de la insulina desencadena complicaciones clínicas y se relaciona con un incremento de la mortalidad durante el seguimiento. En virtud de los efectos deletéreos de esta comorbilidad, se pone énfasis en la necesidad del tamizaje de los TCA en los pacientes con diabetes tipo 1, con el fin de facilitar la intervención precoz y evitar la aparición de complicaciones graves.

En el presente ensayo se describen los resultados de la aplicación de la prueba psicométrica *Diabetes Eating Problem Survey Revised* (DEPS-R) en una cohorte de 770 niños y adolescentes con diabetes tipo 1, de entre 11 y 19 años. La DEPS-R, a diferencia de otras escalas de tamizaje de los TCA, ha sido diseñada de modo específico para los individuos con diabetes tipo 1 e incluye, entre sus variables, a la restricción de la insulina con fines de reducción del peso corporal. La versión resumida consta de 16 ítems, en comparación con la formulación original de 28 dominios. La DEPS-R no ha sido validada contra una escala reconocida para la identificación de los TCA. Por consiguiente, se completó, además, el cuestionario *Eating Attitudes Test-12* (EAT-12), una escala de tamizaje de los TCA, cuya versión de 12 ítems se caracteriza, también, por sus propiedades psicométricas. La información correspondiente a los datos somáticos se obtuvo a partir de la encuesta nacional *Norwegian Childhood Diabetes Registry*.

En función de los resultados logrados, la aplicación de la DEPS-R en esta cohorte de niños y jóvenes con diabetes tipo 1 presentó una apropiada validación interna (coeficiente alfa de Cronbach = 0.89) y una adecuada correlación con la escala EAT-12, en términos de validación convergente ( $p < 0.01$ ). Asimismo, se

comprobó una mayor correlación entre los puntajes de ambas escalas en las mujeres, cuando se las comparó con los hombres ( $p \leq 0.001$ ). Igualmente, se verificaron otras correlaciones positivas de menor magnitud en relación con otras variables, como la hemoglobina glucosilada, el índice de masa corporal y la edad. Estos factores han sido identificados en modelos previos como parámetros relacionados con los TCA. Por lo tanto, se destaca la importancia del tamizaje de los TCA en los pacientes jóvenes con diabetes tipo 1, en virtud de la menor relevancia de la hemoglobina glucosilada o el índice de masa corporal como elementos indicadores de estos trastornos en este grupo de enfermos.

Sobre la base de la información obtenida en este ensayo, se postula que la DEPS-R constituye una escala apropiada para el tamizaje de la coexistencia de los TCA y la diabetes tipo 1, con el objetivo de una intervención precoz. De todos modos, se recomienda la consideración especial de las diferencias en el puntaje de la DEPS-R atribuibles a la edad, el sexo y el índice de masa corporal para la interpretación correcta de estos puntajes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138709](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138709)

## 7 - Importancia de Adecuar la Dosis de Insulina según el Nivel de Actividad Física del Paciente Diabético

Campbell M, Walker M, West D y colaboradores

**Diabetes Care** 36(8):2217-2224, Ago 2013

Los pacientes con diabetes tipo 1 deben incluir el ejercicio regular como parte de su estilo de vida. La regulación adecuada de la glucemia durante el ejercicio es fundamental con el fin de prevenir la hipoglucemia, ya que este cuadro es peligroso. Entre las estrategias para prevenir la hipoglucemia durante el ejercicio y después de éste se menciona la modificación del tipo de ejercicio, el consumo de carbohidratos y la disminución de la dosis de insulina de acción rápida antes del ejercicio. De todos modos, la disminución de la dosis de insulina no resulta suficiente para lograr protección completa, lo cual puede vincularse con factores iatrogénicos ya que los pacientes se aplican la dosis habitual de insulina de acción rápida luego del ejercicio, cuando existe un estado de hipersensibilidad a dicha sustancia.

Una estrategia que puede ser útil para prevenir la hipoglucemia posterior al ejercicio es la disminución de la dosis de insulina de acción rápida aplicada luego de la ingesta de alimentos después del ejercicio. Esto puede ser de utilidad debido a que el ejercicio aumenta la sensibilidad a la insulina. No obstante, la disminución

excesiva de la dosis de insulina puede generar hiperglucemia prolongada, especialmente si la dosis de insulina administrada antes del ejercicio también es disminuida. Lamentablemente no se cuenta con información suficiente al respecto.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la glucemia aguda y luego de 24 horas del ejercicio en respuesta a la disminución de la dosis de insulina de acción rápida aplicada una vez finalizado el ejercicio en pacientes con diabetes tipo 1 que también habían disminuido dicha dosis antes del ejercicio.

Se incluyeron 11 hombres con diabetes tipo 1 de 18 a 35 años tratados con un bolo basal de insulina glargina o detemir combinada con insulina de acción rápida aspártica o lispro durante un periodo mínimo de 6 meses. Los pacientes realizaban ejercicio aeróbico en forma regular, no presentaban complicaciones relacionadas con la diabetes ni recibían medicación adicional. Durante la detección sistemática, los pacientes fueron evaluados mediante una prueba de estrés cardiopulmonar con el fin de valorar la función cardíaca en respuesta al ejercicio. Además, se evaluaron los parámetros cardiorrespiratorios durante un protocolo de ejercitación en la cinta caminadora y se valoraron las variables antropométricas.

Los pacientes fueron evaluados mediante un sistema de monitorización continua de la glucemia. El sensor se insertó mediante una aguja subcutánea en la región abdominal 24 horas antes de cada prueba y se removió a las 24 horas de abandonado el laboratorio en el cual se llevaron a cabo las evaluaciones. Durante la utilización del sensor se solicitó a los pacientes que registraran la glucemia al menos 4 veces por día con el fin de calibrar el dispositivo.

Se citó a los pacientes en el laboratorio en condiciones de ayuno luego de una dieta normal durante las 24 horas anteriores. Los participantes debían mantener su esquema habitual de aplicación de insulina durante las pruebas. Se entregó un podómetro a cada uno para ser utilizado durante las 24 horas previas a la prueba. Además, se indicó evitar la actividad física extenuante durante las 48 horas previas y mantener un patrón similar de actividad entre las pruebas. Éstas se llevaron a cabo en horario matutino, separadas por un periodo de 7 días.

Una vez que los pacientes llegaron al laboratorio se tomaron muestras de sangre venosa para cuantificar el nivel de glucosa, lactato, hemoglobina y hematocrito. También se evaluó la actividad de la insulina de acción rápida. Luego, los pacientes recibieron el 25% de la dosis de insulina de acción rápida y, a continuación, un desayuno a base de cereales. Finalizado el desayuno los pacientes permanecieron en reposo y a los 30 y 60 minutos se tomaron muestras de sangre. Luego de una hora de haber desayunado se aplicó una rutina de ejercitación en la cinta caminadora de 45 minutos de duración. Durante ésta se controlaron los parámetros respiratorios y la frecuencia cardíaca. A los 0, 5, 15, 30 y 60 minutos de finalizado el ejercicio se tomaron muestras de sangre. Además, a los 60 minutos los pacientes recibieron una dosis del 100%, 75% y 50%

de insulina de acción rápida y un almuerzo a base de pastas para luego permanecer en reposo durante 180 minutos. Se tomaron muestras de sangre cada 30 minutos durante el período posprandial. En caso de hipoglucemia, se administró un bolo de carbohidratos.

Durante el período posterior a la prueba realizada en el laboratorio los participantes utilizaron el sistema de monitorización continua de la glucemia y siguieron una dieta controlada. Se les solicitó el registro del consumo de alimentos, de la aplicación de insulina y de la ingesta de carbohidratos con el fin de corregir la disminución de la glucemia. Tanto el horario de las comidas como la dosis de insulina de acción rápida debían ser constantes.

El control de la glucemia, el patrón de alimentación y el nivel de actividad física durante las 24 horas previas a la prueba de laboratorio fueron similares entre los pacientes. Durante la prueba realizada en el laboratorio se observaron concentraciones similares de glucosa en ayunas entre los grupos. Luego de ingerir el desayuno y disminuir la dosis de insulina de acción rápida se observó un pico de glucosa similar entre los grupos. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar los parámetros de laboratorio, respiratorios y cardíacos durante el ejercicio. La disminución de la glucemia fue similar entre los grupos y no se registraron casos de hipoglucemia durante el ejercicio.

Una vez ingerido el alimento y aplicada la insulina de acción rápida luego del ejercicio, los pacientes que recibieron el 50% de la dosis de insulina presentaron un área bajo la curva correspondiente a la insulina sérica significativamente inferior en comparación con aquellos que recibieron el 100% y el 75% de la dosis. El pico de insulina sérica fue más bajo entre los pacientes tratados con el 50% de la dosis de insulina en comparación con los tratados con el 100% y el 75% de la dosis. Mientras que en estos dos últimos grupos se verificó una disminución de la concentración de glucosa, el tratamiento con el 50% de la dosis resultó en la obtención de concentraciones de glucosa similares a las registradas antes de la ingesta. En este período se verificaron 5 y 2 casos de hipoglucemia en pacientes tratados con el 100% y el 75% de la dosis de insulina, respectivamente, en tanto que ninguno de los sujetos tratados con el 50% de la dosis presentó dicho cuadro. Además, algunos de los enfermos tratados con el 100% de la dosis tuvieron más de un episodio de hipoglucemia. La medición efectuada a los 180 minutos de finalizada la ingesta arrojó una concentración de glucosa superior ante la administración del 50% de la dosis de insulina en comparación con los grupos restantes. El primer episodio de hipoglucemia tuvo lugar a las 8 horas de finalizado el ejercicio. La glucemia registrada durante la noche fue significativamente superior con la administración del 50% de la dosis de insulina, en comparación con la administración de la dosis completa y del 75% de ésta.

Los pacientes con episodios de hipoglucemia durante la evaluación de laboratorio también los tuvieron durante la noche. La administración del 50% de la dosis de insulina

se asoció con la cantidad más baja de episodios de hipoglucemia. El 82% de los episodios de hipoglucemia tuvieron lugar durante la noche. La cantidad de pacientes que requirieron correcciones de la glucemia con el fin de prevenir episodios adicionales de hipoglucemia fue menor ante la administración del 50% de la dosis en comparación con los grupos restantes.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la disminución de la dosis de insulina de acción rápida administrada luego del ejercicio es importante para prevenir la hipoglucemia. Concretamente, la reducción del 50% de dicha dosis fue beneficiosa para prevenir la hipoglucemia durante las 8 horas posteriores a la finalización del ejercicio. Luego de dicho período, la efectividad de esta estrategia terapéutica disminuyó. Es posible que la disminución de la glucemia luego de 8 horas del ejercicio se haya vinculado con la aplicación de las dosis habituales de insulina de acción rápida. Una vez finalizada la ingesta posterior al ejercicio, la preservación de la glucemia fue más adecuada entre los pacientes que recibieron el 50% de la dosis, en tanto que la administración del 75% y el 100% de la dosis se asoció con una disminución de la glucemia.

Hasta el momento se desconocen los mecanismos exactos responsables de los hallazgos obtenidos. La depleción de glucógeno muscular podría vincularse con la aparición de hipoglucemia luego del ejercicio. El aumento del índice de transporte de glucosa al tejido muscular y de la capacidad de convertir glucosa en glucógeno se asociarían con un incremento de la potencia de la insulina de acción rápida luego del ejercicio. Además, la administración de las dosis más elevadas de insulina de acción rápida resultó en hiperinsulinemia, supresión de la síntesis hepática de glucosa y aumento de la captación de glucosa. Más allá del mecanismo subyacente, los hallazgos obtenidos indican la importancia de disminuir la dosis de insulina de acción rápida administrada junto con las comidas luego de hacer ejercicio. Si bien en la actualidad se recomienda que dicha disminución sea del 30%, en el presente estudio se observó que la disminución del 50% es la adecuada.

La evitación de la hipoglucemia durante las 7 a 11 horas posteriores al ejercicio resulta complicada para los pacientes con diabetes tipo 1 ya que el requerimiento de glucosa para mantener niveles normales de glucemia es mayor. Dado que el aumento de la sensibilidad a la insulina persiste durante las 48 horas posteriores al ejercicio, podría ser de utilidad disminuir la dosis basal de insulina. No obstante, esta estrategia sólo puede emplearse si se planifica y se cumple el plan de ejercitación en forma precisa. Por lo tanto, el ajuste de la dosis de insulina de acción rápida resulta más apropiado.

La mayoría de los episodios de hipoglucemia registrados tuvieron lugar durante la noche.

Puede sugerirse que los pacientes que presentan hipoglucemia luego del ejercicio tienen un riesgo elevado de hipoglucemia durante la noche. Es necesario adaptar el plan de ejercitación de manera tal de disminuir dicho riesgo. Debe tenerse en cuenta que la variación de la glucemia en relación con el ejercicio puede diferir según la edad, el estado físico y el control glucémico de los pacientes. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar estrategias de normalización de la glucemia luego del ejercicio con el fin de prevenir la hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1.

La disminución del 50% de la dosis de insulina de acción rápida luego del ejercicio junto con la disminución de la dosis aplicada antes del ejercicio permite mantener niveles adecuados de glucemia y prevenir la hipoglucemia durante las 8 horas posteriores a su finalización. No obstante, existe un riesgo de hipoglucemia una vez finalizado dicho período. Se recomienda adecuar las estrategias preventivas según la rutina de ejercicios y la glucemia de cada individuo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138710](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138710)

## 8 - Relación entre la Actividad Física y la Prevalencia de Neuropatía Periférica Diabética

*Loprinzi P, Hager K, Ramulu P*

**Journal of Diabetes and its Complications** 28(1):17-21, 2014

En la actualidad, el 10% de la población de los Estados Unidos tiene diabetes; además, el mayor número de sujetos de edad avanzada y los índices cada vez más altos de obesidad y de hábitos sedentarios entre los grupos minoritarios permiten estimar que para 2050, la prevalencia de la enfermedad se incrementará a más del 30%.

La neuropatía periférica es una complicación habitual de la diabetes; el trastorno se asocia con consecuencias muy desfavorables en términos clínicos y para los sistemas de salud. En 2001, los costos atribuibles a la atención de los enfermos con neuropatía periférica representaron el 27% del total de los costos médicos directos vinculados con la diabetes. La neuropatía periférica, además, es la complicación crónica más frecuente de la enfermedad y una causa muy común de internaciones y amputaciones. También afecta considerablemente la calidad de vida y la productividad laboral.

La neuropatía periférica diabética se caracteriza por la pérdida progresiva de la función nerviosa, por mecanismos fisiopatogénicos, hasta ahora no del todo comprendidos. Sin embargo, la hiperglucemia sostenida, la inflamación, los antecedentes genéticos y el tabaquismo serían factores importantes de contribución.



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

La actividad física regular podría ser una estrategia válida para evitar o demorar la aparición y progresión de la neuropatía periférica; el beneficio se relacionaría con los efectos favorables de la actividad física sobre la inflamación y los niveles séricos de la glucemia. En un estudio previo con 78 enfermos, la actividad física se asoció con índices más bajos de neuropatía periférica; igualmente, un trabajo realizado en 17 pacientes mostró resultados muy alentadores en este sentido.

La comprensión exacta de la asociación entre la actividad física y la neuropatía periférica es particularmente importante en términos clínicos, ya que en los pacientes diabéticos se suele desalentar la realización de ciertas actividades que podrían comprometer la salud de los pies, por la falta de sensibilidad para el dolor o la presión. Las guías más recientes, en cambio, estimulan la práctica de actividad física de intensidad moderada. El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre la actividad física valorada con acelerómetro, los niveles séricos de la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) y la neuropatía periférica en una muestra representativa de la población de los Estados Unidos.

Para la presente investigación se utilizaron los datos proporcionados por la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2003 a 2004. Las NHANES, recuerdan los autores, son estudios actualmente en marcha que incluyen muestras representativas de adultos estadounidenses, no institucionalizados. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de diabetes, los individuos que utilizaban insulina o antidiabéticos orales y los sujetos que presentaban niveles de  $HbA_{1c}$  de 6.5% o más altos o de glucemia en ayunas de 126 mg/dl o mayores.

Los pacientes de 40 años o más completaron el examen con monofilamentos de Semmes-Weinstein. Se estableció neuropatía periférica en los enfermos con al menos una región de insensibilidad en los pies, ya que este hallazgo ha sido fuertemente predictivo de úlceras y amputaciones.

Los participantes colocaron un acelerómetro en su cadera derecha durante siete días; el equipo debía persistir colocado durante todo el día y sólo debía retirarse durante las actividades acuáticas y el sueño. Los recuentos iguales o superiores a 2 020 por minuto reflejaron la actividad física moderada a intensa. En los modelos de regresión se consideró el tiempo diario promedio con actividad física de este tipo, como variable independiente primaria, en tanto que el tiempo de sedentarismo (menos de 100 por minuto) se consideró una variable adicional. Para garantizar la representatividad de los datos, sólo se incluyeron los enfermos que utilizaron los dispositivos cuatro días como mínimo y durante diez horas o más por día.

En los modelos se consideraron diversas variables de ajuste, tales como la edad, el sexo, la etnia, el nivel educativo y el índice de masa corporal (IMC). Los enfermos se clasificaron según presentaron 0, 1, 2, 3 o más enfermedades intercurrentes. Se determinaron los niveles séricos de la cotinina, como un marcador del tabaquismo activo y de la exposición ambiental al humo

del cigarrillo, y la concentración de la homocisteína, como un parámetro de la función del endotelio. Se consideraron los niveles de la  $HbA_{1c}$  (iguales o mayores del 6.5% [elevados] y por debajo del 6.5% [no elevados]), la concentración de la proteína C-reactiva (PCR) ultrasensible y el índice de filtrado glomerular (IFG). La funcionalidad física se clasificó en categorías: incapacidades que afectaron la función de las extremidades inferiores, la actividad física global, las actividades cotidianas, las actividades instrumentales diarias y las sociales y recreativas.

Mediante modelos de regresión de variables múltiples se conocieron las asociaciones entre la actividad física y la presencia de neuropatía periférica. La actividad física moderada a intensa se clasificó según la mediana de 5.2 min/día y 5.2 o más min/día. Se realizaron análisis adicionales para conocer la influencia de la actividad física sobre las interacciones entre los niveles de  $HbA_{1c}$  y la neuropatía periférica; en los modelos se consideraron la edad, el IMC, la etnia, el sexo, el nivel educativo, el índice de comorbilidades, los niveles de la homocisteína, PCR, cotinina y  $HbA_{1c}$ , el IFG y el desempeño físico.

El 27.1% de los 339 enfermos diabéticos analizados presentaron algún grado de neuropatía periférica. Entre los pacientes con actividad física por debajo de la mediana y con incremento de los niveles de la  $HbA_{1c}$  ( $n = 112$ ), el 28.6% presentó neuropatía periférica, en comparación con 29.9% de los pacientes con actividad física por debajo de la mediana, pero con  $HbA_{1c}$  normal ( $n = 59$ ). El 29.2% de los enfermos con actividad física por encima de la mediana y con concentraciones altas de  $HbA_{1c}$  ( $n = 116$ ) y el 16.5% de los pacientes con igual actividad física, aunque con niveles normales de  $HbA_{1c}$  ( $n = 52$ ) tuvieron neuropatía periférica.

En los modelos en los cuales se analizaron las interacciones estadísticas para los efectos independientes de la actividad física moderada a intensa y de la  $HbA_{1c}$  sobre la neuropatía periférica, con ajuste según la edad, el IMC, la etnia, el sexo, el nivel educativo, el índice de comorbilidades, los niveles de cotinina, PCR y homocisteína, el IFG, el funcionamiento físico, los registros en la acelerometría y el hábito sedentario se comprobó que la actividad física por encima de la mediana del nivel de actividad moderada a intensa no se asoció con la neuropatía periférica (*odds ratio* [OR] = 1.16;  $p = 0.72$ ). Los niveles altos de  $HbA_{1c}$  tampoco se vincularon con la neuropatía periférica (OR = 0.55;  $p = 0.08$ ). Sin embargo, se observó una interacción significativa entre la actividad física moderada e intensa y la concentración de la  $HbA_{1c}$  (OR = 0.24;  $p = 0.03$ ), un fenómeno que indica que los pacientes con actividad física por encima de la mediana y con niveles normales de  $HbA_{1c}$  tienen menos riesgo de presentar neuropatía periférica, respecto de lo esperado en función de cada una de las dos variables por separado.

En el primer modelo de modificación del efecto se analizaron las vinculaciones entre la  $HbA_{1c}$  y la neuropatía periférica en los sujetos con actividad física por debajo de la mediana. En los modelos finales con ajuste, la concentración normal de  $HbA_{1c}$  no redujo la

probabilidad de neuropatía periférica (OR = 0.94;  $p = 0.89$ ). Sin embargo, los pacientes con concentraciones normales de HbA<sub>1c</sub> tuvieron 79% menos riesgo de presentar neuropatía periférica, cuando la actividad física estuvo por encima de la mediana (OR = 0.21;  $p = 0.004$ ): Estos hallazgos sugieren que la actividad física podría modular la interacción entre los niveles de la HbA<sub>1c</sub> y la neuropatía periférica.

En los modelos finales se tuvieron en cuenta los efectos de la duración de la diabetes sobre las asociaciones observadas; los resultados fueron similares: la interacción estadística se mantuvo significativa (OR = 0.14).

En el presente estudio se analizaron las vinculaciones entre la actividad física, los niveles de la HbA<sub>1c</sub> y la neuropatía periférica en una muestra representativa de adultos estadounidenses con diabetes. Llamativamente, la falta de actividad física no se relacionó directamente con el riesgo de neuropatía periférica; sin embargo, la actividad física se relacionó con menor probabilidad de neuropatía periférica en los pacientes con niveles normales de HbA<sub>1c</sub>. Debido al diseño transversal de la investigación, no fue posible establecer relaciones causales. Además, los autores destacan que las mediciones con acelerómetros no están exentas de limitaciones; por ejemplo, ciertas actividades físicas (por ejemplo, la natación) no pueden ser registradas, de modo tal que los datos pueden subestimarse. Asimismo, para las actividades en las cuales no se producen movimientos del tronco (por ejemplo, el ciclismo), los datos no son válidos. La inclusión de una amplia muestra de enfermos y la valoración objetiva de la actividad física, en cambio, fueron ventajas importantes de la presente investigación.

El control adecuado de la glucemia puede retrasar la progresión de la neuropatía periférica; los resultados del presente estudio sugieren que la participación en actividad física regular también se asocia con efectos favorables en este sentido, aunque sólo en aquellos enfermos que logran un control metabólico adecuado.

Las observaciones en conjunto indican que la actividad física modula las interacciones entre el control metabólico (niveles de la HbA<sub>1c</sub>) y la neuropatía periférica diabética. La actividad física regular, en combinación con el control apropiado de la glucemia, ayudaría a evitar o retrasar la aparición de neuropatía periférica. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para establecer conclusiones firmes en este sentido.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142513](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142513)



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





# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Diabetes 7 (2014) 26

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 es la importancia de la concentración de osteoprotegerina, en los enfermos con diabetes tipo 1?	A) Predice la incidencia de eventos cardiovasculares. B) Predice la enfermedad vascular periférica. C) Ambos fenómenos. D) La osteoprotegerina no predice el pronóstico.
2	¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor a la terapia con insulina de escala descendente?	A) Utiliza insulina en forma basal. B) No utiliza análogos de la insulina de acción rápida. C) Utiliza altas dosis de insulina regular. D) Se utiliza insulina en forma subcutánea si la glucemia del paciente supera cierto umbral.
3	¿Qué situación de las enumeradas a continuación determina la decisión de iniciar un tratamiento con insulina?	A) Fallo del tratamiento con hipoglucemiantes orales. B) Agravamiento del déficit de insulina. C) Aumento de la resistencia a la insulina. D) Todas las respuestas son correctas.
4	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con la salud cardiovascular ideal (SCVI), definida en presencia de los siete criterios óptimos establecidos por la <i>American Heart Association</i> ?	A) La SCVI es muy frecuente en los enfermos con diabetes tipo 1. B) La SCVI es habitual en los sujetos sin diabetes. C) La SCVI es infrecuente en la población general y en los enfermos con diabetes tipo 1. D) La SCVI sólo predice la calcificación de las arterias coronarias en los enfermos sin diabetes.
5	¿Cuál es el esquema de aporte de vitamina D menos favorable para corregir la deficiencia de vitamina D en los enfermos con diabetes?	A) Ergocalciferol (dosis de carga) seguido de colecalciferol más carbonato de calcio. B) Colecalciferol (dosis de carga) seguido de colecalciferol más carbonato de calcio. C) Colecalciferol (dosis de carga) seguido de colecalciferol. D) Todos los esquemas son igualmente eficaces en términos del incremento de los niveles séricos de 25(OH)D.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ambos fenómenos.	Los niveles de la osteoprotegerina predicen en forma independiente la aparición de eventos vasculares y la necesidad de procedimientos de revascularización o amputación por enfermedad vascular periférica.	C
2	Se utiliza insulina en forma subcutánea si la glucemia del paciente supera cierto umbral.	La terapia de escala descendente sólo utiliza análogos de acción rápida debido a la glucemia elevada del paciente.	D
3	Todas las respuestas son correctas.	En la diabetes tipo 2, la hiperglucemia progresiva provoca el deterioro creciente de las células beta y el aumento de la resistencia a la insulina. Con la evolución de la enfermedad se acrecienta la deficiencia de insulina. Por tal motivo, se plantea iniciar un tratamiento con insulina cuando los fármacos hipoglucemiantes orales no son suficientes para controlar la hiperglucemia y sus efectos metabólicos.	D
4	La SCVI es infrecuente en la población general y en los enfermos con diabetes tipo 1.	En un estudio reciente, sólo una minoría de pacientes con diabetes tipo 1 y de sujetos no diabéticos reunió los siete criterios, defintorios de la SCVI.	C
5	Ergocalciferol (dosis de carga) seguido de colecalciferol más carbonato de calcio.	En un estudio reciente, dicho protocolo fue menos eficaz que los dos restantes; incluso así, en un porcentaje considerable de pacientes de los tres grupos, la deficiencia de la vitamina D persistió.	A