

S U M A R I O



REVISIÓN

Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica.

M. Pérez Maraver, E. Montanya Mias (pág. 179)

PREMIOS

El GLP-1, incretina antidiabética con potencial terapéutico.

I. Valverde Alonso (pág. 191)

ORIGINALES

Excreción urinaria de albúmina en un grupo de personas con diabetes mellitus tipo 2.

M.E. Licea Puig, P.A. Perich Amador, E. Rode, E. Figueredo Santana (pág. 203)

Factores asociados al pie diabético en pacientes egresados del Hospital «Joaquín Albarrán».

G. Guanche Garcell, A. Rosell Domínguez, F. Gutiérrez García, C. Martínez Quesada, A. Molina Milián (pág. 214)

INDICE DE AUTORES (pág. 222)

INDICE DE MATERIAS (pág. 222)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 17 Núm. 4

Octubre-Noviembre 2001

EDITOR JEFE

Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

COMITÉ EDITORIAL

Federico Casimiro-Soriger Escofet, Málaga
Sonia Gaztambide Alonso, Madrid

Ramón Gomis de Bárbara, Barcelona
Wilfredo Ricart Engel, Gerona

Bernat Soria Escoms, Alicante
Isabel Valverde Alonso, Madrid

COMITÉ ASESOR

Jaime Antona, Madrid
Pablo Aschner Montoya, Bogotá
José J. Barbosa, Minneapolis
Michael Berger, Düsseldorf
Enrique Blázquez Fernández, Madrid
José Cabezas, Santiago de Compostela
Rolando H. Calderón, Lima
Consuelo Calle, Madrid
José Caro, Greenville
Hermenegildo de la Calle, Madrid
Alberto de Leiva, Barcelona

Francisco Díaz Cadórniga, Oviedo
Santiago Durán, Sevilla
Arturo Fernández Cruz, Madrid
Julio Freijanes, Santander
Frederic Goetz, Minneapolis
Ira D. Goldfine, San Francisco
Ricardo Güel, La Habana
Juan José Gagliardino, La Plata
José Luis Herrera Pombo, Madrid
Pierre J. Lefebvre, Lieja
José Luis Medina, Oporto

José Moreiro, Palma de Mallorca
Ingrid Mühlhauser, Düsseldorf
Luciano Muñoz Barragán, Salamanca
Neus Potau, Barcelona
José María Pou, Barcelona
José Luis Rodríguez-Miñón, Madrid
Enrique Rojas Hidalgo, Madrid
Maximino Ruiz, Buenos Aires
Manuel Serrano Ríos, Madrid
José Antonio Vázquez, Bilbao

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Presidente

Bernat Soria, Alicante

Vicepresidente 1º

Ricardo V. García-Mayor, Vigo

Vicepresidente 2º

Hermenegildo Calle, Madrid

Secretaria

Pilar Manzano, Madrid

Vicesecretario

Ignacio Conget, Barcelona

Tesorero

Dídac Mauricio, Badalona

Bibliotecario

Elías Delgado, Oviedo

Vocales

Francisco Javier Novoa, Las Palmas

Miguel Catalá, Valencia

Teresa Iglesias, La Coruña

José Ortego, Cádiz

Internet: <http://www.nhcg.es.com/sed>



Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31
ergon@ergon.es

Publicación trimestral

Depósito Legal: M-17915-1988

ISSN: 1134-3230

Copyright 2002

Sociedad Española de Diabetes

Ediciones Ergon S.A.

Impreso en papel libre de ácido

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

GENERAL INFORMATION

Avances en Diabetología publishes articles of clinical or experimental interest related to research on diabetology or similar fields. Articles will be examined by the Editorial Boards and referees that the Board considers to be appropriate on the basis of the following kind of publications:

Original Articles, not exceeding eight printed pages, or 7.000 words including text, literature cited, and two illustrations (Tables and Figures).

Short Communications, not exceeding two printed pages, or 1.700 words including text, literature cited and illustrations (Tables and Figures).

Letters to the Editor, not exceeding one page or 1.000 words including text, literature cited and one illustration, (Table or Figure).

Review articles, requested by the Editor from workers considered experts in the fields that are able to provide ideas or points on current topics of relevance.

Avances en Diabetología will not publish papers previously published or under consideration for publication. An Original and two copies should be set to:

Dr. José Enrique Campillo Alvarez, Editor of "Avances en Diabetología", Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, 06071 Badajoz. Manuscripts should be typed double space on one side only of the sheets with a margin of 3 cm at the left. Articles should be accompanied by a cover letter from the one of the authors to the effect that the coauthors agree to its publication regarding the form and contents sent to the Editor.

SPECIFIC INFORMATION REGARDING PREPARATION OF THE ARTICLES

The first page on the article should specify the title of the work, the authors' names (name and surname) and the institution where the work has been carried out. A running title should also appear at the top of all pages of the m.s.

The second page should include a summary in Spanish and English of not more than 250 words, clearly and concisely describing the

work carried out, the main results and the conclusions inferred. Following this should appear 5-10 key words related to the principal topics of the work.

The third page should start the text of the m.s. developed as follows: Introduction; Materials and Methods; Results; Discussion, and Literature Cited. The introduction should clearly describe the reasons for conducting the research, avoiding details to concerning the results and conclusions. Materials and Methods should be described in such a way that they can be reproduced by other workers. Results should not be repeated in tables and figures and should be clear enough to avoid discussions or comments. If considered appropriate, the Editor should be informed as to whether the authors feel the figures or tables should appear in the work in the margin of the m.s.

The Discussion should offer an interpretation of the results according to knowledge related to the field of work, but avoiding speculations or repetition of what has appeared in the Results section. The final conclusions should be summarized in the last paragraph of the paper.

The sections on Results and Discussion can be combined, specially in the case of short communications.

LITERATURE CITED

The references should be numbered consecutively in the same order as they appear in the text. When they are cited for the first time in the tables or figures, they should be numbered and their order should be respected in subsequent references in the text. The style and presentation of the references should be in accordance with those used in Index Medicus; the following are examples:

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, gly cetin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*, Berlín: Springer Verlag, 1983; **1**: 139-174.

3. Leyva A. Caracterización de los estados precoces de las diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1988; **1**: 39-53.

TABLES

The tables should be drafted double space on separate pages and identified in arabic numbers. Each table should be accompanied by its corresponding legend. A high number of data is recommended.

ILLUSTRATIONS

Figures should be presented professionally and presented in the form of black and white photographs. Symbols, letters and numerals should be continuous and clear and sufficiently large for easy reading after the corresponding size reduction prior to reproduction. If photographs of patients are used the latter should be unrecognizable. Legends to the illustrations should be typed double space on a separate sheet.

Exceptionally, colour illustrations will be published; the cost of these will be charged to authors.

ABBREVIATIONS

Except in the case of units of measurement, abbreviations should be avoided. However, where they are preferred they should appear preceded by the full name.

NAMES OF DRUGS

In general the generic name should be used although, if so desired, to use the commercial name in brackets just after this.

AUTHORIZATION

If authors wish to use material from other publications, this should be accompanied by written consent from the original author and Editorial Board to do so.

REFEREING OF ARTICLES

The m.s. will be reviewed by the Editorial Board and anonymous referees. If a paper returned for amendments is not received within three months of its return date it will be considered as a new m.s.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

INFORMACIÓN GENERAL

Avances en Diabetología publica artículos de interés clínico o experimental relacionados con la investigación diabetológica o de campos afines a ella, en castellano y preferentemente en inglés. Los artículos serán considerados por el Comité Editorial y por los evaluadores que éste considere oportunos, de acuerdo con los siguientes tipos de publicaciones:

Artículos originales, que no excedan de ocho hojas impresas o un máximo de 7.000 palabras que incluyan texto, bibliografía, tablas y figuras.

Comunicaciones rápidas, con un máximo de dos páginas impresas o 1.700 palabras incluyendo texto, bibliografía y dos ilustraciones (tablas o figuras).

Cartas al Editor, que no excedan de una página o 1.000 palabras, incluyendo texto, bibliografía y una ilustración (tabla o figura).

Artículos de Revisión, que serán solicitados por el Editor a aquellos especialistas que por sus conocimientos y experiencia puedan proporcionar ideas de conjunto o puntos sobre temas de actualidad o de gran interés general.

Avances en Diabetología, no publicará trabajos que hayan sido impresos con anterioridad o que simultáneamente estén siendo considerados para algún tipo de publicación. Original y dos copias de los artículos (incluyendo tablas y figuras) se enviarán a la siguiente dirección:

Dr. Eduardo Faure Noguera, Editor de Avances en Diabetología, (Ediciones Ergon, S.A. Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda. Madrid). Los manuscritos deben ser mecanografiados a doble espacio sobre una carilla de la hoja y con un margen de 3 cm. en la parte izquierda de la misma.

Los artículos deberán ir acompañados de una carta firmada por uno de los autores en la que testifique que los demás coautores del trabajo están de acuerdo con su publicación en la forma y contenido enviado al Editor.

INFORMACIÓN ESPECIFICADA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

La primera página del manuscrito constará del título del trabajo, nombres de los autores (nombre y primer apellido completos) y de la institución donde se ha realizado. Asimismo, se incluirá un título reducido para imprimir en la cabecera de las hojas interiores del artículo.

En la segunda página se incluirá el resumen, que no excederá de 250 palabras y en el que se describirán de una forma clara y concisa los estudios

realizados, hallazgos fundamentales y conclusiones alcanzadas. Al final del resumen se incluirán de 5 a 10 palabras claves, que definan la temática fundamental del trabajo. También se incluirá una traducción del resumen en lengua inglesa.

A partir de la tercera página, el artículo se describirá de acuerdo con los siguientes apartados:

Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. En la introducción se describirán de una forma clara las razones por las cuales se ha realizado el trabajo, evitando comentarios acerca de los hallazgos y conclusiones obtenidas. Los Materiales y Métodos utilizados se presentarán de forma que puedan ser reproducidos por otros investigadores. Los Resultados no podrán presentarse simultáneamente en una tabla y una figura y se describirán de forma clara, pero sin comentarios o discusiones de ellos. Cuando se considere oportuno, podrá indicarse al Editor en qué lugar se deben reproducir las tablas o figuras, mediante una indicación en el margen correspondiente del manuscrito. En la Discusión se deberán interpretar los resultados en función de los conocimientos propios del campo científico objeto del trabajo, evitándose las especulaciones o la repetición de lo descrito en los Resultados. La conclusión final deberá incluirse en el párrafo final del manuscrito. Los Resultados y Discusión pueden presentarse juntos, especialmente en las Comunicaciones Rápidas.

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias deben ser numeradas consecutivamente en el mismo orden que han sido citadas en el manuscrito. Cuando las referencias se citen primero en las tablas o figuras deben ser numeradas, respetándose este orden en relación con las que se citen con posterioridad en el texto. El estilo y presentación de las referencias debe estar de acuerdo con el utilizado por el Index Medicus. Como ejemplo de ellas citamos las siguientes:

1. Wolff JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, Leffer H. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 3344-3348.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, gly cetin and related peptides. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon*, Berlín: Springer Verlag, 1983; 1: 139-174.
3. Leyva A. Caracterización de los estados precoces de las diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1988; 1: 39-53.

No se aceptarán citas relacionadas con: comunicaciones personales, datos no publicados, manus-

critos en preparación o enviados para su publicación. No obstante, si se considera esencial, ese material se puede incluir en el lugar apropiado del texto, detallando su interés y contenido.

TABLAS

Las tablas se mecanografiarán a doble espacio, en páginas separadas e identificables con números arábigos. Cada una de ellas debe poseer su correspondiente leyenda. Se recomienda la presentación de un número elevado de datos.

ILUSTRACIONES

Las figuras deben ser diseñadas profesionalmente y presentadas como fotografías en blanco y negro. Los símbolos, letras y números deberán tener un trazado continuo y claro y con un tamaño lo suficientemente grande para que sea legible después de la reducción correspondiente a su incorporación en las páginas de la revista. Si se utilizan fotografías de pacientes debe ser evitada su identificación. Las leyendas de las ilustraciones deben mecanografiarse a doble espacio, en una hoja aparte.

Excepcionalmente se publicarán ilustraciones en color, y cuando esto ocurra los costos para su reproducción correrán a cargo de los autores.

ABREVIACIONES

Excepto para las unidades de medida, no se aconseja el uso de las abreviaciones. Sin embargo, en el caso de que se utilicen, la primera vez que se citen, deben ir precedidas de las palabras que representan.

DENOMINACIONES PARA DROGAS

En general se deben utilizar los nombres genéricos, pero si los autores lo desean pueden insertar en paréntesis y a continuación los nombres comerciales.

AUTORIZACIONES

En aquellos casos en que se utilicen materiales procedentes de otras publicaciones, éstos se deben acompañar del permiso, escrito de su autor y de la Editorial correspondiente, autorizando su reproducción en nuestra revista.

REVISIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Los manuscritos serán revisados por el Comité Editorial y evaluadores/as anónimos/as. Si un artículo enviado a los autores para su modificación, no se recibe en la Editorial en un período de tres meses, se considerará a su llegada como un nuevo manuscrito.

Avances en Diabetología

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 17 Núm. 4

Octubre-Diciembre 2001

SUMARIO

REVISIÓN

- Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica
M. Pérez Maraver, E. Montanya Mias 179

PREMIOS

- El GLP-1, incretina antidiabética con potencial terapéutico
I. Valverde Alonso 191

ORIGINALES

- Excreción urinaria de albúmina en un grupo de personas con diabetes mellitus tipo 2
M.E. Licea Puig, P.A. Perich Amador, E. Rode, E. Figueredo Santana 203
- Factores asociados al pie diabético en pacientes egresados del Hospital «Joaquín Albarrán»
G. Guanche Garcell, A. Rosell Domínguez, F. Gutiérrez García, C. Martínez Quesada, A. Molina Milian 214

ÍNDICE DE AUTORES 222

ÍNDICE DE MATERIAS 222

Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica

M. Pérez Maraver, E. Montanya Mias

Servicio de Endocrinología. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge

Correspondencia: Servicio de Endocrinología, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge, Feixa Llarga, s/n, 08907 Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

En los países occidentales, las enfermedades cardiovasculares ocupan un lugar de primer orden como causa de morbimortalidad⁽¹⁾. Una serie de factores de riesgo cardiovascular entre los cuales están la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes tipo 2 son, en gran medida, responsables de esa morbimortalidad. Estos factores de riesgo tienden a asociarse en un mismo individuo⁽²⁾, lo que sugiere que su raíz etiopatogénica debe ser, como mínimo, en parte compartida. Aunque ya era conocido desde hacía tiempo el papel de la resistencia insulínica en la diabetes tipo 2⁽³⁾, fue Reaven en 1988 quien propuso por primera vez que la resistencia a la insulina con todas las alteraciones fisiopatológicas que conlleva, sería suficiente para explicar el agrupamiento de varios de los factores de riesgo cardiovascular en determinados pacientes, conformando el hoy en día conocido como síndrome X o síndrome metabólico⁽⁴⁾. Posteriormente se ha conocido que efectivamente la insulinoresistencia, que podría definirse como una deficiente respuesta biológica a la insulina endógena o exógena⁽⁵⁾, es un hecho constatable no sólo en los individuos afectados de los diferentes grados de intolerancia a la glucosa, sino que también se presenta en personas normotolerantes con hipertensión esencial⁽⁶⁾ y determinados tipos de dislipemia⁽⁷⁾. Por tanto, hoy en día es generalmente aceptado que la resistencia a la insulina tiene un importante papel como base de numerosas alteraciones fisiopatológicas que conducen, en última instancia, al elevado riesgo cardiovascular de nuestra población⁽⁵⁾.

Dada su importancia, la resistencia a la insulina ha sido objeto desde la segunda mitad del siglo pasado de numerosos estudios realizados con el fin de desarrollar métodos para medirla. Gracias a ello, hoy contamos con diferentes estrategias para su evaluación. En esta revisión pretendemos dar una visión crítica de las diferentes formas de valorarla, desde las más simples a las más complejas. La más simple precisa únicamente obtener la talla y peso para evaluar la presencia de sobrepeso u obesidad, mientras que las más complejas precisan análisis computarizados. Hemos dividido las técnicas analíticas en función de que sean a partir de datos basales o tras estimulación, y en el caso de las últimas, según sea el estímulo oral o endovenoso (Tabla I). Podemos anticipar que, desafortunadamente, no se puede hacer en la actualidad una recomendación universal en cuanto al mejor método disponible, ya que son muy diferentes entre ellos y todos tienen sus ventajas e inconvenientes^(5,8). De forma general puede decirse que los métodos más fiables y reproducibles son a su vez los más complejos y costosos, lo cual hace que a pesar de que sean los ideales en estudios con pocos individuos no puedan ser utilizados en poblaciones amplias por su coste en tiempo y dinero. A su vez, los métodos menos precisos, pero más sencillos en su ejecución son los más recomendables para estudios epidemiológicos a gran escala a pesar de que en poblaciones pequeñas sus resultados sean poco reproducibles. La validación de las diferentes técnicas se realiza de acuerdo a su comparación con el clamp euglucémico, que es el «estándar de oro» del estudio de la insulino-

TABLA I MÉTODOS PARA LA VALORACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Basados en la exploración física
• Análisis del sobrepeso/obesidad
Basados en datos basales
• Insulinemia basal
• Cociente glicemia/insulinemia basal
• Modelo homeostático-HOMA
• Otros índices: FIRI, QUICKI, ISI
Basados en estímulo oral (TTOG)
• Insulinemia estimulada
• Otros índices: Belfiore, Cederholm, Matsuda
Basados en estímulos endovenosos
• Técnicas de clamp
– Euglucémico hiperinsulinémico
– Hiperglucémico
• Minimal Model
• Modelo homeostático-CIGMA
• Test de tolerancia a la insulina

resistencia (ver más adelante); así, una técnica se considera tanto mejor cuanto más estrechamente se correlacionen sus resultados con los del clamp⁽⁵⁾. Desde el punto de vista práctico, el método debe escogerse valorando el tipo de estudio que se va a realizar y los medios de los que se dispone⁽⁸⁾.

EVALUACION DEL GRADO OBESIDAD

Probablemente desde un punto de vista asistencial sea el método más utilizado para estimar la resistencia a la insulina, ya que, en su aproximación más sencilla, sólo precisa pesar y medir al individuo. Es bien conocido desde hace décadas que la obesidad se asocia con insulonorresistencia e hiperinsuli-

nismo^(9,10). Además, diversos índices de obesidad, como el índice de masa corporal o el porcentaje del peso ideal, guardan correlación con la insulino-resistencia medida por clamp^(11,12).

Sin embargo, las limitaciones son muy importantes. El grado de correlación es débil, por lo que en un individuo en concreto la situación en cuanto a la resistencia insulínica no se puede precisar⁽¹²⁾. Además, si bien es cierto que los individuos obesos suelen ser más insulino-resistentes, la situación en los no obesos es menos fiable, ya que hasta un 20% de individuos no obesos por las determinaciones habituales, como el índice de masa corporal presentan una insulino-resistencia similar a los obesos, así como el resto de características del síndrome metabólico^(13,14). Por tanto, es un método poco preciso que, aunque pueda ser de utilidad clínicamente, no lo es desde el punto de vista investigador.

MÉTODOS BASADOS EN DATOS BASALES

Insulinemia basal

El desarrollo de los ensayos bioquímicos para la determinación de insulina en plasma^(15,16) hizo posible analizar, a partir de entonces, en qué medida la insulinemia, por sí misma o formando parte de índices que la utilizan en su cálculo y que también comentaremos en esta revisión, se correlaciona con las estimaciones de resistencia a la insulina por métodos más complejos, como el clamp.

Lógicamente a medida que aumenta la resistencia a la insulina, la célula beta responde con un aumento com-

pensador de la secreción de ésta⁽¹⁷⁾ y su determinación basal tiene una gran ventaja: su sencillez, dado que basta una extracción en ayunas⁽⁵⁾. Este aspecto hace que haya sido el método más ampliamente utilizado para el estudio de la insulino-resistencia en estudios epidemiológicos hasta la actualidad⁽⁸⁾. Su correlación con índices más complejos es, en general, buena, tanto con el clamp^(11,18), como con el Minimal Model⁽¹⁹⁾ o el HOMA⁽²⁰⁾, los cuales serán comentados más adelante en esta revisión. Además, la elevación de la insulinemia es un claro predictor del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2^(5,21). Estas evidencias, junto con el resultado de estudios epidemiológicos amplios hacen que numerosos autores consideren la insulinemia basal como una razonable aproximación al grado de insulino-resistencia sobre todo en pacientes no diabéticos^(18,21,22).

Sus inconvenientes son también claros. Existe un considerable solapamiento entre los resultados de individuos normales e insulino-resistentes⁽⁵⁾, por lo que es un método poco útil en muestras pequeñas. Además, el ensayo bioquímico de determinación de la insulina no está estandarizado internacionalmente, por lo que los resultados de los diferentes laboratorios no son comparables, en parte debido a la capacidad de los diferentes ensayos para discernir entre insulina y proinsulina⁽⁵⁾. Por último, su validez decae en individuos con intolerancia a la glucosa y, sobretodo en diabéticos, en los que la insulinemia puede ser baja a consecuencia de un defecto secretor a pesar de que la resistencia a la insulina sea alta^(18,21). Este defecto secretor en pacientes diabéticos o intolerantes

puede ser un factor de confusión aún más importante si la insulinemia se determina tras estímulos secretores, como por ejemplo, un test de tolerancia oral a la glucosa, por lo que la recomendación general para el estudio de la insulinorresistencia es la determinación en ayunas^(5,18).

Cociente glucosa/insulina plasmático basal

Desde el desarrollo de la técnica para medir la insulinemia se ha estudiado el cociente entre glucemia e insulinemia como medida de sensibilidad a la insulina. La razón es que a mayor insulinemia para mantener una misma glicemia basal menor es la sensibilidad a la insulina (el cociente desciende) y por tanto, mayor la resistencia a esta⁽¹⁴⁾. Ha sido utilizado en diversos estudios⁽¹⁹⁾ y algunos resultados iniciales indicaban una buena correlación con resultados de clamp o "Minimal Model"^(14,19). Sin embargo, es un método que ha recibido numerosas críticas, ya que suma diversos inconvenientes a los propios de la determinación de insulinemia ya comentados. La principal argumentación en contra es que fisiopatológicamente a medida que aumenta la resistencia a la insulina también aumenta la glicemia basal (aunque se mantenga dentro de límites normales en las primeras fases) y, por tanto, el incremento, tanto del numerador, como del denominador deja sin efecto los cambios^(23,24). A ello se suma que en estudios más recientes sus resultados muestran una correlación escasa o no significativa con los del clamp^(21,24). Por tanto, es un método hoy poco utilizado y los índices que se han ido desarrollando a partir de la glicemia e insu-

linemia se basan matemáticamente más en el producto que en el cociente de estas (el HOMA sería un buen ejemplo).

Modelo homeostático con datos basales (HOMA: Homeostasis model assessment)

Fue desarrollado por el grupo de Turner en la primera mitad de los años 80⁽²⁰⁾. Su base metodológica es un modelo matemático desarrollado a partir de datos conocidos en humanos en cuanto a la relación de interdependencia entre la glicemia y la insulinemia (homeostasis). Este modelo se basa en que cuando existe un déficit secretor de insulina, la insulinemia puede mantenerse cerca de lo normal a expensas de tener una glicemia basal elevada y viceversa, cuando existe resistencia a la insulina, la glucemia basal tiende a mantenerse cerca de lo normal gracias a una hiperinsulinemia compensadora⁽²⁵⁾. Un complejo desarrollo matemático lleva al aspecto metodológico más importante de esta técnica: una determinada combinación de insulinorresistencia y defecto secretor de insulina se corresponde con una combinación única de glicemia e insulinemia, con lo que a partir de una muestra simultánea para glucosa e insulina plasmáticas se pueden estimar la resistencia a la insulina (HOMA-R) y la capacidad secretora del individuo⁽²⁵⁾.

Como es obvio, su gran sencillez (una extracción basal) es su ventaja más importante. Además, para calcular el índice de resistencia se pueden utilizar fórmulas relativamente sencillas derivadas de la original más compleja (p. ej. $\text{insulinemia (mU/mL)} \times \text{glicemia (mmol/L)} / 22,5$)⁽²⁶⁾. Sus resultados guardan una buena correlación con los

del clamp, tanto en pacientes normotolerantes, como en diabéticos tipo 2 de edades y grados de obesidad diferentes^(20,21,24-28). Además, ha demostrado capacidad predictiva en cuanto al desarrollo futuro de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en estudios prospectivos^(29,30). Todo ello hace que sea un buen método para estudios epidemiológicos amplios.

Como inconveniente, es un método menos reproducible que los más complejos, alcanzando su variación intraindividual niveles del 30% debido a la pulsatilidad de la secreción de insulina y a la influencia del estrés o el ejercicio sobre la misma⁽²⁰⁾. A este respecto, aproximaciones determinando la media de tres muestras en 15 minutos no han mejorado mucho los resultados⁽²⁰⁾. Otro punto en contra es que refleja fundamentalmente la resistencia a nivel hepático que es la que predomina en ayunas y no la muscular⁽²⁴⁾. Esto es perfectamente compatible con tener una buena correlación con la insulinorresistencia global determinada por el clamp, ya que habitualmente la resistencia hepática forma una importante parte del total; sin embargo, este aspecto se debe tener en cuenta, dado que la fisiopatología de la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 es heterogénea y el grado de participación de la resistencia hepática a la insulina no es el mismo en todos los individuos y situaciones. Por último, los resultados entre los diferentes centros no son comparables por no estar estandarizado el ensayo de la insulina⁽²⁶⁾.

Otros índices basales

Aparte de la insulinemia basal, el cociente glucemia/insulinemia, y el

HOMA ya comentados, han ido surgiendo otros índices que tienen en común el basarse en el producto o la suma de la glicemia e insulinemia basales como parte fundamental de su fórmula de cálculo, a pesar de eso son índices muy diversos y, generalmente, apoyados por pocos estudios, por lo que su validez no está tan contrastada como la de otros métodos. El FIRI (“fasting insulin resistance index”) se basa en multiplicar la glicemia en mmol/L y la insulinemia en mU/L y dividir el resultado entre 25; de esta forma, si la glicemia es 5 mmol/L y la insulinemia 5 mU/L (valores que los autores consideran normales) el resultado del índice sería 1; sus datos en algunos estudios guardan buena correlación con el HOMA y el “Minimal Model”⁽²³⁾. El QUICKI (“quantitative insulin sensitivity check index”) es un índice de sensibilidad a la insulina que se calcula matemáticamente sumando los logaritmos de la glicemia e insulinemia basales; el resultado es el denominador de una fracción que tiene como numerador al 1, por tanto, si aumentan la glicemia e insulinemia como reflejo de resistencia a la insulina, el cociente (que es un índice de sensibilidad) disminuye⁽³¹⁾; según los autores, la transformación logarítmica hace que los resultados correlacionen mejor con los del clamp⁽³¹⁾. El ISI (“insulin sensitivity index”) consiste en multiplicar la glicemia y la insulinemia basales, siendo el resultado el denominador de una fracción donde el numerador es 10.000; por tanto, a menor glicemia e insulinemia, mayor es el índice, y por tanto, la sensibilidad a la insulina⁽³²⁾; en algunos estudios epidemiológicos ha mostrado una correlación moderada con el resul-

tado del clamp (alrededor de 0,6) y capacidad predictiva del desarrollo de diabetes en análisis prospectivos⁽²¹⁾.

MÉTODOS BASADOS EN LA TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (TTOG)

Insulinemia estimulada

La insulinemia a los 120 minutos del TTOG o bien el área bajo la curva reflejando su secreción integrada se ha utilizado como parámetro de resistencia a la insulina^(18,22). Sin embargo, estos estudios reflejan utilidad de estos índices cuando la población estudiada es no diabética⁽²²⁾; al tener en cuenta pacientes con intolerancia a la glucosa o con diabetes, su utilidad decae por, que en estos pacientes, suele ponerse también de manifiesto un déficit secretor⁽¹⁸⁾. Por tanto, y sobre todo cuando la población incluye este tipo de pacientes, se prefiere la insulinemia basal.

Otros índices

Otros índices han sido propuestos a partir de los datos de la glicemia e insulinemia obtenidos mediante el TTOG. Responden matemáticamente a diversas fórmulas que tienen en común, al igual que pasaba con los basales, el producto de glicemia e insulinemia. De igual forma que ocurre con los últimos índices basales descritos, están apoyados por pocos estudios cada uno de ellos, y por tanto, su validez no está consolidada. De hecho, recientemente se ha cuestionado que reflejen fidedignamente la resistencia a la insulina, ya que su relación con los índices que estiman la insulinsecreción no se ajusta a una función hiperbólica fisiológica⁽³³⁾. El

índice de sensibilidad de Belfiore⁽³⁴⁾ se calcula multiplicando el área bajo la curva de glicemia e insulinemia durante el TTOG; el resultado es el denominador de una fracción que tiene como numerador al 2; su correlación con el clamp es, en el mejor de los casos, de alrededor de 0,4⁽²⁴⁾. El índice de sensibilidad de Cederholm⁽³⁵⁾ se basa en una fracción que tiene como denominador al producto de la glicemia integrada del TTOG por el logaritmo de la insulinemia; su correlación con el clamp es similar al de Belfiore⁽²⁴⁾. El índice de sensibilidad de Matsuda⁽²⁴⁾ se basa en una fracción que tiene como denominador a la raíz cuadrada de un producto entre la glicemia e insulinemia basales e integradas a lo largo del TTOG y como numerador a la cifra 10.000; en su descripción, los autores reportan una correlación con los resultados del clamp superiores a los índices antes descritos y similar al HOMA⁽²⁴⁾.

MÉTODOS BASADOS EN ESTÍMULOS ENDOVENOSOS

Estudios de Clamp

Clamp euglicémico hiperinsulinémico: desde su descripción inicial por DeFronzo y colaboradores esta técnica está considerada como el «estándar de oro» del estudio de la insulinorresistencia⁽³⁶⁾. Por tanto, la validación de los métodos surgidos posteriormente para la evaluación de la resistencia insulínica debe pasar necesariamente por la comparación de sus resultados con los obtenidos por el clamp.

El método consiste en la infusión endovenosa de insulina para mantener una insulinemia permanentemente ele-

vada por encima de la correspondiente al período de ayuno; simultáneamente se van realizando determinaciones de glucemia cada 2-5 minutos para infundir glucosa a un ritmo tal que permita mantener una glucemia alrededor de 5 mmol/L de forma estable. El ritmo de infusión de glucosa necesario será proporcional a la sensibilidad a la insulina, y por tanto, inversamente proporcional a la insulinresistencia. El resultado se expresa como mg/kg/min o bien en forma de coeficiente, siendo el valor 1 el resultado del clamp promedio en el grupo de edad de menos de 35 años y con 90-110% del peso ideal.

Sus ventajas son múltiples. Mide la acción de la insulina sin que puedan interferir factores de confusión derivados de la secreción endógena de insulina o de niveles variables de glucemia. Su grado de reproducibilidad es el más alto de todas las técnicas disponibles, situándose su coeficiente de variación intraindividual entre el 5 y el 15%^(37,38) según los autores. Además permite, con un grado mayor de complejidad de la técnica, incorporar trazadores radiactivos como la glucosa tritiada para diferenciar entre los dos grandes componentes de la resistencia a la insulina: la captación muscular de glucosa y la generación de la misma por la neoglucoénesis hepática⁽⁸⁾.

A pesar de ser la técnica más precisa y reproducible, no está exenta de inconvenientes⁽³⁸⁾. La situación que se reproduce es fija en cuanto a la relación entre glucemia e insulinemia, y por tanto nada fisiológica, ya que en realidad son parámetros dependientes entre sí pero en constante cambio en el organismo. Además su complejidad técnica hace que esté al alcance de pocos

laboratorios y que no sea factible su uso en grandes muestras de población. Por último, y aunque parezca sorprendente, no está estandarizado su uso con lo que cada laboratorio utiliza su propia variante. Estos rasgos diferenciales suelen afectar a la dosis de insulina utilizada (la más habitual es 1mU/kg/min⁽³⁸⁾, pero existen otras, como por ejemplo 50 mU/min/70kg⁽¹¹⁾), al grado de tecnificación para el cálculo e infusión de glucosa requerida (desde manual hasta utilizando complejos sistemas computarizados), y al período de tiempo escogido para calcular la media de infusión de glucosa necesaria (variando entre los últimos 40 y 100 minutos, aunque lo que parece más fiable son los últimos 60 minutos⁽³⁸⁾).

Clamp hiperglucémico: aunque la principal virtud de este método es el estudio de la respuesta secretora de insulina (estimulada por la infusión endovenosa de glucosa necesaria para mantener una glicemia de alrededor de 10 mmol/l), puede ser utilizado también para la estimación de la resistencia a la insulina. Ésta se calcula dividiendo la insulinemia media durante un período de tiempo en el clamp por la tasa de infusión de glucosa del mismo período⁽¹¹⁾. De esta forma, si con una misma insulinemia la tasa de infusión de glucosa necesaria es mayor, el cociente descende, reflejando una menor insulinorresistencia.

Minimal Model

Fue desarrollado por Bergman⁽³⁹⁾ en un intento por encontrar una forma más simple que el clamp de estudio de la resistencia y secreción insulínicas, los dos grandes componentes responsables de la tolerancia a la glucosa.

La base metodológica es un test de tolerancia endovenosa a la glucosa. Consiste en una infusión en bolo de una dosis suprafisiológica de glucosa (0,3 g/kg); a partir de ese momento se realizan extracciones seriadas durante 3 horas (hasta el minuto 30 cada 1-2 minutos, después cada 10-20 minutos, en total unas 30 extracciones) para determinación de glucemia e insulinemia. El proceso en conjunto se denomina con frecuencia con las siglas FSIVGTT del inglés “frequently sampled intravenous glucose tolerance test”⁽⁸⁾. Los datos obtenidos son procesados por un programa informático, diseñado a partir de estudios experimentales y clínicos⁽¹⁷⁾, que calcula el índice de sensibilidad a la insulina (SI) a partir de las relaciones dinámicas entre las curvas de desaparición plasmática de la glucosa y de concentración de insulina⁽¹⁷⁾. También ofrece, como índice de secreción insulínica el AIR (“acute insulin response”). El modelo parte de tres supuestos básicos para el cálculo⁽¹⁷⁾: la glucosa inhibe su propia producción y aumenta su utilización en función de su nivel plasmático (concepto de efectividad de la glucosa o “glucose effectiveness”), la insulina ejerce un efecto sinérgico sobre el efecto de la propia glucosa, y el efecto hipoglucemiante de la insulina depende de su concentración no plasmática, sino en el espacio intersticial, por lo que el tiempo necesario para el paso transcápicar de la insulina es determinante en el modelo.

En general, sus resultados ofrecen una buena correlación con los del clamp, llegando en algunos estudios a ser el coeficiente de correlación de 0,89⁽³⁹⁾, y ha sido un método muy utilizado en diferentes poblaciones⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Sin embargo, también tiene inconvenientes. El más importante es que su precisión y validez decae mucho a medida que desciende la capacidad secretora de insulina del individuo, por lo que es poco útil en personas diabéticas^(31,43). El motivo es que este tipo de pacientes tiene disminuida la secreción inicial de insulina, importante componente del modelo matemático. Aunque en un intento por salvar este obstáculo se han definido variantes añadiendo tolbutamida o insulina exógena durante el test, este aspecto sigue siendo el más serio inconveniente del método⁽⁵⁾. Otra posible fuente de error es la excesiva simplicidad del modelo. A este respecto se ha reportado que la distribución monocompartmental de la glucosa no se correspondería con la realidad, ajustándose a ésta mucho más un modelo bicompartimental⁽⁴⁴⁾. Por último, y aunque no tanto como el clamp, sigue siendo un procedimiento complejo que exige extracciones y procesamiento computarizado.

Modelo homeostático con datos dinámicos (CIGMA: “Continuous infusion of glucose with model assessment”)

Desarrollado por los mismos autores que el HOMA y con el mismo modelo matemático sustentándolo⁽¹¹⁾, esta técnica es un análisis de la relación entre glucemia e insulinemia, pero a diferencia del HOMA, tras la infusión de glucosa. Consiste en la infusión de 5 mg/kg/minuto de glucosa durante 60 minutos. En la descripción original se tomaban muestras para glicemia e insulinemia en cada uno de los trece últimos minutos de la prueba, aunque ya los mismos autores anticipaban que con

tres muestras finales (minutos 50, 55 y 60) se obtenían los mismos resultados ganando en simplicidad⁽¹¹⁾. Con la media de los resultados para glicemia e insulinemia se aplica el modelo matemático ya comentado.

En un estudio reciente en mujeres con síndrome de ovario poliquístico incluso se sugiere que una única muestra al final sería suficiente⁽⁴⁵⁾, aunque la validez de esta aproximación no está comprobada en otros estudios.

Los autores que lo desarrollaron argumentan que se trata de un modelo más fisiológico de estudio que los otros dinámicos existentes: por un lado, la dosis de glucosa es más fisiológica que la utilizada por ejemplo en el “Minimal Model”, y por otro, la insulinemia resultante es endógena, y por tanto, transportada inicialmente por la circulación portal hacia el hígado, a diferencia del clamp en que la insulina se aporta por vía periférica⁽¹¹⁾. Sus resultados guardan una buena correlación con el clamp euglicémico tanto en diabéticos como en no diabéticos (coeficiente alrededor de 0,85⁽¹¹⁾) y se ha aplicado a poblaciones diversas⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Respecto al más simple HOMA, la diferencia fundamental es la precisión, ya que el coeficiente de variación intraindividual es de alrededor del 20%⁽¹¹⁾. En algunos estudios publicados su precisión es incluso semejante a la del “Minimal Model” a pesar de la mayor complejidad y elaboración de este último⁽⁴⁸⁾.

Sus inconvenientes son también variados. En primer lugar, el modelo matemático parte de varias premisas que no son completamente ciertas, la más importante de las cuales es que los componentes hepático y muscular de la insulinorresistencia son iguales en

proporción⁽¹¹⁾. Además, algunos autores han descrito que su correlación con el clamp no es tan buena como la obtenida por los autores de la técnica⁽⁴⁹⁾. Por último, aunque no es tan complejo como el clamp o el “Minimal Model”, requiere una hora de infusión de glucosa y varias extracciones.

Test de tolerancia a la insulina (“Insulin tolerance test o ITT”)

Consiste en la infusión endovenosa de una dosis de insulina (habitualmente 0,1U/kg) para medir a partir de entonces el descenso de la glucemia obteniendo una constante denominada KITT (constante de descenso de la glucemia)⁽⁸⁾. A mayor descenso menor es la resistencia a la insulina. Aunque sus resultados guarden correlación con los del clamp, es un método poco utilizado en comparación con otros, por varios motivos. En primer lugar, tiene el riesgo de hipoglicemia para el individuo⁽⁸⁾, a pesar de que recientemente se ha descrito que puede ser reducido utilizando una dosis menor de insulina⁽⁵⁰⁾. Además, es un método que parece menos preciso y reproducible que otros más utilizados, como el modelo homeostático (HOMA-CIGMA) o el “Minimal Model”⁽⁴⁸⁾.

CONCLUSIONES

Como se puede observar los métodos son muy diversos en cuanto a precisión y grado de complejidad. Para estudios con pocos individuos en los que la precisión es muy importante, lo más adecuado serían las técnicas de clamp o en su defecto el “Minimal Model” o el CIGMA, teniendo en cuen-

ta los inconvenientes de cada uno de ellos ya comentados, especialmente la poca idoneidad del "Minimal Model" en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes por el déficit secretor que suele coexistir. Para estudios epidemiológicos con una muestra amplia de individuos, posiblemente lo más adecuado y práctico sea la utilización de algún método a partir de datos basales, como el HOMA o incluso la insulínemia basal, aunque esta última es de menos utilidad si se incluyen pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes. Los otros índices basales o los obtenidos tras TTOG han sido poco utilizados en general y su validez no está consolidada por el momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tunstall-Pedoa H, Kuulasmaa K, Mahönén M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 years results from 37WHO MONICA project populations. *Lancet* 1999;**353**: 1547-1557.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;**24**:683-689.
3. Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci* 1939;**4**:119-152.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;**37**:1595-1607.
5. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 1998;**21**:310-314.
6. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;**14**: 173-194.
7. Baldeweg SE, Golay A, Natali A, Balkau B, Del Prato S, Coppack SW. Insulin resistance, lipid and fatty acid concentrations in 867 healthy Europeans. European Group for the study of insulin resistance (EGIR). *Eur J Clin Invest* 2000;**30**:45-52.
8. Del Prato S. Measurement of insulin resistance in vivo. *Drugs* 1999;**58**(Suppl 1):3-6.
9. Rabinowitz D, Zierler KL. Forearm metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptative hyperinsulinism. *J Clin Invest* 1962;**12**:2173-2181.
10. Karam JH, Grodsky JM, Forsham PH. Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes* 1963;**12**:197-204.
11. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and b-cell function in man. *Diabetologia* 1985;**28**:401-411.
12. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin Resistance and Hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997;**100**:1166-1173.
13. Khan SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. *Diabetes* 1993;**42**:1663-1672.
14. Car JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;**73**:691-695.
15. Yalow R, Berson S. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 1959;**184**:1648-1649.
16. Yalow R, Berson S. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960;**39**: 1157-1175.
17. Bergman RN. Toward physiological understanding of glucose tolerance; minimal model approach. *Diabetes* 1989;**38**:1512-1527.
18. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;**137**: 959-965.
19. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:2694-2698.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;**28**:412-419.
21. Hansson RL, Pratley RE, Bogardus C, Venkat-Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000;**151**: 190-198.
22. Yeni-Komshian H, Abbasi F, Carantoni M, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;**23**:171-175.
23. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Alagband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance (letter). *Lancet* 1995;**346**:120-121.
24. Matsuda MH, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999;**22**:1462-1470.
25. Turner RC, Matthews DR, Holman RR, Peto J. Relative contributions of insulin deficiency and insulin resistance in maturity onset diabetes. *Lancet* 1982;**1**:596-598.
26. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere M et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;**23**:57-63.

27. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999;**22**:818-822.
28. Affner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the Sant Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;**20**:1087-1092.
29. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima Indians. *N Eng J Med* 1993;**329**:1988-1992.
30. Haffner SM, Gonzales C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996;**19**:1138-1141.
31. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:2402-2410.
32. Sluiter WJ, Erkelens DW, Terpstra P. Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach II. Approximation of the peripheral insulin resistance after oral glucose loading. *Diabetes* 1976;**25**:245-249.
33. Albareda M, Rodríguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000;**43**:1507-1511.
34. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose and FFA levels. *Mol Gen Metab* 1998;**63**:134-141.
35. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;**10**:167-175.
36. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;**237**:E214-223.
37. Soop M, Nygren J, Brismar K, Thorell A, Ljungquist O. The hyperinsulinaemic-euglycaemic glucose clamp: reproducibility and metabolic effects of prolonged insulin infusion in healthy subjects. *Clin Sci* 2000;**98**:367-374.
38. Bokemark L, Froden A, Attvall S, Wikstrand J, Fagerberg B. The euglycemic hyperinsulinemic clamp examination: variability and reproducibility. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;**60**:27-36.
39. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987;**79**:790-800.
40. Cousins L, Rea C, Crawford M. Longitudinal characterization of insulin sensitivity and body fat quantitation in normal and gestational diabetic pregnancies. *Diabetes* 1988;**37**(Suppl 1):251A.
41. Johnston C, Raghu P, McCulloch DK, Beard JC, Ward WK, Klaff LJ et al. Beta-cell function and insulin sensitivity in nondiabetic HLA-identical siblings of insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1987;**36**:829-837.
42. Chen M, Bergman RN, Porte D Jr. Insulin resistance and beta-cell dysfunction in aging: the importance of dietary carbohydrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;**67**:951-957.
43. Saad MF, Anderson RL, Laws A. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes* 1994;**43**:1114-1121.
44. Caumo A, Vicini P, Cobelli C. Is the minimal model too minimal? *Diabetologia* 1996;**39**:997-1000.
45. Wang Y, Fedorcak P, Dale PO, Storeng R, Abyholm T, Tanbo T. Simplification of continuous infusion of glucose with model assessment in the evaluation of insulin resistance in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol* 2001;**15**:192-197.
46. Davis TM, Turner RC. CIGMA assessment of insulin resistance and pancreatic beta cell function in the elderly. *Age Ageing* 1985;**14**:220-224.
47. Hosker JP, Kumar S, Gordon C, Bhatnagar D, France M, Boulton AJ. Diet treatment of newly presenting type 2 diabetes improves insulin secretory capacity, but has no effect on insulin sensitivity. *Diabet Med* 1993;**10**:509-513.
48. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 1999;**42**:678-687.
49. Nijpels G, van der Wal PS, Bouter LM, Heine RJ. Comparison of three methods for the quantification of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;**26**:189-195.
50. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Pascoe-González S. Comparison between usual and low doses of insulin in the assessment of insulin sensitivity with a short insulin tolerance test in obese women. *Arch Med Res* 1990;**30**:385-387.

El GLP-1, incretina antidiabética con potencial terapéutico

I. Valverde Alonso

Dpto. Metabolismo, Nutrición y Hormonas.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Correspondencia: Dra. Isabel Valverde, Jefe de Servicio Metabolismo, Nutrición y Hormonas, Fundación Jiménez Díaz, Avda. Reyes Católicos, 2, 28040-Madrid.

E-mail: ivalverde@fjd.es

RESUMEN: El GLP-1 («glucagon-like peptide-1») es una hormona con carácter de incretina, que ayuda a regular la homeostasis de la glucosa, y que está siendo considerada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 por su acción insulínica y también insulínica. *In vitro*, el GLP-1 tiene efectos anabólicos sobre el metabolismo hepático de la glucosa en la rata normal y diabética, y sobre el del músculo de la rata y del hombre. También estimula el del tejido adiposo de rata y humano, en el que el GLP-1 es, además, lipolítico y lipogénico. En estos tres tejidos extrapancreáticos, el GLP-1 parece actuar a través de receptores específicos, de estructura y/o vía de señalización distinta del pancreático, y sobre los que se ha propuesto un inositol fosfoglicano como posible segundo mensajero. Por otro lado, la respuesta secretora de la célula β al GLP-1, modulada en condiciones normales por la concentración extracelular de glucosa, está alterada en la diabetes tipo 2, debido, posiblemente, a la imposibilidad de la célula para reconocer a la hexosa; sin embargo, la presencia, tanto *in vivo* como *in vitro*, de nutrientes no glucídicos, capaces de sortear los defectos específicos de reconocimiento de la célula β diabética hacia la glucosa, como son los ésteres de ácidos dicarboxílicos –succínico, glutámico, pirúvico–, potencia y/o prolonga la acción insulínica del GLP-1. La importancia potencial del GLP-1 en el control de la homeostasis de la glucosa y, por tanto, como posible agente terapéutico en la diabetes, es un hecho que no se debe ignorar, cuyo mecanismo de acción concreto, no del todo conocido, requiere ser aclarado.

PALABRAS CLAVE: GLP-1; Incretina; Diabetes.

La glucosa, si se ingiere, no produce el nivel de glucosuria observado con cantidades mucho menores de azúcar, cuando se administra por vía intravenosa. Este es un hecho conocido desde antiguo, que Claude Bernard, en 1877, justificó en su «Leçons sur le diabète»⁽¹⁾, atribuyendo al hígado el papel captador de gran parte de la hexosa durante el transcurso de su circulación portal. Pero en 1906, Moore y cols.⁽²⁾, en un estudio sobre efectos metabólicos de extractos de intestino, sugirieron que el duodeno proporciona una sustancia inductora de la actividad interna del páncreas –tiempo después denominada incretina–, al igual que la secretina lo era de la externa⁽³⁾; de ello, se intuía la importancia que podía tener la ausencia de ese factor en el desarrollo de ciertas clases de diabetes.

El término *incretina*, que de manera general se refiere a agentes transmisores endocrinos de la liberación de insulina, está muy próximo al de *eje enteroinsular* acuñado en 1969 por Unger y Eisentraut⁽⁴⁾, el cual compren-

de todos los estímulos del intestino delgado que actúan, por cualquier posible vía, sobre el islote de Langerhans, afectando la liberación de sus diversas hormonas. No obstante, aunque muchas de las hormonas o péptidos del aparato digestivo, con funciones gastrointestinales, son capaces también de estimular la secreción de insulina *in vitro* e *in vivo*, únicamente se denomina incretina a aquéllas que actúan a dosis fisiológicas, y que, además, su liberación obedece a la absorción de nutrientes como, y en especial, la glucosa⁽⁵⁾. De hecho, gran parte de las hormonas gastrointestinales, como la colecistoquinina, la secretina, o el péptido intestinal vasoactivo, entre otras, sólo cumplen una de las dos condiciones mencionadas; y sólo la gastrina y el GIP (péptido inhibidor de la secreción ácida del estómago, o péptido insulínico dependiente de glucosa) fueron, durante mucho tiempo, los únicos candidatos a *incretina*.

En 1970, se caracterizó una inmunoreactividad «glucagon-like» (GLI)

en extractos de intestino de perro⁽⁶⁾, que aumentaba tras la administración oral, pero no intravenosa, de glucosa⁽⁷⁾, y que tenía capacidad para estimular la secreción de insulina⁽⁸⁾. A principios de la década de los ochenta, se purifican y caracterizan químicamente dos de los componentes de esa mezcla heterogénea de péptidos: la glicentina⁽⁹⁾ y la oxintomodulina⁽¹⁰⁾, que contienen ambas la molécula del glucagón.

Con el desarrollo de las técnicas de ingeniería genética, se inicia el conocimiento de los precursores de muchas hormonas en distintas especies animales; y así, en 1983, Bell y cols.⁽¹¹⁾ proporcionan la estructura química del proglucagón humano –160 aminoácidos–, deducida de los nucleótidos del gen, y observan que, además del glucagón, incluye la de otros dos péptidos separados por pares de aminoácidos básicos, similares a aquél («glucagon-like peptides», GLPs), por lo que se les denomina GLP-1 y GLP-2 (Fig. 1). Mediante purificación y análisis secuencial de algunos de los péptidos GLP, se pudo deducir que el proceso postraducción del proglucagón en el páncreas difiere marcadamente del que se produce en el intestino⁽¹²⁾, a partir, como así es, de un ARN mensajero común⁽¹³⁾ (Fig. 2). En las células α del páncreas, el proglucagón da lugar, predominantemente, a proglucagón 1-30 –llamado también péptido pancreático relacionado con la glicentina o GRPP–⁽¹⁴⁾, proglucagón 33-61, que es idéntico al glucagón, proglucagón 64-69⁽¹⁵⁾, y a un fragmento del extremo carboxiterminal, proglucagón 77-158⁽¹⁶⁾. En las células L del intestino, el proceso postraducción da lugar a proglucagón 1-69, también llamado glicentina⁽⁹⁾,

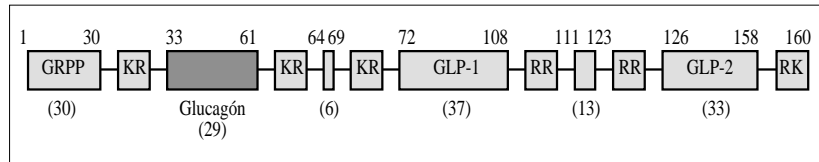


Figura 1. Proglucagón.

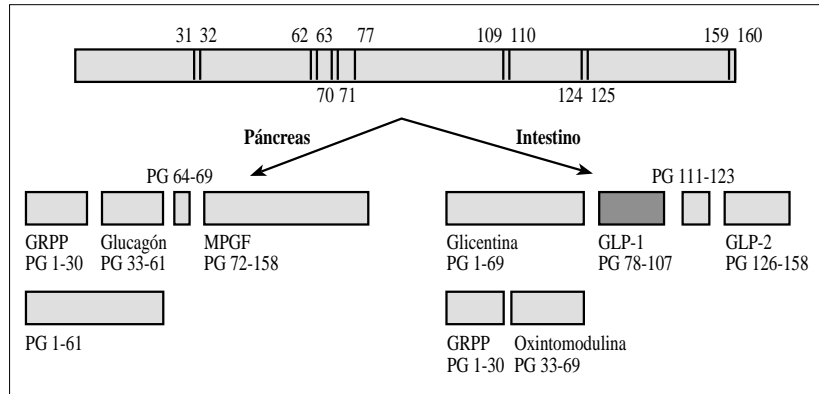


Figura 2. Proglucagón y su procesamiento post-traduccional.

a proglucagón 33-69 u oxintomodulina⁽¹⁰⁾, y a GLP-1 –proglucagón 72-108– y GLP-2 –proglucagón 126-158–^(12, 17). En el intestino de varios mamíferos, incluido el hombre, el GLP-1⁽⁷⁻³⁶⁾ amida es la forma predominante⁽¹⁷⁻²⁰⁾, que se identificará, a partir de ahora, como GLP-1.

La estructura química del GLP-1 es idéntica en varios mamíferos estudiados, incluido el hombre^(21,22), y coincide con la del glucagón en la posición de catorce aminoácidos.

Hoy día se sabe que el GLP-1 es una hormona intestinal, con fuerte carácter de incretina –incluso más potente que el GIP–, tanto en personas normales como en pacientes diabéticos tipo 2⁽²³⁻²⁵⁾, y que provoca una inmediata respuesta del páncreas a estímulos procedentes de la absorción de alimentos –fundamentalmente azúcares y grasas–, en el que estimula la secreción

de insulina e inhibe la de glucagón^(20,26-32). Además, también en estado normal y diabético, reduce la secreción ácida del estómago⁽³³⁻³⁵⁾, enlentece su vaciamiento⁽³⁶⁾, y parece tener una función en la regulación del apetito, induciendo sensación de saciedad⁽³⁷⁻³⁹⁾. Por otro lado, en 1992 se documentó que el GLP-1, administrado en infusión intravenosa continua en sujetos normales, disminuye el aumento de glucosa y el de insulina en sangre producidos tras una comida mixta, y que en sujetos diabéticos tipo 2 y tipo 1, mantenidos en glucemia normal mediante un páncreas artificial, reduce la cantidad de insulina exógena requerida⁽⁴⁰⁾.

Todo indicaba un efecto antidiabético del GLP-1, con el beneficio añadido de que este péptido no produce hipoglucemia, al ejercer su acción en función de la concentración de glucosa; por ello, fue propuesto como agen-

te terapéutico potencial en la diabetes mellitus tipo 2. Como consecuencia, se iniciaron una serie de estudios dirigidos a tal fin, parte de ellos de carácter clínico –vías y modos posibles de administración–⁽⁴¹⁻⁴⁸⁾. Otros, basados, fundamentalmente, en la ya demostrada acción del GLP-1 independiente de la insulina circulante^(40,49,50), se centraron en la acción del péptido sobre el metabolismo de la glucosa en tejidos extrapancreáticos. Como resultado, se ha demostrado que el GLP-1 estimula la incorporación de D-glucosa a glucógeno en el hepatocito aislado y en el músculo esquelético de la rata normal^(51,52) y diabética⁽⁵³⁾, y en miocitos humanos en cultivo primario⁽⁵⁴⁾, y que este efecto glucogénico está asociado a un incremento de la actividad glucógeno sintasa α , y a una estimulación de la oxidación y utilización de glucosa. También se ha documentado, tanto en el músculo⁽⁵⁵⁾, como en el hígado⁽⁵⁶⁾, una proteína de unión para el GLP-1, de aproximadamente 63.000 Mr, que probablemente es distinta al receptor del GLP-1 descrito en el páncreas⁽⁵⁷⁾, ya que el GLP-1, como la insulina, no parece inducir aumento de la actividad adenilato ciclasa. Pero, al igual que la insulina⁽⁵⁸⁾, el GLP-1 genera la producción inmediata de un inositolfosfoglicano en las células HEP-G2 –línea de hepatoma humano–⁽⁵⁹⁾ y en las BC3H –línea de miocitos murinos–⁽⁶⁰⁾, en hepatocitos y adipocitos de rata normal⁽⁶¹⁾ y diabética⁽⁶²⁾, y en miocitos humanos⁽⁶³⁾. Además, en el tejido adiposo de la rata y del hombre, donde el GLP-1 tiene un doble efecto, lipogénico y lipolítico según la dosis⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾, también se ha detectado una unión específica del GLP-1^(67,68). Estos efectos insu-

linomiméticos del GLP-1 en tejidos participantes en el aclaramiento de la glucosa circulante, pueden justificar, al menos en parte, su acción antidiabética.

Por otro lado, se ha documentado que en membranas plasmáticas de tejido adiposo de pacientes diabéticos dependientes de insulina (tipo 1) y del tipo 2, la unión específica del GLP-1 es mayor que en sujetos normales de similar peso⁽⁶⁹⁾, sin cambios significativos en la constante de disociación de alta afinidad ni en la dosis que produce el 50% de inhibición, lo cual indica un número mayor de receptores. Y también se ha encontrado un mayor número de receptores para GLP-1 en el hígado de un modelo experimental de ratas diabéticas tipo 1⁽⁷⁰⁾ y en el músculo esquelético del tipo 1 y tipo 2⁽⁷¹⁾, tejidos en los que el GLP-1 tiene efecto glucogénico. Estos resultados indican que la acción del péptido pudiera ser mayor en estados que cursan con deficiencia de insulina o acción alterada de ésta.

Más recientemente, y a través de un estudio sobre el efecto del tratamiento prolongado con GLP-1 o insulina –mediante infusión continua– de ratas normales y diabéticas tipo 1 y tipo 2, se ha demostrado que el GLP-1 ejerce un control modulador del glucotransportador mayoritario respectivo al hígado, músculo y grasa, a nivel de la traducción y/o postraducción, y que en el músculo y tejido adiposo, la acción del GLP-1 sobre la activación de la transcripción del glucotransportador parece estar condicionada a la presencia adicional de insulina⁽⁷²⁾.

Si bien se ha avanzado en el conocimiento de los efectos insulinomimé-

ticos del GLP-1 en distintos tejidos extrapancreáticos participantes en la homeostasis global del azúcar, como el hepático, el muscular esquelético y el adiposo⁽⁷³⁻⁷⁷⁾, se desconoce, hasta la fecha, la naturaleza exacta de su receptor. No obstante, resultados preliminares indican que el GLP-1, como la insulina, estimula en el hepatocito y en el músculo esquelético la actividad PI3K, y la fosforilación no sólo de la PKB, sino también de la p42/44 MAPK (ERK-2 y ERK-1); sin embargo, y mediante la utilización de inhibidores específicos, parece que la acción estimuladora del GLP-1 sobre la glucógeno sintasa está mediada, fundamentalmente, por la activación del sistema PI3K/PKB^(78,79). En el adipocito aislado de la rata, el efecto estimulador del GLP-1 sobre la lipogénesis parece requerir de la activación de la PI3K, mientras que su acción lipolítica sólo se ve parcialmente reducida en presencia de wortmanina, inhibidor específico de esa vía de señalización⁽⁸⁰⁾.

Por otro lado, todo parece indicar que en la diabetes tipo 2 la célula β sufre de ceguera específica hacia la glucosa, defecto que podría incluir, total o parcialmente, los de subexpresión del gen del Glut-2 o mutación del de la glucoquinasa, hiperactividad de la glucosa-6-fosfatasa, o ausencia, heredada o adquirida, de la glicerolfosfato deshidrogenasa asociada al FAD mitocondrial, y acumulación de glucógeno.

Además, se sabía que en el islote aislado de rata, el GLP-1, en ausencia de glucosa extracelular, mejora marcadamente la respuesta secretora de la célula β al dimetiléster del ácido succínico (SAD)⁽⁸¹⁾, lo que indica que el GLP-1 mantiene su efecto insulino-

pico en presencia de nutrientes no glucídicos, incluso en ausencia total de glucosa. Tras esta observación, se ha documentado, mediante estudios *in vivo*, que la secreción de insulina inducida por GLP-1 se potencia en presencia de SAD, tanto en la rata normal⁽⁸²⁾, como en la diabética tipo 2 –generada por tratamiento con estreptozotocina al nacer⁽⁸³⁾; con el dimetil éster del ácido glutámico y el metilpiruvato, se obtuvieron de nuevo los mismos resultados⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. También la α -D-glucosa pentaacetato (GPA), que no necesita el transportador de la glucosa para acceder al interior de la célula, potencia la respuesta secretora de ésta al GLP-1 en ambos tipos de rata⁽⁸⁷⁾, y aumenta, además, la secreción de insulina inducida por una sulfonilurea –gliquidona– y por un análogo de la meglitinida –repaglinida⁽⁸⁸⁾. Estos resultados indican que, determinados nutrientes, capaces de sortear los defectos responsables de la ceguera de la célula β diabética a la glucosa, pueden ser utilizados para potenciar y/o prolongar la acción insulino-trópica de agentes antidiabéticos, como el GLP-1.

Los efectos descritos del GLP-1 sobre el metabolismo de la glucosa en tejidos extrapancreáticos han sido confirmados mediante estudios *in vivo*, en el hombre normal y diabético^(40,49, 50,89), en el perro depancreatectomizado⁽⁹⁰⁾, y en la rata diabética⁽⁹¹⁾, en los que el péptido se administró intravenosamente. Algún otro investigador no ha podido detectar estas acciones en sujetos normales⁽⁹²⁻⁹⁵⁾, diabéticos tipo 2^(96,97) y perros diabéticos dependientes de insulina⁽⁹⁸⁾. Sin embargo, recientemente, Vella y cols.⁽⁹⁹⁾ han demostrado en pacientes diabéticos tipo 1 en estado de

hiperglucemia, hiperinsulinemia, y en el transcurso de una administración entérica de glucosa, que el GLP-1 no modifica la captación visceral del azúcar, pero sí estimula la total del organismo, indicando que el tejido muscular y adiposo son probables dianas de la acción del GLP-1.

En cualquier caso, la importancia potencial del GLP-1 en el control de la homeostasis de la glucosa y, por tanto, como posible agente terapéutico en la diabetes, es un hecho que no se debe ignorar, cuyo mecanismo de acción concreto, no del todo conocido, requiere ser aclarado.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido a mi quehacer científico, muy especialmente, a la Dra. María Luisa Villanueva-Peñacarrillo por su pasada y presente participación, al Dr. Roger H. Unger por iniciarme en esta labor, y al Prof. Willy J. Malaisse por su continuado apoyo y colaboración. Agradezco también a la Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz su inestimable aporte de becarios, y al Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social por la subvención económica de los trabajos realizados.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernard C. *Leçons sur le diabète*. JB Baillière (ed.). Paris, 1877.
- Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus y acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906;1:28-38.
- La Barre J, Still EU. Studies on the physiology of the secretin. III Further studies on the effects of secretin on the blood sugar. *Am J Physiol* 1930;91:649-653.
- Unger RH, Eisentraut AH. Entero-insular axis. *Arch Intern Med* 1969;123:261-266.
- Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979;16:75-85.
- Valverde I, Rigopoulou D, Marco J, Faloon GR, Unger RH. Characterization of glucagon-like immunoreactivity (GLI). *Diabetes* 1970;19:614-623.
- Unger RH, Ohneda A, Valverde I, Eisentraut AM, Exton J. Characterization of the responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose. *J Clin Invest* 1968;47:48-65.
- Ohneda A, Ketterer H, Eisentraut AM, Unger RH. Effects of gut hormone on insulin and glucagon secretion. *Acta Diab Latina* 1968;5 [Suppl 1]:191-203.
- Thim L, Moody AJ. The primary structure or porcine glicentin (proglucagon). *Regul Peptides* 1981;2:139-150.
- Bataille D, Coudray AM, Carlqvist M, Rosselin G, Mutt V. Isolation of glucagon-37 (bioactive enteroglucagon/oxyntomodulin) from porcine jejunum-ileum. Isolation of the peptide. *FEBS Lett* 1982;146:73-78.
- Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* 1983;304:368-371.
- Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem* 1986;261:11880-11889.
- Novak U, Wilks A, Buell G, Mc Ewen S. Identical mRNA for preproglucagon in pancreas and gut. *Eur J Biochem* 1987;164:553-558.
- Thim L, Moody AJ. Purification and chemical characterization of a glicentin-related pancreatic peptide (pro-glucagon fragment) from porcine

- pancreas. *Biochim Biophys Acta* 1982;**703**:134-141.
15. Yanaihara C, Matsumoto T, Hong YM, Yanaihara N. Isolation and characterization of glicentin C-terminal hexapeptide in porcine pancreas. *FEBS Lett* 1985;**189**:50-56.
 16. Patzelt C, Schiltz E. Conversion of proglucagon in pancreatic alpha cells: the major end products are glucagon and a single peptide, the major proglucagon fragment, that contains two glucagon-like sequences. *Proc Nat Acad Sci USA* 1984;**81**:5007-5011.
 17. Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FGA, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986;**119**:1467-1475.
 18. Kreyman B, Yiangou Y, Kanse S, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Isolation and characterization of GLP-1(7-36)amide from rat intestine. *FEBS Lett* 1988;**242**:167-170.
 19. Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 1987;**211**:169-174.
 20. Kreyman B, Ghatei MA, Williams G, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987;**II**:1300-303.
 21. Orskov C, Bersani M, Johnsen AH, Hojrup P, Holst JJ. Complete sequences of glucagon-like peptide-1 from human and pig small intestine. *J Biol Chem* 1989;**264**:12826-12829.
 22. Seino S, Welsh M, Bell GJ, Chan SJ, Steiner DF. Mutation in the guinea-pig proglucagon gene are restricted to a specific portion of the prohormone sequence. *FEBS Lett* 1986;**203**:25-30.
 23. Siegel EG, Schulze A, Schmidt WE, Creutzfeldt W. Comparison of the effect of GIP and GLP-1(7-36amide) on insulin release from rat pancreatic islets. *Eur J Clin Invest* 1992;**22**:154-157.
 24. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993;**138**:159-166.
 25. Nauck M, Heimesaat MM, Ørskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide-1 (7-36 amide), but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;**91**:301-307.
 26. Shima K, Hirota M, Ohboshi C. Effect of glucagon-like peptide-1 on insulin secretion. *Regul Peptides* 1988;**22**:245-252.
 27. Komatsu R, Matsuyama T, Namba M, Watanabe N, Itoh H, Kono N, Tauri S. Glucagonostatic and insulinotropic action of glucagonlike peptide 1-(7-37)-amide. *Diabetes* 1989;**38**:902-905.
 28. Göke R, Wagner B, Fehmann HC, Göke B. Glucose-dependency of the insulin stimulatory effect of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on the rat pancreas. *Res Exp Med Berl* 1993;**193**:97-103.
 29. Nathan DM, Schreiber E, Fogel H, Mojsov S, Habener JF. Insulinotropic action of glucagonlike peptide-1-(7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1992;**15**:270-276.
 30. Qualmann C, Nauck MA, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W. Insulinotropic actions of intravenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [7-36 amide] in the fasting state in healthy subjects. *Acta Diabetol* 1995;**32**:13-16.
 31. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;**36**:741-744.
 32. Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I(7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;**19**:580-586.
 33. Schjoldager BTG, Mortensen DE, Christiansen J, Orskov C, Holst JJ. GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibits gastric acid secretion in man. *Dig Dis Sci* 1989;**34**:703-708.
 34. O'Halloran DJ, Nikou GC, Kreyman B, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1(7-36)NH₂: a physiological inhibitor of gastric acid secretion in man. *J Endocrinol* 1990;**126**:169-173.
 35. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in human. *Dig Dis Sci* 1993;**38**:665-673.
 36. Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1-(7-36)amide) in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81**:327-332.
 37. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JPH, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;**379**:69-72.
 38. Navarro M, Rodríguez de Fonseca F, Álvarez E, Chowen JA, Zueco JA, Gómez R, Eng J, Blázquez E. Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake. *J Neurochem* 1996;**67**:1982-1991.
 39. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;**101**:515-520.

40. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendic S. Antidiabetogenic effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;**326**:1316-1322.
41. Dupre J, Behme MT, Hramiak IM, Mcfarlane P, Williamson MP, Zabel P, McDonald TJ. Glucagon-like peptide I reduces postprandial glycemic excursions in IDDM. *Diabetes* 1995;**44**:626-630.
42. Juntti-Berggren L, Pigon J, Karpe F, Hamsten A, Gutniak M, Vignati L, Efendic S The antidiabetogenic effect of GLP-1 is maintained during a 7-day treatment period and improves diabetic dyslipoproteinemia in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;**19**:1200-1206.
43. Nauck MA, Wollschlager D, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Willms B. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996;**39**:546-1553.
44. Gutniak MK, Larsson H, Heiber SJ, Juneskans OT, Holst JJ, Ahren B. Potential therapeutic levels of glucagon-like peptide I achieved in humans by a buccal tablet. *Diabetes Care* 1996;**19**:843-848.
45. Todd JF, Wilding JP, Edwards CM, Khan FA, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): a trial of treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997;**27**:533-536.
46. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1997;**40**:205-211.
47. Larsen J, Hylleberg B, Ng K, Damsbo P. Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Must Be Maintained for 24 h/day to Obtain Acceptable Glycemia in Type 2 Diabetic Patients Who Are Poorly Controlled on Sulphonylurea Treatment. *Diabetes Care* 2001;**24**:1416-1421
48. Gutniak MK, Svartberg J, Hellstrom PM, Holst JJ, Adner N, Ahren B. Antidiabetogenic action of glucagon-like peptide-1 related to administration relative to meal intake in subjects with type 2 diabetes. *J Intern Med* 2001;**250**:81-87.
49. D'Alessio DA, Kahn SE, Leusner CR, Ensinnck JV. Glucagon-like peptide 1 enhances glucose tolerance both by stimulation of insulin release and by increasing insulin-independent glucose disposal. *J Clin Invest* 1994;**93**:2263-2266.
50. D'Alessio DA, Prigeon RL, Ensinnck JW. Enteral enhancement of glucose disposition by both insulin-dependent and insulin-independent processes: A physiologic role of Glucagon-like peptide 1. *Diabetes* 1995;**44**:1433-1437.
51. Valverde I, Morales M, Clemente F, López-Delgado MI, Delgado E, Perea A, Villanueva-Peñacarrillo ML. Glucagon-like peptide 1: a potent glycogenic hormone. *FEBS Lett* 1994;**349**:313-316.
52. Villanueva-Peñacarrillo ML, Alcántara AI, Clemente F, Delgado E, Valverde I. Potent glycogenic effect of GLP-1(7-36)amide in rat skeletal muscle. *Diabetologia* 1994;**37**:1163-1166.
53. Morales M, López-Delgado MI, Alcántara A, Luque MA, Clemente F, Márquez L, Puente J, Viñambres C, Malaisse WJ, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I. Preserved effects upon glycogen synthase activity and glucose metabolism in isolated hepatocytes and skeletal muscle from diabetic rats. *Diabetes* 1997;**46**:1264-1269.
54. González N, Luque MA, Acitores A, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I. GLP-1 in human skeletal muscle: characteristics of action. *Diabetologia* 2000;**43**(Suppl 1):A147.
55. Delgado E, Luque MA, Alcántara A, Trapote MA, Clemente F, Galera C, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Glucagon-like peptide-1 binding to rat skeletal muscle. *Peptides* 1995;**16**:225-229.
56. Villanueva-Peñacarrillo ML, Delgado E, Trapote MA, Alcántara A, Clemente F, Luque MA, Perea A, Valverde I. Glucagon-like peptide-1 binding to rat hepatic membranes. *J Endocrinol* 1995;**146**:183-189.
57. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic B cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;**89**:8641-8645.
58. Stralfors P. Insulin second messengers. *Bioessays* 1997;**19**:327-335
59. Trapote MA, Clemente F, Galera C, Morales M, Alcántara A, López-Delgado MI, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I. Inositolphosphoglycans implicated in the GLP-1(7-36)amide action in the liver. *J Endocrinol Invest* 1996;**19**:114-118.
60. Galera C, Clemente F, Alcántara A, Trapote MA, Perea A, López-Delgado MI, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I. Inositolphosphoglycans and diacylglycerol are possible mediators in the glycogenic effect of GLP-1(7-36)amide in BC3H-1 miocytes. *Cell Biochem Funct* 1996;**14**:43-48.
61. Márquez L, Trapote MA, Luque MA, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Inositolphosphoglycans possibly mediate the effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on rat liver and adipose tissue. *Cell Biochem Funct* 1998;**16**:51-56.
62. Márquez L, González N, Puente J, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. GLP-1 effect in GPI/IPG system in adipocytes and hepatocytes from diabetic rats. *Diab Nutr Metab* 2001;**14**:239-244.
63. Luque MA, Márquez L, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. A possible mediator in the glycogenic effect of GLP-1 in human skeletal muscle. *Diabetologia* 1998;**41**(Suppl 1): A19.
64. Ruiz-Grande C, Alarcón C, Mérida E, Valverde I. Lipolytic action of glucagon-like peptides in isolated rat adipocytes. *Peptides* 1992;**13**:13-16.
65. Perea A, Viñambres C, Clemente F, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I. GLP-1(7-36)amide effects on glucose transport and metabolism

- in rat adipose tissue. *Horm Metab Res* 1997;**9**: 417-21.
66. Villanueva-Peñacarrillo ML, Márquez L, González N, Díaz-Miguel M, Valverde I. Effect of GLP-1 on lipid metabolism in human adipocytes. *Horm Metab Res* 2001;**33**:73-77.
 67. Valverde I, Mérida E, Delgado E, Trapote MA, Villanueva-Peñacarrillo ML. Presence and characterization of glucagon-like peptide-1(7-36)amide receptors in solubilized membranes of rat adipose tissue. *Endocrinology* 1993;**132**:75-79.
 68. Mérida E, Delgado E, Molina LM, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I. Presence of glucagon and glucagon-like peptide-1(7-36) amide receptors in solubilized membranes of human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;**77**:1654-1657.
 69. Villanueva-Peñacarrillo ML, Mérida E, Delgado E, Molina LM, Arrieta F, Rovira A, Valverde I. Increased glucagon-like peptide 1 (7-36) amide binding in adipose tissue from non-insulin dependent and insulin-dependent diabetic patients. *Diab Nutr Metab* 1994;**7**:143-148.
 70. Valverde I, Delgado E, Mérida E, Vicent D, Trapote MA, Alcántara AI, Villanueva-Peñacarrillo ML. GLP-1(7-36) amide binding in liver membranes from streptozotocin diabetic rats. *Diab Nutr Metab* 1996;**9**:103-105.
 71. Villanueva-Peñacarrillo ML, Delgado E, Vicent D, Mérida E, Alcántara AI, Valverde I. GLP-1(7-36)amide binding in skeletal muscle membranes from streptozotocin diabetic rats. *Endocrine* 1995;**3**:685-687.
 72. Villanueva-Peñacarrillo ML, Puente J, Redondo A, Clemente F, Valverde I. Effect of GLP-1 treatment on GLUT2 and GLUT4 expression in type 1 and type 2 rat diabetic models. *Endocrine* 2001;**15**:241-248.
 73. Oben J, Morgan L, Fletcher J, Marks V. Effect of the entero-pancreatic hormones, gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like polypeptide-1(7-36) amide, on fatty acid synthesis in explants of rat adipose tissue. *J Endocrinol* 1991;**130**:267-272.
 74. Egan JM, Montrose-Rafizadeh C, Wang YH, Bernier M, Roth J. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide (GLP-1) enhances insulin-stimulated glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes: One of several potential extrapancreatic sites of GLP-1 action. *Endocrinology* 1994;**135**:2070-2075.
 75. Miki H, Namba M, Nishimura T, Mineo I, Matsumura T, Miyagawa J, Nakajima H, Kuwajima M, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Glucagon-like peptide-1(7-36)amide enhances insulin-stimulated glucose uptake and decreases intracellular cAMP content in isolated rat adipocytes. *Biochim Biophys Acta* 1996;**1312**: 132-136.
 76. Yang H, Egan JM, Wang Y, Moyes CD, Roth J, Montrose MH, Montrose-Rafizadeh C. GLP-1 action in L6 myotubes is via a receptor different from the pancreatic GLP-1 receptor. *Amer J Physiol* 1998;**275**:C675-C683.
 77. O'Harte FP, Gray AM, Abdel-Wahab YH, Flatt PR. Effects of non-glycated and glycated glucagon-like peptide-1(7-36) amide on glucose metabolism in isolated mouse abdominal muscle. *Peptides* 1997;**18**:1327-1333.
 78. Redondo A, Acitores A, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Phosphatidylinositol 3-kinase possibly involved in the GLP-1 effect in the liver. *Diabetologia* 2000;**43**(Suppl 1):A30.
 79. Acitores A, Redondo A, Trigo MV, Sancho V, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I. GLP-1 activates PI3K and PKB in rat skeletal muscle. *Diabetologia* 2001;**44**(Suppl 1): A10.
 80. Redondo A, González N, Trigo MV, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. GLP-1 induces PI3K activation in rat adipocytes. *Diabetologia* 2001;**44**(Suppl 1):A192.
 81. Zhang T-M, Ladrière L, García-Martínez JA, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I, Malaisse WJ. Effect of succinic acid dimethyl ester on GLP-1 secretion and insulinotropic action of glucagon-like peptide 1. *Med Sci Res* 1996;**24**:349-350.
 82. García-Martínez JA, Cancelas J, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I, Malaisse WJ. Potentiation of the insulinotropic action of GLP-1 by succinic acid dimethyl ester in fed anaesthetised rats. *Horm Metab Res* 2000;**32**:306-309.
 83. García-Martínez JA, Cancelas J, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I, Malaisse WJ. Prolongation of the insulinotropic action of glucagon-like peptide 1 by the dimethyl ester of succinic acid in an animal model of type-2 diabetes. *Int J Mol Med* 2000;**6**:319-321.
 84. Valverde I, Cancelas J, Villanueva-Peñacarrillo ML, Malaisse WJ. Potentiation by methyl pyruvate of GLP-1 insulinotropic action in normal rats. *Int J Mol Med* 2001;**7**:621-623.
 85. Cancelas J, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I, Malaisse WJ. Potentiation by glutamic acid dimethyl ester of GLP-1 insulinotropic action in fed anaesthetized rats. *Int J Mol Med* 2001;**8**:531-532.
 86. Cancelas J, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I, Malaisse WJ. Potentiation and or prolongation of glucagon-like peptide 1 insulinotropic action by either methyl pyruvate or the dimethyl ester of L-glutamic acid in an animal model of type-2 diabetes. *Endocrine* 2001;**16**:113-116.
 87. Cancelas J, García-Martínez JA, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I, Malaisse WJ. Synergistic insulinotropic action of D-glucose pentaacetate and GLP-1 in rats. *Med Sci Res* 1999;**27**:853-856.
 88. García-Martínez JA, Ladrière L, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I, Malaisse WJ. Insulinotropic action of a-D-glucose pentaacetate in vivo. *Diab Nutr Metab* 1997;**10**:198-202.
 89. Shalev A, Ninnis R, Keller U. Effects of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) on glucose kinetics during somatostatin-induced suppression

- of insulin secretion in healthy men. *Horm Res* 1998;**49**:221-225.
90. Sandhu H, Wiesenthal SR, MacDonald PE, McCall RH, Tchishopashvili V, Rashid S, Satkunarajah M, Irwin DM, Shi ZQ, Brubaker PL, Wheeler MB, Vranic M, Efendic S, Giacca A. Glucagon-like peptide 1 increases insulin sensitivity in depancreatized dogs. *Diabetes* 1999;**48**:1045-1053.
91. Mizuno A, Kuwajima M, Ishida K, Noma Y, Murakami T, Tateishi K, Sato I, Shima K. Extraprepancreatic action of truncated glucagon-like peptide-1 in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats, an animal model for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997;**46**:745-749.
92. Toft-Nielson M, Madsbad S, Holst JJ. The effect of glucagon-like peptide I (GLP-I) on glucose elimination in healthy subjects depends on the pancreatic gluco-regulatory hormones. *Diabetes* 1996;**45**:552-556.
93. Orskov L, Holst JJ, Moller J, Orskov C, Moller N, Alberti KG, Schmitz O. GLP-1 does not acutely affect insulin sensitivity in healthy man. *Diabetologia* 1996;**39**:1227-1232.
94. Larsson H, Holst JJ, Ahren B. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans. *Acta Physiol Scand* 1997;**160**:413-422.
95. Ryan AS, Egan JM, Habener JF, Elahi D. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1-(7-37) appears not to augment insulin-mediated glucose uptake in young men during euglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:2399-2404.
96. Ahren B, Larsson H, Holst JJ. Effects of glucagon-like peptide-1 on islet function and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:473-478.
97. Vella A, Shah P, Basu R, Basu A, Holst JJ, Rizza RA. Effect of glucagon-like peptide 1(7-36) amide on glucose effectiveness and insulin action in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;**49**:611-617.
98. Freyse EJ, Knospe S, Becher T, El Hag O, Goke B, Fischer U. Glucagon-like peptide-1 has no insulin-like effects in insulin-dependent diabetic dogs maintained normoglycemic and normoinsulinemic. *Metabolism* 1999;**48**:134-137.
99. Vella A, Shah P, Basu R, Basu A, Camilleri M, Schwenk FW, Holst JJ, Rizza RA. Effect of glucagon-like peptide-1(7-36)-amide on initial splanchnic glucose uptake and insulin action in humans with type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;**50**:565-572.

Excreción urinaria de albúmina en un grupo de personas con diabetes mellitus tipo 2

M.E. Licea Puig¹, P.A. Perich Amador², E. Cabrera Rode³, E. Figueredo Santana⁴

¹Endocrinólogo. Profesor Auxiliar. Investigador Titular. INEN. ²Endocrinólogo. Profesor Asistente. Investigador Asistente. INEN. ³Inmunólogo. Jefe del Departamento de Inmunología del INEN. ⁴Residente Tercer Año de Endocrinología. INEN. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Centro de Atención al Diabético (CAD). Vedado, La Habana (Cuba).

Correspondencia: Dr. Manuel E. Licea Puig, Instituto Nacional de Endocrinología, Calle D. y Zapata, Vedado, La Habana - CP. 10400 Cuba.

RESUMEN: Antecedentes. La nefropatía diabética continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en las personas con diabetes mellitus y ocasiona altos costos a los servicios de salud.

Objetivos. Determinar la frecuencia y características clínicas de la nefropatía diabética incipiente (NDI) en personas con diabetes tipo 2 (DM2) con anticuerpos antiisletos (ICA) negativos.

Material y métodos. Estudiamos 1.000 personas con DM2 atendidos consecutivamente en el Centro de Atención al Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología. Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, hábito de fumar, índice de masa corporal (IMC), edad de debut, tiempo de evolución y tipo de tratamiento de la diabetes (DM), presencia de retinopatía diabética (RD), hipertensión arterial e hiperglucemia en ayunas y postprandiales. Se determinó ICA, hemoglobina glucosilada (HbA1), glucemia en ayunas y postprandial 2 horas después del desayuno y 2 horas después del almuerzo y excreción urinaria de albúmina (EUA) en orina de 24 horas. No se incluyó a pacientes con nefropatía diabética clínica (EUA \geq 300 mg/L) ni con nefropatía no diabética. Se dividieron en dos grupos: 1) normoalbuminúricos (EUA \leq 20 mg/L); y 2) Microalbuminúricos (NDI incipiente, EUA $>$ 20 a $<$ 300 mg/L).

Resultados. La NDI es frecuente en la DM2 (27,8%), incluso en los diabéticos de diagnóstico reciente donde se observó en 20/183 pacientes (10,9%). La EUA se correlacionó significativamente con la edad, tiempo de evolución de la DM, presión arterial (sistólica y diastólica), glucemia en ayunas y postprandiales, HbA1 y la presencia de RD.

Conclusiones. La NDI es de observación frecuente en los DM2, incluso en aquéllos con diagnóstico clínico reciente. Existen factores de riesgo asociados a la NDI que pueden ser identificados y controlados oportunamente con una terapia adecuada.

PALABRAS CLAVE: Nefropatía diabética; Nefropatía diabética incipiente; Microalbuminuria; Diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT: Background. Diabetic nephropathy continues to be one of the principal causes of mortality in persons with diabetes mellitus and produces high costs for the health care services.

Objectives. Determine the frequency and clinical characteristics of incipient diabetic nephropathy (IDN) in subjects with type 2 diabetes (DM2) with negative anti-islet antibodies (AAB).

Material and methods. We studied 1,000 subjects with DM2 consecutively seen in the Health Care Center for the Diabetic in the National Institute of Endocrinology. The following variables were analyzed: age, gender, smoking habit, body mass index (BMI), debut age, evolution time and type of diabetes (DM) treatment, presence of diabetic retinopathy (RD), high blood pressure and fasting and postprandial hyperglycemia. ICA, glycosylated hemoglobin (HbA1), fasting and postprandial glycemia 2 hours after breakfast and 2 hours after lunch and urinary excretion of albumin (UEA) in 24 hour urine were determined. Patients with clinical diabetic nephropathy (UEA \geq 300 mg/L) or with non-diabetic nephropathy were not included. They were divided into two groups: 1) normoalbuminuric (UEA \leq 20 mg/L); and 2) Microalbuminuric (incipient IDN, UEA $>$ 20 to $<$ 300 mg/L).

Results. The IDN is frequent in DM2 (27.8%), even in recently diagnosed diabetics, it being observed in 20/183 patients (10.9%). The UEA significantly correlated with age, DM evolution time, blood pressure (systolic and diastolic), glycemia in fasting and postprandial, HbA1 and presence of DR.

Conclusions. The IDN is a frequent observation in DM2, even in those with a recent clinical diagnosis. There are risk factors associated with IDN that can be identified and controlled appropriately with adequate treatment.

KEY WORDS. Diabetic nephropathy; Incipient diabetic nephropathy; Microalbuminuria; Type 2 Diabetes Mellitus.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética constituye una de las complicaciones más graves que afecta a las personas con diabetes

mellitus (DM). Su inicio suele ser insidioso, progresa sin presentar síntomas, y por lo general, se hace evidente clínicamente después de una evolución de 10 o más años, la anormalidad clínica

inicial la constituye la proteinuria⁽¹⁾, y la misma es responsable de una elevada mortalidad⁽²⁾. Por otra parte, esta complicación determina un elevado costo para los servicios de salud⁽³⁾. En los últimos años se han logrado avances importantes en el campo de la investigación médica, y la nefropatía diabética no escapa a los mismos. La mayoría de los estudios clínicos y epidemiológicos en relación con la nefropatía diabética se han dirigido fundamentalmente a la diabetes tipo 1. Sin embargo, esta complicación constituye un problema clínicamente importante en la diabetes tipo 2⁽⁴⁾. Se estima que aproximadamente más del 50% de los pacientes incluidos en programas de diálisis son diabéticos tipo 2, y el número de pacientes con insuficiencia renal crónica es 8 veces mayor en este tipo de diabetes al compararlos con el tipo 1⁽¹⁾. También se ha demostrado en los diabéticos tipo 2 con microalbuminuria una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular⁽⁵⁾. Numerosos autores han demostrado una elevación lineal e independiente entre los valores de la presión arterial y la EUA^(6,7). En nuestro país, Arranz y cols.⁽⁸⁾ y Licea y cols.⁽²⁾ han demostrado una asociación significativa entre la frecuencia de valores elevados de EUA y el aumento de la presión arterial. La nefropatía diabética incipiente y/o clínica se asocia a una elevada frecuencia de retinopatía diabética, así como a otras complicaciones tardías de la diabetes, lo que ha sido confirmado por numerosos autores⁽⁹⁻¹²⁾.

Nos proponemos en este trabajo determinar la frecuencia de nefropatía incipiente en personas con diabetes mellitus (DM) e identificar la relación existente de ésta con la edad, sexo, hábi-

to de fumar, índice de masa corporal (IMC), retinopatía, hipertensión arterial, tiempo de evolución y tratamiento de la DM, hemoglobina glucosilada (HbA1) y la glucemia en ayunas y postprandial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

Se realizó un estudio transversal en 1.000 personas con diabetes tipo 2 atendidos consecutivamente en el Centro de Atención al Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología en el período comprendido de enero de 1996 a diciembre de 1997. Se exigió para su inclusión en el estudio que fueran pacientes diabéticos tipo 2 con diagnóstico confirmado en nuestra institución. No se incluyó en este estudio a los portadores de nefropatía diabética clínica (EUA \geq 300 mg/L) o con antecedentes de enfermedad renal no diabética (sospecha clínica o biopsia renal), ni tampoco los afectados de diabetes autoinmune del adulto, o con proteinuria de otras causas: estados febriles, insuficiencia cardíaca, infección urinaria, hepatopatía crónica, eyaculación retrógrada, entre otras afecciones o condiciones causantes de proteinuria.

Métodos

La composición de la dieta se calculó individualmente, por una misma dietista al peso ideal del paciente, y los nutrientes se distribuyeron de la siguiente forma: 55% del total de calorías como carbohidratos, 20% de proteínas y 25% de grasa. Todos los pacientes recibieron tratamiento con dieta, compuestos orales hipoglucemiantes o normoglucemiantes (CO) y/o

insulina. Se realizó una historia clínica completa poniendo especial interés en las siguientes variables: edad, sexo, peso, talla, hábito de fumar, edad de debut, tiempo de evolución y tipo de tratamiento para la diabetes, IMC, presión arterial, presencia de retinopatía diabética o de nefropatía incipiente. En todos se obtuvo una muestra de sangre en ayunas, antes de haber tomado el CO y/o haberse administrado la insulina, para la determinación de ICA, HbA1 y glucemia en ayunas; también se realizó esta última 2 horas después del desayuno y 2 horas después del almuerzo. La glucemia se determinó por el método de la glucosa oxidasa en un autoanalyzer MTII (Holanda)⁽¹³⁾ y la HbA1 por el método de Fluckiger y Winterhalter⁽¹⁴⁾ optimizado en nuestro laboratorio⁽¹⁵⁾. Adoptamos como criterios de control metabólico bueno cuando los valores de HbA1 eran de $< 8\%$, regular cifras de 8-9% y malo cuando los valores fueran $\geq 10\%$ ⁽¹⁶⁾. La EUA se determinó en orina de 24 horas, previo entrenamiento del paciente, por el método de radioinmunoensayo⁽⁸⁾. La presencia de ICA se estudió por técnica de inmunofluorescencia indirecta con incubación prolongada (18 horas) utilizando páncreas humanos congelados del grupo sanguíneo O, inhibidor de proteasa y un anticuerpo humano anti-IgG conjugado con fluoresceína^(17,18). Todos los sujetos con títulos ≥ 10 JDF fueron considerados positivos, y fueron excluidos del estudio.

Para el diagnóstico de DM2 se adoptaron los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁹⁾. Para el diagnóstico de retinopatía diabética se empleó una oftal-

moscopio de alta resolución (Carl Zeiss de Jena, Alemania) previa dilatación pupilar con fenilefrina o tropicamida; utilizándose para clasificarla los criterios propuestos por L'Esperance⁽²⁰⁾. Se clasificaron las lesiones retinianas en: retinopatía no proliferativa y retinopatía proliferativa. Todos los exámenes oftalmológicos fueron realizados por un mismo observador. El criterio de DM2 de diagnóstico reciente se aceptó cuando el debut clínico ocurrió en un período \leq de 6 meses del momento de su inclusión en este estudio. Consideramos normoalbuminúricos a aquellos pacientes con una EUA \leq 20 mg/L, microalbuminúricos (nefropatía diabética incipiente) a aquellos pacientes con EUA $>$ 20 a $<$ 300 mg/L y macroalbuminúricos (nefropatía diabética clínica) cuando la EUA fue \geq 300 mg/L⁽²¹⁾, confirmado al menos en dos ocasiones con un intervalo no menor de tres semanas entre cada determinación. Para la toma de presión arterial se utilizó el método auscultatorio de Karotkoff⁽²²⁾. Se consideró como valores de la misma la media de los valores de dos mediciones en posición acostado con intervalos de cinco minutos entre cada toma, siempre en el brazo derecho, tras un período previo de reposo de cinco minutos. Se consideró hipertenso a todos aquellos pacientes que llevaron tratamiento con fármacos hipotensores, independiente de las cifras de presión arterial, o cuando en dos o más ocasiones se comprobaran cifras de presión arterial sistólica $>$ 130 mm Hg y/o diastólica $>$ 85 mmHg⁽²³⁾. El IMC se calculó mediante la siguiente fórmula: peso (kg)/talla (m)²⁽²⁴⁾. Se consideró la presencia de obesidad cuando el IMC fuera \geq 30 kg/m²⁽²⁴⁾. Se aceptó que un paciente era

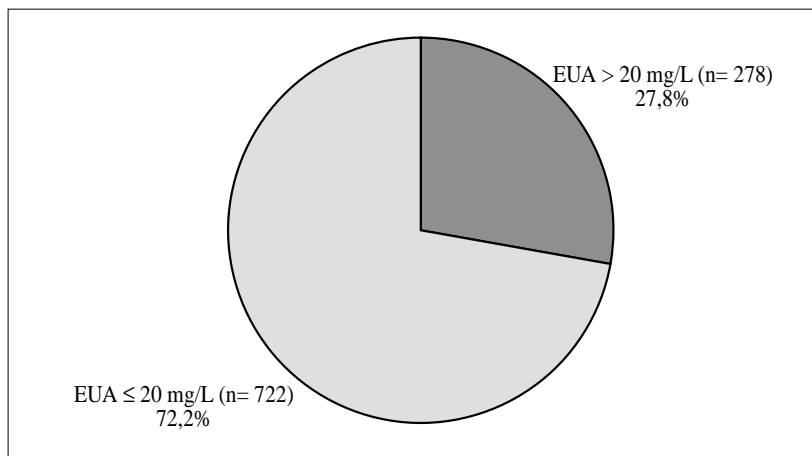


Figura 1. Excreción urinaria de albúmina (EUA) en 1.000 diabéticos tipo 2.

fumador cuando fumaba uno o más cigarrillos diariamente o quienes refirieran abandono del hábito 6 meses antes de la inclusión en este estudio.

Aspectos éticos

Este proyecto de investigación fue aprobado por el grupo de revisión y ética de nuestra institución.

Análisis estadísticos

Se obtuvieron medias (X) y desviaciones estándar (DE) de las variables cuantitativas (edad, tiempo de evolución de la diabetes, IMC, HbA1, glucemia en ayunas y postprandiales y EUA, así como distribuciones de frecuencias de las variables cualitativas (sexo, hábito de fumar, retinopatía, hipertensión arterial, tratamiento de la diabetes y nefropatía). Los pacientes se dividieron en dos categorías: normoalbuminúricos (sin nefropatía incipiente) y microalbuminúricos (con nefropatía incipiente). Se realizaron tabulaciones cruzadas de las variables cualitativas utilizándose la prueba Ji al cuadrado para determinar la significación estadística de la posible asociación.

Para cuantificar esa asociación utilizamos la razón de productos cruzados con sus intervalos de confianza. Los valores promedios de las variables cuantitativas entre los dos grupos se compararon mediante la prueba «t» de Student para muestras independientes. El grado de correlación entre la edad, evolución de la diabetes, tensión arterial sistólica y diastólica, IMC, glucemias en ayunas, 2 horas después del desayuno y 2 horas después del almuerzo los valores de HbA1, con la EUA se determinó utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Asumimos como significativa, en todos los casos, una $p < 0,05$.

RESULTADOS

De 1.000 pacientes estudiados, 722 (72,2%) tenían una EUA \leq 20 mg/L y 278 (27,8%) tenían una EUA $>$ 20 a $<$ 300 mg/L (nefropatía incipiente) (Fig. 1).

El análisis de las variables cuantitativas evidenció que los diabéticos tipo 2 normoalbuminúricos tenían una edad de $56,8 \pm 10,3$ años, y los microalbu-

TABLA I CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES EN 1.000 DIABÉTICOS TIPO 2, ATENDIENDO A LOS VALORES DE EXCRECIÓN DE ALBÚMINA URINARIA

Características clínicas	Normoalbuminúricos EUA ≤ 20 mg/L (n = 722)		Microalbuminúricos EUA > 20 a < 300 mg/L (n = 278)		Valor p
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
Variables cuantitativas ($\bar{x} \pm$ DE)					
Edad (años)	56,8	10,3	60,1	9,6	0,00001
Duración de la diabetes (años)	8,5	8,2	14,9	9,6	0,00001
<i>Presión arterial (mm Hg)</i>					
• Sistólica	131,5	30,2	137,2	22,1	0,004
• Diastólica	81,9	11,9	83,5	11,7	0,0797
• Índice de masa corporal (Peso kg/talla m ²)	27,5	10,6	27,6	5,8	0,9303
Variables cualitativas (n/%)	Nº	%	Nº	%	
<i>Sexo</i>					
• Masculino	274	38,0	92	33,0	0,175
• Femenino	448	62,0	186	67,0	
<i>Fumador</i>					
• Sí	208	29,0	80	29,0	0,945
• No	514	71,0	198	71,0	
<i>Tratamiento</i>					
• Dieta	48	6,7	8	2,9	
• Compuestos orales (CO)	312	43,2	93	33,5	
• Insulina + CO	283	39,1	119	42,8	
• Insulina	79	11,0	58	20,8	

TABLA II VALORES DE EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA (EUA) EN 1.000 DIABÉTICOS TIPO 2, ATENDIENDO AL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES (DM)

Tiempo de evolución de la DM (años)	Normoalbuminúricos EUA ≤ 20 mg/L (n = 722)		Microalbuminúricos EUA > 20 a < 300 mg/L (n = 278)	
	Nº	%	Nº	%
	0-4	290	40,1	38
5-9	143	19,9	41	14,7
10-14	136	18,9	54	19,4
15-19	75	10,3	60	21,6*
≥ - 20	78	10,8	85	30,6*

*p < 0,00001

minúricos de $60,1 \pm 9,6$ años, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00001$). La duración de la dia-

betes fue de $8,5 \pm 8,2$ años en los normoalbuminúricos y de $14,9 \pm 9,6$ años en los microalbuminúricos, con una

diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00001$). La presión arterial sistólica fue de $131,5 \pm 30,2$ mm Hg en los normoalbuminúricos y de $137,2 \pm 22,1$ mm Hg en los microalbuminúricos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,004$). No se hallaron diferencias significativas en el resto de las variables cuantitativas y cualitativas analizadas al comparar ambos grupos (presión arterial sistólica y diastólica, IMC, sexo, hábito de fumar y tipo de tratamiento). Los pacientes microalbuminúricos utilizaban como tratamiento para su diabetes dieta sola en el 2,9%, CO en el 33,5%, terapia combinada (CO + insulina) en el 42,8% e insulina en el 20,8% (Tabla I).

A medida que aumentó el tiempo de evolución de la diabetes se incrementó significativamente el porcentaje de pacientes microalbuminúricos, en particular en aquellos con 15 o más años de evolución ($p < 0,00001$) (Tabla II). En 645 pacientes no se observó retinopatía; de ellos, 553 (84,5%) eran normoalbuminúricos y 101 (15,5%) microalbuminúricos. Se confirmó retinopatía no proliferativa en 296 pacientes; de ellos, 147 (49,7%) eran normoalbuminúricos y 149 (50,3%) microalbuminúricos. Se comprobó retinopatía proliferativa en 50 pacientes, 22 (44,0%) de ellos eran normoalbuminúricos y 28 (56,0%) microalbuminúricos (Tabla III).

En los pacientes con microalbuminuria observamos en 31 maculopatía exudativa, en 15 maculopatía edematosa, en 10 maculopatía isquémica, en 16 glaucoma neovascular y en uno, desprendimiento de retina.

Fueron normotensos 461 pacientes; de ellos, 350 (75,9%) eran normoalbu-

minúricos y 111 (24,1%) microalbuminúricos. Se confirmó hipertensión arterial en 539 pacientes; de ellos, 372 (69,1%) eran normoalbuminúricos y 167 (30,9%) eran microalbuminúricos ($p < 0,01$) (Tabla IV).

La glucemia en ayunas fue en los normoalbuminúricos de $7,8 \pm 3,1$ mmol/L y en los microalbuminúricos de $8,8 \pm 8,4$ mmol/L, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,004$). La glucemia 2 horas después del desayuno fue en los normoalbuminúricos de $7,5 \pm 3,6$ mmol/L y en los microalbuminúricos de $10,1 \pm 14,3$ mmol/L, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00001$). La glucemia 2 horas después del almuerzo fue en los normoalbuminúricos de $7,7 \pm 3,5$ mmol/L y en los microalbuminúricos de $11,0 \pm 12,7$ mmol/L, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00001$). La HbA1 en los normoalbuminúricos fue de $7,8 \pm 3,2\%$ y en los microalbuminúricos de $10,3 \pm 11,1\%$, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00001$) (Tabla V).

Se comprobó una correlación significativa de la edad ($p < 0,00001$), el tiempo de evolución de la DM ($p < 0,00001$), la presión arterial sistólica ($p < 0,00001$) y diastólica ($p < 0,01$), la glucemia en ayunas ($p < 0,00001$), glucemia 2 horas después del desayuno ($p < 0,00001$) y 2 horas después del almuerzo ($p < 0,00001$) y los valores de HbA1 ($p < 0,00001$) con los niveles de EUA (Tabla VI).

Se confirmó DM2 de diagnóstico reciente en 183 (10,9%) pacientes; de ellos, 163 eran normoalbuminúricos y 20 microalbuminúricos (Fig. 2). El análisis de las variables cuantitativas sólo evi-

TABLA III FRECUENCIA Y TIPO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD), ATENDIENDO A LOS VALORES DE EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA (EUA) EN 1.000 DIABÉTICOS TIPO 2

EUA (mg/L)	Sin RD (n = 654)		RDNP (n = 296)		RDP (n = 50)		Total (n = 1000)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Normoalbuminúricos (EUA \leq 20 mg/L)	553	84,5	147	49,7	22	44,0	722	72,2
Microalbuminúricos (EUA > 20 a < 300 mg/L)	101	15,5	149	50,3*	28	56,0*	278	27,8

RDNP = Retinopatía diabética no proliferativa; RDP = Retinopatía diabética proliferativa.
* $p < 0,00001$

TABLA IV EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA (EUA) EN 1.000 DIABÉTICOS TIPO 2: SU RELACIÓN CON LA PRESENCIA O NO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

EUA (mg/L)	Normotensos (n = 461)		Hipertensos (n = 539)	
	Nº	%	Nº	%
Normoalbuminúricos (EUA \leq 20 mg/L)	350	75,9	372	69,1
Microalbuminúricos (EUA > 20 a < 300 mg/L)	111	24,1	167	30,9

TABLA V COMPORTAMIENTO DE LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS EN 1.000 DIABÉTICOS TIPO 2, ATENDIENDO A LOS VALORES DE EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA (EUA)

Variables bioquímicas	Normoalbuminúricos EUA \leq 20 mg/L (n = 722)		Microalbuminúricos EUA > 20 a < 30 mg/L (n = 278)		Valor p
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
	Glucemia (mmol/L)				
• Ayunas	7,8	3,1	8,8	8,4	0,0041
• 2 horas después del desayuno	7,5	3,6	10,1	14,3	0,00001
• 2 horas después del almuerzo	7,7	3,5	11,0	12,7	0,00001
HbA1 (%)	7,8	3,2	10,3	11,1	0,00001

denció significación estadística con la edad al comparar los normoalbuminúricos con los microalbuminúricos (52,6 \pm 9,9 años vs 57,5 \pm 7,5 años; $p < 0,03$), en

la presión arterial sistólica (127,2 \pm 19,8 vs 139 \pm 22,9 mm Hg; $p < 0,01$), en la presión diastólica (81,4 \pm 11,3 vs 88,0 \pm 11,0 mm Hg; $p < 0,01$) y en el IMC (27,0 \pm 5,0

TABLA VI FACTORES ASOCIADOS A LA EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA EN 1.000 DIABÉTICOS TIPO 2: ESTUDIO DE CORRELACIÓN

Variabes	Coefficiente de correlación	Significación
Edad (años)	0,12	0,0005
Evolución de la diabetes (años)	0,26	0,00001
Presión arterial sistólica (mm Hg)	0,13	0,00001
Presión arterial diastólica (mm Hg)	0,08	0,0162
Índice de masa corporal (peso kg/talla m ²)	0,00	0,9392
Glucemia en ayunas (mmol/L)	0,38	0,00001
Glucemia 2 h después del desayuno	0,44	0,00001
Glucemia 2 h después del almuerzo	0,41	0,00001
HbA1 (%)	0,29	0,00001

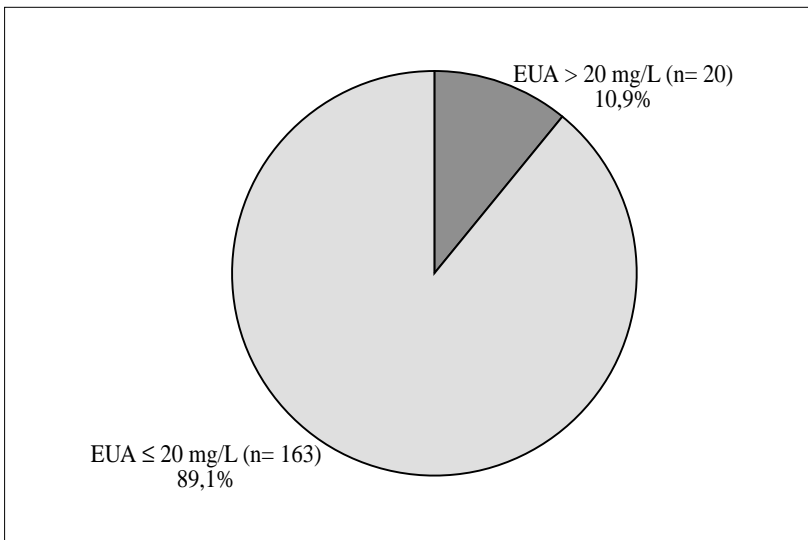


Figura 2. Excreción urinaria de albúmina (EUA) en 183 diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente.

vs $32,2 \pm 6,4$; $p < 0,00001$). No se observó retinopatía en 157, 145 (91,0%) eran normoalbuminúricos y 14 (9,0%) eran microalbuminúricos. Se confirmó retinopatía en 26 (no proliferativa en 21 y proliferativa en 5). En el grupo de pacientes microalbuminúricos (20 pacientes), 14 no tenían retinopatía, 5 tenían formas no proliferativas y sólo en 1 proliferativa. En los diabéticos de diagnóstico reciente se observó que 97 de ellos eran normotensos, 87 (89,7%) eran normoalbuminúri-

cos y 10 (10,3%) microalbuminúricos. Constatamos hipertensión arterial en 86 pacientes, 76 (88,3%) eran normoalbuminúricos y sólo 10 (11,7%) microalbuminúricos. No se constataron diferencias significativas en los valores de glucemia en ayunas y postprandiales, al comparar los pacientes normoalbuminúricos con los microalbuminúricos. Por el contrario, sí se confirmaron diferencias significativas en los valores de HbA1 ($7,2 \pm 1,5\%$ vs $9,4 \pm 8,7\%$; $p < 0,002$).

DISCUSIÓN

A los comienzos de la década de los años setenta se señalaba que el fallo renal era de rara observación en los pacientes con DM2. En la actualidad, sin embargo, es muy común observar pacientes con DM2 en las unidades de diálisis, como lo demuestran diferentes estudios que comunican que la mayor parte de los pacientes en insuficiencia renal terminal son diabéticos tipo 2⁽²⁵⁾. En los Estados Unidos de Norteamérica se ha encontrado que la proporción de pacientes con enfermedad renal terminal y diabetes mellitus osciló entre el 27 y el 36% entre los años 1982 y 1992. Se señala que particularmente es más común en las personas no blancas y de edades avanzadas (ej., raza negra, asiáticos y nativos norteamericanos)⁽²⁵⁾.

En un estudio previo realizado por nosotros en un grupo de pacientes con DM2 encontramos una frecuencia de microalbuminúricos del 38%⁽²⁾. Vaghese y cols.⁽²⁶⁾ estudiaron 1.425 pacientes diabéticos tipo 2 en la India y constataron la presencia de microalbuminuria (EUA > 30 mg/g de creatinina) en el 36,3%. En el presente estudio se reafirma que es frecuente la nefropatía incipiente en los diabéticos tipo 2. Lo que podría explicarse por el hecho de que los diabéticos tipo 2 pueden llevar muchos años de grados variables de intolerancia a la glucosa antes de que se realice el diagnóstico clínico y, por tanto, la hiperglucemia crónica y sus consecuencias metabólicas sería causante del daño microangiopático renal, el cual puede agravarse por la presencia de hipertensión arterial previa al diagnóstico clínico de la diabetes y a la

posibilidad de que su control no haya sido el más adecuado. Debe tenerse en consideración que la intervención temprana sobre las complicaciones cardiovasculares de la DM2 en los últimos años, ha mejorado la esperanza de vida de estos pacientes, lo que en cierta medida ha influido en la disminución de la mortalidad y una mayor supervivencia.

Numerosos estudios han identificado algunos factores de alto riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética, pacientes como son: presión arterial elevada, HbA1c y concentraciones de colesterol plasmático elevadas, hábito de fumar, edad avanzada, niveles elevados de resistencia a la insulina, sexo masculino, raza negra, asiáticos y nativos norteamericanos, y posiblemente la ingestión elevada de proteínas⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Nuestro estudio evidenció que los portadores de microalbuminuria tenían una edad significativamente mayor que los normoalbuminúricos y que la frecuencia aumentaba con la edad. Patel y cols.⁽³¹⁾ confirmaron en su trabajo que la presencia de microalbuminuria es más frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida. También observaron una correlación positiva con la duración de la DM, similar a lo comunicado por otros autores^(26, 32), lo que es válido para todas las complicaciones crónicas de la diabetes. Gross y cols.⁽³³⁾ plantean que los principales factores de riesgo para el desarrollo de una proteinuria en un paciente con DM2 lo constituye la hipertensión arterial, el IMC, duración de la DM > 10 años, la presencia de microalbuminuria y el mal control metabólico. En nuestro estudio, el análisis de correlación puso en evidencia una correlación significativa del

IMC con la EUA. Por el contrario, no pudimos demostrar que el sexo y el hábito de fumar constituyeran factores de riesgo para el desarrollo de microalbuminuria, a diferencia de lo comunicado por otros autores. Orth y cols.⁽³⁴⁾ plantean que el hábito de fumar tiene efectos adversos sobre la enfermedad renal, tanto en los sujetos diabéticos, como en los no diabéticos. Añaden, además, que el fumar en los diabéticos tipo 2 no sólo aumenta el riesgo de microalbuminuria, sino que duplica el riesgo de progresión a la enfermedad renal terminal.

En relación con el tipo de tratamiento utilizado para la DM por nuestros pacientes, observamos que más del 50% utilizaba la combinación de insulina de acción intermedia con CO, lo que hace pensar que la presencia de microalbuminuria es más frecuente en los diabéticos tipo 2 más severos, tal vez por la presencia de un mayor grado de insulinorresistencia o a un agotamiento de las células beta del páncreas, aspectos no evaluados en este estudio.

La nefropatía diabética incipiente y/o clínica se asocia con mucha frecuencia a la presencia de retinopatía diabética^(27, 35). Se ha planteado que la nefropatía diabética y el mal control glucémico son los principales factores de riesgo para la presencia y severidad de ésta^(36, 37). Por tanto, la presencia de microalbuminuria es considerada un marcador sensible y temprano de la presencia de retinopatía en los pacientes diabéticos. Sobngwi y cols.⁽³⁸⁾ en su estudio comprobaron una prevalencia de retinopatía en un 37,5% (incluyendo diabéticos tipos 1 y 2), mientras que la microalbuminuria la confirmaron en

el 53,1%. Arranz y cols.⁽⁸⁾ y Licea y cols.⁽³⁹⁾ constataron que los niveles de EUA fueron significativamente mayores en los diabéticos tipo 2 con retinopatía. Vigstrup y Mogensen⁽⁴⁰⁾ demostraron que la elevación de la EUA es un fuerte predictor de desarrollo de retinopatía proliferativa. Licea y cols.^(2, 21) constataron en sus trabajos una asociación significativa entre los valores elevados de EUA y la presencia de retinopatía, encontrando también una correlación positiva con la severidad de la retinopatía. Los resultados antes señalados permiten postular que la presencia de microalbuminuria puede constituir un marcador de riesgo de retinopatía, tanto en los diabéticos tipo 1, como en los tipos 2.

En nuestro estudio la presencia de algún tipo de retinopatía diabética se observó entre los pacientes con microalbuminuria, predominando la forma no proliferativa. El 16% de los pacientes normoalbuminúricos presentaron otras complicaciones en el examen del fondo de ojo; por el contrario, en los microalbuminúricos estas alteraciones se confirmaron en el 26%. En ambos grupos predominó la presencia de maculopatía exudativa.

No hay dudas de la existencia de una correlación positiva entre los valores de la presión arterial y el grado de microalbuminuria, tanto en los diabéticos tipo 1, como tipo 2. En la mayoría de los diabéticos tipo 1 la elevación de la presión arterial se presenta secundariamente a la aparición y progresión de la microalbuminuria. Con la aparición de la microalbuminuria persistente, la presión arterial se incrementa a un ritmo de 2-5 mm Hg por año, lo que ha sido confirmado con la medición

ambulatoria continua de la presión arterial⁽⁴¹⁾. Es importante destacar que la presencia de hipertensión arterial en la DM2 puede preceder al momento del diagnóstico clínico de la DM2, lo que explica que pueda coexistir un incremento de la EUA al momento del debut; por tanto, esta última puede progresar de no obtenerse un control estricto de la presión arterial. Keller y cols.⁽³⁰⁾ plantean que, al menos un 80% de los pacientes con hipertensión o con ritmo circadiano de la presión arterial anormal puede observarse al debut clínico de la DM2. Tanto la hipertensión arterial como las alteraciones del ritmo circadiano de la presión arterial se correlacionan significativamente con la presencia de albuminuria, y son fuertes marcadores de riesgo de eventos cardiovascular y renales⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Numerosos autores han demostrado una elevación lineal e independiente entre los valores de presión arterial y los de EUA⁽⁷⁾. Arranz y cols.⁽⁸⁾ comprobaron en 96 pacientes diabéticos una asociación significativa entre la frecuencia de EUA elevada y el aumento de la presión arterial. Licea y cols.⁽²⁾ demostraron en su estudio que los diabéticos tipo 1 con EUA > 25 mg/L presentaban valores significativamente mayores de presión arterial. Romero y cols.⁽⁴⁵⁾ realizaron un estudio transversal en un grupo de diabéticos normoalbuminúricos y microalbuminúricos tipos 1 y 2, sin tratamiento antihipertensivo constatando valores de EUA significativamente mayores en el grupo de hipertensos. Gross y cols.⁽⁴⁶⁾ plantean entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de proteinuria en la DM2 a la hipertensión arterial. Varghese y cols.⁽²⁶⁾ confirmaron una corre-

lación significativa entre la hipertensión diastólica y la presencia de microalbuminuria.

Nuestro estudio demostró niveles significativamente más elevados, tanto de la presión arterial sistólica, como diastólica, en el grupo portador de microalbuminuria, al compararlo con el que presentaba normoalbuminuria lo que fue reafirmado por el análisis de correlación. Estos resultados demuestran que la hipertensión arterial es un fuerte factor de riesgo de desarrollo de nefropatía incipiente. Existen suficientes evidencias de que en los pacientes con proteinuria de causa renal la reducción de la presión arterial a los límites normales disminuye el índice de pérdida de la función renal⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. El consenso de la «National Kidney Foundation» recomienda valores de presión arterial de 125 mm Hg para la sistólica y de 75 mm Hg para la diastólica en los pacientes con enfermedad renal, independientemente de que sean diabéticos o no⁽⁴⁸⁾. Todo lo anterior justifica la opinión generalizada en relación con la necesidad del control de la presión arterial en estos pacientes con el propósito de preservar la función renal^(49, 50). En los últimos años se ha generalizado el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I, y más recientemente los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II en los pacientes diabéticos hipertensos; estas drogas han demostrado ser efectivas como hipotensoras, y no tener efectos metabólicos indeseables importantes. Además, se le atribuyen efectos nefroprotector, cardioprotector, retinoprotector y neuroprotector, entre otros⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Todo lo anterior justifica el uso de estos fármacos

en los programas de prevención de la enfermedad renal terminal en los pacientes diabéticos.

Estudios recientes controlados y prospectivos han puesto en evidencia que el riesgo de desarrollo y progresión de microalbuminuria puede ser significativamente reducido cuando se es capaz de mejorar el control metabólico en los diabéticos tipo 2. El riesgo de una nefropatía franca se correlaciona con los valores de HbA1, tanto en los diabéticos tipo 1 como tipo 2. Se ha demostrado, también, que el riesgo de progresión de la proteinuria es mucho más alto en los pacientes con microalbuminuria y mal control metabólico⁽⁴¹⁾. En nuestro estudio se confirmó que los valores de glucemia elevados en ayunas y 2 horas después del desayuno y 2 horas después del almuerzo, así como los valores incrementados de HbA1 se asociaron de forma significativa a la presencia de microalbuminuria, lo que se reafirmó al realizar el análisis de correlación de estas variables con los niveles de EUA. De estos resultados se puede inferir que el mal control metabólico influye desfavorablemente sobre las complicaciones microangiopáticas renales en los pacientes con DM2, de forma similar a lo que ocurre en la DM tipo 1. Los estudios sobre la influencia de la hiperglucemia postprandial sobre la nefropatía diabética aun son escasos en la literatura; nuestros hallazgos nos hacen pensar que la hiperglucemia postprandial pudiera constituir un factor de riesgo de desarrollo de microalbuminuria en los pacientes con DM2, lo que sería necesario confirmar en estudios prospectivos a largo plazo. Sjöholm⁽⁵⁴⁾ plantea que los picos de hiperglucemia post-

prandial contribuye de forma significativa a las alteraciones del control metabólico en el paciente diabético, la misma se correlaciona fuertemente con la morbilidad y mortalidad aumentada observada en estos pacientes. Lehmann⁽⁵⁵⁾ señala que, tanto la hiperglucemia aguda, como crónica causan lesiones tisulares, considerando que la hiperglucemia postprandial es un factor de riesgo de complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas en el paciente diabético.

En la DM2 de diagnóstico reciente, la microalbuminuria puede estar presente; las razones de por qué ocurre esta alteración ya fueron analizadas anteriormente. En nuestro estudio, de un total de 183 diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente, en 20 (10,9%) de ellos se comprobó la presencia de microalbuminuria. Es de destacar que en ellos la hipertensión arterial sistólica y el IMC fueron los factores de riesgo que se asociaron significativamente a la presencia de microalbuminuria. Estos resultados eran de esperar, ya que muchos pacientes diabéticos tipo 2 en el momento del diagnóstico clínico son obesos o están en sobrepeso corporal, y presentan hipertensión arterial sistólica aislada o sistodiastólica, lo que es común en los sujetos mayores de 60 años de edad, los cuales son más susceptibles a padecer DM2. Los valores de HbA1 fueron significativamente más elevados en el grupo con microalbuminuria, lo que reafirma la importancia del control metabólico en el desarrollo de las complicaciones microangiopáticas. En este grupo de pacientes se comprobó también algún tipo de retinopatía diabética en seis pacientes.

De nuestro trabajo podemos concluir que la nefropatía diabética incipiente es frecuente en la DM2, aun en aquéllos con diagnóstico reciente. La edad, el tiempo de evolución de la DM, la hipertensión arterial (sistólica y diastólica), la glucemia en ayunas y postprandial y los valores elevados de HbA1 son factores de riesgo que se asocian a la nefropatía incipiente en la DM2. La edad, la presencia de retinopatía diabética, los niveles elevados de la presión arterial sistólica y de la HbA1 constituyen factores de riesgo de nefropatía incipiente en la DM2 de diagnóstico reciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Licea ME, Santana F. Nefropatía diabética. En: Licea ME (ed). *Diabetes Mellitus*. La Habana: Ciencias Médicas, 1986; 131-173.
- Licea ME, Ezcurra E, Arranz MC, Moreno D, Barroso O. Excreción de albúmina urinaria en el diabético: su reacción con las complicaciones vasculares. *Rev Cubana Méd* 1991;**2**: 44-53.
- Norias BE, Narins RG. Clinical features and health care costs of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1989;**11**:833-839.
- Romero JC, Licea ME, Mallea L, Hernández A, Almaraz MC. Valor de fibrinógeno plasmático como factor de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 (no insulino-dependientes). *Endocrinología* 1993;**40**:67-70.
- Mattock M, Morris N, Jackson RG, Viberti GG, El-Gohari M, Fitzgerald A, Scott GS, Keen H. Microalbuminuria as predictor of mortality in type 2 (non-insulino-dependent) diabetics patients: results from a 3-year prospective study. *Diabetologia* 1990;**33**:A49 (Abstract).
- Christensen CK, Mogensen CE. The course of incident diabetic nephropathy: studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabetic Med* 1995;**2**:97-102.
- Feldt-Rasmussen B, Borch-Johsen K, Mathiesen FR. Hypertension in diabetes as related to nephropathy. Early blood pressure changes. *Hypertension* 1985;**7**(Suppl 1):1118-1120.
- Arranz CM, González R, Díaz M. Radioinmunoensayo de albúmina humana en orina. *Rev Cubana Invest Biomed* 1986;**5**:397-402.
- Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Elevation of fibrinogen and thrombin-antithrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus patients with retinopathy and nephropathy. *J Diabetes Complications* 2000;**14**: 121-212.
- Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, Nawata H, Kawonok Ochi H. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism* 2000;**49**:1030-1035.
- Teschner M, Herdland A. Lowered Intrarenal Protein Deposition an alternative pathoglomerulosclerosis and tubulo interstitial fibrosis. *Med Klin* 2000;**95**:385-389.
- Bonnet F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 2000;**26**:254-264.
- Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose-oxidase with alternative oxygen acceptor. *An Clin Biochem* 1969;**6**:24-27.
- Fluckinger R, Winterhalter KH. In vitro synthesis of hemoglobin A1c. *Febs Lett* 1976;**71**:356-360.
- Ezcurra EJ. Montaje y estandarización de la determinación de hemoglobina glucosilada. *Rev Cubana Med* 1986;**5**:397-402.
- Licea ME. Autocontrol de la diabetes mellitus. En: Licea ME. *Tratamiento de la diabetes mellitus*. 2ª edición. Brasilia: Ideal, 1995; 77-85.
- Mauricio D, Corcoy R, Codina M, Morales J, Ballsells M, De Leira A. Islet cell antibodies

- and beta-cell function in gestational diabetes women: comparison to first degree relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetic Med* 1995;**12**:1009-1014.
18. Pilcher C, Elliott RB. Improved sensitivity of islet cell cytoplasmic antibody assay in diabetics. *Lancet* 1984;**1**:1352-1354.
 19. World Health Organization (WHO). *Diabetes mellitus*. Report of a WHO study group. Technical report. Series 727. Geneva, 1985.
 20. L'Esperance FA. Diabetic Retinopathy, Ophthalmic Laser Photocoagulation. *Photoradiation and Surger*. 2th ed. L'Esperance FA (Jr). St Louis-Toronto-Londres. Mosby, 1983; 275-285.
 21. Licea ME, Romero JC, Rosales C, Mallea L. Excreción urinaria de albúmina y retinopatía en diabéticos tipo 1. *Rev Cubana Med* 1995;**34**: 99-105.
 22. Colectivo de autores. Afecciones cardiovasculares. En: Rigol O (ed). *Medicina General Integral*. Tomo III. La Habana: Ciencias Médicas, 1985; 11-56.
 23. Joint National Committee on Detection. Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993;**153**: 154-183.
 24. World Health Organization (WHO). Expert Committee Physical Status. *The use and interpretation of anthropometry*. WHO Technical Report Serie No. 854. Geneva, 1995.
 25. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;**341**: 1127-1133.
 26. Varghese A, Deepa R, Rema M, Mohan V. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at diabetes centre in Southern India. *Postgrad Med* 2001;**77**:399-402.
 27. Licea ME, Almarás MC, Seuc A, Quesada X. Efecto nefroprotector a corto plazo del captopril en diabéticos tipo 1 con microalbuminuria. *Rev Cubana Endocrinol* 1995;**6**:72-83.
 28. Romero JC, Pereira OL, Licea ME, Faget O, Perich PA, Márquez A. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo para detectar neuropatía autonómica cardiovascular en diabéticos tipo 1. *Rev Cubana Endocrinol* 1999;**10**:25-37.
 29. Romero JC, Licea ME, Mallea L, Hernández A, Almaraz MC. Concentraciones plasmáticas de lípidos y fibrinógenos en diabéticos tipo 1 con microalbuminuria. *Endocrinología* 1993; **40**:148-152.
 30. Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal finding in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1996;**7**:2627-2635.
 31. Patel KL, Mhetrans SB, Varthakavi PK, Merchant PC, Nihalani KD. Microalbuminuria in non insulin dependent diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 1999;**47**:596-601.
 32. Mohan V, Mera R, Premalatha G, Deepa R, Miranda P, Rema M. Frequency of proteinuria in type 2 diabetes mellitus seen at a diabetes centre in Southern India. *Postgrade Med* 2000;**76**:569-573.
 33. Gross JL, Stein ACR y cols. Risk factors for development of proteinuria by type II (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Br J Med Biol Res* 1993;**25**:1269-1278.
 34. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997;**51**:1669-1677.
 35. Durruty P, Carpentier C, Krause P, García de los Ríos M. Evaluation of retinal involvement in type 2 diabetics with microalbuminuria. *Rev Med Chil* 2000;**128**:1085-1092.
 36. Villar G, García Y, Goicolea I, Vázquez JA. Determinants of development of microalbuminuria in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 1999;**25**:246-254.
 37. Bangstad HJ, Hansen KF, Jorgensen KD, Aagaenaes O. Microalbuminuria is associated with long term poor glycemic control in adolescent IDDM. *Diabetes Res* 1989;**12**:71-74.
 38. Sobngwi E, Mbanja JC, Moukouri EN, Ngu KB. Microalbuminuria and retinopathy in diabetic population of Cameroon. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;**44**:191-196.
 39. Licea ME, Fernández H, Martínez M. Frecuencia de retinopatía diabética en diabéticos tipo 2. *Av Diabetol* 2001;**17**:95-103.
 40. Vigstrup J, Mogensen CE. Proliferative diabetic retinopathy: at risk patients identified by early detection of microalbuminuria. *Acta Ophthalmol* 1985;**63**:530-534.
 41. Mogensen CE. Disease development and treatment strategies based on pathophysiology and clinical trial. En: Mogensen CE. *Diabetic Nephropathy*. Cologne, Germany: Aventis Pharm 2000; 98-121.
 42. Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, Dejgaard A, Lauritzen M, Lauritzen E, Haugaard P, Beck-Nielsen H, Parving HH. Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in european type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991;**34**:655-661.
 43. Nakano S, Fukuda M, Hotta, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, Nishizawa M, Kigoshi T, Uchida K. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of booth fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998;**47**:1501-1506.
 44. Licea ME. Tratamiento de la hipertensión arterial en el diabético. En: Licea ME. *Tratamiento de la Diabetes Mellitus*. 2ª edición. Brasilia: Ideal, 1995; 126-130.
 45. Romero JC, Licea ME, Mallea L, Hernández A. La hiperfibrinogenemia como factor de riesgo vascular en la diabetes mellitus. *Av Diabetol* 1995;**11**:15-22.
 46. Gross JL, Stein ACR y cols. Risk factors for development of proteinuria by diabetes type II (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Br Med Biol Res* 1993;**25**:1269-1278.
 47. Jacobso HR, Striker GE. Report of Workshop to development, manegement and recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995;**25**: 103-106.

48. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Tatortuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sower J. Preservin renal function in adults with hypertension and diabetic: A Consensus Aproach National Kidney Foundation Hypertension and Diabetic Executive Committee Working Group. *J Kidney Dis* 2000;**36**:646-661.
49. Christensen PK, Larsen S, Horn T, Olsen S, Parving HH. Cause of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Kidney Int* 2000;**58**:1719-1731.
50. Iakusevich VV, Mozheiko ME, Paliutin SK, Berezina MM, Martsevich SI, Shalova SA, Deev AD, Kutishenko NP, Alimova EV, Koniakhina IP, Semenova IE. Spirapril- a new long-acting ACE inhibitor: efficacy and safety in patients with arterial hypertension in combination with diabetes mellitus and impaired kidney function. *Ter Ark* 2000;**72**:82-86.
51. Mogesen CE. Diabetic nephropathy: evidence for renoprotection and pracice. *Hearth* 2000;**84**(Suppl 1):ii26-i28.
52. Esmatjes E, Flores L, Iñigo P, Lario S, Ruilope LM, Campistol JM. Effect of losartan of TGF-beta-1 and urinary albumin excretion in patients with diabetes mellitus and microalbuminuria. *Nephrol Transplant* 2001;**16**:90-93.
53. Ferrari P, Marti HP, Pfster M, Frey J. Additive antiproteinuric effect on combined ACE inhibition and angiotensin receptor II blockade. *J Hypertens* 2002;**20**:125-130.
54. Sjöhholm A. Post-prandial hyperglycemia. Cardiovascular risk and new therapy strategies. *Lakartidningen* 2001;**98**:937-940.
55. Lehamann R. The significance of post-prandial glycemia. *Schweis Rundsch Med* 2001;**90**:345-348.

Factores asociados al pie diabético en pacientes egresados del Hospital «Joaquín Albarrán»

H. Guanche Garcell, A. Rossell Domínguez,
F. Gutiérrez García, C. Martínez Quesada,
A. Molina Milian

Departamento de Epidemiología. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Joaquín Albarrán»

Correspondencia: Dr. Humberto Guanche Garcell, Apdo Postal 14072, Marianao 14, Ciudad de la Habana.

E-mail: guanche@infomed.sld.cu

RESUMEN: Se realizó un estudio observacional analítico de tipo casos y controles para identificar los factores asociados al pie diabético. **Diseño:** Se estudiaron 208 casos (hospitalarios), e igual cantidad de controles (comunitarios). Se tomaron como casos, a aquellos pacientes diabéticos conocidos atendidos en los Servicios de Angiología o Medicina, que presentaran cualquier forma clínica de la afección; quedando definidos como controles a aquellos pacientes diabéticos libres de la complicación. A la totalidad de dichos pacientes se les realizó interrogatorio y examen físico. **Análisis:** Para el análisis de la información se utilizó la prueba t para la comparación de medias y el test de homogeneidad. También se determinó odds ratio puntual y por intervalos. En una segunda fase se utilizó la regresión logística para evaluar el efecto puro de cada una de las variables. **Resultados:** Se demostró que el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus, incrementa el riesgo de padecer pie diabético (para cada año OR 1,04; IC 95% 1,01-1,06). Además que el riesgo de enfermar es casi dos veces mayor en el sexo masculino (OR 1,92; IC 95% 1,17-3,16). También se encontró que la presencia de neuropatía o la ausencia de pulso tibial posterior, son condiciones que incrementan de manera importante el riesgo de padecer este síndrome clínico.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus/complicaciones-tipos clínicos; Pie diabético/factores de riesgo; Epidemiología; Estudio de casos y controles.

ABSTRACT: An analytic observation study of cases and controls was performed to identify the factors associated with the diabetic foot. **Design.** A total of 208 cases (hospitalized) and equal amounts of controls (community) were studied. Cases were considered to be those known diabetic patients seen in the Angiology or Medicine Services, who presented any clinical form of the disease; controls were defined as those diabetic patients free of the complication. **Questioning and a physical examination were carried out in all of these patients. Analysis.** For the analysis of the information, the t test for comparison of means and the homogeneity test were used. The punctual and interval odds ratio was also determined. In a second phase, the logistic regression was used to assess the pure effect of each one of the variables. **Results.** It was demonstrated that the time of the diagnosis of the diabetes mellitus increases the risk of suffering diabetic foot (for each year, OR 1.04; 95% CI 1.01-1.06). In addition, the risk of disease is almost twice in the male gender (OR 1.92; 95% CI 1.17-3.16). It was also found that the presence of neuropathy or the absence of posterior tibial pulse are conditions that increase the risk of suffering this clinical syndrome in an important way.

KEY WORDS. Diabetes mellitus/complications-clinical types; Diabetic foot/risk factors; Epidemiology; Study of cases and controls.

INTRODUCCIÓN

El pie diabético es la afección resultante de una alteración clínica, de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, se producen lesiones y/o ulceración del pie⁽¹⁾.

Una gran proporción de diabéticos, diagnosticados o no, tienen lesiones menores en sus miembros inferiores, lo cual, asociado a traumas menores y la presencia de infecciones de cualquier etiología dan origen a úlceras, y sub-

secuente, a la posibilidad de amputación. Se han relacionado con la etiopatogenia del problema factores de riesgo fisiopatológicos, conductuales y educacionales, entre los que se destacan: presencia de insensibilidad y otros signos clínicos de neuropatía diabética, antecedente de lesiones en los pies, baja tensión de oxígeno transcutáneo, la ausencia de pulsos periféricos palpables, la presencia de retinopatía diabética, larga duración de la diabetes mellitus, edad avanzada, presencia de proteinuria, baja tensión arterial diastólica y hábito de fumar⁽²⁾.

Las diferentes formas clínicas de pie diabético, son un problema creciente entre individuos con diabetes mellitus; se ha estimado que afectan alrededor del 15 % de los diabéticos en algún momento de su vida^(1,2). La magnitud de las cifras se pone de manifiesto por el hecho de que en los Estados Unidos el 6 % de las hospitalizaciones se producen por problemas relacionados con este síndrome clínico. Específicamente para el caso de los pacientes diabéticos, en EUA y Gran Bretaña más del 25% de los ingresos están relacionados con afecciones de los pies, siendo las hospitalizaciones por esta causa, de más larga estadía que las de los diabéticos sin úlceras, conduciendo a amputaciones con elevada frecuencia^(2,3). En términos económicos, en el primer país citado, este problema provoca un costo anual aproximado de un billón de dólares. En Francia ha sido estimado el costo del pie diabético en un 25%, de los 12.000-18.000 millones de Francos, del costo total de la diabetes⁽¹⁾.

En Cuba existen escasos informes nacionales que traten el tema. Mc Cook y colaboradores demostraron que en la Ciudad de la Habana, los ingresos por pies diabéticos eran frecuentes en todos los hospitales, con una tasa de mortalidad del 10,2 %⁽⁴⁾. El Hospital Docente C. Q. «Joaquín Albarrán Domínguez», se encuentra ubicado en el centro de la Ciudad de La Habana, atiende a las áreas de salud de los municipios del oeste de la capital del país con una población estimada en 400.000 habitantes, en la cual el pie diabético es causa frecuente de consulta y hospitalización. Por este motivo, el objetivo de este trabajo es identificar los

TABLA I EDAD, TIEMPO DE DIAGNÓSTICO, CIFRAS DE TENSIÓN ARTERIAL Y GLICEMIA EN AYUNAS DE LOS PACIENTES BAJO ESTUDIO

Variable	Caso		Control	
	Media	DE*	Media	DE*
Edad (años)	60,79	13,58	58,49	15,42
Tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus (años)	18,16	9,52	13,85	9,89
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	136,03	23,15	135,26	22,80
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	82,04	11,37	83,68	13,48
Glicemia en ayunas (mmol/L)	3,78	3,56	4,57	3,14

*Desviación estándar.

factores asociados a la presencia de pie diabético en los pacientes atendidos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo casos y controles. Se estudiaron 208 casos y similar cantidad de controles. Se tomaron como casos a aquellos pacientes diabéticos conocidos atendidos en los Servicios de Angiología o Medicina Interna del Hospital Docente C.Q. «Joaquín Albarrán Domínguez», durante los meses de octubre de 1998 a mayo de 1999, que presentaran cualquier forma clínica de pie diabético (isquémico, neuroinfecioso o mixto), en el momento de la consulta o la hubiesen padecido con anterioridad. Los pacientes fueron seleccionados entre pacientes ingresados y entre los pacientes atendidos en Consulta Externa.

Los controles fueron seleccionados de la comunidad (controles comunitarios), que habita en los alrededores del centro (Policlínicos: Puentes Grandes y Antonio Maceo). Dichos controles quedaron definidos como aquellos pacientes diabéticos libres de la com-

plicación en estudio durante el curso evolutivo de su enfermedad.

A los pacientes elegidos se les realizó examen físico e interrogatorio; se tuvo en cuenta la edad, sexo, tipo clínico de diabetes mellitus (según criterios diagnósticos de la OMS), tiempo de diagnóstico, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media, hábito de fumar, antecedentes de otras enfermedades y complicaciones crónicas de la enfermedad. Además, se recogió la posible asistencia a cursos para diabéticos y si realiza la inspección diaria de sus pies. La información fue complementada por la historia clínica individual.

Análisis estadístico

En una primera fase se realizó análisis univariado. Se utilizó la prueba t para contrastar la hipótesis nula de igualdad de medias en muestras independientes y el test de homogeneidad, para probar la hipótesis nula de igualdad de la distribución de la variable «hábito de fumar» en casos y controles; se fijó un nivel de significación alfa = 0,05. Para el caso de las variables cualitativas se calculó odds ratio pun-

TABLA II CASOS Y CONTROLES SEGÚN SEXO Y TIPO CLÍNICO DE DIABETES MELLITUS

Variable	Caso	Control
Sexo		
Femenino	67	82
Masculino	141	126
Tipo clínico de diabetes mellitus		
DMID	53	47
DMNID	155	161

tual y por intervalos. Posterior a este análisis se ajustó un modelo de regresión logística (método "Backward Wald"), de manera que fuese posible evaluar el efecto puro de cada una de las variables.

RESULTADOS

Se estudiaron 208 casos y similar cantidad de controles. La tabla I muestra que el promedio de las edades de los dos grupos de pacientes en estudio fue muy similar: 60,79 para los casos y 58,49 para los controles. En cuanto al tiempo promedio de diagnóstico de la enfermedad, se puede observar que resultó mayor en el caso de los pacientes que presentaban la afección en estudio (18,16 años vs 13,85 años), existiendo en este caso una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,000$). En relación con las cifras de tensión arterial, fueron obtenidos resultados muy similares en ambos grupos. Cuando se consideró el promedio de la última glicemia en ayunas podemos ver que la diferencia resultó ser estadísticamente significativa ($p = 0,00$), contrastando un 3,78 mmol/L de los casos con 4,57 mmol/L de los controles.

TABLA III CASOS Y CONTROLES SEGÚN HÁBITO DE FUMAR

Hábito de fumar	Caso	Control
Fumador	62	52
Exfumador	55	53
No fumador	91	103

Con respecto a las variables sexo y tipo clínico de DM, la tabla II muestra que la frecuencia con que se presentó el sexo femenino es mucho menor en los casos que en los controles, siendo la razón de los odds igual a 0,73 (IC 95% 0,39-0,87), lo cual significa una posible asociación de la variable y el pie de diabético. Con relación al tipo clínico de diabetes mellitus y la presencia de la enfermedad en estudio, no se encontró que existiese asociación estadísticamente significativa (OR= 1,17; IC 95% 0,73-1,88). De forma similar no se encontró asociación entre la enfermedad y el hábito de fumar ($p = 0,44$), donde predominaron en ambos grupos los pacientes que refirieron no haber fumado nunca (Tabla III).

Continuando con el análisis, la tabla IV, muestra la distribución de los casos y los controles según las complicaciones crónicas de la enfermedad,

TABLA IV CASOS Y CONTROLES SEGÚN PRESENCIA DE COMPLICACIÓN CRÓNICA DE LA DIABETES MELLITUS

Complicación crónica	Caso	Control
Neuropatía	151	78
Pulso pedio ausente	113	10
Pulso tibial posterior ausente	105	10
Pulso poplíteo ausente	67	6
Proteinuria	85	58
Retinopatía	123	77

en ella puede observarse sin excepción, que la frecuencia de exposición a los posibles factores de riesgo de la afección en estudio resulta mayor para los casos. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas, encontrándose la mayor asociación con la ausencia de pulsos en miembros inferiores (OR > 15).

Al ser comparados casos y controles, en cuanto a los antecedentes de otras enfermedades y de educación diabetológica (Tabla V), no se pudo demostrar la existencia de asociación de dichas variables con la afección.

Como último aspecto, los resultados del análisis multivariado son mostrados en la tabla VI. El modelo inclu-

TABLA V CASOS Y CONTROLES SEGÚN ELEMENTOS DE EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA Y ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

Variable	Caso	Control
Asistencia a cursos para diabéticos	72	88
Inspección diaria de los pies	108	116
Antecedentes patológicos personales		
Hipertensión arterial	123	135
Insuficiencia cardíaca	28	40
Dislipidemia	49	47

TABLA VI RAZÓN DE ODDS (INTERVALO DE CONFIANZA 95%), DE PADECER EL PIE DE DIABÉTICO, ESTIMADOS POR REGRESIÓN LOGÍSTICA

Variable	OR (IC 95%)
Evolución (años)	1,04 (1,01-1,06)
Sexo	
Femenino*	1
Masculino	1,92 (1,17-3,16)
Neuropatía	
Ausente*	1
Presente	3,57 (2,13-5,98)
Pulso pedio	
Presente*	1
Ausente	22,95 (10,94-48,15)

*Categoría de referencia

yó: tiempo de diagnóstico de la DM, glicemia en ayunas, sexo, presencia de neuropatía, presencia de pulsos (pedio, tibial posterior y poplíteo), presencia de proteinuria, presencia de retinopatía y antecedentes de CI como covariables. Con relación a la primera variable, encontramos en nuestro estudio, que el riesgo de padecer pie de diabético se incrementa en un 4% por cada año de evolución posterior al diagnóstico (OR 1,04; IC 95% 1,01-1,06). Para el sexo, el mayor riesgo corresponde a los pacientes masculinos; tener esta condición hace casi dos veces más probable la aparición de la afección (OR 1,92; IC 95% 1,17-3,16). Por otra parte, encontramos que la presencia de neuropatía o la ausencia de pulso pedio incrementan el riesgo de padecer este síndrome clínico, llegando a ser en el

caso de esta última condición veintidós veces más probable, que si se tiene pulso tibial. En el resto de las variables (no son presentadas en la tabla), no se encontró asociación con el pie de diabético.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El pie diabético constituye una complicación de la DM frecuentemente observada en el medio hospitalario, y con grave repercusión para la salud de los pacientes, fundamentalmente cuando ello conduce a amputaciones, las que generan discapacidad y disminuyen, de forma significativa, su calidad de vida.

El hallazgo del predominio de pacientes del sexo masculino con pie diabético ha sido demostrado con anterioridad en estudios epidemiológicos, sin lograrse dar una explicación clara al fenómeno. Ello resalta, porque, como es conocido en general, la diabetes es más frecuente en el sexo femenino, con proporciones femenino/masculino de alrededor de 2:1. Según los estudios NHDS y NHIS, la tasa de amputaciones entre hombres es superior a la reportada en mujeres. Los hombres tienen 1,4-2,7 veces más riesgo de amputaciones que las mujeres^(5,6); hecho que pudiera tener relación con nuestro resultado de que el riesgo de padecer la afección es dos veces mayor en el sexo masculino.

Aunque se señala que la edad avanzada pudiera ser un factor de riesgo, en nuestros pacientes no se pudo demostrar la existencia de asociación con el pie diabético. Según los informes del CDC del pesquizaje de DM en 1990⁽⁶⁾,

las tasas de amputaciones fueron 1,4-2,4 veces mayores en pacientes con edades superiores a los 65 años.

Con respecto a la asociación encontrada entre tiempo de evolución o diagnóstico de la DM y pie diabético, nuestros resultados son similares a los de otros estudios poblacionales, donde se ha demostrado su relación con la presencia de complicaciones microvasculares^(7,8). De la misma manera se reporta que los diabéticos tipo I que han debutado en edades tempranas de la vida tienen un riesgo elevado de padecer de pie diabético antes de los 40 años de edad^(2,3). Esto pudiera ser debido a que las complicaciones diabéticas aparecen, en general, cuando los factores ambientales o los propios factores patogénicos del paciente han actuado lo suficiente para producir la enfermedad. En relación con ello, datos de amputaciones de base poblacional de Rochester (Minnesota/EUA) reportan que el riesgo de amputaciones de miembros inferiores en diabéticos es de 6% a los 20 años de evolución y de 11% a los 30 años de evolución⁽⁹⁾.

Los niveles glicémicos son evidentemente uno de los factores patogénicos más importantes en las complicaciones del diabético^(2,10-12). A pesar de que no se les encontró asociado con el pie de diabético y controvertidamente, a como era de esperar, las cifras de glicemia en nuestra muestra resultaron inferiores a los que no tenían esta complicación, somos del criterio que el control glicémico es la meta más importante a lograr cuando se trata este tipo de paciente.

Entre nuestros diabéticos no se encontró relación entre la afección y las cifras de tensión arterial; otros auto-

res reportan tensiones arteriales diastólicas menores asociadas con el pie diabético, lo cual no tiene aún una clara explicación fisiopatológica^(2,7).

Resultó paradójico el no encontrar asociación entre hábito de fumar y la presencia de la complicación. Es conocido que este hábito nocivo es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis en cualesquiera de sus localizaciones, y además en la población cubana es frecuente, fundamentalmente, en pacientes del sexo masculino^(2,7). Ante el hecho de haber encontrado tan baja proporción de fumadores en ambos grupos no descartamos la existencia de sesgo en estos datos.

La asociación del pie de diabético a la neuropatía y a la ausencia de pulsos periféricos, ha sido demostrada en múltiples estudios epidemiológicos, con diversas poblaciones objeto de estudio^(2,3,13). Aunque estas complicaciones son, en general, poco modificables, el adecuado conocimiento de que el paciente las padece debe alertar sobre la posibilidad de tener, en algún momento de su evolución posterior la afección.

Aunque en nuestros pacientes la educación diabetológica no estuvo asociada con la presencia de pie diabético, en referencias sobre el tema se ha demostrado que esta tiene un impacto favorable sobre la evolución y pronóstico de los pacientes diabéticos, al igual que lo demostrado en otros enfermos crónicos. Pensamos que quizás valorando la educación diabetológica con otro nivel de profundidad, los resultados hubiesen sido diferentes, y se hubiese confirmado lo ya planteado. Ello quedará como interrogante para otros estudios.

En cuanto a la falta de asociación entre la presencia de otras enfermedades (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y dislipidemia) nuestros hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura^(2,7,9), donde se ha señalado que los antecedentes patológicos más asociados con el pie diabético son las complicaciones propias de la diabetes mellitus, fundamentalmente las microvasculares (neuropatía, retinopatía y nefropatía). No obstante, es importante resaltar que en estos pacientes la pluripatología, o la coincidencia de múltiples enfermedades, es frecuente, lo que aunque puede no tener impacto en la etiopatogenia del pie diabético, sí influye consistentemente en el manejo de estos pacientes y en su calidad de vida.

Como conclusión, pensamos que el hecho de que el tiempo de diagnóstico de la enfermedad, el sexo, la presencia de neuropatía y la ausencia de pulso pedio, sean los factores asociados al pie diabético en nuestro centro y que todos ellos sean poco o nada modificables, pone de manifiesto la importancia que se le debe dar a la educación diabetológica del paciente y a las medidas preventivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fundación Iberoamericana de Diabetes. *El pie diabético: una complicación devastadora de la diabetes mellitus*. Ier Simposium Nacional sobre Pie Diabético. Madrid, 2000.
2. Reiber GE, Edward JB, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputation in Diabetes. In: Harris MI, Cowie C, Stern MP, Boyko EJ, Reiber GE, Bennet PH (Eds). *Diabetes in América*. 2nd Ed NIH Publication No. 95-1468, 1995.
3. Migdalis IN, Kourti A, Zachariadis D, Voudouris G, Samartzis M. Peripheral vascular disease in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes. *Int Angiol* 1992;**11**:230-2.
4. Mc Cook Martínez J, De Armas Vicens J, George Lafita E, De la Rosa Rodríguez V, González Nuñez. Pie diabético. *Epidemiología. Rev Cub Hig Epid* 1979;**17**:163-173.
5. Most RS, Sinnock O. The epidemiology of lower extremity amputation in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983;**6**:87-91.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Diabetes Surveillance, 1993*. Atlanta GA, U.S. Departement of Health and Human Services, 1993, p. 87-93.
7. Moss SE, Klein R, Klein B. The prevalence and incidence of lower extremity amputations in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1992;**152**:610-16.
8. Nelson RG, Ghodes DM, Everhart JE, Hartner JA, Zwemer FL, Pettitt DJ, Knowler WC. Lower extremity amputations in NIDDM: 12-yr-follow-up study in Pima Indians. *Diabetes Care* 1988;**11**:8-16.
9. Humphrey LL. The epidemiology of lower extremity amputation in diabetics: A populations-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* 1989;**8**(suppl):33A.
10. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in Diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;**124**(1 pt 2):90-96.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993;**329**:977-86.
12. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Relationship of the hyperglycemia to the long term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994;**154**:2169-78.
13. Gordon T, Kannel WB. The Framingham study: Predisposition of atherosclerosis in the head, heart and legs. *JAMA* 1972;**221**:661-666.

- Aguilar M, 133
 Alcázar Villar MJ, 49
 Alonso Blanco M, 49
 Alvarez J, 156
 Arrieta FJ, 80
 Arrieta JJ, 80
 Barrio Castellanos R, 49
 Bilbao JR, 43
 Bustillo Vidal M, 95
 Busturia MA, 43
 Calvo B, 43
 Calvo MJ, 80
 Cancér E, 156
 Carrasco P, 55
 Castaño L, 43
 Fernández Leyva H, 95
 Figueredo Santana E, 203
 Figuerola D, 89
 García Sánchez-Montejo F, 49
 Gaztambide S, 43
 Gil Á, 55
 Grupo de estudio de prediabetes tipo 1 (Grupo de estudio de la etiopatogenia y prevención de la diabetes mellitus tipo 1) de la Sociedad Española de Diabetes, 77
 Guancho Garcell H, 214
 Gutiérrez García F, 214
 Licea Puig ME, 95, 203
 Martínez E, 55
 Martínez Quesada C, 214
 Mauricio D, 145
 Molina Milian A, 214
 Montaña Mías E, 179
 Oyágüez I, 55
 Pérez Maraver M, 179
 Pérez de Nancrales G, 43
 Perich Amador PA, 203
 Rica I, 43
 Rode E, 203
 Rodríguez E, 80
 Rossell Domínguez A, 214
 Rovira A, 80
 Rubio JA, 156
 Rubio MA, 156
 Saavedra P, 80
 Soria B, 121
 Valverde Alonso I, 191
 Villamor M, 80

INDICE DE MATERIAS

- Albuminuria, 156
 Alelos, 43
 Cardiopatía isquémica, 156
 Células madre, 121
 Centro de trabajo, 80
 Cetoacidosis, 49
 Criterios y pautas, 17
 Diabetes, 191
 Diabetes en la infancia, 49
 Disfunción eréctil, 55
 Diabetes mellitus, 55, 80, 133, 214
 Diabetes mellitus insulino dependiente, 43
 Diabetes mellitus tipo 1, 49, 77, 145
 Diabetes mellitus tipo 2, 17, 95, 156, 203
 Documento de consenso, 17
 Efectividad, 55
 Epidemiología, 214
 Estudio de casos y controles, 214
 Factores de riesgo cardiovascular, 156
 Frecuencia génica, 43
 Genética, 43
 Genotipo, 43
 GLP-1, 191
 Glucosa, 89
 Hipertensión arterial, 95
 Hipoglucemia, 49
 Incretina, 191
 Insulina, 43
 Maculopatía, 95
 Microalbuminuria, 95, 203
 Monitorización, 89
 Nefropatía diabética, 156, 203
 Nefropatía diabética incipiente, 203
 Pie diabético, 214
 Polimorfismo, 43
 Polimorfismo genético de la ECA, 156
 Prescripción antidiabéticos, 80
 Prevención de la DM autoinmune, 146
 Predicción de riesgo, 145
 Recomendaciones, 77
 Repeticiones de minisatélite, 43
 Resistencia insulínica, 179
 Retinopatía, 95
 Sildenafil, 55
 Trasplante de islotes pancreáticos, 121