

Revista de la ALAD

Asociación Latinoamericana de Diabetes

V22 N4
(Versión impresa)

V4 N4
ISSN 2248-6518
(Versión digital)

EN ESTE NÚMERO:

Síndrome metabólico en la infancia y adolescencia

Metabolic syndrome in childhood and adolescence

Aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en la zona central de Argentina (1997-2010): Un estudio multietápico sistemático de base demográfica. Estudio Venado Tuerto 2 (VT-2)

Increased prevalence of type 2 diabetes and obesity in central Argentina (1997-2010): A systematic multistage population-based study. Venado Tuerto 2 Study (VT-2).

Inducción neonatal de hiperglucemias moderadas: indicadores metabólicos y de estrés oxidativo en ratas adultas

Neonatally-induced mild hyperglycemias: metabolic and oxidative stress indicators in adult rats



Todos ellos

fueron diagnosticados con diabetes.

Para el manejo de su enfermedad,
el portafolio de **sanofi** cuenta con soluciones apropiadas
para cada una de sus necesidades.



INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR
Sanofi-aventis de Panamá, S.A. PH Ocean Business Plaza. Calle 47 y Ave. Aquilino de la Guardia, Piso 19.
En caso de requerir información adicional favor contactar la Dirección Médica de Sanofi de cada país:

Argentina
Chile
Colombia
Ecuador
Guatemala
Paraguay

Teléfono +54 114732 5000
Teléfono +56 2 330 6600
Teléfono +57 1 6 2 144 00
Teléfono +593 2 299 43 00
Teléfono +502 2429 1000
Teléfono +595 21 492 171

Perú
Venezuela
República Dominicana
Panamá
Uruguay

Teléfono +511 411 4710
Teléfono +58 212 277 9000
Teléfono +509 537 3333
Teléfono +507304 1800
Teléfono +59 82708 1515

SANOFI DIABETES

La Dulce Vida: Disfrutando las bebidas sin sentirse culpable



¿Sabías qué?

- Más de 200 millones de personas en todo el mundo seleccionan comidas y bebidas hechas con edulcorantes bajos en calorías y sin calorías, como el aspartame o la sucralosa, para satisfacer su deseo de ingerir algo dulce pero sin las calorías que esto conlleva.
- El extracto de estevia es un edulcorante sin calorías de origen natural (de la planta estevia). Es uno de los edulcorantes más recientes de amplio uso para disminuir el azúcar y las calorías en productos en todo el mundo.
- Los edulcorantes bajos en calorías y sin calorías han estado presentes durante mucho tiempo. El primer edulcorante bajo en calorías fue descubierto en 1879.

Los edulcorantes bajos en calorías y sin calorías han estado presentes por más de un siglo; sin embargo, cuando se trata de controlar el peso, las personas a menudo olvidan que su uso frecuente para controlar las calorías puede ayudarnos a alcanzar un peso corporal saludable. La buena noticia es que nuestro gusto por el dulce puede ser satisfecho por una variedad de edulcorantes bajos en calorías y libres de calorías que se usan en miles de productos en la actualidad.

Veamos el ejemplo de las bebidas gaseosas. Las bebidas gaseosas son muy populares ya que logran satisfacer la necesidad de las personas de refrescarse, y muchas están hechas con edulcorantes bajos en calorías o sin calorías. De hecho, las bebidas son los únicos productos (excepto por la goma de mascar) que pueden proporcionar sabor dulce con y sin calorías. Cada año, consumimos (INSERTAR CALIFICATIVO, por ejemplo, volumen bebida gaseosa dietética) en (INSERTAR REGION). Así que desde las (INSERTAR variedad de bebidas gaseosas bajas en calorías y sin calorías en su mercado) hasta (INSERTAR producto) y hasta (INSERTAR producto), hay variedad de opciones para cualquier persona que esté cuidando su peso.

La verdad sobre los edulcorantes

A menudo se usan los edulcorantes bajos en calorías y sin calorías en lugar del azúcar, del jarabe de maíz alto en fructosa y de otros edulcorantes calóricos, y ya que esos edulcorantes son cientos de veces más dulces que el azúcar, solamente se necesita una pequeña cantidad para lograr un gran sabor dulce sin las calorías extra. Estos

edulcorantes hacen que equilibrar el consumo de calorías (balance energético) y el control del peso sea más placentero, al ayudarnos a tener un poco de dulce en la dieta a la vez que comemos adecuadamente y nos mantenemos activos físicamente. Un estudio en más de 9000 adultos descubrió que las personas que consumen comidas y bebidas libres de azúcar, bajas en calorías o sin calorías, consumen más vitaminas y minerales e ingieren menos calorías en general. Y una encuesta a consumidores realizada por The Calorie Control Council descubrió que la razón principal por la cual las personas usan edulcorantes bajos en calorías y sin calorías es para gozar de una mejor salud en general.

Consejos para un dulce éxito: No tienes que renunciar a los dulces por completo

- Busca versiones favoritas de tus comidas y bebidas bajas en calorías, con menos calorías o sin calorías.
- Prepara comidas con un edulcorante bajo en calorías o sin calorías en lugar de azúcar.
- Recuerda que cuando se trata de controlar el peso, es importante equilibrar las calorías que consumes con las que quemas (balance energético), y eso lo logras consumiendo una dieta adecuada y equilibrada, combinada con la práctica regular de actividad física.

Para más información sobre estilos de vida activos y saludables, y acerca de edulcorantes bajos en calorías y libres de calorías, visita el sitio web del Instituto de Bebidas para la Salud y el Bienestar de la Compañía Coca-Cola en www.thebeverageinstitute.org.

El **63%** de las personas con diabetes no han cambiado el largo de sus agujas desde su diagnóstico¹.

¿Se estarán perdiendo de una opción más cómoda?

Hablemos de **T**



BD Chile

Parque los Maitenes Poniente 1290, Parque ENEA,
Pudahuel, Santiago, MC: Chile
Teléfono: 56 2 4827800

BD Brasil

R. Alexandre Dumas, 1976
São Paulo - SP 04717-004 CRC 0800 055 56 54
Centro BD de Educação em Diabetes
08000115097
crc@bd.com.br www.bd.com/brasil

BD Argentina

Montenegro 1402, CABA,
Buenos Aires C1427AND Argentina
Teléfono: +54 11 4551 7100
Fax: +54 11 4551 7400

BD Colombia

Calle 20 C # 44-41,
Bogotá D.C., Colombia
Teléfono: 57-1-7566060

BD México

Monte Pelvoux 111, 8°, 9° y PH.
Lomas de Chapultepec, C.P. 11000 México, D.F.
Teléfono: 59 99 82 00
atencion_diabetes@bd.com
www.bd.com/mexico/diabetes

BD Perú

Calle Martir Olaya 129 of 1006, Lima, Lima18 Perú
Teléfono: 511-7120160 Fax: 511-7120165

***TI: Técnica de inyección**

1. De Coninck C, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire Survey. J Diabetes 2010; 2(3): 168-79.

BD, BD logo y BD Ultra-Fine son marcas registradas de Becton Dickinson and Company. 2012 ©
CONSULTE A SU MÉDICO



Ayudando a las
personas a vivir
saludablemente

www.revistaalad.com.ar

Revista de la
ALAD
Asociación Latinoamericana de Diabetes

V22 N4 | **V4 N4**
(Versión impresa) | ISSN 2248-6518
(Versión digital)

La revista es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Su función es publicar artículos relacionados con la diabetología y sus patologías asociadas producidos en Latinoamérica.

Es una publicación de regularidad trimestral y de acceso gratuito a través de la internet.

Esta publicación esta dirigida única y exclusivamente a los profesionales de la salud.

Comité ejecutivo ALAD 2010-2013:

Presidente: Dr. Félix Manuel Escaño Polanco M.D (República Dominicana)

Vicepresidente: Dra. Ana Lía Cagide (Argentina)

Secretario: Dr. Yulino Castillo M.D (República Dominicana)

Tesorero: Dr. René Báez Robiou (República Dominicana)

Vocales:

Dra. Onix Arita Melzer (Honduras)

Dr. Jose Daniel Braver (Argentina)

Dra. Alma Rosa Monterrosa (El Salvador)

Dr. Enzo Pereyra (Uruguay)

Lic. Clara Eugenia Pérez Gualdron (Colombia)

Presidente electo: Dr. José A. Mesa (México)

Presidente saliente: Dr. Iván Darío Sierra Ariza M.D, Ph.D (Colombia)

Coordinadores de regiones

REGIÓN NORTE

Dr. Rafael Violante Ortiz (Mexico)

REGIÓN CENTRO

Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)

REGIÓN SUR

Dra. Maria Cristina Jimenez Bazzano
(Paraguay)

Delegados y subdelegados:

México

Delegado: Dr. Alejandro Romero Zazueta

Sub-Delegado: Dr. Mario Eduardo Martínez
Sánchez

Guatemala

Delegado: Dra. Narda Guisela Guerrero Reyna

El Salvador

Delegado: Dr. Nestor Caceres

Subdelegado: Dra. Xiomara Emely Juárez
Membreño

Honduras

Delegada: Dr. Luis E. Alcocer Barrientos

Subdelegado: Dr. Daniel Pérez

Nicaragua

Delegado: Dr. Carlos Brahim Estrada

Navarrete

Sub-Delegado: Dr. Hildebrando Toledo Vargas

Costa Rica

Delegado: Dr. Mauricio Barahona

Panamá

Delegado: Dr. Manuel Cigarruista

Sub-Delegado: Dr. Rolando Caballero

Cuba

Delegado: Dr. Frank Carvajal

Sub-Delegado: Dr. Jacinto Lang Prieto

República Dominicana

Delegado: Dra. Ruth Báez Guerrero

Sub-Delegado: Dr. José Rodríguez

Puerto Rico

Delegado: Dra. Myriam Allende

Venezuela

Delegado: Dra. Kattyuska Valero Leal

Sub-Delegado: Dra. Ana Cecilia Herrera

Colombia

Delegado: Dr. Alejandro Díaz Bernier

Sub-Delegada: Dra. María Lucía Iregui
Piñeros

Ecuador

Delegado: Dr. Edgar Mora Brito

Sub-Delegado: Dr. Paulino Castillo

Perú

Delegado: Dr. Luis Humberto Zapata Rincón

Sub-Delegado: Dr. Marco Antonio Gamarra
Contreras

Bolivia

Delegado: Dra. Isabel Cárdenas

Sub-Delegado: Dra. Maria Lourdes del Rosario
Escalera Rivero

Brasil

Delegado: Dr. Saulo Cavalcanti

Sub-Delegado: Dr. Ruy Lira

Paraguay

Delegado: Dr. Elvio Bueno

Chile

Delegado: Dra. María Soledad Barroso

Subdelegado: Dra. Carmen Lia Solis

Argentina

Delegado: Dr. León Litwak

Sub-Delegado: Dr. Gustavo Frechtel

Uruguay

Delegado: Dra. Raquel Traverso

Sub-Delegado: Dr. Enzo Pereyra

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES

Directores Editores

Dr. Yulino Castillo Núñez (República Dominicana)
Dr. Carlos Aguilar Salinas (México)

Gerente

Dr. John E Feliciano A. (Colombia)

Comité editorial

Dr. John Duperly (Colombia)
Dr. Daniel Villanueva Torregroza (Colombia)
Prof. Dr. Samuel Córdova Roca (Bolivia)
Dr. Alfredo Reza (México)
Dra. Hermelinda Cordeiro Pedroza (Brasil)
Dr. Eduardo Cabrera-Rode (Cuba)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

Directores Asociados Internacionales

Dr. Francisco Javier Ampudia (España)
Dr. Jorge Calles (Estados Unidos)
Dr. Jaime Davidson (Estados Unidos)
Dr. Arturo Rolla (Estados Unidos)
Dr. Guillermo Umpiérrez (Estados Unidos)
Dr. Kenneth Cusi (Estados Unidos)

Diseño y diagramación: Camilo Ramírez

Revisores

Dra. Ruth Báez (República Dominicana)
Dra. Alicia Troncoso (República Dominicana)
Dra. Omidres Pérez (Venezuela)
Dra. Gabriela Vargas (Perú)
Dr. Luis Zapata Rincón (Perú)
Dr. Gustavo Márquez Salom (Colombia)
Dr. Alfredo Nasiff Hadad (Cuba)
Dr. Emilio Buchaca Faxas (Cuba)
Dr. Rafael Violante (México)
Dr. Jorge V. Yamamoto Cuevas (México)
Dr. Sergio Zúñiga-Guajardo (México)
Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)
Dr. Gerardo Javiel (Uruguay)
Dr. Armando Pérez (Venezuela)
Dra. Ethel Codner (Chile)
Dra. María del Pilar Serra (Uruguay)
Dra. Isabel Eliana Cárdenas (Bolivia)
Dr. Jorge Tadeo Jimenez Gonzalez (Paraguay)
Dra. Concepción Mafalda Palacios Lugo (Paraguay)

Instrucciones a los autores

Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes

Información general

La Revista de ALAD publica investigaciones originales, revisiones narrativas, consensos, reportes de caso o series de casos y opiniones de expertos relacionados con la diabetes o sus patologías asociadas.

Todo manuscrito enviado a la revista ALAD será evaluado por dos revisores independientes, seleccionados por el Comité Editorial o uno de los Editores Asociados. Los autores pueden sugerir revisores, pero no se garantiza que la elección del Comité Editorial o los Editores Asociados coincida con la sugerencia de los autores. Los autores recibirán la evaluación de su trabajo en no menos de cuarenta (40 días), acompañada de una de cuatro posibles respuestas editoriales:

- El trabajo es aceptado sin cambios para su publicación.
- El trabajo puede ser aceptado, sujeto a cambios menores en el manuscrito.
- El trabajo puede ser aceptado, sujeto a cambios profundos en el manuscrito.
- El trabajo no es aceptado para publicación.

Independientemente de la decisión editorial, los autores recibirán la retroalimentación de los revisores.

Los autores deben enviar las revisiones en un plazo menor a veinte (20) días, de lo contrario el manuscrito se tratará como una remisión nueva e iniciará el proceso desde el principio.

Tipos de artículos

Investigaciones originales

Son trabajos de investigación básica, clínica o aplicada que tratan sobre la diabetes, sus patologías asociadas o sus complicaciones. Los principales criterios de selección serán la originalidad y calidad metodológica de los trabajos remitidos. Los manuscritos pueden tener hasta 5,000 palabras de longitud incluyendo referencias, pero sin

incluir la hoja de presentación, el resumen (abstract), leyendas de tablas ni leyendas de figuras.

Artículos de Revisión

Tratan sobre temas de interés en diabetes, pueden ser solicitadas por el Comité Editorial o enviadas por iniciativa de los autores. En este último caso, es posible que el Comité Editorial recomiende algunas revisiones al texto o lo remita a un profesional para revisión de estilo. La longitud y número de tablas y figuras son las mismas que para los artículos originales. Las figuras remitidas por los autores serán re-dibujadas por el departamento de diseño gráfico de la revista para garantizar homogeneidad de estilo.

Reportes de caso o series de casos

Esta sección se reserva a reportes de uno o varios casos que constituyen una oportunidad para describir condiciones infrecuentes pero de alto interés, o resultados de imágenes diagnósticas que son altamente instructivos para los lectores de la revista. Deben tener menos de 1000 palabras, más un máximo de una tabla y un gráfico. No deben incluir más de diez referencias bibliográficas.

Cartas al Editor

Preferiblemente son comentarios a artículos previamente publicados en la revista, así como datos muy concisos que complementan un artículo previamente publicado en la revista. También se aceptan cartas que expresen hallazgos originales de la práctica clínica o que contribuyan a la misma, y/u opiniones generales sobre temas concernientes a la diabetes. Deben tener un máximo de 500 palabras y un máximo de 5 referencias bibliográficas, mas una tabla y una figura como máximo.

Documentos de consenso

Sujeto a criterio editorial, la revista se reserva el derecho a publicar documentos de consenso que se consi-

dere son relevantes para los lectores y se enfilan con la visión y objetivos de la revista. Los consensos se publicaran en idioma español.

Opiniones de expertos

Serán solicitadas por el Comité Editorial o los Editores Asociados internacionales a un experto reconocido en una determinada área de la diabetología.

Doble publicación

Por ningún motivo se publicaran artículos que ya hayan sido publicados en otra revista, y el Comité Editorial realizara las búsquedas necesarias para garantizar que no se realice doble publicación. Incurrir en doble publicación puede resultar en la no aceptación de manuscritos de los mismos autores en la revista en el futuro. Sin embargo, se pueden remitir artículos basados en investigaciones cuyos resultados hayan sido presentados previamente como poster o presentación oral en congresos científicos.

Remisión de los artículos

Los artículos serán remitidos exclusivamente por correo electrónico al Editor-Director de la Revista, Dr. Yulino Castillo, a la siguiente dirección electrónica:

y.castillo@claro.net.do

Solicitando acuso de recibo, el cual se enviará dentro de los tres días siguientes a la remisión del artículo.

Estilo de los artículos

Los artículos deberán ser remitidos como archivo electrónico en formato Word (.doc, .docx) o Rich Text Format (.rtf). Si se emplea otro procesador de texto como OpenOffice Writer o Word Perfect, se recomienda guardar los manuscritos como .rtf. Se recomienda escribir los artículos en la fuente Times New Roman, 12 puntos de tamaño. Si se requiere emplear símbolos griegos (por ejemplo en micromolar), por favor escribir el termino en español, pues los símbolos insertados se pueden desconfigurar. Los revisores/diagramadores de

la revista se encargaran de reemplazar empleando los símbolos relevantes.

Los manuscritos tendrán las siguientes secciones:

Hoja de presentación

Que incluya el título del artículo (no más de 200 letras), nombre, inicial del segundo nombre y apellido de los autores, su(s) afiliación(es), así como el autor de correspondencia y su dirección de correspondencia física y electrónica. Fuentes de apoyo financiero, especificando todas las fuentes de apoyo total o parcial.

Resumen en español y palabras clave

Que tenga las siguientes cinco secciones: Antecedentes, objetivo, métodos, resultados y conclusión. El resumen no debe exceder 300 palabras y el estilo debe ser conciso y enfocado en los datos. Se recomienda restringir al mínimo el uso de abreviaturas. El resumen no debe tener referencias bibliográficas. Las palabras clave deben ser términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud).

Resumen en inglés (abstract) y palabras clave (keywords)

Traducción del resumen en español. Si los autores desean, pueden comisionar al Comité Editorial para que contrate un traductor. Las palabras clave deben ser términos MeSH (Medical SubHeadings).

Cuerpo del manuscrito

Incluyendo introducción, métodos, resultados y discusión o conclusiones. Para los artículos de revisión las secciones serán diferentes de acuerdo a la temática del artículo.

Introducción

Presenta la información que motivó la realización del estudio y plantea explícitamente la hipótesis que se puso a prueba. La introducción debe ceñirse a la información pertinente a la investigación realizada y no es una revisión de tema.

Materiales y Métodos

Esta sección debe describir los sujetos, animales, ór-

ganos, tejidos o células estudiados. Se deben enunciar claramente los instrumentos, reactivos, kits, aparatos y procedimientos en un nivel de detalle suficiente para permitir la replicación de los resultados encontrados. Se deben mencionar los métodos estadísticos empleados, y la razón para su escogencia. Cuando se hayan realizado experimentos en seres humanos, se debe explicitar si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2000) y si fueron revisados y aprobados por un comité de ética. Dicha aprobación puede ser solicitada por el Comité Editorial de la Revista. Se deben incluir claramente los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Toda información que permita la identificación individual de un paciente debe ser suprimida del manuscrito, solo se presentara información agregada o acumulada, o fotografías en las que los pacientes hayan sido claramente de-identificados.

Resultados

Deben seguir el orden sugerido por las preguntas de investigación planteadas en la introducción. La información puede ser presentada en texto, tablas o figuras pero sin repetición.

Discusión y conclusiones

La longitud de la discusión y su nivel de elaboración deben ser conmensurados con los hallazgos del estudio. Se debe evitar sobreinterpretar los resultados. Es recomendable incluir sugerencias sobre nuevas preguntas de investigación resultantes de los hallazgos presentados. No debe ser una revisión de tema en sí misma.

Agradecimientos

Es una expresión de agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas al trabajo.

Referencias

Los artículos originales pueden incluir hasta un máximo de 50 referencias bibliográficas, los artículos de revisión pueden incluir hasta un máximo de 200 referencias bibliográficas. El formato debe ser el de el Comité Internacional de Editores de Revistas Medicas (ICMJE – www.icmje.org). Las referencias se citaran en orden numérico y entre paréntesis en el punto relevante en el texto. Se incluirán solo los tres (3) primeros autores de cada artículo citado, seguidos por la abreviatura et al. Se recomienda citar la literatura primaria más que revisiones previas.

Tablas

Las tablas deben ser claras y legibles, el tamaño de fuente empleado no puede ser inferior a 10 puntos, y debe ser el mismo para diferentes secciones de la tabla. No fusionar celdas en sentido vertical (no fusionar “renglones”), pues esto frecuentemente hace que el formato de la tabla se pierda al abrirlo en otra versión del procesador de palabra. Cada tabla debe iniciar en una nueva página, y la leyenda correspondiente a cada tabla debe estar en la página inmediatamente subsiguiente.

Figuras

Las figuras deben estar incrustadas dentro del mismo archivo del manuscrito general, si se requieren versiones de mayor resolución se solicitaran al autor de correspondencia. Es preferible insertar imágenes .jpg, .tif o .bmp. Si es imposible insertar las figuras dentro del archivo del manuscrito, favor enviarlas en formato .pdf en archivos separados. La resolución mínima recomendada para las figuras enviadas es 600 dpi. Cada figura debe iniciar en una nueva página, y la leyenda correspondiente a cada figura debe estar en la página inmediatamente subsiguiente.

Editorial

Epidemiología de la diabetes en Latinoamérica: Generar evidencias en lugar de seguir pagando las consecuencias

Epidemiology of diabetes in Latin America: Generating evidence rather than continue paying the consequences

Castillo-Nuñez Y, Aguilar-Salinas C

126

Comentarios a artículos de actualidad en diabetes

Castillo-Nuñez Y

Efectos del control glucémico intensivo sobre la enfermedad cardiaca isquémica: análisis de la data del estudio aleatorio, controlado ACCORD.

Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial.

128

ApoC3 como objetivo en el síndrome de quilomicronemia familiar.

Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome.

129

Patrones de dislipidemia en hispanos/latinos de origen diverso en los Estados Unidos.

Dyslipidemia Patterns among Hispanics/Latinos of Diverse Background in the United States. (IDegLira).

130

Contribución de liraglutide en una combinación fija de insulina degludec y liraglutide (IDeglira).

Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira).

131

Artículo de revisión

Síndrome metabólico en la infancia y adolescencia

Metabolic syndrome in childhood and adolescence

Orellana Sáenz C

132

Artículos originales

Aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en la zona central de Argentina (1997-2010): Un estudio multietápico sistemático de base demográfica. Estudio Venado Tuerto 2 (VT-2)

Increased prevalence of type 2 diabetes and obesity in central Argentina (1997-2010): A systematic multistage population-based study. Venado Tuerto 2 Study (VT-2).

Vilariño J, González C, Grancelli H, Damiano M, Frechtel G, Costa-Gil J, Ranalli C, Fox A, Tesone C, Sereday M.

140

Inducción neonatal de hiperglucemias moderadas: indicadores metabólicos y de estrés oxidativo en ratas adultas

Neonatally-induced mild hyperglycemia: metabolic and oxidative stress indicators in adult rats

Gómez Hernández T, Bequer Mendoza LC, Sánchez Álvarez C, de la Barca Barrera M, Muro Morales I, Reyes Hernández MA, Clapés Hernández S.

148

Epidemiología de la diabetes en Latinoamérica: Generar evidencias en lugar de seguir pagando las consecuencias

Epidemiology of diabetes in Latin America: Generating evidence rather than continue paying the consequences

Castillo-Nuñez Y¹, Aguilar-Salinas C²

¹ Profesor titular de Endocrinología, Universidad Intec.
Co-editor y co-director, Revista ALAD.
Santo Domingo, República Dominicana
Dirección electrónica: y.castillo@claro.net.do

² Subjefe del Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Co-editor y co-director, Revista ALAD.
México, D.F.
Dirección electrónica: caguilarosalinas@yahoo.com

La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) estimó en el 2011 que la prevalencia ajustada de diabetes en América Latina era de 9.2% entre los adultos de 20 a 79 años. Sólo Norteamérica (10.5%) y el Sur de Asia (10.9%) tenían tasas mayores. De los 371 millones de adultos que viven con diabetes, 26 millones (7%) residen en nuestra región. El crecimiento en el número de casos esperado para el año 2030 es mayor en nuestros países que lo pronosticado para otras áreas. La expectativa de crecimiento se basa en la prevalencia alta de las condiciones que preceden a la diabetes como la obesidad y la intolerancia a la glucosa y que un alto porcentaje de la población está compuesta por adultos jóvenes (1,2). Tales características y el acceso limitado a los servicios de salud determinan que nuestra región se encuentre a la cabeza cuando el parámetro a medir es el impacto social (3).

La Asociación Latinoamericana de Diabetes, múltiples sociedades médicas y gobiernos han levantado la voz para tomar acciones contra la diabetes. Empero, los tomadores de decisiones se enfrentan con vacíos de información en muchas regiones del continente. No todos los países cuentan con estudios de base poblacional o que midan en forma estandarizada los cambios en el tiempo de la prevalencia o la incidencia de la enfermedad y sus determinantes. Los reportes emplean criterios distintos para el diagnóstico o en la definición de las variables. Nuestra región requiere de encuestas en que se midan los desenlaces usando estándares internacionales y cuyo diseño tenga un enfoque integral,

incluyendo los rubros requeridos para medir la carga social y económica resultante. Los estudios de prevalencia actualizados en forma periódica en una población o el seguimiento de una cohorte de sujetos con la capacidad de representar los habitantes de una región son la opciones para construir la información requerida para diseñar las estrategias nacionales contra la diabetes.

En el presente número de la Revista ALAD, Vilariño y colaboradores informan los resultados del estudio Venado Tuerto 2 que muestra un aumento en la prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad, en la citada ciudad de la zona central de Argentina, durante los años 1997 a 2010 (4). En el periodo cubierto por el estudio, la prevalencia de diabetes tipo 2 ajustada por edad y sexo aumentó de 7.7% en 1997 a 10.9% en 2010; un incremento de 41.6%. La prevalencia de obesidad pasó de 26.5% a 33.3% durante el mismo periodo, para un aumento de 25.7% (4).

La información que brinda el estudio tiene peculiaridades a resaltar. Venado Tuerto es una ciudad del Departamento General López, ubicada al sur de la Provincia de Santa Fe. En una de las zonas con mayor ingreso per capita de Argentina. Debido a su desarrollo económico, el número de residentes creció de 58874 en 1991 a 83 263 habitantes en 2010. Venado Tuerto tiene vías de comunicación eficientes que facilitan el intercambio de bienes, servicios y pobladores. Por ende, la información generada en Venado Tuerto es un reflejo del impacto a la salud causado por factores socioeconómi-

cos. Este fenómeno ocurre en muchas zonas urbanas de nuestra región.

El aumento creciente en la prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en América Latina está asociado con la adopción de un estilo de vida típico de países industrializados, caracterizado por un incremento en el consumo de comidas densamente calóricas, acompañadas de bebidas y alimentos azucarados, junto a una reducción en la actividad física. Si a esto le sumamos un ambiente genético propiciador de diabetes y obesidad (5,6), la resultante es el incremento alarmante en la prevalencia de estas condiciones en nuestros países. Por otra parte, otra fortaleza del estudio es la replicación de las mediciones usando la misma metodología. Esta característica brinda solidez a las conclusiones propuestas y abre la posibilidad de numerosos reportes complementarios.

La diabetes tipo 2 y la obesidad están asociadas con importante morbi-mortalidad. Ambas entidades repercuten de manera adversa en todos los aparatos y sistemas de nuestro organismo. La enfermedad cardiovascular de naturaleza aterosclerótica constituye la principal causa de muerte en pacientes afectados por estas condiciones. Incluso en revistas no médicas de alto impacto como *The Economist*, se ha planteado que en países como México la diabetes mata siete veces más personas que el crimen organizado cada año, una verdadera catástrofe (<http://www.economist.com/news/americas/21592621-new-research-suggests-genetic-susceptibility-disease-unskinny-genes>). Tendrán

los estados y la comunidad científica de nuestros países de América Latina trazada la estrategia para enfrentar, y vencer, la peor pandemia en material de salud pública de nuestra historia?

Los doctores Yulino Castillo y Carlos Aguilar-Salinas declaran no tener conflictos de intereses en la redacción del presente editorial.

Bibliografía:

1. King H, Aubert RE, Herman WH. 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431
2. Kain J, Hernández Cordero S, Pineda D, Ferreira de Moraes A, Antipora D, et al. Obesity prevention in Latin America. *Curr Obes Rep* 2014;3:150-155
3. The Lancet Diabetes Endocrinology. Obesity prevention in Latin America: now is the time. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Apr;2(4):263
4. Vilariño JO, González C, Grancelli H, Damiano M, Frechtel G, et al. Aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en la zona central de Argentina (1997-2010). Un estudio multietápico sistemático de base demográfica. *Estudio Venado Tuerto 2. Revista ALAD* 2014 V4N4; 140-147.
5. SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, et al. Sequence variants in *SLC16A11* are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 2014;506:97-101.
6. León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Villalobos-Comparán M, Villarreal-Molina T, Romero-Hidalgo S, et al. Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in Mexican children and adults. *PLoS One* 2013;8:e70640

Comentarios a artículos de actualidad en diabetes

Yulino Castillo Núñez

Profesor titular de endocrinología, Universidad Intec.

Co-editor y co-director, Revista ALAD.

Santo Domingo, República Dominicana

Dirección electrónica: y.castillo@claro.net.do

Efectos del control glucémico intensivo sobre la enfermedad cardíaca isquémica: análisis de la data del estudio aleatorio, controlado ACCORD.

Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial.

Gerstein HC et al. Lancet, 2014;384:1936-1941



Imagen tomada de: <http://www.hormonalny.pl/>

En un análisis post-hoc del estudio ACCORD, se investigó si la reducción intensiva de la glucemia afecta el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se evaluaron 10,251 adultos de 40 a 79 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glucosilada (HbA1c) promedio de 8.3% y factores de riesgo para enfermedad cardíaca isquémica, enrolados en el estudio ACCORD. Los participantes fueron asignados a terapia intensiva (objetivo de la HbA1c menor de 6%) o a terapia estándar (meta de HbA1c de 7 a 7.9%). Se evaluó la ocurrencia de infarto del miocardio fatal o no fatal, revascularización coronaria, angina inestable y angina de novo durante el tratamiento activo. El tratamiento intensivo, que los pacientes recibieron por una media de 2 años, seguido de terapia estándar por 1.2 años más, estuvo asociado con reducciones significativas

en el infarto del miocardio no fatal (19%), en cualquier tipo de infarto del miocardio (16%), en la incidencia de enfermedad cardíaca isquémica (13%), en la revascularización coronaria (16%) y en la angina inestable (19%). Hubo una reducción de la angina de nuevo inicio de 24%, la cual no alcanzó significado estadístico. Ocurrió un aumento no significativo en el infarto del miocardio fatal en el grupo de pacientes que recibió terapia intensiva seguida de terapia estándar. Los autores concluyeron que una concentración elevada de glucosa en sangre es un factor de riesgo modificable para enfermedad cardíaca isquémica en personas de mediana edad con diabetes mellitus tipo 2 y otros factores de riesgo cardiovascular.

Cuatro grandes estudios (UKPDS, ADVANCE, ACCORD y VADT) han evaluado el efecto del control glucémico

intensivo versus el estándar sobre eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En el UKPDS el seguimiento a 10 años sugirió una reducción en el riesgo de infarto del miocardio y en la mortalidad por todas las causas en el grupo de terapia intensiva. En el ADVANCE y el VADT no se modificó el desenlace cardiovascular primario en el grupo de tratamiento intensivo de la glucemia versus el grupo de terapia estándar, mientras que en el ACCORD el tratamiento intensivo estuvo asociado con un aumento en la mortalidad cardiovascular. Ocurre que en el UKPDS los pacientes estudiados tenían un promedio de edad menor (53 años) en comparación con los estudiados en el ADVANCE (66 años), ACCORD (62 años) y VADT (60 años). En el UKPDS la diabetes mellitus tipo 2 era de reciente inicio, mientras que en los otros tres estudios tenía una duración de 8, 10 y 11.5 años, respectivamente. En el UKPDS, los pacientes estaban libres de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, mientras que ésta estuvo presente en el 32% de aquellos en el estudio ADVANCE, en el 35% de los individuos en el ACCORD y en el 40% de los participantes en el VADT. Los porcentajes de HbA1c basal fueron los siguientes: 7.08% (UKPDS), 7.2% (ADVANCE), 8.1% (ACCORD) y 9.4% (VADT). Las cifras de HbA1c que alcanzó el grupo de control intensivo de la glucemia versus el grupo de

terapia estándar en cada uno de los 4 estudios señalados fueron las siguientes: 7% vs 7.9% (UKPDS), 6.5% vs 7.3% (ADVANCE), 6.4% vs 7.5% (ACCORD) y 6.9% vs 8.4% (VADT). En un meta-análisis de estos 4 estudios, el tratamiento intensivo de la glucemia estuvo asociado con una reducción significativa en los eventos cardiovasculares mayores de un 9%, pero no hubo efecto sobre la mortalidad. Un análisis pre-especificado de subgrupos mostró que la edad menor de 65 años, duración de la diabetes menor de 5 años, HbA1c menor de 8.5% y la ausencia de historia de complicaciones vasculares estuvieron asociados con los mejores desenlaces cardiovasculares tras la terapia intensiva.

La evidencia comentada hace pensar que el control intensivo de la glucemia, establecido de manera temprana en la diabetes tipo 2, en pacientes más jóvenes, libres de comorbilidades, tendrá beneficio a largo plazo sobre desenlaces cardiovasculares. En este tipo de pacientes parece prudente perseguir una meta de HbA1c de menos de 7%. Por el contrario, el control intensivo de la glucemia en individuos mayores de 65 años de edad, con comorbilidades y diabetes de larga evolución, después de años de pobre control metabólico, podría ser peligroso. Una meta de HbA1c menor de 8% parecería conveniente en este grupo de individuos.

ApoC3 como objetivo en el síndrome de quilomicronemia familiar.

Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome.

Gaudet D et al. N Engl J Med, 2014;371:2200-2206



Imagen tomada de: <http://animatedhealthcare.com>

En un estudio recientemente publicado por Gaudet y colaboradores, se le administró ISIS 30481, un inhibidor del RNA mensajero (mRNA) de apoC3, a tres pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar debido a mutaciones nulas de la lipasa lipoproteica (LPL) homocigotas o heterocigotas compuestas. Estas mutaciones provocan una proteína mutante que tiene menos del 5% de la actividad normal de la LPL. Los pacientes no estaban relacionados entre sí. El nivel basal de triglicéridos en los tres pacientes fue de 1406, 2043 y 2083 mg/dl. El nivel de la apoC3 estuvo elevado en los tres pacientes. Después de la visita basal, los pacientes recibieron una dosis de 300 mg de ISIS 30481 una vez a la semana por 13 se-

manas a través de una inyección subcutánea. La última dosis fue administrada en el día 85, y los pacientes fueron entonces seguidos por otros 91 días para monitorizar la eficacia y seguridad del medicamento. Después de las 13 semanas de la administración del fármaco, el nivel plasmático de apoC3 se redujo por 71 a 90% y el nivel de triglicéridos por 56 a 86%. Todos los pacientes alcanzaron un nivel de triglicéridos menor de 500 mg/dl. También dicha terapia se tradujo en una reducción en los niveles de la apoB48, de la apoE plasmática total y de la apoE en los quilomicrones. Al final del estudio, la actividad de la LPL fue menor del 3% del nivel normal, a pesar de la reducción del nivel de la apoC3 bajo el tratamiento con ISIS 30481.

Los mecanismos potenciales a través de los cuales la apoC3 aumenta la concentración de triglicéridos en plasma son los siguientes:

1. Inhibición de la actividad de la LPL, lo que resulta en una inhibición de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.
2. Inhibición de la actividad de la lipasa hepática.
3. Promoción del ensamblaje intra-hepático y secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).
4. Inhibición de la depuración hepática de los remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Como se comentó, era esperable que la reducción en el nivel de apoC3 produjera aumentos menores en la

actividad residual de la LPL, pero la actividad de dicha enzima fue de menos de 3% del nivel normal al final de estudio. Esto motiva a pensar que la reducción lograda en la concentración de triglicéridos, producto de la disminución en los niveles de la apoC3, ocurrió por vías o mecanismos independientes de la LPL. Si bien se ha planteado que la apoC3 podría inhibir la actividad de la lipasa hepática, la evidencia de que esta enzima participe en la lipólisis de la lipoproteínas ricas en triglicéridos no es contundente, como lo sugiere el hecho de que los pacientes con el síndrome de quilomicronemia familiar tienen una marcada hipertrigliceridemia a pesar de tener una actividad normal de esta lipasa. En un estudio realizado por Graham MJ y colaboradores (Circ Res 2013;112:1479-1490), el tratamiento de ratones transgénicos expresando apoC3 humana con un inhibidor del mRNA de apoC3 de segunda generación, el cual redujo la producción hepática de apoC3, no disminuyó la secreción hepática de VLDL. Así las cosas, la marcada reducción de la concentración de triglicéridos lograda con el inhibidor de la apoC3 utilizado por Gaudet y colaboradores, no parece haber sido causada por un aumento en la actividad de la LPL o de la lipasa hepática ni por inhibición de la secreción hepática de las VLDL. Estos investigadores plantean que aunque el estudio no fue capaz de definir cual es la vía independiente de la LPL que es alterada por apoC3, la hipótesis a considerar es que la apoC3 inhibe la remoción hepática de remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Esta hipótesis está sustentada por la reducción en el nivel de la apoB48, de la apoE plasmática total y de la apoE en los quilomicrones que se observó en los tres pacientes estudiados.

Patrones de dislipidemia en hispanos/latinos de origen diverso en los Estados Unidos.

Dyslipidemia Patterns among Hispanics/Latinos of Diverse Background in the United States.

Rodriguez CJ et al. Am J Med 2014;127:1186-1194

En un estudio de reciente publicación, se estudió la prevalencia y determinantes de patrones de dislipidemia dentro de hispanos o latinos en los Estados Unidos. Se utilizó la data de lípidos y lipoproteínas del Hispanic Community Health Study/Stu-

dy of Latinos, una cohorte basada en poblaciones de 16,415 hispanos/latinos con edad comprendida entre los 18 y 74 años. Se emplearon los puntos de corte utilizados por el National Cholesterol Education Program. Se encontró que la prevalencia global de cualquier dis-

lipidemia fue de 65%. El 36% de los individuos estudiados tuvo colesterol de LDL (C-LDL) elevado (mayor de 130 mg/dl), el 41.4% tuvo colesterol de HDL (C-HDL) bajo (menor de 50 mg/dl en las mujeres y menor de 40 mg/dl en los hombres) y la hipertrigliceridemia (triglicéridos mayores de 200 mg/dl) fue encontrada en el 14.8%. El 34.7% de los participantes en el estudio tuvo colesterol no HDL (C-no-HDL) elevado (mayor de 160 mg/dl). Los cubanos tuvieron una mayor prevalencia de elevación del C-LDL (44.5%) y de C-no-HDL (43.3%), mientras que los centroamericanos tuvieron una mayor frecuen-

cia de hipertrigliceridemia (18.3%). Los dominicanos tuvieron una menor prevalencia de la mayoría de los tipos de dislipidemia. La preferencia por hablar español y un menor estatus educacional estuvieron asociados con una mayor prevalencia de dislipidemia. Como era de esperarse, la presencia de cualquier tipo de dislipidemia estuvo asociada con una mayor edad, mayor índice de masa corporal y menor actividad física. La edad avanzada, el sexo femenino, la presencia de diabetes, la baja actividad física y el uso de alcohol estuvieron asociados con tipos específicos de dislipidemia.



Imagen tomada de: <http://animatedhealthcare.com>

Contribución de liraglutide en una combinación fija de insulina degludec y liraglutide (IDeglira).

Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDeglira).

Buse JB et al. Diabetes Care 2014;37:2926-2933



Imagen tomada de: <http://10tipos.com/tipos-de-insulina/>

En un estudio doble ciego de 26 semanas de duración, 413 pacientes con diabetes tipo 2, A1C basal promedio de 8.8% e índice de masa corporal de 33.7 kg/m², recibiendo insulina basal (20-40 unidades) y metformina con o sin sulfonilureas o glinidas, fueron asignados de manera aleatoria (1:1) a

recibir insulina degludec más liraglutide (IDeglira) una vez al día más metformina o insulina degludec (IDeg) más metformina. Estas intervenciones fueron tituladas con el objetivo de lograr una glucosa plasmática en ayunas entre 72 y 90 mg/dl. La dosis máxima permitida fue de 50 unidades de IDeg más 1.8 mg de liraglutide y 50 unidades para IDeg. El desenlace primario evaluado fue el cambio en la A1C desde el basal. La A1C disminuyó por 1.9% con IDeglira y por 0.9% con IDeg, diferencia que fue estadísticamente significativa. La reducción de peso promedio con IDeglira fue de 2.7 kg vs no cambio en el peso con IDeg, lo cual también logró significado estadístico. La incidencia de hipoglucemia fue comparable en ambos grupos de tratamiento (24% para IDeglira y 25% para IDeg). La incidencia de náusea fue baja en ambos grupos (IDeglira 6.5% vs IDeg 3.5%) y los eventos adversos fueron similares para IDeglira e IDeg. Se concluyó que IDeglira logró un control glucémico superior al logrado por IDeg a dosis equivalentes de insulina sin mayor riesgo de hipoglucemia y con el beneficio de pérdida de peso.

Síndrome metabólico en la infancia y adolescencia

Metabolic syndrome in childhood and adolescence

Dr. Clemente Orellana Sáenz¹

¹Médico endocrinólogo. Quito, Ecuador.

Correo electrónico de contacto: c_orellana@hotmail.com

carjuli84@hotmail.com.

Resumen

El Síndrome Metabólico (SM) se define como un conjunto de entidades de patogenia metabólica, como disglucemia, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica (triglicéridos altos, colesterol de HDL bajo), y alteraciones protrombóticas o procoagulantes, hipofibrinolíticas y proinflamatorias, que se encuentran interrelacionadas entre sí. La resistencia a la insulina y la obesidad abdominal son los factores principales que contribuyen a las manifestaciones de éste síndrome. Esta agrupación impone al individuo un riesgo cardiovascular mayor de lo que cabría esperar por la mera acción del azar.

En los Estados Unidos de Norteamérica, la prevalencia de SM en adolescentes es de 6.1% en los varones y de 2.2% en las mujeres. Al comparar por etnias, los caucásicos tienen una prevalencia de 4.8%, los afroamericanos de 2% y los mexicano-americanos de 5.6%. El SM está presente en el 29% de los adolescentes obesos (índice de masa corporal mayor o igual que la percentila 95). En niños y adolescentes de origen latino se han encontrado prevalencias de SM que van de 25.7% a 39%, dependiendo de la clasificación utilizada.

Los factores de riesgo para presentar síndrome metabólico incluyen ser hijo de madre diabética, bajo peso (< 2.5 kg) o alto peso (>4 kg) al nacer, ganancia ponderal a un ritmo muy rápido en los primeros meses de vida, inicio de ablactación temprana (antes de los 6 meses de edad), alimentación con leche industrializada en los primeros 6 meses de vida, ser hijo de padres con obesidad, no realizar ejercicio ni actividad física, invertir más de dos horas en actividades sedentarias (computadora, televisión, videojuegos, etc.), tener antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio y enfermedad vascular cerebral.

Existen varias definiciones que emplean puntos de corte y componentes distintos, situación que ocasiona confusión en el diagnóstico y tratamiento del síndrome metabólico. Los puntos de corte de las diferentes variables del síndrome, basados en poblaciones de países desarrollados, frecuentemente no se ajustan a la realidad de los países en vías de desarrollo. Ambas situaciones dificultan la obtención de datos epidemiológicos fidedignos.

Palabras clave: Síndrome X metabólico, Niño, Adolescente.

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is defined as a set of entities from metabolic pathogenesis, as dysglycemia, obesity, hypertension, atherogenic dyslipidemia (high triglycerides, low HDL cholesterol), proinflammatory, hypofibrinolytic and prothrombotic or procoagulant alterations, which are interrelated each other. The insulin resistance and abdominal obesity are major factors contributing to manifestations of this syndrome. MS gives the person a greater cardiovascular risk than would be expected by the mere action of chance.

In the United States, the prevalence of MS in adolescents is 6.1% in men and 2.2% in women. Comparing by ethnicity, Caucasians have a prevalence of 4.8%, 2% in African Americans and 5.6% in Mexican Americans. The MS is present in 29% of obese adolescents (body mass index greater or equal to the 95th percentile). In children and adolescents of Latin origin have found prevalences of MS ranging from 25.7% to 39%, depending on the classification used.

Risk factors for metabolic syndrome include children of diabetic mothers, low birth weight (<2.5 kg) or high weight (> 4 kg) at birth, weight gain at a very fast rate in the first months of life, early ablactation (before 6 months of age), feeding with industrialized milk in the first 6 months of life, no exercise or physical activity, investing more than two hours in sedentary activities (computer, television, video games, etc.), parents with obesity, family history of type 2 diabetes mellitus, hypertension, myocardial infarction and stroke.

There are several definitions with different components and cutoffs, a situation that causes confusion in diagnosis and treatment of metabolic syndrome in children. The cutoffs of the different variables of the syndrome, based on populations in developed countries, often do not conform to the reality of developing countries. Both situations make difficult to obtain reliable epidemiological data.

Keywords: Metabolic Syndrome X, Child, Adolescent

Introducción

El Síndrome Metabólico se define como un conjunto o acumulación ocasional, sucesiva o secuencial de entidades de patogenia metabólica (como disglucemia, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia aterogénica con triglicéridos altos/colesterol de HDL bajo, y obesidad) o no (como la hipertensión arterial), de alteraciones protrombóticas-procoagulantes, hipofibrinolíticas y proinflamatorias, que se encuentran interrelacionadas entre sí. La resistencia a la insulina y la obesidad abdominal son los factores principales que contribuyen a las manifestaciones de éste síndrome. Esta agrupación impone al individuo un riesgo cardiovascular mayor de lo que cabría esperar por la mera acción del azar (1-4). Existen seis definiciones de SM que emplean puntos de corte y componentes distintos, situación que ocasiona confusión en su diagnóstico y tratamiento. Casi todas incluyen los criterios clínicos de obesidad central e hipertensión arterial. Entre los indicadores bioquímicos tenemos la hiperglucemia y la elevación de triglicéridos con la disminución del colesterol de lipoproteínas de alta intensidad o HDL (C-HDL). Difieren respecto de los requerimientos obligatorios y la inclusión de factores adicionales (5). Todos los criterios incluidos en la definición de SM son variables continuas. Los puntos de corte específicos siempre son arbitrarios y por lo tanto controversiales en la definición del síndrome metabólico. A medida que aumenta la flexibilidad de los criterios se incrementa la prevalencia estimada de SM. Es aconsejable emplear variables que presenten una relación curvilínea con el riesgo cardiovascular, lo que permite la identificación de puntos de inflexión claros (5).

Los puntos de corte de las diferentes variables del síndrome metabólico, basados en poblaciones de países desarrollados, frecuentemente no se ajustan a la realidad de los países en vías de desarrollo. Ambas situaciones dificultan la obtención de datos epidemiológicos fidedignos, respecto a la magnitud del problema. (6). En la infancia, los argumentos favorables para diagnosticar el síndrome metabólico tienen menor fuerza aún. La validación de las definiciones propuestas para poblaciones pediátricas es endeble. Los desenlaces usados con este fin en los adultos tienen una baja incidencia en niños y adolescentes. Su validación implica seguimientos a largo plazo, disponibles en muy pocas poblaciones (6).

En el año 2009, el International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, el National Heart, Lung, and Blood Institute, la American Heart Association, la World Heart Federation, la International Atherosclerosis Society y la International Association for the Study of Obesity, aunaron esfuerzos y determinaron que la obesidad abdominal no era un criterio imprescindible para diagnosticar síndrome metabólico y que para realizar tal diagnóstico bastaba con la presencia de 3 de los siguientes 5 factores de riesgo (4):

Circunferencia de la cintura elevada, con definiciones específicas para poblaciones y países (europeos, del este medio, mediterráneos y africanos del sub-sahara: hombres ≥ 94 cm y mujeres ≥ 80 cm; caucásicos: hombres ≥ 94 cm (riesgo elevado) o ≥ 102 cm (riesgo aún mayor) y mujeres ≥ 80 cm (riesgo elevado) o ≥ 88 cm (riesgo aún mayor); Estados Unidos y Canadá: hombres ≥ 102 cm y mujeres ≥ 88 cm; asiáticos, centroamericanos y suramericanos: hombres ≥ 90 cm y mujeres ≥ 80 cm; japoneses: hombres ≥ 85 cm y mujeres ≥ 90 cm; chinos: hombres ≥ 85 cm y mujeres ≥ 80 cm).

Triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl). El tratamiento con fármacos para triglicéridos elevados es un indicador alternativo.

C-HDL bajo (<40 mg/dl en los hombres y menor de 50 mg/dl en las mujeres). El tratamiento con fármacos para C-HDL bajo es un indicador alternativo.

Presión sanguínea elevada (sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg). El tratamiento con fármacos antihipertensivos en un paciente con historia de hipertensión es un indicador alternativo.

Glucosa sanguínea elevada (≥ 100 mg/dl). El tratamiento con fármacos para la glucosa elevada es un indicador alternativo.

Consideramos que no se puede aplicar a Suramérica el criterio para la circunferencia de la cintura de la etnia surasiática porque América Latina es pluri-étnica, en donde hay descendientes de africanos, asiáticos, españoles, ingleses, alemanes, italianos, europeos en general, árabes e indios autóctonos. Por lo tanto, es muy

simple decir “aplique las medidas de una etnia completamente diferente a otra”, lo que explica lo difícil de llegar a un acuerdo sobre el síndrome metabólico.

Prevalencia-Incidencia

La prevalencia del síndrome metabólico es muy elevada en la población general. Se estima que tiene el síndrome el 24% de la población adulta mayor de 20 años de edad y el 40% de la población mayor de 60 años. La prevalencia varía de acuerdo a la zona geográfica y origen étnico de la población estudiada. En población mayor de 20 años en zonas urbanas, la prevalencia va desde el 8% (India) hasta el 24% (EE.UU.), para varones, y desde el 7% (Francia) hasta el 43% (Irán) en mujeres (2).

Existen, además, diferencias en relación a la edad. Así, en la última encuesta de salud americana (NHANES III), la prevalencia observada aumentó desde el 7% en las personas de 20-29 años hasta el 44% en las de 60-69 años. Hay aumento de la prevalencia de SM en adolescentes con obesidad. Datos de muestras representativas nacionales de los adolescentes de Estados Unidos reportaron que 23% de los portadores de sobrepeso y el 52% de los obesos tenían al menos dos factores de riesgo cardiovascular. Wei y colaboradores en Taiwán reportaron la presencia de 2 o más factores de riesgo para SM en los adolescentes obesos en un 22%, lo que representa un riesgo 4 a 5 veces mayor entre los obesos comparados con los de peso normal. Estos resultados son similares a los reportados en Canadá, Portugal y Finlandia (3).

En los Estados Unidos de Norte América, la prevalencia de SM en adolescentes fue de 6.1% en los varones y de 2.2 en las mujeres. Al comparar por etnias, los caucásicos tuvieron una prevalencia de 4.8%, los afroamericanos 2% y los mexicano-americanos 5.6%. En 965 niños y adolescentes con edad media de 13.0 ± 2.6 años, la prevalencia varió de 3.8% hasta 7.8%, dependiendo de la clasificación de SM utilizada. El SM está presente en el 29% de los adolescentes obesos (percentil de IMC ≥ 95) (3). La prevalencia de SM en los adolescentes obesos es similar a la de los adultos mayores de 40 años. En el estudio de Bogalusa, la presencia de múltiples alteraciones metabólicas persiste de la niñez a la etapa adulta en el 25 al 60% de los casos. En 218 niños y adolescentes de origen latino se encontraron prevalencias

diferentes de SM que iban de 39% (Cook), 30.7% (Cruz, M) y 25.7% (Weiss, R), dependiendo de la clasificación utilizada (3).

De acuerdo con el estudio NHANES III, la prevalencia del SM en niños y adolescentes obesos quintuplica a la de los eutróficos (32,1% vs 6,4%), la de los blancos triplica a la de los negros (7,1 vs 2,6%) y la de los insulino-resistentes duplica a la de los insulino-sensibles (50% vs 25%) (6). El SM aumentó en la última década tanto en población general (de 6,4% a 10%) como en obesos (28,7% a 32,1%) (7). Ha disminuido su edad de aparición por el aumento en la prevalencia de obesidad infantil. Sin embargo, su identificación en edades pediátricas es motivo de controversia. Existe poca evidencia que ligue los componentes conocidos del síndrome metabólico en adultos, con desenlaces cardiovasculares o metabólicos en la infancia o en la adolescencia (6).

Los factores de riesgo de presentar síndrome metabólico en la niñez y adolescencia son los siguientes (3):

- ser hijo de madre diabética.
- Bajo peso al nacimiento (< 2.5 kg).
- Alto peso al nacimiento (>4 kg).
- Recuperación o ganancia ponderal a un ritmo muy rápido en los primeros meses de vida.
- Inicio de ablactación temprana (antes de los 6 meses de edad).
- Alimentación con leches industrializadas en los primeros 6 meses de edad.
- Ser hijo de padres con obesidad.
- No realizar ejercicio ni actividad física.
- Invertir más de 2 horas en actividades sedentarias (computadora, televisión, videojuegos, etc.).
- Tener antecedentes familiares de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio y enfermedad vascular cerebral.

Fisiopatología

La insulino-resistencia se define como la reducción de la utilización de la glucosa en el músculo esquelético mediada por la insulina. Es aceptada como una característica fundamental en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2. En síndrome de insulino-resistencia hay una interacción de pocos genes (oligogénico) o muchos genes (multigénico), lo cual es modulado por factores ambientales. Se ha descrito como gen candidato de la insulino-resistencia al polimorfismo trp64Arg del receptor adrenérgico β_3 (2).

La mayoría de los estudios in vivo sobre la sensibilidad a la insulina pertenecen a una de las dos siguientes categorías principales (2):

Sensibilidad a la insulina en todo el organismo, que refleja principalmente la sensibilidad del músculo esquelético y que se mide a través del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA), del pinzamiento euglicémico hiperinsulinémico o de los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTOG).

Sensibilidad hepática a la insulina, que se diagnostica mediante técnicas isotópicas, o tal y como se ha sugerido previamente, a través de la determinación de las concentraciones en ayunas de la proteína de unión al factor de crecimiento insulinoide 1 (IGFBP-1) hepática en relación con las cifras de insulina.

No conocemos cuando comienza la insulino-resistencia: si es antes de iniciarse la obesidad o durante el desarrollo de la misma, o si se presenta en todos los tejidos o se inicia primero en el tejido muscular.

La resistencia a la insulina y el síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico) son factores pronósticos de enfermedad cardiovascular. En el San Antonio Heart Study, la resistencia a la insulina se midió mediante el HOMA de resistencia a la insulina (HOMA-IR) en 2,564 participantes no diabéticos que fueron controlados durante 8 años. Los pacientes en el quintilo más alto de resistencia a la insulina tuvieron un aumento de enfermedad cardiovascular (ECV) de aproximadamente 2,5 veces. En 3,606 participantes no diabéticos controlados durante 6,9 años en el Botnia Study, el síndrome metabólico se asoció con tres veces más riesgo de ECV.

Cada componente del síndrome metabólico, así como la resistencia a la insulina (HOMA-IR) en sí, se asoció con una incidencia 1,5- 2 veces mayor de ECV (8).

Se hicieron observaciones similares en los estudios Bruneck, Verona Diabetes e Insulin Resistance Atherosclerosis. Se demostró también una fuerte relación entre el HOMA-IR y el espesor de la relación íntima-media carotídeo. El análisis de D'Agostino et al, de seis estudios prospectivos, avala la función independiente de la resistencia a la insulina en la ECV. Se halló que, mediante el *Framingham Cardiovascular Risk Engine*, se podía explicar sólo el 69% del riesgo observado para ECV. Asimismo, en el estudio ARIC, sólo el 70% del aumento en el espesor de la íntima-media carotídea se podía explicar por la dislipidemia, la hipertensión, la intolerancia a la glucosa y la obesidad. Este riesgo inexplicado se puede atribuir a la resistencia a la insulina (9).

La alteración de las señales de insulina a través de la vía de la fosfatidil-inositol-3 cinasa con señales intactas a través de la vía proteína-cinasa activada por mitógenos, son responsables de la alteración del metabolismo de la glucosa estimulado por la insulina y contribuyen a la mayor tasa de ECV en pacientes con diabetes tipo 2 (9).

La entidad es compleja, lo que resulta en un cuadro clínico heterogéneo, cuyos determinantes son parcialmente conocidos (Figura 1). Ninguna de las alteraciones explica por completo la fisiopatología del síndrome. Su fisiopatología involucra la presencia de múltiples alelos de susceptibilidad, cuya expresión depende de la interacción con factores ambientales. Los abordajes difieren en sus puntos de partida y en el peso que asumen para cada componente. El resultado es la creación de diferentes criterios diagnósticos, los cuales son discordantes en prevalencia y en su capacidad para predecir los desenlaces. No solo existe discusión respecto a las variables y puntos de corte adecuados para su definición, sino que incluso se ha discutido su existencia (10-16).

Las distintas edades pediátricas tienen comportamientos diferentes respecto a las variables que conforman el síndrome metabólico. Pocos países han determinado percentiles específicos de circunferencia de cintura

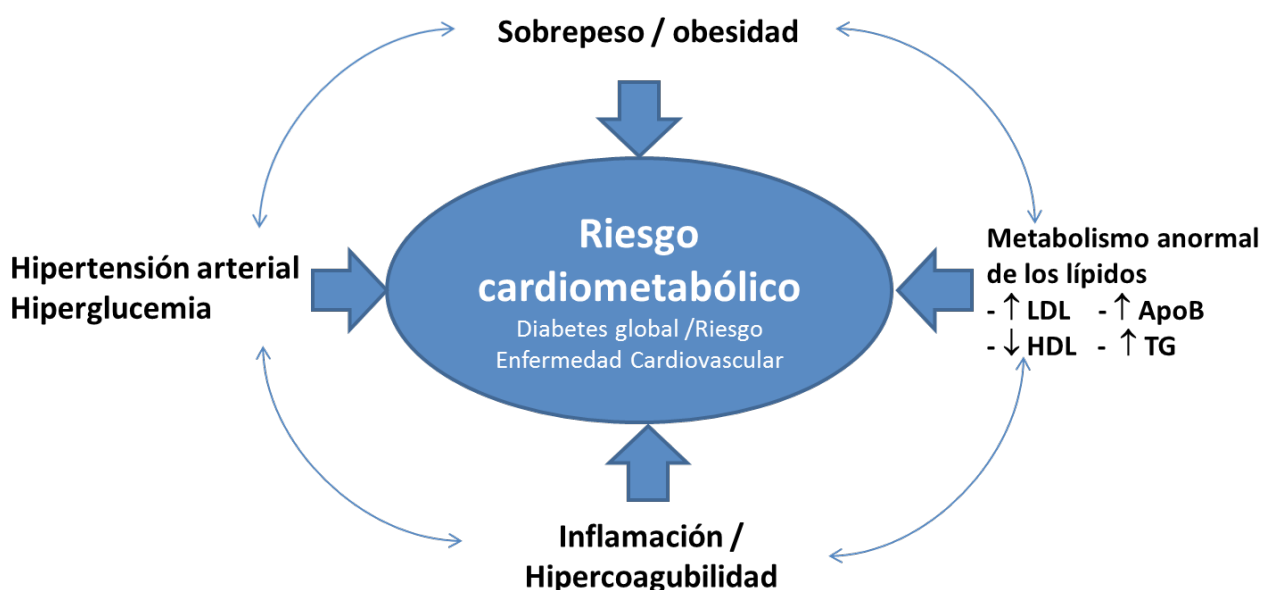


Figura 1. Aspectos relacionados con el riesgo cardiometabólico. Modificado de la referencia 27.

en centímetros e IMC en población pediátrica. (17-19). Existen múltiples artículos epidemiológicos con resultados, en ocasiones contrapuestos, debido a la gran cantidad de diferentes puntos de corte que se utilizan para cada una de las variables. Destaca la publicada por la IDF, que permite el diagnóstico de SM en niños a partir de los 10 años y que incluye puntos de corte, que pueden ser controversiales, en poblaciones pediátricas (12).

El síndrome metabólico es un concepto clínico. No es un padecimiento. Es una herramienta pedagógica útil para el médico de primer contacto. Sirve para identificar poblaciones susceptibles de sufrir enfermedades crónicas en la vida adulta. Esto no debe traducirse en conclusiones categóricas acerca del riesgo cardiovascular. Hacen falta estudios con un diseño adecuado para

evaluar los desenlaces atribuidos al síndrome metabólico.

Definición y diagnóstico

En 2005 la IDF estructuró el consenso para el diagnóstico de SM en los adolescentes (12). La ALAD hizo sus guías con base a este consenso (3). El SM es altamente prevalente en la población pediátrica con obesidad. Son varias las definiciones que han sido propuestas para el diagnóstico en los niños y adolescentes. La mayoría están basadas en los criterios propuestos por el ATP III e IDF de los adultos. De acuerdo a la IDF, el diagnóstico en adolescentes se da cuando está presente la obesidad abdominal más 2 de los 4 criterios restantes (Tabla 1). Considera necesaria la presencia de obesidad abdominal ya que ofrece información adicional (12). Existe una alta correlación entre el IMC y la circunfe-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico en adolescentes de acuerdo a la IDF. El diagnóstico se establece cuando están presente la obesidad abdominal 2 ó más de los factores restantes. Modificado de la referencia 3.

Factor de riesgo	Hombres	Mujeres
Obesidad abdominal	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL	< 40 mg/dl	<50 mg/dl
Tensión arterial	≥ 130/85 mmHg	≥130/85 mmHg
Glucemia en ayuno	≥110 mg/dl	≥110 mg/dl

rencia de la cintura. La IDF en su definición recomienda que en toda persona con glucemia alterada en ayunas se realice una carga oral de glucosa (3). En el caso de la población pediátrica, la carga se calcula a razón de 1.75 g/kg de peso en los que tengan menos de 43 kg de peso corporal. En todos aquellos con un peso mayor de 43 kg, la carga de glucosa será de 75 gramos, disueltos en agua, para completar 325 ml de líquido.

La obesidad y el sobrepeso han sido utilizadas como palabras intercambiables, pero estas no son sinónimos. El sobrepeso es el incremento en el peso corporal con estándares arbitrarios definidos en relación a la talla. Implica una excesiva acumulación de tejido adiposo suficiente para dañar la salud. La obesidad es el resultado de un aumento en el tamaño o la cantidad de células de grasa en una persona (20-23). Las células grasas aumentan de tamaño. Más adelante aumentan en número. El sobrepeso se refiere a un aumento exclusivo de peso.

La obesidad se relaciona con un aumento del tejido adiposo corporal. La OMS indica valores para el IMC $\geq$ a 30 kg/m² como criterio para la definición de obesidad. El porcentaje normal de grasa en el cuerpo está entre 12 y 18% en hombres y 20 a 30% en mujeres. La obesidad se define en hombres jóvenes con más de 22% de grasa y más de 25% en hombres adultos. En mujeres ocurre la obesidad cuando la grasa corporal es mayor de 32% en mujeres jóvenes y mayor de 35% en mujeres adultas (23-26).

Casi la mitad de los niños de Norteamérica y América del Sur tienen sobrepeso u obesidad. Para el año 2010, 26 millones de niños de la Comunidad Europea tenían sobrepeso o eran obesos. De una manera general, se puede afirmar que el 50% de los niños obesos, mayores de 6 años, continuarán siendo obesos en la etapa adulta.

Diabetes mellitus tipo 2 en la adolescencia

En Japón, en el año 1992, se informó que la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la edad pediátrica superaba ampliamente a la de la diabetes mellitus tipo 1. El aumento en la incidencia de la DM2 coincidió con la occidentalización de los hábitos alimentarios acompañados de un aumento marcado de peso. Pos-

teriormente, aparecieron trabajos sobre la DM2 en niños y adolescentes en China, USA, Bangladesh, Nueva Zelanda y finalmente en Gran Bretaña en el año 2000 (27).

Poblaciones jóvenes japonesas con DM2 presentaron complicaciones crónicas como retinopatía y nefropatía más precozmente que los pacientes con DM1. Los estudios que mostraron en los indios Pima la precocidad de las complicaciones crónicas, están ahora actualizados con la publicación del Canadian First Nation Youth con DM2 en pacientes jóvenes. En ellos se constataron insuficiencia renal, muerte por ECV, amputaciones y ceguera en edades tempranas (23, 27).

El 75 al 100% de los niños con DM 2 tiene familiares de primer o segundo grado con DM2. La pubertad tiene un papel desencadenante por el incremento de la insulinoresistencia de ese período. Existe una epidemia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes que tiene directa relación con el incremento de la obesidad en estas edades. Los niños obesos sufren de hiperinsulinemia y de una disminución del 40% del metabolismo de la glucosa estimulado por insulina, cuando se les compara con niños que no son obesos. La relación inversa entre la sensibilidad a la insulina y la grasa abdominal es mayor para la grasa visceral que para la grasa subcutánea abdominal. La epidemia de DM2 entre los jóvenes tiene vínculos y orígenes comunes con el cada vez más presente síndrome de resistencia a la insulina en los adultos. La diabetes mellitus tipo 2 en jóvenes se ha incrementado en proporciones epidémicas.

Tratamiento

Se recomienda estructurar programas regionales para disminuir el síndrome metabólico en niños y adolescentes. ¿Debe tratarse el síndrome metabólico en pediatría? Sí, porque es una definición operativa para riesgo cardiometabólico y se requiere evitar el pasaje de normoglucemia a disglucemia. No hay una medicación específica para el tratamiento del síndrome metabólico (3). La dieta en el manejo del síndrome metabólico es una arma terapéutica de primer nivel, teniendo como ejemplo la dieta mediterránea con alto consumo de frutas, vegetales, pescados y suplementos de aceite de oliva extra virgen que pueden beneficiar e incluso revertir el síndrome metabólico. En América Latina te-

nemos el aguacate similar en su estructura y composición al aceite de oliva, que reemplazaría a éste por su menor valor económico (2). El ejercicio físico regular juega un rol fundamental en el manejo del síndrome metabólico. Los cambios del estilo de vida, tendentes a lograr y mantener un peso corporal adecuado tienen que ser enfatizados.

La Guía ALAD 2009 recomienda (3):

- Adquirir los hábitos de alimentación saludable desde el nacimiento.
- Promover la alimentación con leche materna por 6 meses como mínimo.
- Iniciar la ablactación a esa edad con alimentos naturales, frutas y verduras.
- Introducir al séptimo u octavo mes de vida la carne de pollo o pavo. Cerca del año la carne de res. Después del año el pescado, el huevo y los cítricos para prevenir intolerancias y alergias.
- Evitar los alimentos industrializados y los jugos de frutas por su alto contenido en carbohidratos. En niños mayores desalentar el consumo de las comidas rápidas, como las pizzas, las hamburguesas, los jugos y los refrescos embotellados.

La prevención del sobrepeso y la obesidad es una prioridad internacional de salud pública, dado que su prevalencia está elevándose en las poblaciones de niños en todo el mundo, impactando a corto y largo plazo la salud. Las estrategias de prevención de la obesidad para niños puede cambiar el comportamiento pero la eficacia en términos de prevención de la obesidad persiste pobremente entendida (2).

Bibliografía

1. Cuervo Pinto R, Corbatón Anchuelo A, Serrano Ríos M. Síndrome Metabólico. En: Gomis de Barbara R et al. Editores. *Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento*. Buenos Aires-Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 65-78.
2. Orellana C. Síndrome Metabólico. En: *Diabetología básica y clínica*. Orellana C, J. Robalino J. Editores. *Diabetología básica y clínica*. Quito: Cia Ltda; 2012. p. 289-298.
3. Guía ALAD "Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en pediatría". Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes 2009;17:16-31.
4. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
5. Tikhonoff V, Casiglia E. Metabolic Syndrome: nothing more than a constellation?. *European Heart Journal* 2007;28:780-781
6. Arjona-Villicaña RD, Gómez-Díaz RA, Aguilar-Salinas CA. Controversias en el diagnóstico del síndrome metabólico en poblaciones pediátricas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65:488-501.
7. Burrows R, Leiva L, Weistaub G, et al. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Méd Chile* 2007;135:174-181.
8. Arjona-Villicaña RD, Gómez-Díaz RA, Aguilar-Salinas CA. Controversias en el diagnóstico del síndrome metabólico en poblaciones pediátricas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65:488-501.
9. Alberti K, Zimmet PZ. Etiology of the metabolic syndrome. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.
10. Executive summary of the third report of National Cholesterol Education Program. (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
12. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome – a new world wide definition from the International Diabetes Federation. *Lancet*. 2005;366:1059-1062.
13. Eihorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-252.
14. Stolar M. Metabolic syndrome: controversial but useful. *Cleve Clin J Med* 2007; 74:199-208.
15. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, et al. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2007;115: 2316-2322.
16. Gómez-Díaz RA, Martínez-Hernández AJ, Aguilar-Salinas CA, et al. Percentile distribution of the waist circumference among Mexican

- pre-adolescents of a primary school in Mexico city. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:716-721.
17. Del Río-Navarro BE, Velázquez-Monroy O, Sánchez-Castillo CP, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes Rev* 2004; 12:215-223.
 18. Bray GA. Obesity and disordered Lipids. In: Bardin CW. Editor. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. 5th ed. St. Louis, Missouri: Mosby-year Book, Inc; 1994. p. 465.
 19. Alpers D. Obesidad. En: Alpers D et al. Editores. *Nutrición*. Madrid: Marbán libros, S.L.; 2003. p. 669-703.
 20. Alemany M, Fernández-López J.A, Rafecas I, et al. Tratamiento de la obesidad: el mito de Sísifo redivivo. *ANS* 2000;7:51-60.
 21. James PT, Leach R, Kalamara E, et al. The Worldwide Obesity Epidemic *Obes Res* 2001;9(Suppl 4):228S-233S.
 22. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-873.
 23. Ramos O. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: importancia de las guías de diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes* 2009;17:8
 24. Babio N, Toledo E, Estruch R, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014. Epub ahead of print.
 25. Girbés Borrás J. Síndrome metabólico: "mito o realidad". *Av Diabetol.* 2005;21:195-196.
 26. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Edición 2013. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes* 2013;3:1-142
 27. *Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes*. 5ta edición, 2011.

Aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en la zona central de Argentina (1997-2010): Un estudio multietápico sistemático de base demográfica. Estudio Venado Tuerto 2 (VT-2)

Increased prevalence of type 2 diabetes and obesity in central Argentina (1997-2010): A systematic multistage population-based study. Venado Tuerto 2 Study (VT-2).

Jorge O. Vilariño¹, Claudio González², Hugo Grancelli³, Mónica Damiano⁴, Gustavo Frechtel⁵, José Costa Gil⁶, Carlos Rannalli⁷, Adolfo Fox⁷, Cristina Tesone⁸, Martha Sereday⁶.

1. Prevención Cardiovascular, Instituto FLENI, Buenos Aires, Argentina.

2. Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

3. Consultor de Cardiología, Instituto FLENI, Buenos Aires, Argentina.

4. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Pedro Fiorito, Buenos Aires, Argentina.

5. Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

6. Comité de Epidemiología, Sociedad Argentina de Diabetes, Buenos Aires, Argentina.

7. Departamento de Bioquímica, Venado Tuerto, Argentina.

8. Cátedra de Metodología de la Investigación y Bioestadística de la Universidad Católica, Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico de contacto: jorgevilario9@gmail.com

Resumen

Antecedentes: Tanto la prevalencia como la incidencia de diabetes y las personas con riesgo de desarrollar diabetes, está aumentando en todo el mundo a un ritmo alarmante. Sin embargo, hay pocos datos sobre la prevalencia y las tendencias temporales entre países, particularmente en América Latina.

Metodología: Se evaluaron en una misma ciudad (Venado Tuerto, Argentina) la prevalencia de diabetes mellitus y de obesidad, y la magnitud de los cambios registrados entre 1997 y 2010, con fines comparativos con igual metodología. Las muestras fueron representativas de la población de la ciudad de sujetos de 20 años de edad o más en un diseño de muestreo probabilístico y multietápico de unidades habitacionales, utilizando los datos del Censo Nacional: 1997 (n = 381) y 2010 (n = 758).

Resultados: En un período de 13 años, la prevalencia de diabetes ajustada por edad y sexo aumentó en un 41,6%, de 7,7% (IC del 95%: 5,0-10,5%) en 1997 a 10,9% (IC del 95%: 8,6 a 13,3%) en 2010 (p <0,01) y la prevalencia de obesidad aumentó un 25,7%, pasando de 26,5% a 33,3% (p <0,01), especialmente entre las mujeres, con una variación del 34,7% en el período analizado. La frecuencia de personas con un índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 29,9 Kg / m² también se incrementó el 13,8%, (33,4% a 38,0%, p <0,05). En ambos estudios, la diabetes se asoció en el análisis multivariado con edad, IMC y nivel de triglicéridos plasmáticos.

Conclusión: En una ciudad de la zona central de Argentina, la comparación de la prevalencia de diabetes y obesidad entre 1997 y 2010 mostró un importante incremento: 36,7% en diabetes y el 24% en obesidad, en un período de 13 años.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Obesidad, Prevalencia

Abstract

Background: The prevalence and incidence of diabetes and people at risk of diabetes is increasing worldwide at an alarming rate. However there are few data about the prevalence and temporal trends among countries, particularly in Latin-America.

Methods: Prevalence of diabetes, the magnitude of changes registered between 1997 and 2010 and changes in obesity rates as secondary objective were evaluated in the same city (Venado Tuerto, Argentine) with similar methodology and comparative purposes. 1997 (n= 381) and 2010 (n= 758) samples were representative of the city population of subjects of 20 years of age or above in a multistage probabilistic sampling design of household units, using the data of National Census.

Results: Within a period of 13 years, age-and-gender adjusted prevalence of diabetes increased by 41.6%, from 7.7% (95% CI: 5.0-10.5%) in 1997 to 10.9% (95% CI: 8.6-13.3%) in 2010 (p<0.01). Obesity prevalence increased 25.7%, from 26.5% to 33.3% (p<0.01), especially among women, with a 34.7% variation within the analyzed period. The frequency of people with a BMI ranking between 25 and 29.9 Kg/m² also increases 13.8%, (33.4% to 38.0%, p<0.05). In both studies, diabetes was associated with age, BMI and blood triglycerides at the multivariate analysis.

Conclusion: In a city of central area of Argentina, the comparison of prevalence of type 2 diabetes and obesity between 1997 and 2010 showed a significant increase of 36.7% in diabetes and 24% in obesity, in a 13 years period.

Keywords: Diabetes mellitus, Obesity, Prevalence.

Introducción

La incidencia de diabetes mellitus (DM) y de personas con riesgo de DM aumentan a un ritmo alarmante. A nivel mundial, el número de adultos con DM cambió de 153 millones en 1980 a 382 millones en 2008. La tasa de DM en hombres aumentó de 8,3% a 9,8% (incremento de 18%) y en mujeres de 7,5 % a 9,2% (incremento de 23%) en un período de 30 años (1,2). Por otro lado, la Federación Internacional de Diabetes estimó que en 2014 las personas que viven con DM en el mundo son, en realidad, 387 millones (8.3% de los adultos) y la proyección indica que llegará a 592 millones en 2035, a menos que las autoridades mundiales de salud pública intervengan de manera adecuada a través de acciones de política concertada entre múltiples sectores. La mitad de las personas con DM están sin diagnosticar (175 millones de casos), por ello importa el número de pacientes con DM que desarrollarán complicaciones de las que no se tiene conocimiento. Aunque la DM afecta a todas las etnias y estratos de la sociedad, el 80% del número total de afectados, viven en países de ingresos medios y bajos. La DM causó 5.1 millones de muertes en 2013: cada seis segundos una persona muere por DM (3).

La contribución de diferentes factores de riesgo para la carga de morbilidad en el mundo ha cambiado sustancialmente y se ha desplazado desde los riesgos de enfermedades transmisibles en los niños hacia las enfermedades no transmisibles en adultos. Los cambios se relacionan con el envejecimiento de la población, la menor mortalidad en niños menores de 5 años, los cambios en la composición de la causa de la muerte y las modificaciones en las exposiciones a los factores de riesgo (4).

Aunque la mayoría de las personas obesas no son diabéticas, entre el 70 y el 90% de los pacientes con diabetes tipo 2 (DMT2) son obesos. La obesidad es un factor de riesgo modificable para la DMT2 y también crece en la mayor parte del mundo. Con el envejecimiento de la población general, el riesgo de DMT2 aumenta y se vincula con la obesidad y la inactividad física. Datos igualmente convincentes muestran que los adultos mayores con DMT2 tienen el doble de prevalencia y de discapacidad en las actividades relacionadas con la movilidad, en comparación con aquellos sin la enfermedad (5-8).

La principal causa de muerte por la DMT2 es la enfermedad cardiovascular (ECV) y, a su vez, la DMT2 es un factor de riesgo independiente de ECV. Varios estudios observacionales mostraron una correlación positiva entre los resultados del control de la glucemia y los eventos cardiovasculares, fundamentalmente sobre la enfermedad microvascular. Mientras la mortalidad cardiovascular general comenzó a descender, en principio la morbilidad cardiovascular por diabetes continuó su ascenso (9,10). Los datos longitudinales del Framingham Heart Study sugirieron que la razón de riesgo ajustada de ECV era de 1.38 y el riesgo de muerte cardiovascular de 1.86 por cada 10 años de duración de la DM (11,12). Sin embargo, el Center of Diseases Control (CDC) ha estimado que en los últimos 20 años, las cinco complicaciones mayores por la DM han declinado sustancialmente entre los adultos de los EEUU, particularmente el infarto de miocardio y las crisis hiperglucémicas. Los alentadores datos sugieren que las intervenciones sobre la enfermedad son apropiadas, aunque persiste la carga sobre la salud poblacional por el permanente incremento en el número de personas con DM (13).

En América Latina, Asia Meridional y Central, África del Norte y Oriente Medio, la prevalencia de DM es marcadamente elevada y continúa su rápido ascenso (3). Sin embargo, son escasos los datos sobre la prevalencia y las tendencias temporales entre los países de estas regiones. Es de vital importancia determinar la magnitud del problema que representa tanto la DM como la obesidad, su factor de riesgo modificable más frecuente, para determinar y proyectar su impacto en la atención de la salud pública y la utilización de recursos sanitarios.

En 1997 se realizó un estudio sistemático de base poblacional multietápico en personas de 20 años o más en una ciudad de la zona central de Argentina (Venado Tuerto), en el que se halló una prevalencia 7.9% de DM y de 26.5% de obesidad, que se consideró en ese momento, una de las más altas en el país (14). Los objetivos del presente estudio fueron actualizar las tasas de prevalencia de DM y determinar la magnitud de los cambios registrados entre 1997 y 2010 en la misma ciudad con una metodología similar. Como objetivo secundario, se intentó explorar el aumento de las tasas de obesidad en la misma área.

Métodos

Se incluyeron los datos de dos encuestas realizadas en la población de la ciudad de Venado Tuerto (Provincia de Santa Fe, Argentina), que se realizaron con similares procedimientos para proceder a su comparación. Una de estas encuestas se efectuó en 1997 y la otra en 2010. Ambas muestras fueron representativas de la población de la ciudad en el momento de cada encuesta, que incluyó individuos de 20 años de edad o más. Cada muestra se obtuvo siguiendo un diseño de muestreo probabilístico y multietápico de unidades habitacionales y se utilizaron los datos del censo nacional poblacional correspondiente. La determinación del tamaño de la muestra se realizó para obtener una precisión de 3.5%. Hubo una baja tasa de no respondedores en ambos estudios: el 18.6% en la encuesta de 1997 y el 19.8% en la encuesta de 2010, en ambos casos después de 2 nuevas visitas (14). El número total de personas reclutadas en las encuestas fue de 381 (año 1997) y de 758 (año 2010). La población total se utilizó como población de referencia para las tasas ajustadas por edad y sexo de DM y obesidad.

Se entrevistó a los participantes en su domicilio para registrar los datos demográficos, antecedentes familiares e historia clínica personal. Los datos antropométricos, mediciones de la presión arterial y análisis en sangre se realizaron en un Centro de Referencia mediante procedimientos normatizados. En ambos estudios se utilizaron métodos enzimáticos colorimétricos para el dosaje en las muestras de suero: glucosa oxidasa/peroxidasa para la glucosa en sangre; colesterol oxidasa/peroxidasa (CHOD/PAP) para el colesterol y fosfato de glicerol oxidasa/peroxidasa (OPG/PAP) para triglicéridos. La presión arterial se midió dos veces (con 10 minutos de diferencia) y se registró la 2ª medición. La talla y el peso se determinaron con los sujetos vestidos con ropa ligera y sin calzado.

Los criterios diagnósticos fueron: para DM un valor en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl y/o medicamentos indicados para la misma; para obesidad, un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 Kg/m².

Las encuestas se efectuaron según normas nacionales e internacionales sobre la investigación con seres humanos, ambos protocolos fueron aprobados por los respectivos Comités de Ética y se obtuvieron los correspondientes consentimientos informados.

Análisis estadístico

Los datos cuantitativos se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las tasas en forma de porcentajes. Se utilizó la estandarización directa para la edad y el sexo para hacer las frecuencias comparables. Los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para los diferentes tipos se obtuvieron mediante el método binomial exacto. Las diferencias entre las tasas se exploraron por el uso del método de Chi² Yates-correctado (dos colas). Para las diferencias entre tres o más tasas se utilizaron varias técnicas de prueba para determinar los valores p correspondientes. Las diferencias entre los datos cuantitativos se analizaron mediante el test de Student-t. La asociación entre la DM y varias covariables se exploró mediante regresión logística múltiple (cuasi Newton, de máxima verosimilitud) y se consideraron los valores de p inferiores a 0.05 como estadísticamente significativos.

Resultados

En la primer encuesta se incluyó a 381 sujetos y en la segunda a 758. La media de edad fue de 47.1 $\pm$ 15.6 años para la encuesta de 1997 y 45.4 $\pm$ 15.3 años para el estudio de 2010 ($p=0.079$). Las proporciones hombre/mujer fueron 169/212 y 315/443 respectivamente. La distribución de edades fue similar en ambas encuestas. El IMC promedio fue 26.9 $\pm$ 6.3 y 28.8 $\pm$ 6.7 Kg/m², respectivamente ($p<0.01$). Las características relevantes se muestran en la Tabla 1.

En el plazo de un período de 13 años la prevalencia de diabetes ajustada por edad y sexo aumentó en un 41.6%, de 7.7% (IC 95%: 5.0-10.5%) en 1997 a 10.9% (IC 95%: 8.6-13.3%) en 2010 ($p<0.01$). Las frecuencias, crudas y ajustadas y sus variaciones se muestran en la Tabla 2.

La prevalencia de DM fue mayor en los hombres en ambos estudios, sin significación estadística (Tabla 2, $p=0.401$ para la encuesta de 1997 y $p=0.115$ para la de 2010). En ambos estudios aumentó con la edad.

Este incremento significativo en la prevalencia de DM fue paralelo al aumento de 25.7% en la prevalencia de obesidad, del 26.5% en 1997 al 33.3% en 2010 ($p<0.01$). Este cambio es notable especialmente entre las mujeres, con una variación del 34.7% en el período

Tabla 1. Características generales de las muestras

	Encuesta 1997 (N = 381)	Encuesta 2010 (N = 758)	Valor P
Sexo (M / F)	169/212	315/443	0.402
Media de edad en años (DS)	47,1 (15,6)	45,4 (15,3)	0.079
Distribución por edad (%)			
Hombres, 20-40 años	18.1	19.7	
Mujer, 20-40 años	19.9	21.5	
Hombres, 40-60 años	17.6	14.4	
Mujer, 40-60 años	21.5	24.4	
Hombres, 60 +	8.7	7.5	
Mujer, 60 +	14.2	12.5	
IMC, kg/m2 (DS)	26,9 (6,3)	28.8 (6.4)	0.001
Colesterol total, mg / dl (DS)	184,8 (31,9)	190,7 (38,1)	0.010
HDL, mg / dl (SD)	47,3 (10,6)	51,8 (18,5)	0.001
Triglicéridos, mg / dl (DS)	136,6 (115,0)	133,1 (98,1)	0.611
Glucemia en ayunas, mg / dl (SD)	101,2 (24,2)	99,1 (32,4)	0.220
Hábito de fumar (%)	27.7	25.6	0.522
PAS, mm/Hg (DS)	127,8 (21,6)	124,9 (21,7)	0.033
PAD, mm/Hg (DS)	76,4 (12,7)	77,1 (13,7)	0.405

Tabla 2. Tasas de prevalencia de Diabetes y obesidad.

	Encuesta 1997 (N = 381)	Encuesta 2010 (N = 758)	Variación (%)	Valor p
Tasas de Diabetes (IC 95%)				
Cruda	7,9 (5,0-10,7)	10,8 (8,5-13,1)	36.7	0.001
Cruda en hombres	9.5	13.0		
Cruda en mujeres	6.6	9.3		
Edad y el sexo ajustada	7,7 (5,0-10,5)	10,9 (8,6-13,3)	41.6	0.001
Tasas de Obesidad (IC 95%)				
Cruda	26,7 (22,2-31,3)	33,1 (26,7-36,5)	24.0	0.001
Cruda en hombres	28.4	31.5		
Cruda en mujeres	25.5	34.3		
Edad y el sexo ajustada	26,5 (21,4-31,7)	33,3 (29,1-37,4)	25.7	0.001

Tabla 3. Asociación entre diabetes y otras covariables. Análisis multivariado

Venado Tuerto 1 (1997)			
	OR	IC del 95%	Valor p
Edad (por año)	1.05	1.02-1.09	0.002
BMI (por Kg/m ²)	1.06	1.00-1.14	0.048
Niveles de triglicéridos (mg / dL)	1.006	1.003-1.010	0.0005
Venado Tuerto 2 (2010)			
	OR	IC del 95%	valor de p
Edad (por año)	1.04	01.03 a 01.06	0.0001
BMI (por Kg/m ²)	1.10	1.7 a 1.14	0.0001
Niveles de triglicéridos (mg / dL)	1.004	1,002-1,006	0.0002

analizado (Tabla 2). La frecuencia de individuos con un IMC entre 25 y 29.9 Kg/m² también aumentó un 13.8% al pasar del 33.4% en 1997 al 38.0% en 2010 ($p < 0,05$).

En ambos estudios, la DM se asoció con la edad, el IMC y trigliceridemia en el análisis multivariable (Tabla 3).

La hipertensión varió de una prevalencia ajustada por edad y sexo de 35.8% a 43.4%, lo que representa un significativo aumento del 28.5% en sólo 13 años.

Comparando los resultados entre ambos estudios, los niveles medios de colesterol y triglicéridos se mantuvieron sin cambios (Tabla 1).

Discusión

La DM y la obesidad han crecido a niveles de epidemia en todo el mundo. Las posibles razones que impulsan estos aumentos incluyen el envejecimiento de la población, los cambios en los niveles de actividad física y los patrones de alimentación. Los datos disponibles sobre la creciente prevalencia de DM y de obesidad provienen de la comparación de análisis de diferentes diseños en distintas poblaciones, mientras que la mayor información sobre los factores de riesgo proviene de los

estudios de cohorte. Pocas publicaciones hasta la fecha han examinado el cambio en la prevalencia de DM y los factores de riesgo en una misma población con el uso de una metodología consistente, en diferentes puntos temporales.

América Latina experimenta cambios que se reflejan en sus caracteres epidemiológicos con la adquisición progresiva de estilos de vida urbano-industriales. Las modificaciones en la condición socioeconómica se asociaron por un lado con un aumento de la expectativa de vida, por el otro, con más obesidad (que se han evidenciado en estudios poblacionales) y una alta prevalencia de DM y de hipertensión arterial (14,15)

Desafortunadamente, las diferencias en las definiciones de los factores de riesgo, el muestreo y los métodos de evaluación han entorpecido las anteriores evaluaciones epidemiológicas que se realizaron en América Latina. Asimismo, persiste la limitación en los conocimientos actuales sobre los cambios en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular a través del tiempo en la región.

En el presente estudio, la comparación de dos muestras de la población de la misma ciudad en la zona central

de Argentina con igual metodología que se realizaron en diferentes momentos, mostró que la prevalencia de DM aumentó un 41.6% y la de obesidad un 25.7%, en 13 años. El crecimiento de la DM fue similar en hombres y mujeres. La prevalencia de DM se asoció con los niveles del índice de masa corporal y de triglicéridos después del ajuste multivariado.

La mayor información epidemiológica que se dispone en la región surgió del estudio de Evaluación Múltiple de Factores de Riesgo Cardiovascular en Latinoamérica (CARMELA) que evaluó la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los individuos de siete ciudades de América Latina (Barquisimeto, Bogotá, Buenos Aires, Lima, México City, Quito y Santiago). Las tasas de prevalencia global de DM (glucemia >126 mg/dl o auto-reporte de DM) de 7% (4% -9%) y de obesidad (IMC > 30 kg/m²) de 23% (18-27) fueron inferiores a las observadas en los estudios de Venado Tuerto. Sin embargo, en el CARMELA sólo se incluyeron pacientes hasta 64 años de edad y se observó una gran diferencia de la prevalencia de factores de riesgo entre las ciudades participantes, de 4,4% a 8,9% para DM y de 16,3% a 31% para obesidad (15).

La enfermedad cardíaca isquémica es la principal causa de muerte en el mundo (16,17). En 1990, se consideró que el 26% de todas las muertes en América Latina fueron causadas por enfermedades cardiovasculares y se espera que permanezca como causa principal de muerte en la región durante varias décadas (18,19). La DM se asocia con un incremento en la enfermedad cardiovascular, se estima como la causa de muerte en el 70-80% de los pacientes con DM y constituye la razón más importante de la mortalidad en la DMT2 (20,21).

Como parte del estudio INTERHEART, en seis países de América Latina se enrolaron 1237 casos de primer infarto de miocardio agudo y 1888 controles apareados por edad, sexo y centro de investigación. En esta población, se asociaron con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, la DM con un OR ajustado de 2.59 (IC 95%, 2.9 a 3.22) y en el índice cintura/cadera con OR de 2.49 (para el primero respecto al tercer tercil e IC 95%, 1.97-3.14) (22).

Otro estudio que incluyó a 1060 casos y 1071 controles que se realizó en Argentina, Cuba, México y Venezuela

informó de una asociación independiente del infarto agudo de miocardio con el colesterol total, la hipertensión, el tabaquismo y la DM (23)

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México 2012 (ENSANUT: información de base poblacional y probabilística sobre la cobertura de programas de salud), que se realizó mediante 96031 cuestionarios en 50528 hogares, identificó una prevalencia de 9.2% de adultos mexicanos con diagnóstico de DM, aunque la tasa se duplicaría de acuerdo datos que evidencian el porcentaje de diabéticos que no conocen su condición. Se halló una prevalencia combinada de sobrepeso u obesidad de 73% para las mujeres y 69.4% para los hombres. Asimismo, el 47% de las personas con DM fueron hipertensos (4.3% de mexicanos viven con DM e hipertensión arterial) (24).

También en Brasil el VIGITEL analizó los datos de 54369 individuos mayores de 18 años de edad encuestados telefónicamente en 27 capitales brasileñas en 2006, se informó que la prevalencia de DM fue de 5,3% y trepó a 6.9% en 2013. En la última encuesta la prevalencia de obesidad fue de 17.5% (25, 26).

La comparación de la prevalencia de DM en la Encuesta Nacional de Salud de Chile mostró un importante crecimiento desde 6.5% en 2003 a 9.4% en 2010 (27,28).

Finalmente, en Argentina la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles que se realizaron en 2005, 2009 y 2013 (también se basaron en el proyecto validado de la OMS/OPS) se estudió a personas mayores de 18 años, con metodología encuestal en una muestra probabilística de hogares representativa de la población general del país. Se halló una prevalencia de DM de 8.4% (IC 95%: 7.8-9.1), 9.6% (IC 95%: 9.1-10.1) y 9.8% (IC 95%: 9.3-10.3) y de obesidad 14.6% (IC 95%: 13.9-5.4), 18% (IC 95%: 17.4-18.7) y 20.8% (IC 95%: 19.9-21.8), respectivamente. Esto representó un incremento de 14.3% en DM y de 28,6% en obesidad en el primer período de 4 años, pero la DM creció solo del 2.1% y la obesidad 5.5%, en el segundo lapso (29-31).

Los estudios de encuestas nacionales otorga a la Argentina un preocupante privilegio: tendría una de las prevalencias de DM más elevadas de Latino América.

Los datos se obtuvieron con una metodología diferente a la aplicada en los estudios de Venado Tuerto, cuya prevalencia fue aún más elevada. La confirmación del sentido y dirección de estos hallazgos en estudios «canónicos» de prevalencia llevados a cabo en áreas geográficas delimitadas y adecuadamente representadas, resulta indispensable. En este sentido, cobra gran valor el análisis comparativo de cifras que aportan los estudios de Venado Tuerto.

Por último, se deben reconocer las limitaciones de este estudio. Los aumentos en las tasas de prevalencia se calcularon a partir de las proporciones obtenidas a partir de dos estudios transversales, por tanto los cambios no reflejan los resultados del seguimiento de una cohorte, sino la variación de las tasas de prevalencia mediante la comparación de dos muestras en 2 puntos de tiempo específicos. Desde un punto de vista epidemiológico, este enfoque puede sobre o infravalorar la magnitud del problema.

Conclusión

Una comparación de la prevalencia de diabetes tipo 2 y de obesidad en una ciudad de la zona central de Argentina y en un término de 13 años, de 1997 a 2010, mostró un aumento significativo del 36,7% en la diabetes y del 24% en la obesidad.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses.

Autores Contribuciones

Diseño y conducción del estudio: JV; HG; MS; CG.

Operaciones de estudio: MD; GF; CR; AF.

Análisis estadístico: CT

Interpretación de los datos: JV; CG; MS.

Preparación del manuscrito y crítica revisión: MD; CG; JCG

Todos los autores leído y aprobado el manuscrito final.

Agradecimientos

Escuela de Asistentes Sociales de la ciudad de Venado Tuerto, Asociación de Nutricionistas Venado Tuerto, Servicio de Cardiología del Hospital Alejandro Gutiérrez, Venado Tuerto. Escuela de Enfermería, Hospital Alejandro Gutiérrez.

Bibliografía

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and

epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 2011;378:31-40.

2. Hunter D, Reddy S. Noncommunicable Diseases. *N Engl J Med* 2013;369:1336-1343.
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/> Con acceso: noviembre 2014.
4. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-2260.
5. Qin L, Knol MJ, Corpeleijn E, et al. Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data. *Eur J Epidemiol* 2010;25:5-12.
6. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* 2010;53:10-20.
7. Qiao Q, Nyamdorj R. Is the association of type II diabetes with waist circumference or waist-to-hip ratio stronger than that with body mass index? *Eur J Clin Nutr* 2010;64:30-34.
8. Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obes Rev* 2010;11:202-221
9. McKinlay J, Marceau L. US public health and the 21st century: diabetes mellitus. *Lancet* 2000;356:757-761.
10. Port SC, Boyle NG, Hsueh WA, et al. The predictive role of blood glucose for mortality in subjects with cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163:342-351.
11. Kannel WB. Framingham study insights on diabetes and cardiovascular disease. *Clin Chem* 2011;57:338-339.
12. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704-708.
13. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514-1523.
14. Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D, et al. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab* 2004;30:335-339.
15. Schargrofsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM. CAR-MELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *American Journal of Medicine* 2008;121:58-65.
16. World Health Organization. The top 10 causes of death. Dis-

- ponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>, Con acceso noviembre 2014.
17. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. *Br Med Bull* 2009;92:7-32.
 18. ACCESS Investigators. Management of acute coronary syndromes in developing countries: acute coronary events-a multinational survey of current management strategies. *Am Heart J* 2011;162:852-859.
 19. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS One* 2013;8:e54056.
 20. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-1145.
 21. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, et al. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 2007;147:149-155.
 22. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007;115:1067-1074.
 23. Vinuela R, Boissonnet C, Acevedo M. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Preventive Medicine* 2010;50:106-111.
 24. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición México 2012. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx>. Con acceso noviembre 2014.
 25. VIGITEL Brasil 2006. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério de Saúde. 2006.
 26. VIGITEL Brasil 2013. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério de Saúde. 2013.
 27. Boletín de Vigilancia del Ministerio de Salud Pública de Chile. Resumen ejecutivo, Encuesta Nacional de Salud 2003. <http://epi.minsal.cl/epi/html/elvigia/VIGIA20.pdf>
 28. Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Pontificia Universidad Católica de Chile. Universidad Alberto Hurtado.
 29. Ferrante D, Virgoini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev. Argent Cardiol* 2007;75:20-29.
 30. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, et al. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: Evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de Corte Transversal. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2:34-41.
 31. Tercer encuesta nacional de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles Argentina 2013. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/publicaciones/pdf/11.09.2014-tercer-encuentro-nacional-factores-riesgo.pdf>. Con acceso noviembre 2014.

Inducción neonatal de hiperglucemias moderadas: indicadores metabólicos y de estrés oxidativo en ratas adultas

Neonataly-induced mild hyperglycemias: metabolic and oxidative stress indicators in adult rats

Tahiry Gómez Hernández*, Leticia C Bequer Mendoza*, Carmen Sánchez Álvarez*, Magalis de la Barca Barrera**, Ismary Muro Morales*, María Adelina Reyes Hernández**, Sonia Clapés Hernández***

* Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

** Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Villa Clara.

*** Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana.

Correo electrónico de contacto: Tahiry Gómez Hernández

e-mail: tahirygh@ucm.vcl.sld.cu

Dirección: Calle 4ta, # 323 e/ F y G, Rpto. Vigía, Santa Clara, Villa Clara. Cuba. CP: 50200

Resumen

Antecedentes: El desarrollo de modelos experimentales ofrece grandes oportunidades para un mejor conocimiento de la diabetes humana. Aunque existen varias investigaciones de diabetes moderada empleando inducción neonatal con estreptozotocina (STZ), son escasos los estudios relativos al efecto de los niveles de glucosa sobre indicadores metabólicos y de estrés oxidativo en ratas adultas.

Objetivo: Evaluar estos indicadores en ratas Wistar después de la evolución de la diabetes moderada inducida neonatalmente por STZ.

Métodos: La diabetes fue inducida en Ratas Wistar hembras neonatas por dosis-única de STZ (100mg/Kg, vía-subcutánea) en buffer-citrato al 2do-día de vida (STZ-n=10), ratas controles recibieron sólo buffer en similares condiciones (GC-n=10). Se evaluó el metabolismo de la glucosa en el transcurso del experimento. Se colectaron muestras de sangre y órganos (hígado, riñones y páncreas) para determinar indicadores metabólicos y de estrés oxidativo. Los datos fueron analizados utilizando prueba t de Student y rango de correlaciones de Pearson. Se consideró significación estadística cuando $p < 0.05$.

Resultados: El grupo-STZ presentó alteración en me-

Abstract

Background: The development of experimental models offers important opportunities for a better knowledge of the human diabetes. There are several studies of experimental mild diabetes by neonatal induction with streptozotocin (STZ); however reports about the effect of neonatally-induced mild hyperglycemia on the metabolic and oxidative stress indicators in adult rats remain insufficient.

Objective: To evaluate these indicators in Wistar rats after the evolution of neonatally streptozotocin-induced mild diabetes.

Methods: Diabetes was induced in female Wistar rats by neonatal single-dose of streptozotocin (100mg/Kg) in sodium-citrate buffer administered subcutaneously (STZ-n=10). New born rats received the same buffer in similar conditions (CG n=10). The glucose metabolism in the course of the experiment was evaluated. Samples of blood and organs (liver, kidneys and pancreas) to determinate metabolic and oxidative stress indicators were collected. Data were analyzed using Student-t test and Pearson rank correlations. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: STZ-inoculated animals showed impaired in glucose metabolism evidenced by: systematic measu-

tabolismo de la glucosa evidenciada por: mediciones sistemáticas de glucosa en ayuno, pruebas de tolerancia a la glucosa-oral (PTGO) y cuantificación de hemoglobina A1C. Existió fuerte correlación positiva entre concentración de A1C y glucemia a 120-minutos en PTGO. Las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina, colesterol, triglicéridos, VLDL, LDL, HDL, urea, creatinina, ácido úrico; e índices HOMA-IR y HOMA-célula β evidenciaron en el grupo-STZ afectación de la función renal y de la regulación metabólica en general. El grupo-STZ mostró niveles superiores al GC de los indicadores de estrés oxidativo [Malonildialdeído (MDA) y Productos Avanzados de la Oxidación de Proteínas (PAOP)], tanto en plasma como en los órganos evaluados, pero sin diferencias significativas.

Conclusiones: Las hiperglucemias moderadas provocadas por este modelo experimental produjeron modificaciones en algunos indicadores metabólicos, similares a los reportados en etapas incipientes de la diabetes en el humano.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Experimental; Estreptozotocina; Trastornos del Metabolismo de la Glucosa; Metabolismo de los Lípidos; Pruebas de Función Renal; Estrés Oxidativo

rements of fasting glucose, oral glucose tolerance test (OGTT) and A1C quantification. Positive strong correlation between A1C concentration and glucose concentration to the 120 minutes in OGTT was found. The metabolic parameters measured in plasma (glucose e insulin, cholesterol, triglycerides, VLDL, HDL, LDL, urea, creatinine and uric acid concentrations; and HOMA-IR and HOMA-cell β indices) evidenced impaired renal function and metabolic regulation in general in the STZ group. STZ group showed higher levels of indicators of oxidative stress [Malonyldialdehyde (MDA) and Advanced Oxidation Protein Products (AOPP)] in plasma and organs, compared with CG, with no statistical differences.

Conclusions: Mild hyperglycemias caused by this experimental model produced changes in some biochemical and morphological indicators, similar to those reported in early stages of diabetes in humans.

Key words: Diabetes Mellitus, Experimental; Streptozocin; Glucose Metabolism Disorders; Lipid Metabolism; Kidney Function Tests; Oxidative Stress

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se define como un proceso de etiologías variadas que comparten manifestaciones clínicas comunes; (1) se caracteriza por altos niveles de glucosa en la sangre y es el resultado de defectos en la producción de insulina, en la acción de la insulina, o en ambos. (1, 2) De acuerdo con reportes de organismos internacionales, la DM se ha convertido en uno de los desórdenes metabólicos más severos en el mundo que afecta a más de 250 millones de personas. (1-3)

La patología diabética está asociada a un incremento del estrés oxidativo, el cual juega un importante rol en el desarrollo de las complicaciones presentes en esta enfermedad. (4) Estudios recientes, tanto en humanos (5, 6) como en modelos experimentales (7, 8), han demostrado que la hiperglucemia causa daño tisular a través de diferentes mecanismos principales y son varias

las evidencias que indican que todos estos mecanismos son activados por un evento común: superproducción mitocondrial de especies reactivas del oxígeno. (5-8) Múltiples investigaciones son impulsadas en nuestros días para dilucidar el origen de las complicaciones en órganos y sistemas sensibles afectados por la hiperglucemia, entre las que destacan el desarrollo de modelos experimentales con mamíferos que ofrecen grandes oportunidades para un mejor conocimiento del diagnóstico, patofisiología y posibles tratamientos de esta enfermedad en los humanos. (7, 9)

Entre los modelos clave in vivo han sido propuestas diferentes variantes de inducción química en roedores a través de la administración de drogas como la estreptozotocina (STZ), produciendo daño a la célula beta pancreática. Los modelos que conducen a hiperglucemias

severas (glucemias en ayunas mayores que 250 mg/dl), (9) utilizando altas dosis de STZ en las ratas adultas, están bien establecidos por diferentes grupos de investigación. (10, 11) La diabetes moderada experimental (glucemias en ayunas menores que 250 mg/dl), (9) empleando inducción neonatal con STZ como modo de reproducir condiciones clínicas de la enfermedad en las ratas ya adultas, ha sido descrita por diferentes autores con diversos enfoques con respecto a la línea animal empleada, periodo de vida neonatal en que se produce la inoculación, modo de administración de la droga, dosis, etc. (12-16)

Aunque un número de investigaciones ha comprobado que la inducción neonatal con STZ produce un estado de hiperglucemia moderada que altera el metabolismo del animal en la adultez, son escasos los estudios que valoren el efecto de los niveles de glucosa sobre diferentes indicadores metabólicos y de estrés oxidativo en la vida adulta del animal.

Nuestro equipo de investigación, en estudios previos, ha estandarizado el modelo de diabetes experimental producido por administración subcutánea de STZ en ratas Wistar, a una dosis de 100 mg/kg de pc a los 2 días del nacimiento (17). El presente trabajo persigue como objetivo la evaluación de los indicadores metabólicos: concentraciones de glucosa e insulina, colesterol, triglicéridos, VLDL, LDL, HDL, urea, creatinina, ácido úrico; e índices HOMA-IR y HOMA-célula β . Se evaluaron, además, los posibles cambios en los niveles de macromoléculas, reconocidas como marcadores de estrés oxidativo, con el desarrollo de la diabetes: malondialdehído (MDA) y productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP) en plasma, hígado, riñones y páncreas de ratas Wistar adultas, después de la evolución de la diabetes moderada inducida por STZ neonatalmente para contribuir a la mejor comprensión de los mecanismos patofisiológicos de la enfermedad en los humanos.

Materiales y Métodos

El estudio se realizó en ratas hembras neonatas, de la línea Wistar, para lo que se adquirieron animales de ambos sexos aptos para la reproducción en el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio de la Habana, Cuba, con su correspondiente certificado

de salud. Estos animales fueron apareados y, entre los neonatos, se seleccionaron las crías hembras para el estudio distribuyéndolas aleatoriamente en dos grupos experimentales: grupo control (GC, n=10) y grupo de ratas inoculadas con STZ (STZ, n=10).

El experimento fue desarrollado en cubículos de pruebas con temperatura controlada de $20 \pm 2^\circ\text{C}$, ciclo luz-oscuridad de 12/12 horas y humedad relativa $50 \pm 10\%$. Durante la experiencia los animales fueron alimentados a libre demanda con dieta completa concentrada y con libre acceso a agua. El tratamiento brindado a los animales estuvo acorde a las guías para el trabajo con animales de laboratorio; el protocolo con la descripción de los procedimientos necesarios para el experimento fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Se realizó la inducción de la diabetes en las crías hembras al día 2 de nacidas mediante la inoculación subcutánea de estreptozotocina (AppliChem), a una dosis única de 100 mg/kg de peso corporal (pc), disuelta en solución amortiguadora de citratos 0.1 M pH 4,5 (15, 16) Los animales incluidos en el grupo control fueron manipulados en condiciones homogéneas, recibiendo sólo buffer citrato sódico.

Para el diagnóstico de la enfermedad se realizaron mediciones sistemáticas (semanalmente a partir de la semana 6 de vida) de los niveles de glucosa sanguínea después de un ayuno de 12 horas. En la edad adulta (semana 12 de vida) se realizaron pruebas de tolerancia a la glucosa oral (con dextrosa monohidratada, 2 g/kg de pc, en 3 ml de agua destilada a través de sonda esofágica), (18) determinándose los niveles de glucosa en ayunas, a los 30, 60 y 120 minutos post carga, obteniéndose la muestra de sangre de la punta de la cola del animal.

Al finalizar las 12 semanas de experimentación, a los animales en ayunas se les tomó una gota de sangre de la punta de la cola para determinar los niveles de glucosa. Posteriormente fueron pesados y anestesiados con tiopental sódico (50-60 mg/kg) para practicar la eutanasia por exanguinación, a través de punción de la vena cava inferior. Se colectó la sangre en tubos secos y con anticoagulante (EDTA 0.1 ml/ml de sangre) para las diferentes determinaciones. Inmediatamente se to-

maron 20 µl de sangre total para la determinación de hemoglobina glicosilada (A1C). Las muestras de suero y plasma (separados por centrifugación a 4°C en centrifuga Eppendorf con cabezal de ángulo de 45°) fueron distribuidas en alícuotas y almacenadas a -40°C hasta el momento de realizar las determinaciones de la concentración de insulina, a partir del suero; y de los indicadores metabólicos y de estrés oxidativo, a partir del plasma. En el momento del sacrificio hígado, riñones y páncreas fueron extraídos, lavados y pesados para preparar los homogeneizados.

Un fragmento de cada órgano fue homogeneizado en frío (100 mg/ml de buffer fosfato 100 mM pH 7.8 y 0.1 mM de EDTA, en homogeneizador eléctrico HEIDOLPH a 30 000 rpm durante 1,5 min), y congelados en nitrógeno líquido garantizando la ruptura de prácticamente la totalidad de las células. El homogeneizado fue centrifugado refrigeradamente por 20 min a 4400rpm; el precipitado fue despreciado y el sobrenadante colectado y congelado a una temperatura de -40 °C para las determinaciones de los indicadores de estrés oxidativo. Para evitar la oxidación de las muestras destinadas a la cuantificación de indicadores de estrés oxidativo se añadió butilhidroxitolueno (AppliChem) 200 mM en acetonitrilo (5µl/ml de muestra) tanto al plasma como al buffer antes de realizar la homogeneización; además, todas las muestras fueron protegidas de la luz para evitar la foto oxidación.

Indicadores metabólicos:

- Glucosa sanguínea: se determinaron los niveles de glucosa por el método glucosa oxidasa (con Glucómetro SUMA).
- Hemoglobina A1C: se cuantificó la hemoglobina A1C por el método de aglutinación (Juego de reactivos CPM Scientifica Technologie Biomediche, en Analizador de Química Clínica Hitachi 902).
- Insulina: se determinó la concentración de insulina en suero mediante ensayo inmunoradiométrico (IRMA) (Juego de reactivos Insulina IRMA kit RK-400CT, en Radiómetro SRN1C-02).
- Variables de química sanguínea: se cuantificaron en plasma por técnicas enzimáticas los niveles de colesterol; triglicéridos; urea; creatinina; ácido úri-

co (Juego de reactivos HELFA Diagnóstico, QUIMEFA Epb. Carlos J. Finlay, CUBA); lipoproteínas LDL, HDL (Juego de reactivos Roche/Hitachi, Alemania) y VLDL. Todas estas determinaciones se realizaron en Analizador de Química Clínica Hitachi 902.

Para la estimación de la resistencia insulínica y la función de la célula β se utilizó el Modelo de determinación de homeostasis HOMA (por Homeostasis Model Assessment) análogo al propuesto por Matthews y cols. en humanos, y validado por Cacho y cols. en ratas de diferentes especies:

Insulino-Resistencia:

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Insulina en Ayuno} \left(\frac{\mu\text{U}}{\text{mL}} \right) * \text{Glucosa en Ayuno} (\text{mM})}{22.5}$$

Función de Célula Beta:

$$\text{HOMA Célula}\beta = \frac{20 * \text{Insulina en Ayuno} \left(\frac{\mu\text{U}}{\text{mL}} \right)}{\text{Glucosa en Ayuno} (\text{mM}) - 3.5}$$

Indicadores de estrés oxidativo: se determinaron en plasma y homogeneizado de hígado, riñones y páncreas por técnicas espectrofotométricas (en equipo T60 UV-Visible): MDA, medido a una absorbancia de 586 nm y PAOP, medido a 340 nm.

Acorde a la normalidad en la distribución de las diferentes variables se empleó la prueba t de Student para analizar las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas y el rango de correlaciones de Pearson para evaluar la relación entre las variables de interés seleccionadas. Se consideró significativa la diferencia entre los grupos (*) cuando $p < 0.05$.

Resultados

La medición semanal de la concentración de glucosa sanguínea en ayunas evidenció inestabilidad en el grupo inducido con STZ; presentó diferencias significativas con respecto al grupo control en las semanas 8, 10 y 11 post inducción. Los animales del grupo control mantuvieron estabilidad en los niveles de glucosa sanguínea a lo largo del experimento (figura 1A).

Todos los animales inoculados con STZ presentaron alterada la capacidad de absorción de glucosa en cada uno de los puntos evaluados durante la prueba de to-

lerancia (figura 1B). El nivel inicial de glucosa en ayunas en los animales inoculados con STZ fue significativamente más alto que en los del grupo control. A los 30, 60 y 120 minutos después de la administración de glucosa se observó un incremento sustancial en los valores de glucosa en los individuos inyectados con STZ, con un promedio de 17.30 ± 0.63 , 16.10 ± 0.75 mM y 11.53 ± 0.83 mM respectivamente; correspondiente a un aumento de más de 2 veces respecto al grupo control, el cual mantuvo niveles de glucosa estables con un promedio de 6.30 ± 0.27 mM.

Los niveles medios de hemoglobina A1C mostraron diferencias altamente significativas entre ambos grupos de ratas (figura 1C). La correlación entre la concentración de hemoglobina A1C y los niveles de glucosa a los

120 minutos en la prueba de tolerancia a la glucosa oral fue positiva y altamente significativa (figura 1D).

Los niveles de glucosa obtenidos para la estimación de los índices HOMA-IR y HOMA-Célula β , aunque fueron superiores en el grupo de ratas diabéticas respecto al control, no mostraron diferencias significativas. La concentración de insulina no evidenció modificaciones entre ambos grupos de ratas (figura 2); similar comportamiento mostraron los niveles de HOMA-IR (figura 2A). La aplicación del HOMA-Célula β resultó en valores significativamente disminuidos en el grupo diabético respecto al control (figura 2B).

Entre los parámetros del perfil lipídico en las ratas inyectadas con STZ, el colesterol total y triglicéridos presenta-

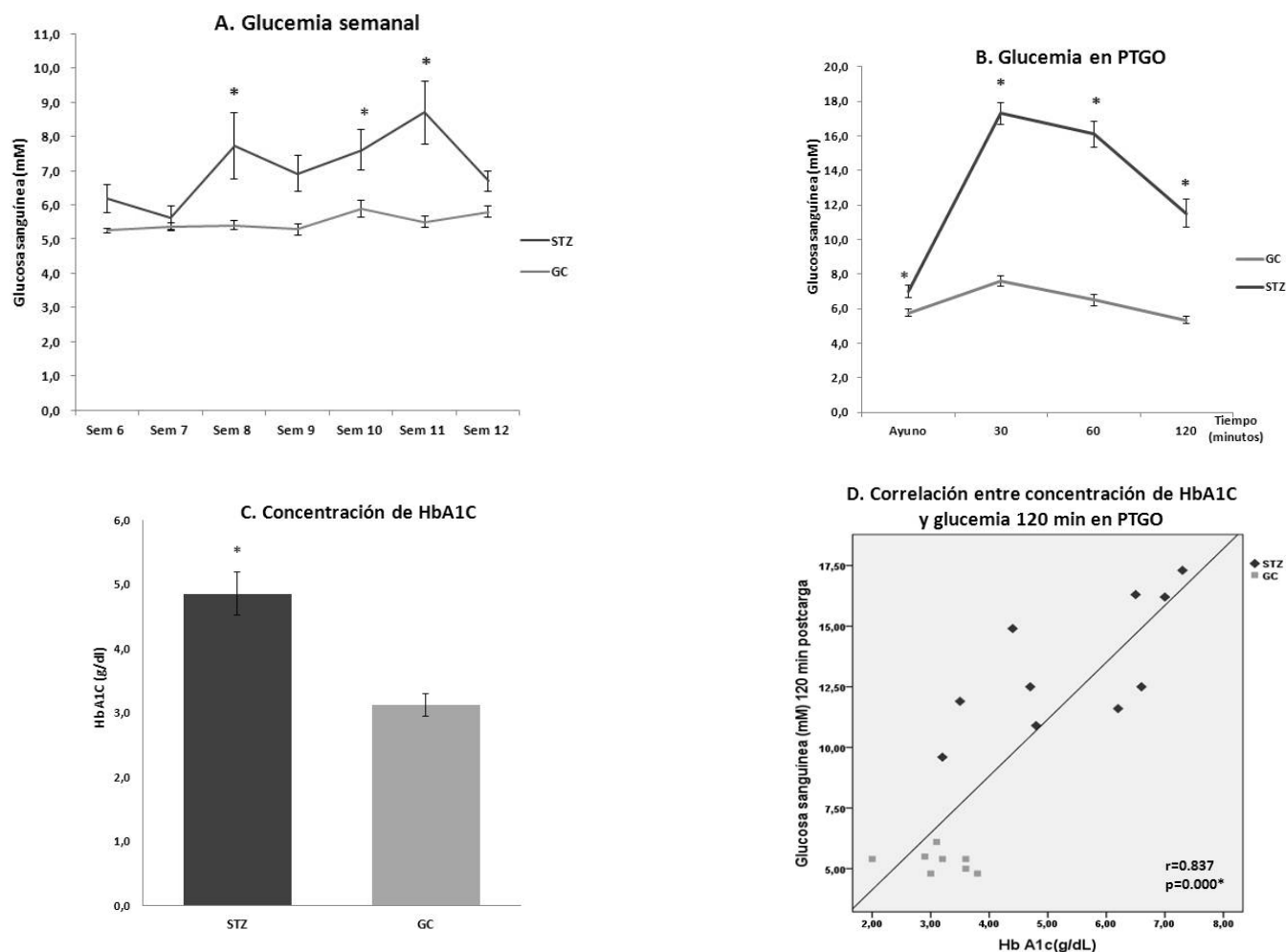


figura 1: Metabolismo de la glucosa. Glucemia semanal (A); glucemia en prueba de tolerancia a la glucosa oral en la semana 12 de vida en ayunas y a los 30, 60 y 120 minutos después de la sobrecarga (B); concentración de hemoglobina A1C a las 12 semanas (C); correlación entre la concentración de hemoglobina A1C y glucemia a los 120 minutos post-carga en prueba de tolerancia a la glucosa oral (D) en ratas inyectadas en el periodo neonatal con buffer citrato (GC) y con estreptozotocina (STZ).

A, B y C: Prueba t de Student (media $\pm$ EEM); * $p<0.05$

D: Rango de correlaciones de Pearson (r); * $p<0.05$

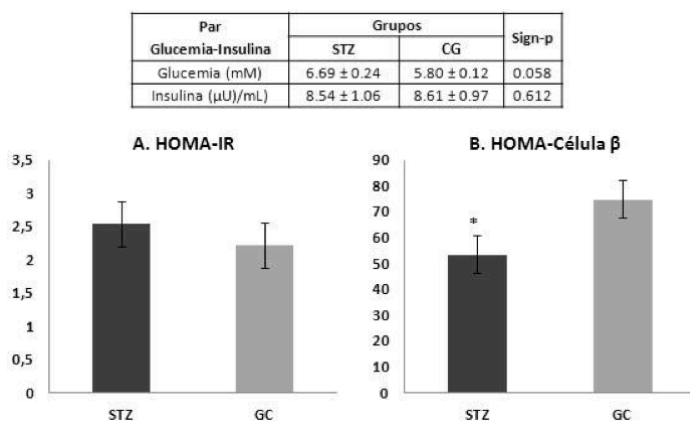
ron niveles por encima de las del grupo control, pero sin diferencias significativas; el resto de los parámetros del lipidograma se mantuvieron inalterados. Los indicadores de la función renal presentaron niveles significativamente elevados para la urea y creatinina en el grupo STZ con respecto al control; las concentraciones de ácido úrico no mostraron modificaciones (tabla 1).

Los resultados del estudio de los marcadores de daño oxidativo a biomoléculas, realizado en plasma y homogeneizado de hígado, riñón y páncreas, mostraron niveles superiores de MDA (figura 3A) y PAOP (figura 3B) en el grupo STZ respecto al control, aunque no resultaron significativos. En el tejido pancreático la determinación de MDA no reveló concentraciones detectables.

Discusión

El diagnóstico de la DM usualmente se basa, además de en la presencia de síntomas clásicos (polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso), en el criterio de los niveles de glucosa en plasma o suero sanguíneo, tanto en ayunas como a las 2 horas en una prueba de tolerancia a la glucosa oral. (1) Como otra opción para el diagnóstico de la diabetes, recientemente se adicionó la concentración de hemoglobina A1C. (19, 20) En el presente trabajo, la evaluación de cada uno de estos criterios evidenció alteraciones en el metabolismo de la glucosa en los animales enfermos durante el tiempo de exposición, coincidiendo con lo reportado en modelos biológicos similares. (13, 21, 22)

Figura 2: Índices HOMA. HOMA-IR (A); HOMA-Célula β (B) calculados a partir del par glucemia-insulina determinados en la semana 12 de vida de las ratas inyectadas en el periodo neonatal con buffer citrato (GC) y con estreptozotocina (STZ). Prueba t de Student (media $\pm$ EEM); * $p < 0.05$.



También se ha mostrado que hay una correlación altamente significativa entre la concentración de hemoglobina A1C y la respuesta a una prueba oral de tolerancia a la glucosa en los individuos diabéticos, independiente de los niveles de glucemia en ayunas; (23) en concordancia con esta evidencia, la presente investigación mostró correlación positiva altamente significativa entre los niveles de A1C y los de glucosa correspondientes

Figura 3: Indicadores de estrés oxidativo. Concentración de malondialdehído (MDA) en plasma y homogeneizado de hígado y riñón (en páncreas los niveles de MDA fueron no detectables) (A); concentración de productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP) en plasma y homogeneizado de hígado, riñón y páncreas (B) evaluados a las 12 semanas de vida de las ratas inyectadas en el periodo neonatal con buffer citrato (GC) y con estreptozotocina (STZ). Prueba t de Student (media $\pm$ EEM); $p > 0.05$ no significativa.

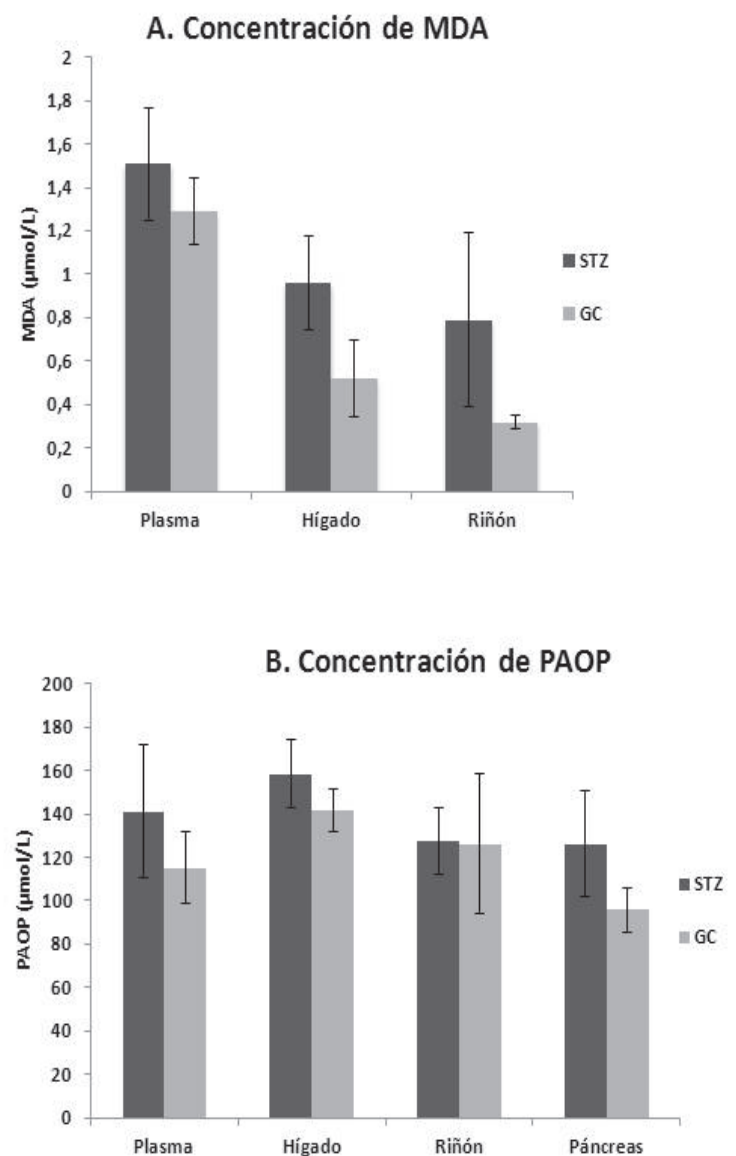


Tabla 1: Niveles promedio de los indicadores metabólicos evaluados a las 12 semanas de vida de las ratas inoculadas en el periodo neonatal con buffer citrato (GC) y estreptozotocina (STZ). Los datos se reportan como media $\pm$ EEM; prueba t de Student * $p < 0.05$.

Variables	Grupos		Valor p
	CG	STZ	
Colesterol (mM)	1.87 $\pm$ 0.14	2.16 $\pm$ 0.14	0.165
Triglicéridos (mM)	0.56 $\pm$ 0.03	0.65 $\pm$ 0.07	0.477
VLDL (mM)	0.30 $\pm$ 0.02	0.31 $\pm$ 0.03	0.457
LDL (mM)	0.20 $\pm$ 0.02	0.20 $\pm$ 0.03	0.392
HDL (mM)	0.66 $\pm$ 0.06	0.67 $\pm$ 0.07	0.285
Creatinina (μ M)	32.90 $\pm$ 1.66	38.63 $\pm$ 1.46	0.029*
Urea (mM)	5.50 $\pm$ 0.73	7.92 $\pm$ 0.64	0.037*
Ac. Úrico (mM)	90.58 $\pm$ 22.73	127.67 $\pm$ 18.40	0.270

a los 120 minutos post-carga en la prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Referencias recientes sugieren el análisis de índices HOMA-IR (medida de insulino-resistencia) y HOMA-célula β (medida del estatus secretor de insulina), basados en los parámetros insulina y glucosa obtenidos en ayunas, para facilitar la evaluación del estado metabólico en la enfermedad diabética tanto en pacientes como en modelos biológicos. (24-26)

Este tratamiento con STZ crea un rango de daño a la célula β pancreática, conduciendo a un rango variable en las hiperglucemias y en la insuficiencia de insulina de las ratas diabéticas en la adultez. (27-29) A esta particularidad del modelo pueden estar asociados los niveles similares de la concentración de insulina encontrados en ambos grupos de animales. Por su parte, la interpretación de los índices HOMA-IR y HOMA-célula β obtenidos refleja que en los animales inoculados con STZ existe un % de células β menor al necesario para mantener la euglucemia; acorde a las interpretaciones sugeridas en la literatura para las combinaciones de los índices HOMA. (30) Estos resultados permitieron constatar un estado metabólico en valores limítrofes en las ratas inoculadas con STZ, correspondiente a etapas tempranas de la DM.

En este trabajo no se constató dislipidemia en los animales enfermos, pues a pesar de observarse un incremento en los niveles de colesterol y triglicéridos este fue no significativo, en analogía con estudios similares. (13) Sin embargo, varias referencias tanto en humanos (1, 31) como en modelos animales similares al desarrollado en este trabajo (21) han constatado la dislipidemia en los individuos diabéticos, lo que sugiere alteración en la actividad y efectos de la insulina, entre los que se encuentran promover el almacenamiento de grasa e inhibir el catabolismo de ésta. (1, 31) Ante esta evidencia, los autores del presente estudio consideran la probabilidad de que aumentando el tiempo de evolución de la enfermedad en este modelo experimental pudieran lograrse las alteraciones esperadas en los parámetros del lipidograma.

De acuerdo con datos recientes, la diabetes es la causa más común de insuficiencia renal. (32, 33) Las concentraciones de urea y creatinina plasmáticas son marcadores de referencia de la función renal, aunque la creatinina es considerada como un índice de función renal más sensible. (31, 34, 35) En este experimento se observó un aumento significativo de las concentraciones de urea y creatinina en plasma de ratas del grupo STZ ante las del control, lo que pudiera asociarse con la

pérdida de la función renal en los animales enfermos. Existe gran cantidad de evidencia que relaciona el papel del estrés oxidativo en la iniciación y progresión de la enfermedad diabética; las especies reactivas del oxígeno han sido implicadas en las alteraciones de varios órganos producto de esta patología. (4, 5, 36, 37) En modelos experimentales similares al utilizado en este trabajo se ha comprobado la participación de estas especies tanto en la destrucción de la célula beta pancreática como en el daño órganos como hígado y riñón, entre otros. (38, 39) Probablemente la STZ induce diabetes por generación de especies reactivas del oxígeno, lo cual conduce a la destrucción de los islotes pancreáticos en animales de experimentación. (13) Por su parte, el hígado es un importante órgano que ofrece un adecuado sitio para varias funciones metabólicas, (38) y el riñón es uno de los principales órganos dañados por la hiperglucemia crónica produciéndose la nefropatía diabética en un porcentaje considerable de las personas con diabetes. (39, 40)

Uno de los mecanismos propuestos por el que las especies reactivas del oxígeno contribuyen a las complicaciones de la diabetes es la modificación oxidativa de macromoléculas. (41-43) El daño oxidativo a los lípidos se produce fundamentalmente sobre los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas biológicas, a través del proceso de peroxidación lipídica. Como consecuencia se incrementa la generación de radicales peroxilo e hidroxilo, además de otros productos con efectos citotóxicos que contribuyen al deterioro funcional de los diferentes órganos involucrados; entre estos productos se encuentra el MDA. (44) El índice de peroxidación lipídica ha sido ampliamente considerado como un buen marcador del estrés oxidativo, deduciéndose que en situaciones de altas concentraciones de glucosa se produzca un incremento de los niveles de MDA. (36, 39) Sin embargo en modelos de diabetes moderada experimental varios autores no han constatado el daño oxidativo en los lípidos (13, 37). En concordancia con esos estudios, en el presente trabajo no se obtuvieron diferencias significativas entre los niveles de MDA de los grupos de ratas estudiados.

Las proteínas son otros de los componentes biológicos que sufren daño oxidativo por el ataque de las especies reactivas del oxígeno, provocando la pérdida o modificación de la función biológica que desempeñan al incrementar su catabolismo, dañar su estructura pri-

maria y producir reacciones de agregación, entrecruzamiento y fragmentación que dan lugar a los PAOP. (42) En este estudio no se constató el deterioro oxidativo esperado en las proteínas como posible consecuencia de las hiperglucemias moderadas presentes durante el experimento. Varios autores han corroborado las marcadas diferencias en cuanto a susceptibilidad al daño oxidativo que muestran las proteínas, (41, 43) incluso se han descrito cambios temporales en los niveles de PAOP en un mismo grupo de individuos a lo largo de un experimento, (41) lo que pudiera explicar en parte estos resultados.

De manera general no se constató evidencia de daño oxidativo a las biomoléculas estudiadas producto del estado diabético, al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Sin embargo, pudo observarse un incremento en las concentraciones de las especies determinadas (MDA y PAOP) en el grupo de ratas diabéticas, tanto en plasma como en homogenizado de hígado, riñones y páncreas. Esto sugiere la posibilidad de que se requieran más de doce semanas para exacerbar el estrés oxidativo en este modelo animal, teniendo en cuenta que las hiperglucemias desarrolladas fueron moderadas. Esta hipótesis se confirma con los resultados de varios estudios en modelos biológicos en ratas donde se ha demostrado que el aumento en los niveles de estos biomarcadores del daño oxidativo ocurre mucho después de la inducción de hiperglucemia, y que es dependiente del grado de evolución de la enfermedad. (13, 41, 43).

Se concluye que los niveles moderados de hiperglucemia produjeron modificaciones en algunos indicadores metabólicos, similares a los reportados en etapas incipientes de la DM en el humano.

Bibliografía

1. *Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en evidencia. Edición 2013. Rev ALAD. 2013;1-142.*
2. *American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2011;34(1):S62-S9.*
3. *Feudtner C. Diabetes: la paradoja de la tecnología moderna. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. 2011;89:90-1.*
4. *Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complica-*

tions. *Circ Res*. 2010;107:1058-70.

5. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes Mellitus and the β Cell: The Last Ten Years. *Cell*. 2012;148(6):12-20.
6. Lin C, Huang H, Hu C, Chen B, et al. Trace elements, oxidative stress and glycemic control in young people with type 1 diabetes mellitus. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(1):18-22.
7. Damasceno D, Netto A, Iessi I, et al. Streptozotocin-induced diabetes models: Pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *BioMed Research International [serial on the Internet]*. 2014; 2014(ID 819065): Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/819065>.
8. Brogin J, Hertzog J, Ribeiro C, et al. DNA Damage and its cellular response in mother and fetus exposed to hyperglycemic environment. *BioMed Research International [serial on the Internet]*. 2014; 2014: Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/676758>.
9. Jawerbaum A, White V. Animal Models in Diabetes and Pregnancy. *Endocr Rev*. 2010;31(5):680-701.
10. Junod A, Lambert A, Stauffacher W, et al. Diabetogenic action of streptozotocin. *Proc Soc Exp Med*. 1967;126:201-5.
11. Fernández T, Clapés S, Suárez G, et al. Marcadores de estado metabólico, estrés oxidativo e inflamación en ratas diabéticas tratadas con vitamina E. *Convención Internacional de Salud Pública*. La Habana 2012.
12. Portha B, Levacher C, Picon L, et al. Diabetogenic effect of streptozotocin in the rat during the perinatal period. *Diabetes*. 1974;23(11):889-95.
13. Sinzato YK, Lima PH, de Campos KE, et al. Neonatally-induced diabetes: lipid profile outcomes and oxidative stress status in adult rats. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(4):384-8.
14. Portha B, Picon L, Rosselin G. Chemical diabetes in the adult rat as the spontaneous evolution of neonatal diabetes. *Diabetologia*. 1979;17(6):371-7.
15. Wang RN, Bouwens L, Kloppel G. Beta-cell growth in adolescent and adult rats treated with streptozotocin during the neonatal period. *Diabetologia*. 1996;39(5):548-57.
16. Bonner-Weir S, Trent D, Honey R, et al. Responses of neonatal rat islets to streptozotocin. Limited B-cell regeneration and hyperglycemia. *Diabetes*. 1981;30(1):64-9.
17. Bequer L, Gómez T, Molina J, et al. Inducción de hiperglicemias moderadas en ratas wistar por inoculación neonatal de estreptozotocina. ¿Inyección subcutánea o intraperitoneal? *Rev argent endocrinol metab*. 2014;54(4):178-84.
18. Areas MA, Gregorio SR, Reyes F. Evaluación de la inducción de diabetes neonatal con streptozotocina en ratas Wistar. *Revista de tecnología e higiene de los alimentos*. 2003;12(347):45-9.
19. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(supplement 1):S14-S80.
20. Frías JS, Pérez CE. Pruebas diagnósticas en Diabetes Mellitus: Aspectos Prácticos. *Rev ALAD*. 2014;4(2).
21. Figueroa C, Pérez I, Mejía R. Caracterización de un modelo de diabetes tipo 2 en ratas Wistar hembra. *RevMVZ Córdoba*. 2013;18:S3699-707.
22. Fanelli C, Pampanelli S, Porcellati F, et al. Rate of fall of blood glucose and physiological responses of counterregulatory hormones, clinical symptoms and cognitive function to hypoglycaemia in Type I diabetes mellitus in the postprandial state. *Diabetologia*. 2003;46(1):53-64.
23. Fajans S. Diabetes mellitus: descripción, etiología y patogenia, historia natural y procedimientos para pruebas. In: DeGroot LJ, editor. *Endocrinología*. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1983.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-19.
25. Hernández JA, Tuero A, Vargas D. Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Rev Cubana Endocrinol*. 2011;22(2):69-77.
26. Cacho J, Sevillano J, de Castro J, et al. Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:1269-76.
27. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian J Med Res* 2007;125(March):451-72.
28. Damasceno DC, Sinzato YK, Bueno A, et al. Mild Diabetes Models and Their Maternal-Fetal Repercussions. *J Diabetes Res*. 2013:1-9.
29. Kiss AC, Lima PH, Sinzato YK, et al. Animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes. *Diabetol Metab Syndr [serial on the Internet]*. 2009; 1:21: Available from: <http://www.dmsjournal.com/content/1/1/21>.
30. Buccini G, Wolfthal D. Valores de corte para índices de insulinorresistencia, insulinosensibilidad e insulinosécréción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2008;45(1).
31. Frojdo S, Vidal H, Pirola L. Alterations of insulin signaling in type 2 diabetes: a review of the current evidence from humans. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792:83-92.
32. Deepa K, Manjunatha BK, Oinam D, et al. Serum urea, creatinine in relation to fasting plasma glucose levels in type 2 diabetic patients. *Int J Pharm Bio Sci* 2011;1(3):279-83.

33. Khalaf SJ. Study of some biochemical markers in diabetic patients. *Tik Med J*. 2010;16(2):84-7.
34. Haligur M, Topsakal S, Ozmen O. Early Degenerative Effects of Diabetes Mellitus on Pancreas, Liver, and Kidney in Rats: An Immunohistochemical Study. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:1-10.
35. Pradeepa S, Subramanian S, Kaviyarasan V. Biochemical evaluation of antidiabetic properties of *Pithecellobium dulce* fruits studied in streptozotocin induced experimental diabetic rats. *Int J Herbal Med*. 2013;1(4):21-8.
36. Dale I, Rossi R, Colombo R, et al. Biomarkers of oxidative damage in human diseases. *Clin Chem*. 2006;52(4):601-23.
37. Khamrunissa K, Begum P. Augmentation of hepatic and renal oxidative stress and disrupted glucose homeostasis by monochrotophos in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact*. 2011;193(3):240-5.
38. Kakkar R, Mantha S, Radhi J, et al. Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes. *Clinical Science*. 1998;94:623-32.
39. Ángela C, Mora H, Diana M, et al. Caracterización del estrés oxidativo en ratas wistar diabéticas por estreptozotocina. *Vitae*. 2009;16(3).
40. Paul J, Beisswenger K, Drummond S, et al. Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress. *Diabetes*. 2005;54:267-75.
41. Betancourt M, González de la Cruz YL, Vidor E, et al. Daño oxidativo a lípidos y proteínas en la insuficiencia renal crónica experimental. *Electron J Biomed*. 2007;3(18-28).
42. Ibarra ML, Batista CM, Gómez BC, et al. Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes. *Investigación en Salud*. 2006;8(1).
43. Martínez G, Giuliani A, Pérez G, et al. Oxidized proteins and their contribution to redox homeostasis. *Redox Report*. 2005;10(4):175-85.
44. Toro J, Rodrigo R. Oxidative stress: Basic overview. In: Rodrigo R, editor. *Oxidative stress and antioxidants*. New York: Nova Biomedical Books; 2009.

NOTA EDITORIAL

Implementación en Latinoamérica de metodologías útiles en la investigación de la diabetes.

El conocimiento de los principios en que se basan un alto porcentaje de las técnicas usadas en el estudio de la diabetes en humanos y en modelos murinos no es suficiente para su implementación. Se requiere experiencia y de un proceso de aprendizaje de los detalles críticos de los métodos. Con el presente artículo, se abre una nueva sección de la Revista ALAD, que tiene como meta difundir en nuestra comunidad la experiencia de centros latinoamericanos que han logrado implementar metodologías innovadoras o que son consideradas piedra angular en el estudio de la diabetes.