

Novedades seleccionadas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIIC.

12 - Efectos de la Atención Especializada en las Hospitalizaciones por Diabetes

Giorda C, Petrelli A, Gnani R

Diabetic Medicine 23(4):377-383, Abr 2006

La atención de los individuos diabéticos requiere una importante cantidad de recursos de salud. Su empleo eficiente podría depender de la identificación de ciertos factores determinantes. En Italia, una red compuesta por aproximadamente 700 centros públicos está dedicada a la atención de la diabetes, lo que incluye diagnóstico, confirmación, tratamiento y prevención de la enfermedad, además de la identificación temprana de sus complicaciones agudas y crónicas. La atención es provista por equipos de especialistas a través de controles regulares.

Si bien se ha constatado que los pacientes diabéticos tratados en centros especializados presentan mejor pronóstico, hasta el momento no se ha investigado el efecto de esta red de atención sobre las internaciones hospitalarias y su duración. El objetivo del presente trabajo fue evaluar si las diferencias en el uso de los servicios de los centros de atención de diabetes tienen algún efecto sobre la frecuencia y eficiencia de la hospitalización por esta enfermedad.

Se determinó la cantidad de horas de atención a pacientes diabéticos provista por 18 centros especializados de la región del Piamonte de Italia. A partir de este dato, se calculó en cada centro el promedio de horas semanales de atención por cada 1 000 residentes. A su vez, se analizó la información referida a las hospitalizaciones de pacientes de 20 a 75 años con diabetes mellitus como diagnóstico principal al momento del egreso ($n = 3\ 457$). Se calculó por cada centro la tasa de hospitalizaciones, la duración promedio de la estadía hospitalaria, el porcentaje de internaciones en los hospitales de día y la frecuencia de reinternaciones por complicaciones de la diabetes dentro de los 6 meses siguientes.

En general, los centros dedicaron 0.75 hora por semana y por cada 1 000 residentes a la atención especializada de pacientes con diabetes. Se compararon los centros ubicados en el tercio con mayor número de horas de atención con aquellos en el tercio con menor número de horas. Los primeros mostraron menor cantidad de internaciones no planeadas (*odds ratio* [OR]: 0.37) y mayor uso de los servicios de hospitales de día (OR: 1.99). A su vez, entre los pacientes de los centros con mayor número de horas de atención que requirieron internación, la duración de la estadía hospitalaria fue menor.

La probabilidad de requerir una internación hospitalaria de emergencia o no planeada fue mayor entre los sujetos con menor nivel de educación; aquellos con niveles medios presentaron valores de OR de 1.44, mientras que en los de menor nivel fue de 1.90. Por otra parte, las internaciones en los hospitales de día fueron menos entre los pacientes con más bajos niveles de educación respecto de los que tenían mayores niveles (OR: 0.60).

Estos resultados demuestran que la atención especializada de los pacientes con diabetes puede determinar una internación más apropiada y eficiente, con la consecuente reducción de los

costos asociados y la mejoría en la calidad de vida de esta población. Los análisis futuros deberán determinar si la efectividad de la atención especializada puede incrementarse a partir de su integración con la atención básica.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/94107

13 - Los Pacientes Diabéticos con Isquemia Miocárdica Asintomática Tienen Mayor Riesgo de Mortalidad y Eventos Cardíacos Graves

Sejil S, Janand-Delenne B, Lassmann-Vague V

Diabetic Medicine 23(11):1186-1191, Nov 2006

Los pacientes con diabetes e isquemia miocárdica asintomática (IMA) tienen pronóstico desfavorable respecto del riesgo de eventos cardíacos y mortalidad, en particular en presencia de estenosis coronaria. En estos sujetos, la isquemia miocárdica muchas veces no resulta advertida, por lo que las asociaciones de especialistas establecieron normas específicas para su pesquisa.

En este estudio, los autores evaluaron el pronóstico a largo plazo en términos de morbilidad y mortalidad cardiovascular en una cohorte de pacientes diabéticos sometidos a la pesquisa de IMA y tratados según los resultados. Además, se evaluaron los factores relacionados con el pronóstico.

El análisis incluyó a 203 pacientes diabéticos en quienes se investigó la presencia de IMA entre los años 1996 y 1997. A partir de los resultados de esta pesquisa, se identificaron tres grupos, conformados por sujetos con resultado negativo ($n = 171$), con resultado positivo ($n = 32$) y con resultado positivo y estenosis coronaria ($n = 21$). Seis años después de la pesquisa, los mismos individuos fueron sometidos a evaluación clínica, electrocardiografía de reposo y estudios funcionales en los casos pertinentes. A partir de registros se obtuvo la información sobre los fallecimientos y los eventos cardíacos graves no fatales (ECGNF) ocurridos durante el seguimiento.

Debido a que 15 casos se perdieron durante el seguimiento, el análisis pudo completarse en 188 pacientes. De éstos, fallecieron 33 (17.6%); el cáncer fue el motivo de muerte más frecuente (36.4%), seguido por causas cardíacas (18.2%). Las tasas de mortalidad general y por causa cardíaca en los pacientes con resultado positivo en la pesquisa de IMA (29% y 6.5%, respectivamente) no fueron significativamente diferentes de las observadas en los sujetos sin IMA (15.3% y 2.5%); sin embargo, los ECGNF fueron más frecuentes entre los primeros (29% y 7.1%). La mortalidad general fue mayor entre los pacientes con IMA y estenosis coronaria (35%) que en aquellos sin IMA (15.3%), aunque la mortalidad por causa cardíaca no difirió en forma significativa (10% y 2.5%, respectivamente). La frecuencia de ECGNF entre los pacientes con IMA y estenosis coronaria fue del 35%.

En el análisis univariado, el antecedente de ECGNF se correlacionó con la edad, el tipo de diabetes, el índice de masa corporal (IMC), la hipertensión, la enfermedad en la arteria carótida, la dislipidemia y el resultado positivo en la pesquisa de IMA con estenosis coronaria. Sin embargo, los resultados del análisis multivariado sólo confirmaron la importancia estadística de la edad (*odds ratio* [OR]: 1.09), IMC (OR: 1.1) y estenosis coronaria (OR: 3.18).



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

En lo que se refiere al tipo de la enfermedad, se observó que los pacientes con diabetes tipo 2 presentaron peor pronóstico en comparación con quienes padecían el tipo 1. Los primeros mostraron mayores tasas de mortalidad general (23.9% y 7%, respectivamente) y de causa cardíaca (4.3% y 1.14%) y mayor frecuencia de ECGNF (15.4% y 2.8%).

Los hallazgos, en términos de mortalidad general y ECGNF, de la presente investigación ponen de manifiesto la gravedad de la IMA en los pacientes diabéticos. La prevención de eventos cardíacos en estos sujetos requiere el tratamiento intensivo y oportuno de todos los factores de riesgo cardiovascular.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/94108

14 - Evaluación que Contribuye a la Identificación de Casos de Hiperglucemia y Síndrome Metabólico

Heldgaard P, Griffin S

Diabetic Medicine 23(9):996-1002, Sep 2006

El sistema de puntaje de riesgo Cambridge (PRC) es una herramienta útil en la pesquisa de hiperglucemia y síndrome metabólico. Hay actualmente cierta controversia sobre el beneficio de la detección sistemática de diabetes en la población general. Aunque la pesquisa específica en la población de alto riesgo parece ser costo-efectiva, la mayoría de la población adulta presenta al menos un factor de riesgo de diabetes. Los individuos con niveles anormales de glucemia en ayunas, alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) y síndrome metabólico se hallan en mayor riesgo de progresión hacia diabetes tipo 2. La ATG sólo puede ser identificada por la prueba de tolerancia oral a la glucosa, cuya realización sistemática no es factible en el nivel de atención primaria.

Se han propuesto varias estrategias tendientes a identificar a los individuos en riesgo de diabetes. Sin embargo, su distribución y análisis pueden ser una carga para el personal de la atención primaria; además, la participación del paciente puede sesgar la información. Se ha demostrado que el PRC, que emplea datos accesibles, permite identificar a los individuos con diabetes no diagnosticada. En esta investigación, los autores evaluaron la utilidad de esta herramienta en la identificación de casos de diabetes no diagnosticada, ATG, valores anormales de glucemia en ayunas y síndrome metabólico en una población de pacientes atendidos en una clínica general de Dinamarca.

El análisis incluyó a 1 355 individuos. En todos los casos se realizó un estudio de tolerancia oral con 75 g de glucosa, se evaluaron las variables antropométricas y, por un cuestionario, se obtuvieron datos sobre el hábito de fumar, la medicación empleada y los antecedentes familiares de diabetes y enfermedad cardiovascular. Las variables bioquímicas evaluadas incluyeron los niveles de insulina, triglicéridos y colesterol total, HDLc y LDLc. Se calculó el PRC con los siguientes datos: el sexo, la prescripción de medicación antihipertensiva o de esteroides, la edad, el índice de masa corporal, el antecedente de familiares de primer grado con diabetes y el hábito de fumar.

Las tasas de prevalencia fueron del 2.29% para diabetes, del 6.64% para ATG y del 13.4% para el síndrome metabólico. Los respectivos valores del área bajo la curva de eficacia diagnóstica del PRC en la identificación de los pacientes con diabetes y síndrome metabólico fueron del 83.8% y 78.1%. Aplicando un valor umbral de 0.246 en el PRC, el 20% de la población, con puntajes mayores, habría requerido estudios más profundos. Las tasas de sensibilidad y especificidad para la detección de diabetes fueron del 71.0% y 81.2%, respectivamente, con un valor predictivo positivo del 8.1%. Por otra parte, la detección de los

casos de síndrome metabólico se asoció con una sensibilidad del 50.3%, especificidad del 84.7% y valor predictivo positivo del 33.6%.

La aplicación del PRC no requiere la realización de estudios bioquímicos ni la distribución y análisis de cuestionarios, dado que emplea información ya recolectada en los centros de atención primaria. Si bien estas condiciones podrían reducir su sensibilidad como programa de pesquisa, también disminuyen los costos. Esta herramienta permite identificar individuos con trastornos metabólicos relacionados con la regulación de la glucosa y el riesgo de enfermedad cardiovascular. En los casos en que la pesquisa se justifique, podría ser útil la implementación previa de este instrumento simple y de fácil aplicación.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/94109

15 - La Mayoría de los Casos de Diabetes Neonatal se Deben a Alteraciones Genéticas

Rica I, Luzuriaga C, Castano L

Diabetic Medicine 24(7):707-713, Jul 2007

Las mutaciones en el gen *KCNJ11* son frecuentes en la diabetes neonatal transitoria (DNT) y permanente (DNP). La diabetes neonatal comprende el diagnóstico de hiperglucemia con requerimiento de insulina durante los primeros 3 meses de vida. La frecuencia de DNT y DNP es de aproximadamente el 50% en cada caso. Alrededor de la mitad de los pacientes con DNP presenta mutaciones en el gen *KCNJ11*, el cual interviene en la codificación de la subunidad Kir6.2 del canal de potasio sensible a ATP (K_{ATP}).

Otros genes afectados incluyen los correspondientes al factor promotor de insulina (*IPF-1*), *forkhead box-P3* (*FOXP3*) y glucoquinasa (*GCK*). Por otra parte, la DNT se asocia con la expresión aumentada de un locus del cromosoma 6q24.

La subunidad Kir6.2 coexiste con la subunidad SUR1 (codificada por el gen *ABCC8*) en el canal K_{ATP} observado en las células pancreáticas alfa y beta. Ante bajas concentraciones de glucosa, el flujo de potasio a través de este canal mantiene la membrana celular con un potencial hiperpolarizado, lo que evita la apertura de los canales de calcio y la secreción de insulina. El incremento de los niveles plasmáticos de glucosa estimula la captación de ésta por parte de la célula pancreática, con el consecuente aumento de ATP y cierre del canal K_{ATP} . La despolarización resultante de la membrana produce la apertura de los canales de calcio y con ello el ingreso de este elemento a la célula. Las mutaciones en las subunidades del canal K_{ATP} que reducen su función determinan la aparición de hiperinsulinemia congénita; las mutaciones que incrementan la actividad del canal se asocian con diabetes.

En el presente trabajo se estudió la presencia de mutaciones en el cromosoma 6q24 y los genes *KCNJ11*, *GCK*, *FOXP3* e *IPF-1* en una cohorte de 22 pacientes con DNT (n = 11) o DNP (n = 11).

El objetivo fue determinar la existencia de una correlación fenotipo-genotipo. Se analizaron en cada caso los datos correspondientes a antecedentes familiares de diabetes, información sobre el embarazo, índices antropométricos neonatales, circunstancias asociadas con el diagnóstico de diabetes, tratamiento inicial, resultados bioquímicos e inmunológicos y evaluación neurológica.

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 27 días, con una mediana de glucemia de 30.2 mmol/l. Se constató en el 77.3% de los casos el antecedente de retraso del crecimiento intrauterino. Se identificaron 6 casos con alteraciones en el cromosoma 6q24, que correspondieron a

pacientes con DNT. A su vez, se constataron 9 mutaciones en el gen codificador de la subunidad Kir6.2 en 11 pacientes (5 con DNT, 5 con DNP y 1 caso sin clasificación debido a su escasa edad en el momento del estudio). Los 9 casos correspondían a mutaciones sustitutivas, de las cuales 5 no habían sido descritas previamente.

El análisis de la existencia de una correlación fenotipo-genotipo demostró que los pacientes con alteraciones en el cromosoma 6q24 presentaban menor peso de nacimiento respecto de aquellos con mutaciones en el gen *KCNJ11* (1 940 g y 2 694 g, respectivamente). El primer grupo se asoció con un diagnóstico más temprano (3.5 y 41.0 días, respectivamente). Durante el seguimiento de los pacientes con DNT y alteraciones en el cromosoma 6q24 se observaron 2 casos de tolerancia normal a la glucosa y 1 de intolerancia. Entre los pacientes con DNT y mutaciones en el gen *KCNJ11*, dos presentaron tolerancia normal a la glucosa y otros dos, diabetes. No se dispuso de información referida a los casos restantes. Por lo tanto, se constató que el 43% de los pacientes con DNT tuvieron recaída posterior, con aparición de diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa.

El seguimiento de los pacientes con DNT es importante, señalan los autores, dado que una gran proporción de ellos puede sufrir posteriores trastornos del metabolismo de la glucosa. El análisis antropométrico y genético de los pacientes con diabetes neonatal permitirá distinguir entre las alteraciones en el cromosoma 6q24 o el gen *KCNJ11*. La importancia de esta diferenciación radica en que en los casos de diabetes producida por mutaciones en la subunidad Kir6.2 la administración de sulfonilureas constituye una opción terapéutica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/94112

16 - El Canal de Potasio Kir6.2/SUR1 de las Células Endocrinas del Páncreas También se Localiza en las Células Intestinales L y K

Nielsen L, Ploug K, Hansen L

European Journal of Endocrinology 156(6):663-671, Jun 2007

Las células gastrointestinales endocrinas L y K expresan las subunidades Kir6.2 y SUR1 del canal de K⁺ dependiente de ATP. En los niños con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1, la presencia de la variante genética GLu23Lys de la subunidad Kir6.2 asociada con hiperactividad parece afectar la sensibilidad a la glucosa en varios tejidos y comprometer el control glucémico.

Las células endocrinas del páncreas alfa y beta tienen un canal de K⁺ sensible a ATP conformado por las subunidades SUR1 y Kir6.2. A su vez, las células endocrinas intestinales L y K son, como las mencionadas, sensibles a la glucosa; en respuesta a ésta secretan las hormonas incretinas péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Si bien se cree que los canales con SUR1 y Kir6.2 se expresan en las células L y K *in vivo*, hasta el momento no se han identificado estas subunidades en el tejido intestinal humano.

El gen *Kir6.2* puede presentar mutaciones que se asocian con diferentes grados de hiperactividad del canal o con la pérdida de su actividad. La primera variante de la subunidad Kir6.2, descubierta en asociación con un estado hiperactivo del canal y una reducción de su sensibilidad a la inhibición por ATP, fue la denominada Glu23Lys. En individuos sanos, la

variante Glu23Lys se asocia con compromiso de la secreción de insulina después de la carga de glucosa y con menor disminución de la secreción de glucagón como respuesta a la hiperglucemia. Al respecto, la reducción en la función de las células beta y el aumento de la actividad de las células alfa que se observan en los portadores de Glu23Lys podrían explicar la asociación de esta variante con la diabetes tipo 2. El polimorfismo Glu23Lys no parece incrementar el riesgo de diabetes tipo 1. Sin embargo, hasta el momento no se ha investigado su efecto en la progresión de la enfermedad y la función residual de las células beta en pacientes con diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente.

En el presente estudio, los objetivos de los autores fueron investigar la expresión y colocalización de las subunidades Kir6.2 y SUR1 del canal K_{ATP} en células humanas L y K y determinar si la variante hiperactiva Glu23Lys ejerce un efecto funcional sobre los tejidos sensibles a la glucosa en una población de niños con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1.

El estudio se realizó en 18 centros de 15 países. La cohorte analizada incluyó a 131 niñas y 126 niños con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1 y un promedio de edad de 9.1 años. Se evaluaron los niveles de hemoglobina glicosilada al momento del diagnóstico y en los meses 1, 3, 6, 9 y 12. La expresión y colocalización de las subunidades fueron estudiadas en una muestra de íleon obtenido quirúrgicamente de un paciente de 76 años intervenido por obstrucción intestinal. Los métodos implementados fueron *Western blot* y el análisis inmunohistoquímico.

La genotipificación para la búsqueda de la variante Glu23Lys en los niños diabéticos se realizó por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Se observó que las subunidades Kir6.2 y SUR1 se colocalizaban con GLP-1 en las células L de la parte distal del intestino delgado y con GIP en las células K del sector proximal del mismo órgano. Con respecto a los genotipos observados en el gen *Kir6.2*, las respectivas frecuencias de las variantes Glu23Glu, Glu23Lys y Lys23Lys fueron del 46%, 44% y 10%. Los niños con los genotipos Glu23Lys y Lys23Lys tuvieron mayor concentración de hemoglobina glicosilada al momento del diagnóstico y 1 mes después del comienzo de la terapia con insulina, aunque la diferencia no se observó en los controles posteriores. Sin embargo, el ajuste de la concentración de hemoglobina glicosilada según la dosis recibida de insulina exógena demostró que en los niños con el alelo 23Lys, la hemoglobina glicosilada continuó elevada durante los 12 meses del estudio.

Las células endocrinas intestinales L y K presentan el mismo canal K_{ATP} que las células alfa y beta del páncreas. La asociación del alelo 23Lys del gen *Kir6.2* con el compromiso del control glucémico en los niños con diabetes tipo 1 podría indicar la existencia de un sensor hepatoportal de la glucemia. Estos hallazgos, concluyen los autores, deberán confirmarse en futuras investigaciones prospectivas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/94113

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

17 - La Diabetes Tipo 1 Asociada a la Enfermedad Vascular Aumenta el Riesgo de Preeclampsia y de Compromiso del Crecimiento Fetal

Howarth C, Gazis A, James D

Diabetic Medicine 24(11):1229-1234, Nov 2007

Las embarazadas con diabetes tipo 1 y enfermedad vascular (EV) presentan un riesgo incrementado de preeclampsia y compromiso del crecimiento fetal. Si bien se sabe que la diabetes tipo 1 afecta la evolución de la madre y del feto, hasta el momento se desconocía la magnitud de la asociación entre la EV materna y la evolución adversa del embarazo. Por ello, los autores del presente trabajo compararon la incidencia de preeclampsia materna y compromiso del crecimiento fetal entre una población de mujeres con diabetes tipo 1 y EV y un grupo de embarazadas diabéticas sin EV. Además, se investigó la frecuencia de otros eventos adversos perinatales.

El estudio fue de diseño retrospectivo e incluyó 138 mujeres con diabetes tipo 1 y embarazos viables (> 23 semanas) que dieron a luz entre los años 1994 y 2003. Estas mujeres fueron divididas en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de EV. Esta última comprendió la observación de retinopatía diabética, nefropatía diabética o hipertensión preexistente. Además del análisis de la aparición de preeclampsia y del peso de nacimiento, se estudió la incidencia de abortos espontáneos, nacimientos prematuros, asfisia al nacer e hipoglucemia neonatal, la modalidad de nacimiento y la mortalidad intrauterina y neonatal.

Entre las embarazadas incluidas en el estudio se constató la presencia de nefropatía, retinopatía e hipertensión preexistente en 31, 49 y 13 casos, respectivamente. Las mujeres con EV tenían mayor edad (mediana de 67 años) y mayor duración de la diabetes (mediana de 19 años) que las restantes (medianas de 64 y 11 años, respectivamente). No se observaron diferencias entre ambos grupos con relación al peso corporal, hábito de fumar y concentración de hemoglobina glicosilada.

Se diagnosticó preeclampsia en el 24% de las mujeres con EV y en el 8% de aquellas sin la enfermedad (*odds ratio* [OR] de 3.5). La aparición de preeclampsia se asoció significativamente con la presencia de cada una de las enfermedades vasculares analizadas. La mediana del peso de nacimiento no corregido de los hijos de las mujeres sin EV (3.6 kg) fue significativamente mayor que la observada en los restantes niños (3.1 kg); en los primeros también fue mayor la mediana del percentilo del peso de nacimiento ajustado según las variables biológicas maternas (98% y 89%, respectivamente). Las mujeres con EV mostraron un menor riesgo de dar a luz niños con macrosomía (OR de 0.46) y una mayor probabilidad de tener hijos con retraso del crecimiento intrauterino (OR de 6.0).

En las mujeres con EV, la incidencia de nacimientos por cesárea fue significativamente mayor que la observada en aquellas sin EV (90% y 56%, respectivamente). Los nacimientos prematuros también fueron más frecuentes en el primer grupo (55% y 39%); la mediana de edad gestacional fue de 36 y 37 en el mismo orden. No se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la incidencia de asfisia al nacer y de hipoglucemia neonatal.

Los resultados del análisis multivariado demostraron que el único factor independiente en la predicción de la aparición de preeclampsia fue la presencia de EV. Por su parte, los factores maternos asociados con un elevado peso de nacimiento no corregido fueron el peso corporal, la ausencia de EV y la concentración de hemoglobina glicosilada en el segundo trimestre.

En las embarazadas con diabetes tipo 1, la presencia de retinopatía, nefropatía o hipertensión preexistente se asocia con mayor riesgo de preeclampsia y de compromiso del crecimiento

fetal. Por lo tanto, la evaluación de las características maternas es importante tanto en el asesoramiento de las mujeres con diabetes tipo 1 que desean quedar embarazadas como en el seguimiento médico prenatal de aquellas que ya lo están.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/94249

18 - Estudian la Importancia de los Cambios y la Variabilidad de los Factores de Riesgo de Diabetes

Laspa E, Christen A, Godsland F y colaboradores

Diabetic Medicine 24(11):1269-1278, Nov 2007

La variabilidad de los factores de riesgo de niveles anormales de glucemia en ayunas (NAGA), alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) o diabetes tipo 2 no parece ser de gran importancia en la aparición de estas entidades. El trastorno de la homeostasis de la glucosa (THG) puede aparecer gradualmente. Sin embargo, hasta el momento pocos investigadores han estudiado los cambios de aparición progresiva y durante un período prolongado previos a la manifestación del THG. Al respecto, el análisis de los cambios producidos con el transcurso del tiempo y la variabilidad de los factores de riesgo requiere su evaluación sucesiva antes del diagnóstico.

En un estudio anterior referido a enfermedad cardíaca y diabetes, se efectuaron mediciones de adiposidad, tensión arterial, glucosa e insulina, metabolismo lipídico, función hepática e inflamación subclínica en tres o más ocasiones y durante un período de 5 a 28 años en una población de 495 hombres. Sobre estos datos, los autores del presente análisis estudiaron los cambios y la variabilidad en los factores de riesgo registrados antes del diagnóstico en 59 hombres que presentaron NAGA, ATG o diabetes tipo 2 (37, 14 y 11 casos, respectivamente). Por cada caso se incluyeron dos controles sin THG.

No se observaron diferencias significativas entre casos y controles con respecto a los antecedentes familiares de diabetes ni a la historia personal de enfermedades cardiovasculares. Los hombres con NAGA mostraron niveles de glucemia en ayunas significativamente superiores a los observados en los controles tanto al inicio del estudio como en las mediciones realizadas durante el seguimiento. A su vez, los primeros mostraron una mayor tasa de incremento del índice de masa corporal (IMC) durante el seguimiento y una menor variabilidad en el nivel de actividad física.

Los resultados del estudio de tolerancia oral a la glucosa mostraron niveles superiores de glucemia en los hombres con ATG con respecto a los controles tanto al inicio de la investigación como en los controles posteriores. Los primeros también presentaron niveles menores de insulina frente a la prueba mencionada, menor índice insulínogénico, mayores niveles de eritrosedimentación y de recuento de glóbulos blancos y mayor frecuencia de tabaquismo; además, mostraron menor nivel de actividad física al inicio. Los hombres con ATG también presentaron una declinación del IMC durante el período de seguimiento, mientras que en los controles se observó un aumento de esta variable. La variabilidad en los niveles de insulina frente a la prueba de tolerancia oral a la glucosa fue mayor en los casos en comparación con lo observado en los controles.

Con respecto a los controles, los hombres que presentaron diabetes mostraron mayor tensión arterial sistólica al inicio, mayores niveles de glucemia en ayunas, glucemia luego de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, gamma glutamil transferasa y aspartato aminotransferasa y menor sensibilidad a

la insulina tanto al inicio como durante los controles. Los hombres con diabetes también presentaron mayor consumo de alcohol durante el seguimiento. La variabilidad en la tensión arterial sistólica y diastólica fue mayor entre los casos con respecto a los controles.

En los tres grupos de pacientes, los niveles de glucosa observados en ayunas y después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa se modificaron en bajo grado durante el período medio de 8.9 años previo al diagnóstico. La transición hacia ATG o diabetes se acompañó de una disminución de la sensibilidad a la insulina.

Los resultados del presente estudio muestran que los cambios y la variabilidad de los factores de riesgo asociados con el THG parecen ser poco importantes en la predicción de la aparición de esta entidad. Al respecto, luego de períodos prolongados de estabilidad, los valores de glucosa se elevan rápidamente y se acompañan por un incremento de la resistencia a la insulina. En los individuos que posteriormente presentan THG sólo parece existir una atenuación en el aumento del IMC relacionado con la edad, particularmente en aquellos con NAGA.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/94250

19 - El Autocontrol de la Glucemia Ayuda a Evaluar la Eficacia del Tratamiento

Banerji M

Diabetes Educator 33(Supl. 4):87-90, Abr 2007

En el manejo de la diabetes tipo 2, el autocontrol de la glucemia (AG) efectuado con el objeto de conocer en tiempo real los niveles de glucosa en sangre representa una importante herramienta. Según se ha observado en estudios clínicos, la inclusión del AG en el plan terapéutico de los pacientes con diabetes tipo 2 resulta beneficiosa tanto en los que reciben tratamiento insulínico como en aquellos en quienes este último no está indicado.

Se sabe que el AG mejora el control de la glucemia, lo cual se asocia con una reducción del riesgo de complicaciones de la diabetes y con mejoría de la evolución clínica. A través de este método, los pacientes obtienen mediciones confiables y en tiempo real de los niveles de glucosa en sangre; de esta manera, pueden conocerse tanto los patrones diarios de glucemia como sus variaciones en el largo plazo.

A través del AG, cada paciente puede comprender con mayor claridad las respuestas fisiológicas a la ingesta de alimentos y a la realización de ejercicios físicos. De esta manera, sobre la base de una mejor educación y una participación más activa en su propio cuidado, los pacientes aprenden a reducir riesgos y a tomar decisiones según los resultados observados.

A pesar de que se sabe que el AG representa una herramienta beneficiosa en el manejo de los pacientes diabéticos, su implementación en la práctica clínica aún no es óptima. Los resultados de un estudio mostraron que el 67% de los pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento farmacológico efectúan el AG menos de una vez al día.

Las barreras al AG comprenden los costos de los dispositivos, la baja adhesión y escasa motivación por parte de los pacientes y la inadecuada educación al respecto.

Los costos de las herramientas de medición representan una barrera de gran importancia, en particular para aquellos pacientes con una cobertura de seguro de salud inadecuada. En diversas investigaciones se ha constatado que la frecuencia de AG se relaciona en forma inversa con los gastos asumidos por los pacientes. Para los individuos sin cobertura de seguro de salud existen ciertas opciones que facilitan el acceso al

dispositivo de medición de la glucemia (medidor, tiras y lancetas). Algunos centros comunitarios proveen estos dispositivos en forma gratuita o a costos muy bajos. En los EE.UU, los sistemas *Medicaid* y *Medicare* cubren la compra de estos dispositivos; en el primer caso, la cobertura varía entre los diferentes estados, mientras que en el segundo, incluye la compra del medidor más 100 tiras y lancetas por mes en pacientes insulino dependientes y la misma cantidad cada 3 meses en aquellos que no requieren insulina.

Otros factores que obstaculizan la adhesión de los pacientes al AG incluyen las barreras lingüísticas o culturales, el bajo nivel de educación sanitaria, la falta de apoyo adecuado por parte de la familia o la comunidad, la mayor duración de la diabetes, el tratamiento poco intensivo, la menor cantidad de consultas médicas y el sexo masculino. También se ha observado que la edad avanzada, el hecho de pertenecer a una minoría étnica y el excesivo consumo de alcohol representan factores de predicción de baja adhesión al AG.

El AG requiere la colaboración continua entre los pacientes y el equipo de salud responsable de su atención, en particular el especialista en la educación del paciente con relación a la diabetes. Durante las consultas deben cumplirse ciertos pasos básicos. En primer lugar, el especialista debe reiterar el papel del AG en el manejo de la enfermedad. En segundo término, se deben reevaluar los horarios de las mediciones, las lecturas efectuadas por los pacientes y los objetivos específicos con respecto a la glucemia. En tercer lugar, el especialista debe revisar tanto los resultados computarizados como los escritos, ya que estos últimos pueden incluir información referida a la medicación, los alimentos ingeridos y la actividad física realizada. Por último, durante cada consulta los pacientes deben mostrar la técnica empleada en la medición de la glucemia mediante la obtención de una muestra de sangre capilar de un dedo.

En la actualidad existen varios medidores de glucemia que permiten emplear sitios alternativos como el muslo o el antebrazo. En los pacientes que manifiestan molestias en sus dedos, la utilización de estos medidores alternativos representa una buena opción ya que pueden proveer cierto grado de alivio. Sin embargo, los métodos alternativos deben realizarse sólo en condiciones estables, ya que son menos precisos frente a cambios rápidos en los niveles de glucemia. Es decir, la medición no debería efectuarse después de las comidas, de realizar ejercicio físico o de la administración de insulina; tampoco debe realizarse frente a un riesgo elevado de hipoglucemia.

El AG puede incluir la medición de los niveles de glucosa en ayunas, preprandial y posprandial, según los objetivos y requerimientos de cada paciente. En cada caso, los horarios de las mediciones son determinados sobre la base de los objetivos terapéuticos, el tratamiento actual y el grado de control glucémico. Al respecto, aún no existe un consenso acerca de la frecuencia óptima de AG. Sin embargo, las normas de EE.UU. especifican que las mediciones deben ser lo suficientemente frecuentes como para alcanzar los objetivos en cuanto a la glucemia, y recomiendan como mínimo 3 mediciones diarias en los pacientes con tratamiento insulínico intensivo. Estas normas no incluyen especificaciones con respecto a los casos con utilización menos frecuente de insulina y a aquellos tratados sólo con agentes hipoglucemiantes orales o con dieta.

El AG permite el control de los niveles de glucosa en sangre en tiempo real. Tanto los pacientes como los profesionales de la salud pueden emplear este método para analizar la eficacia del tratamiento actual y los efectos de la dieta y la actividad física sobre la glucemia. La implementación del AG produce beneficios terapéuticos en los sujetos dependientes o no de la insulina, de manera que se recomienda su utilización en todos los casos. Los profesionales tratantes deben trabajar en colaboración cercana con los pacientes para el diseño de programas individualizados de medición.

Se espera que en el futuro se implementen normas integrales referidas al AG en pacientes con diabetes tipo 2, con el objeto de optimizar aun más el uso de esta técnica en el manejo de la enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92559

20 - Optimización del Control de la Glucemia

Cannon C

American Journal of Cardiology 99(11 Supl. 1):1-18, Jun 2007

Varios estudios resaltan la emergencia alarmante de la epidemia dual de enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes mellitus (DBT).

El tratamiento con insulina o agentes orales para reducir los niveles de glucemia con el fin de prevenir síntomas asociados con hiperglucemia, cetonuria e hipoglucemia frecuente o grave, ha sido desde hace tiempo aceptado en el manejo de los pacientes con DBT. La base para este tratamiento fue la observación epidemiológica de que el riesgo de complicaciones en pacientes con DBT tipo 1 (DBT1) era mayor en aquellos con niveles de glucemia elevados, una observación apoyada por estudios en animales.

En 1993 se publicó el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), que aportó la primera prueba de que el control glucémico estricto en seres humanos (alcanzar y mantener los niveles de glucemia en valores cercanos a los normales) reduce a largo plazo el riesgo de las complicaciones de la DBT. Este estudio fue multicéntrico, aleatorizado, prospectivo e incluyó 1 441 pacientes con DBT1 que fueron asignados al azar a insulinoterapia convencional o intensiva.

El DCCT tenía dos cohortes. La cohorte primaria comprendió 726 pacientes sin retinopatía de base y la cohorte secundaria incluyó 715 sujetos con retinopatía leve. Los pacientes de ambas cohortes estaban representados en cada uno de los grupos de tratamiento. Se eligieron estas cohortes para determinar si el tratamiento podría evitar la retinopatía o afectar la progresión de la retinopatía leve en aquellos que ya presentaban esta complicación. El criterio de valoración primario fue la aparición o la progresión de la retinopatía. También se estudiaron los efectos del tratamiento convencional e intensivo sobre los parámetros renales, neurológicos, cardiovasculares (CV) y neuropsicológicos, así como los efectos adversos asociados.

Los pacientes en el grupo de terapia convencional se inyectaban insulina (mezcla de insulina de acción intermedia y rápida) una o 2 veces por día y realizaban monitoreo de glucosa en orina o sangre. No se realizaron en general ajustes diarios de la dosis de insulina. Los pacientes también recibieron información sobre dieta y ejercicio y retornaron para ser evaluados cada 3 meses. Los objetivos de la terapia convencional fueron: ausencia de síntomas de hiperglucemia, ausencia de cetonuria, mantenimiento del crecimiento y desarrollo normales y peso corporal ideal y ausencia de episodios frecuentes o graves de hipoglucemia.

El grupo de tratamiento intensivo con insulina la recibió 3 veces por día o más por inyección o bomba. Los ajustes de dosis se realizaron de acuerdo con los monitoreos de glucemia (por lo menos 4 veces por día), ingesta diaria y ejercicio. Los pacientes retornaron mensualmente para ser evaluados y fueron contactados con frecuencia por teléfono para revisar y ajustar los esquemas de insulina.

Los objetivos del tratamiento incluyeron: concentraciones de glucemia preprandial entre 70 y 120 mg/dl; glucemia posprandial (PP) < 180 mg/dl; glucemia a las 3 de la tarde (medida una vez por semana) > 65 mg/dl y hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) < 6.05%.

Los pacientes fueron observados durante un promedio de 6.5 años (entre 3 y 9 años) y 99% de ellos completaron el estudio, con más de 9 300 años/paciente acumulados.

Los participantes en el grupo de tratamiento intensivo presentaron un promedio de niveles de glucemia de 155 mg/dl) en comparación con 231 mg/dl en el grupo de terapia convencional ($p < 0.0001$). Si bien 44% de los integrantes del grupo de tratamiento intensivo alcanzaron niveles de HbA_{1c} de 6.05% o menos, más del 5% mantuvieron dicho valor. No obstante, los valores promedio a largo plazo fueron significativamente menores en el grupo de tratamiento intensivo frente al grupo de terapia convencional (7% frente a 9%).

El estudio DCCT mostró que en los pacientes con DBT1, el tratamiento intensivo con insulina retrasó la aparición (cohorte de prevención primaria) y retrasó la progresión (cohorte de intervención secundaria) de la retinopatía asociada a la DBT así como la nefropatía y la neuropatía.

El estudio observacional *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) investigó a participantes del estudio DCCT y comparó los grupos de tratamiento originales.

Durante el DCCT, la diferencia en los valores promedio de HbA_{1c} entre los grupos de tratamiento intensivo y convencional se mantuvo en 7.2% frente a 9.1%, respectivamente ($p < 0.001$), para los participantes que continuaron en el estudio EDIC. Al inicio del EDIC, los valores promedio fueron 7.4% frente a 9.1%. Durante los 8 años de seguimiento de este trabajo, sin embargo, los valores promedio de HbA_{1c} fueron 8% en el grupo que había recibido tratamiento intensivo durante el DCCT frente a 8.2% en el grupo de tratamiento convencional.

Los criterios de valoración primarios del EDIC fueron la aparición de microalbuminuria, el grado clínico de albuminuria o hipertensión o el aumento del nivel sérico de creatinina. Se informaron nuevos casos de microalbuminuria en 6.8% de los pacientes del grupo original de tratamiento intensivo en comparación con 15.8% en aquellos con terapia convencional, para un 59% de reducción en la probabilidad de presentar microalbuminuria ($p < 0.001$). Se observó una sustancial reducción –aunque no significativa estadísticamente– del riesgo de albuminuria clínica en el grupo original de tratamiento intensivo.

Los nuevos casos de hipertensión fueron significativamente menores en el grupo de tratamiento intensivo. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el DCCT; sólo aparecieron durante los 8 años de seguimiento. Los investigadores del EDIC notaron que ésta era la primera vez en que el tratamiento intensivo para la hiperglucemia mostró un beneficio claro en la reducción de la incidencia de hipertensión, lo que podría asociarse con beneficios a largo plazo respecto de la nefropatía y la retinopatía. Menos pacientes del grupo de tratamiento intensivo alcanzaron un nivel sérico de creatinina mayor o igual a 176.8 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl), $p = 0.004$. Los eventos CV clínicos también disminuyeron.

Aunque estos estudios representaron hitos muy importantes en demostrar una asociación entre la DBT1 y la ECV, los resultados tienen consecuencias también para la DBT tipo 2 (DBT2).

Las complicaciones macrovasculares, incluyendo la ECV, enfermedad cardíaca isquémica y la enfermedad vascular periférica son las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes con DBT, en particular entre aquellos con DBT2.

Las investigaciones recientes han conducido a la identificación de los mecanismos que podrían explicar la asociación epidemiológica entre la DBT y la ECV. Stancoven y McGuire se refieren los productos finales de glucación avanzada y sus receptores, que se forman en presencia de hiperglucemia y que están implicados en la generación de especies reactivas de oxígeno, mediadores vasoactivos e inflamación en el endotelio vascular. Otros contribuyentes potenciales incluyen el receptor de tromboxano y el péptido C.

Los pacientes internados con enfermedades críticas suelen presentar hiperglucemia y resistencia a la insulina, aun los no diabéticos. Las investigaciones demostraron que el control glucémico mejora el pronóstico de estos sujetos. En un estudio de Van den Berghe y col. se observó 50% de reducción de la mortalidad en los pacientes con tratamiento intensivo con insulina para mantener los niveles de glucemia por debajo de 110 mg/dl. Los investigadores también refirieron menor incidencia de insuficiencia renal y diálisis, sepsis y neuropatía asociada a terapia intensiva así como menor necesidad de transfusiones.

El requerimiento y la duración de la ventilación mecánica también disminuyeron en quienes recibieron tratamiento intensivo con insulina. Los estudios de Furnary y col. y Lazar y col. mostraron que la reducción de la glucemia se asoció con menores tasas de mortalidad, insuficiencia cardíaca y arritmias en pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria. El grupo del Dr. Dandona hace referencia a las pruebas que demuestran que la insulina tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, profibrinolíticas, antitrombóticas, antiplaquetarias, vasodilatadoras, antiapoptóticas y cardioprotectoras; que la glucosa tiene propiedades proinflamatorias, prooxidantes, protrombóticas y proagregantes y que los niveles aumentados de glucosa empeoran el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio.

En el DCCT, la hipoglucemia grave fue 3 veces más frecuente en pacientes con insulino terapia intensiva. La ganancia de peso también fue más frecuente en este grupo: se observó un incremento del riesgo de 33% de presentar sobrepeso.

Esto, sumado a los resultados similares de estudios posteriores en pacientes con DBT1 y DBT2, requiere más investigación para determinar su causa, significado y consecuencias para el manejo apropiado.

La asociación entre la DBT y las complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) es ampliamente reconocida tanto por los médicos como por los propios pacientes. En contraste, no es frecuente que estos últimos conozcan la asociación entre su enfermedad y las complicaciones macrovasculares.

Resulta claro que la prevención y el retraso de las complicaciones macrovasculares potencialmente fatales es importante en pacientes con DBT y que la hiperglucemia es un factor clave para la ECV en esta población. Los médicos deben educar a sus pacientes sobre la asociación entre la DBT y la ECV y deberían dirigir la atención a las intervenciones que demostraron ser eficaces en pacientes con otros factores de riesgo CV, como la modificación del estilo de vida (actividad física regular, reducción de peso y abandono del cigarrillo), el control de la hipertensión y el empleo de aspirina y estatinas, de acuerdo con cada caso.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93911