



1122 34  
721-  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
"SALVADOR ZUBIRAN"

"EFECTO DEL CONTROL GLUCEMICO Estricto  
SOBRE LA PRESION ARTERIAL CONTINUA  
AMBULATORIA, LA FUNCION AUTONOMICA  
CARDIOVASCULAR Y LA FUNCION VENTRICULAR  
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
INSULINO-DEPENDIENTE"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A  
DR. MANLIO FABIO MARQUEZ MURILLO

DIRECTOR DEL CURSO: DR. LUIS F. USCANGA D.  
ASESOR DE TESIS: DR. ISRAEL LERMAN GARBER



UNAM

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

DR. LUIS ESCANGA DOMINGUEZ  
DIRECTOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUSMAN  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
MEXICO, D. F.



---

DR. EFRAIN DIAZ JOUANEN  
JEFE DE ENSEÑANZA



---

DR. ISRAEL LERMAN GARBER  
ASESOR DE TESIS



FACULTAD DE MEDICINA  
★ FEB. 17 1997 ★  
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
IMU

## **AGRADECIMIENTOS**

**A todo el personal del INNSZ por su vocación de servicio y entrega hacia los pacientes, en especial a los departamentos de Cardiología y Diabetes por su valiosa colaboración en la realización del presente trabajo.**

**Al Dr. Jaime Arriaga por darme el impulso inicial, a la Dra. Margarita Fernández, al Dr. Israel Lerman y al Dr. Sergio Ponce de León quienes me apoyaron a lo largo de este proyecto y me brindaron su amistad, lo cual aprecio infinitamente.**

**A mi familia por su apoyo a lo largo de todos estos años.**

**A Ana Rosa por el amor que nos une.**

**A Dios por estar siempre conmigo.**

## INDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. INTRODUCCION</b>                           | <b>1</b>  |
| A.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA                   |           |
| B.- ANTECEDENTES                                 |           |
| B. 1.- MONITOREO AMBULATORIO DE PRESION ARTERIAL |           |
| B. 2.- FUNCION VENTRICULAR                       |           |
| B. 3.- FUNCION AUTONOMICA CARDIOVASCULAR         |           |
| C.- JUSTIFICACION                                |           |
| D.- APROBACION POR EL COMITE DE ETICA            |           |
| <b>II. OBJETIVOS</b>                             | <b>11</b> |
| A.- OBJETIVO GENERAL                             |           |
| B.- OBJETIVOS ESPECIFICOS                        |           |
| <b>III. HIPOTESIS</b>                            | <b>13</b> |
| <b>IV. MATERIAL Y METODOS</b>                    | <b>14</b> |
| A.- SEDE   |           |
| B.- DISEÑO                                       |           |
| C.- CRITERIOS DE INCLUSION                       |           |
| D.- CRITERIOS DE EXCLUSION                       |           |
| E.- DEFINICIONES OPERACIONALES                   |           |
| F.- VARIABLES                                    |           |
| G.- INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION |           |
| H.- DESCRIPCION DEL ESTUDIO                      |           |

|   |           |
|---|-----------|
| I.- ANALISIS  |           |
| <b>V. RESULTADOS</b>  | <b>24</b> |
| A.- CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES                                    |           |
| B.- EFECTO METABOLICO DEL PROGRAMA INTENSIVO DE INSULINA                |           |
| C.- EFECTO SOBRE LA PRESION ARTERIAL                                    |           |
| D.- EFECTO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA                                 |           |
| E.- EFECTO SOBRE LA FUNCION VENTRICULAR                                 |           |
| F.- EFECTO SOBRE LA FUNCION AUTONOMICA CARDIOVASCULAR                   |           |
| <b>VI. DISCUSION</b>  | <b>31</b> |
| A.- PRESION ARTERIAL Y CONTROL GLUCEMICO                                |           |
| B.- FUNCION VENTRICULAR Y CONTROL GLUCEMICO                             |           |
| C.- FUNCION AUTONOMICA CARDIOVASCULAR Y CONTROL GLUCEMICO               |           |
| <b>VII. CONCLUSIONES</b>  | <b>37</b> |
| <b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>                                 | <b>39</b> |
| <b>VIII. ANEXOS.</b>  | <b>44</b> |
| 1. Análisis de riesgos y problemas éticos                               |           |
| 2. Carta de aceptación del estudio por el Comité de Etica.              |           |
| 3. Valores normales de las pruebas de función autonómica cardiovascular |           |
| 4. Obtención de la FC según el intervalo R-R                            |           |

5. Instrumento de recolección de la información
6. Instrumento para la captación de pacientes
7. Hoja de consentimiento informado
8. Gráfico 1. Ritmo circadiano de TA
9. Gráfico 2. Disminución de la TAD nocturna

# I. INTRODUCCION

## I.A.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha descrito que en los sujetos diabéticos existe una alteración de la presión arterial cuando esta se mide durante veinticuatro horas caracterizada por un descenso anormal durante la noche. La presión arterial elevada en forma constante es condicionante de daño cardiovascular. En la actualidad no se ha estudiado el efecto de un adecuado control glucémico sobre la presión arterial de veinticuatro horas en los pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID). Por otro lado, se han descrito diversas alteraciones de la función cardíaca en pacientes diabéticos. Existen estudios acerca del efecto que ejerce un buen control metabólico sobre la función sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con DM, sin embargo nunca se ha estudiado el efecto que puede tener un adecuado control glucémico sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo. Igualmente, no se ha estudiado el efecto de un adecuado control glucémico sobre la función autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos . Por lo anterior las preguntas que me interesa responder son: ¿El control de la glucemia en pacientes con DMID previamente descontrolados modifica las alteraciones observadas en la presión arterial promedio de 24 horas?, ¿el control de la glucemia en pacientes con DMID previamente descontrolados mejora la función diastólica del ventrículo izquierdo? y, ¿el



control de la glucemia en pacientes con DMID previamente descontrolados mejora los resultados de las pruebas de función autonómica cardiovascular?

### **I.B.- ANTECEDENTES.**

La Diabetes Mellitus (DM) es la enfermedad endocrinológica más importante a nivel mundial. Se ha calculado que para 1994 había más de 100 millones de diabéticos en el mundo (1). En México la incidencia de diabetes se ha incrementado en forma notable en los últimos años (2), representando para 1992 la novena enfermedad más frecuente en la población general (3). Este aumento en la incidencia de diabetes en nuestro país se ha reflejado también en la mortalidad, así, mientras que en la década de los setentas fue la décima causa de muerte en la población general (2), para 1992 ascendió al cuarto lugar(3).

#### **I. B. 1.- MONITOREO DE PRESION ARTERIAL CONTINUA AMBULATORIA**

Esta bien establecido que existe una variación circadiana de la TA en sujetos normales (4). Esta variación parece depender de la función del Sistema Nervioso Autónomo y de la producción de catecolaminas circulantes por el eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenales (5). Se ha demostrado un patrón anormal del ritmo circadiano de la TA en diferentes grupos de enfermos, incluyendo

sujetos con HAS, DM, síndrome de Cushing, síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (5) y disfunción autonómica primaria o secundaria a enfermedades del Sistema Nervioso Central (p.e. enfermedad de Parkinson) (5,6,7). También existen estudios que relacionan una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares (hipertrofia del Ventrículo Izquierdo, aterosclerosis coronaria, enfermedad cerebrovascular) en sujetos con HAS esencial que no muestran una disminución normal de la TA nocturna <sup>o</sup> (8).

Los estudios en pacientes diabéticos han mostrado que muchos de estos individuos tienen un perfil circadiano anormal de la TA, caracterizado por la ausencia en el descenso nocturno de la TA, es decir, una presión arterial nocturna anormalmente elevada, tanto sistólica (6) como diastólica (8, 9). Así, por ejemplo, Fogari et al (9) encontraron una incidencia del 30% de disminución anormal de la TA sistólica (que definieron como una disminución de la TAS<sub>nocturna</sub> mayor del 2%) en 47 sujetos normotensos con DMNID contra un 6% en 50 controles. Para estudiar el efecto de la HAS sobre la TA continua de 24 horas, en este mismo estudio se compararon a 49 sujetos hipertensos con DMNID contra 53 hipertensos sin DM, encontrando también una mayor incidencia de disminución anormal de la TAS<sub>nocturna</sub> en los diabéticos (31% vs 6.4%). Al analizar a los diferentes subgrupos de pacientes diabéticos, se ha observado que esta anomalía es más frecuente en sujetos con DM insulino-dependiente que en aquellos con DMNID (5) y en aquellos con NACV en comparación con diabéticos sin NACV (10,11,12,13).

---

<sup>o</sup> Los autores anglosajones han acuñado el término "non-dippers" para distinguir a este grupo de sujetos, sin embargo no existe una contraparte en castellano.

Actualmente sabemos que en los sujetos con neuropatía diabética existen cambios en el ritmo circadiano normal de la actividad simpático-vagal. Estos cambios fueron estudiados por Bernardi et al (14) mediante análisis espectral de las fluctuaciones del intervalo R-R en registros electrocardiográficos de 24 horas. Estos autores encontraron que en los sujetos diabéticos, independientemente de la presencia de NACV, existía una actividad vagal disminuida (y por tanto un predominio relativo de la actividad simpática) durante las noches. Por su parte, Bellavere et al (15) mediante análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, encontraron que además del involucro parasimpático también existe un involucro simpático temprano en sujetos con DMID. Ahora bien, también se ha demostrado que existe una relación entre la disminución anormal de la TA<sub>nocturna</sub> y la disregulación del equilibrio simpático-vagal en los sujetos diabéticos, con un predominio anormal del tono simpático por las noches secundario a una disminución anormal de los impulsos vagales (6). Las consecuencias de una disminución anormal de la TA<sub>nocturna</sub> en comparación con la diurna, como la observada en sujetos diabéticos "normotensos", son similares a las observadas en sujetos con HAS e incluyen: (a) hipertrofia ventricular izquierda secundaria a sobrecarga de presión (16), y (b) una mayor mortalidad cardiovascular. Así, por ejemplo, los pacientes en el estudio de Liniger et al (11) con aumento nocturno de la TA presentaron un mayor riesgo cardiovascular (infarto miocárdico y eventos vasculares cerebrales) y renal (insuficiencia renal crónica terminal) en el seguimiento a 52 meses en comparación con los que no presentaron dicho incremento.

Numerosos estudios transversales han demostrado que la microalbuminuria, marcador de enfermedad renal temprana, se asocia con cifras mayores de TA en los sujetos con DMID. Por ejemplo, Hansen et al (17) encontraron una asociación entre los cambios en la TA de 24hs (TA24hs) y la excreción urinaria de albúmina incluso en sujetos normoalbuminúricos. Al estudiar a sujetos diabéticos tipo I, mediante monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), Berrut et al (18) encontraron que el hallazgo más importante en los pacientes con microalbuminuria era una disminución anormal de la TA diastólica nocturna en comparación con sujetos con DMID sin microalbuminuria. Por otra parte, Chau et al (13) sólo encontraron una correlación entre microalbuminuria y niveles nocturnos de TA sistólica. Poulsen et al (19) analizaron la evolución de 44 pacientes con DMID inicialmente normoalbuminúricos evaluándolos tres años después. Estos investigadores encontraron una mayor TA sistólica, tanto diurna como nocturna, en los 6 pacientes que desarrollaron microalbuminuria en comparación con los que permanecieron normoalbuminúricos. Incluso encontraron que los sujetos que finalmente progresaron hacia la microalbuminuria tenían desde un inicio una menor disminución de la TA diastólica ("non-dippers"), es decir que es posible que las alteraciones en el ritmo circadiano de la TA antecedan incluso al desarrollo de microalbuminuria, por lo que algunos autores han postulado que estas alteraciones en la TA podrían ser otro marcador para detectar la presencia de enfermedad renal en fases tempranas.

## **I. B. 2.- FUNCION VENTRICULAR EN LA DIABETES MELLITUS**

Los estudios clínicos, epidemiológicos y anatomopatológicos han demostrado la existencia de una enfermedad cardíaca propia de los sujetos diabéticos, que se denominó miocardiopatía diabética (20,21). Los cuatro primeros casos fueron descritos por Rubler et al (20) en 1972, eran casos de autopsia y se trataba de diabéticos con glomeruloesclerosis (Enf. de Kimmelstiel-Wilson) que se habían presentado con Insuficiencia Cardíaca, en los cuales observaron hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica difusa, sin evidencia de HAS, enfermedad aterosclerosa coronaria o valvulopatía, postulándose a la microangiopatía como la causa de dicha afección. Estudios posteriores de función ventricular han confirmado la presencia de enfermedad cardíaca clínica y subclínica en individuos diabéticos, postulándose varias causas para explicar la disfunción miocárdica destacando entre ellas la hiperglucemia, microangiopatía, fibrosis y neuropatía autonómica (21).. Se considera que las anomalías de la función diastólica, evidenciadas por un patrón de llenado anormal del ventrículo izquierdo (VI) sugerente de distensibilidad reducida (21,22,23), representan uno de los signos más tempranos de disfunción ventricular izquierda. Utilizando el ecocardiograma modo-M se ha demostrado un mayor tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo, un menor pico de llenado temprano ventricular y un mayor tiempo de llenado temprano ventricular, parámetros todos de disfunción diastólica en su componente de la relajación (23). También se han demostrado

alteraciones de la función sistólica del ventrículo izquierdo en forma preclínica. Estas alteraciones, que no se observan en el reposo, se ponen de manifiesto con el ejercicio (24,25). Así, por ejemplo, Vered et al (24) estudiaron 30 sujetos con DM encontrando que la fracción de expulsión (FE) disminuyó en 5, permaneció sin cambios en 8 y aumentó normalmente en el resto, mientras que en todos los sujetos normales se incrementó con el ejercicio.

Las alteraciones de la función ventricular son más frecuentes en los individuos portadores de NACV. Por ejemplo, Zola et al (25) estudiaron a 30 pacientes con DMID de larga duración encontrando una menor FE, tanto en reposo como en ejercicio, en los diabéticos con NACV, así como una correlación inversa entre la puntuación en las pruebas de función autonómica y la FE. Resulta interesante señalar que en sujetos jóvenes con DMID se han encontrado porcentajes más altos de FE y fracción de acortamiento, así como una mayor velocidad de acortamiento circunferencial en reposo, lo que traduce una mayor contractilidad. Este hecho se ha relacionado con la activación del sistema nervioso simpático secundaria a la hiperglucemia (21). Así, por ejemplo, Goldweit et al (26) mostraron que la normalización aguda de las concentraciones de glucosa sérica en sujetos con DMID se asocia a una pequeña pero significativa disminución en la FE.

### **I. B. 3.- FUNCION AUTONOMICA CARDIOVASCULAR.**

La neuropatía es una complicación frecuente de la DM. La neuropatía diabética se define como la afección del sistema nervioso que ocurre en pacientes con diabetes mellitus que no tienen otra causa que explique dicha alteración (27). Este trastorno puede ser clínico, o subclínico si sólo se detecta con estudios de gabinete (electrofisiología: velocidad de conducción nerviosa, sensitiva o motora) (28). Se divide principalmente en dos grandes grupos: somática y autonómica (29). La neuropatía autonómica puede afectar diferentes órganos y sistemas, entre ellos el cardiovascular (NACV), gastrointestinal y genitourinario (29). La NACV puede manifestarse con anomalías de la frecuencia cardíaca (FC) o con hipotensión postural (hipotensión ortostática) (30). Las alteraciones más frecuentes de la FC son la taquicardia en reposo y la ausencia de los cambios normales de la FC en respuesta a estímulos como la respiración y la adopción del ortostatismo (30,31). La hipotensión ortostática consiste en la disminución de la tensión arterial, sistólica y/o diastólica, que ocurre cuando el individuo pasa del decúbito a la bipedestación. Refleja la ausencia de la respuesta simpática normal que debe ocurrir con dicha maniobra y se manifiesta clínicamente con mareo, sensación de cabeza vacía, cefalea, fopsias, alteración visual (visión "turbia") e incluso síncope cuando el individuo adopta el ortostatismo (32). La NACV puede ser detectada con pruebas clínicas y estudios de gabinete actualmente bien estandarizados (33). Las cinco pruebas más sensibles para la detección de la NACV son la invariabilidad de la FC en

respuesta a la respiración profunda, en respuesta al ortostatismo, y en respuesta a la maniobra de Valsalva, así como la invariabilidad de la TA a la adaptación ortostática (hipotensión postural) y al esfuerzo isométrico (33).

En cuanto a la severidad de la afección cabe destacar que en un inicio se presenta la taquicardia en reposo y la pérdida de la bradicardia fisiológica del sueño seguidos por las alteraciones en las respuestas reflejas cardiovasculares antes mencionadas y finalmente se presenta el trastorno de la repolarización manifestado por alargamiento anormal del segmento QT (30). La importancia de la NACV radica en el hecho de que conlleva un mayor morbi-mortalidad (31), por ejemplo, la mortalidad en los pacientes diabéticos con QT prolongado es del 23% a 3 años (30).

### **I.C.- JUSTIFICACION**

La DM es una de las enfermedades más frecuentes en nuestro país y una de las principales causas de muerte en la población general. Una de las complicaciones crónicas de esta entidad es la NACV, la cual se asocia con una mayor morbi-mortalidad. Las alteraciones iniciales del sistema simpático-vagal en sujetos diabéticos se caracterizan por una disminución anormal del tono vagal nocturno que conlleva a un predominio anormal del tono simpático, ello puede condicionar que la TA sea más elevada por las noches en sujetos diabéticos, lo cual, a la larga, puede condicionar hipertrofia ventricular izquierda y daño renal. No existe ningún estudio en el que se haya investigado el efecto



de un control estricto de la glucemia sobre las alteraciones de la TA-24hs. Así mismo pueden observarse alteraciones de la función diastólica en sujetos incluso asintomáticos. Aunque se ha mostrado que la FE puede modificarse de acuerdo con los niveles de glucosa sérica, no existe ningún estudio en el que se haya investigado el efecto de un control estricto de la glucemia sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo. Finalmente, tampoco se ha estudiado el efecto de un adecuado control glucémico sobre las alteraciones en las pruebas de función autonómica cardiovascular.

#### **I. D.- APROBACION POR EL COMITE DE ETICA**

El protocolo preparado para la realización del presente estudio fue presentado ante el Comité de Etica del INNSZ, junto con un análisis de los posibles riesgos y problemas éticos que de este estudio pudieran surgir (anexo 1). La carta de aceptación se muestra en el anexo 2.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.A.- OBJETIVOS GENERALES**

1. Conocer si las alteraciones en la presión arterial medida en forma ambulatoria cada 30 minutos durante 24 horas (TA-24hs) que se presentan en sujetos con DMID pueden ser revertidas mediante un control glucémico estricto.
2. Conocer si la función ventricular izquierda, sistólica y diastólica, en sujetos con DMID y con descontrol metabólico crónico, mejora posterior a un control glucémico estricto.
3. Conocer si las alteraciones en las pruebas de función autonómica cardiovascular, que se observan en sujetos con DMID, pueden ser revertidas mediante un control glucémico estricto.

### **II.B.- OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar la prevalencia de disminución reducida de la caída nocturna (DRCN) de la TA sistólica (TAS) y diastólica (TAD), en sujetos con DMID.
2. Determinar si los promedios de  $TAS_{diurna}$ ,  $TAD_{diurna}$ ,  $TAS_{nocturna}$  y  $TAD_{nocturna}$  de un día laboral típico de sujetos con DMID en descontrol

glucémico crónico, se modifican en forma significativa después de someterlos a control glucémico estricto durante un mes.

3. Determinar si las alteraciones de la TA24hs (DRCN de la TA sistólica y/o diastólica) observadas en un día laboral típico de sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico (hiperglucemia crónica), son reversibles con un control glucémico estricto.
4. Determinar si se producen cambios en los índices de función sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión [FE] y fracción de acortamiento [FA], medidas mediante ecocardiografía) de sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico (hiperglucemia crónica), posterior a la obtención de un control glucémico adecuado.
5. Determinar si se producen cambios en la función diastólica del ventrículo izquierdo (valorada mediante el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo [TRIV]), medido en milisegundos mediante ecocardiograma Doppler pulsado) de sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico (hiperglucemia crónica), posterior a la obtención de un control glucémico adecuado.
6. Determinar si se producen cambios en los resultados de las pruebas de función autonómica cardiovascular de sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico (hiperglucemia crónica), posterior a la obtención de un control glucémico adecuado.

### III.- HIPOTESIS

1. Existe una alta prevalencia de DRCN de la TA en sujetos con DMID.
2. Los promedios de  $TAS_{diurna}$ ,  $TAD_{diurna}$ ,  $TAS_{nocturna}$  y  $TAD_{nocturna}$  de un día laboral típico de sujetos con DMID en descontrol glucémico crónico, disminuyen en forma significativa después de someterlos a control glucémico estricto durante un mes.
3. La DRCN de la presión arterial, sistólica y diastólica, observada durante la realización de un monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) en un día laboral típico en sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico (hiperglucemia crónica) revierte con un control glucémico estricto.
4. Los índices de función sistólica del ventrículo izquierdo obtenidos mediante ecocardiograma modo M (fracción de acortamiento [FA]) y ecocardiograma bidimensional (fracción de expulsión [FE]) de sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico (hiperglucemia crónica) mejoran posterior a un mes de control glucémico estricto.
5. El índice de función diastólica del ventrículo izquierdo, obtenido mediante ecocardiograma Doppler pulsado (TRIVI), de sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico (hiperglucemia crónica), mejora posterior a un mes de control glucémico estricto.
6. Los resultados de las pruebas de función autonómica cardiovascular de sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico (hiperglucemia crónica), mejoran posterior a la obtención de un control glucémico adecuado.

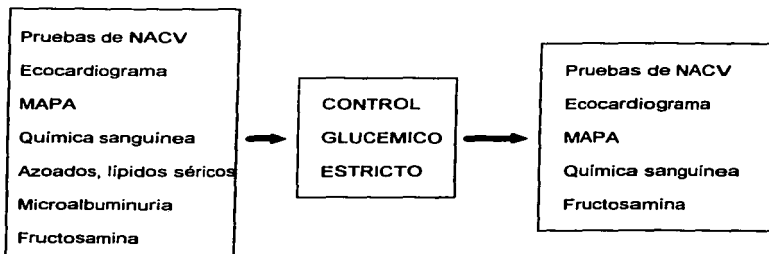
## IV.- MATERIAL Y METODOS

### IV. A.- SEDE:

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", hospital de tercer nivel de atención en la ciudad de México, D.F..

### IV. B.- DISEÑO:

Se realizó un estudio comparativo, experimental, longitudinal y prospectivo. A continuación se esquematiza el diseño del estudio:



#### **IV. C.- CRITERIOS DE INCLUSION:**

Pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente con mal control glucémico (Fructosamina sérica mayor de 300  $\mu$ mol), entre 20 y 40 años de edad, del sexo masculino, con más de 5 años de duración de la diabetes, sin patología cardiovascular conocida (hipertensión arterial sistémica, infarto miocárdico, angina de pecho, etc), sin retención de azoados (urea y creatinina), sin complicaciones microvasculares severas (sin retinopatía proliferativa), normoalbuminúricos (<20 mcg/min), sin episodios de cetoacidosis en los 3 meses previos, sin datos clínicos de distiroidismo.

#### **IV. D.- CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Obesidad con índice de masa corporal de 30 o mayor.
2. Diagnóstico de Angina de Pecho, historia de Infarto Agudo del Miocardio o evidencia electrocardiográfica de cardiopatía isquémica.
3. Ingesta de bloqueadores beta-adrenérgicos o antidepressivos tricíclicos.
4. Elevación de azoados.
5. Que el paciente no acepte ingresar al estudio.

#### **IV. E. DEFINICIONES OPERACIONALES:**

1. Se definió DM de acuerdo a los criterios de la OMS: una determinación de glucemia en ayuno mayor o igual a 200 mg/dl, dos determinaciones mayores de 140 mg/dl o una curva de tolerancia oral a la glucosa que muestre a las 2 horas más de 200 mg/dl.
2. Se definió DMID cuando el paciente haya presentado en alguna ocasión cetoacidosis y/o requiera insulina para evitar su ocurrencia. Ningún paciente estaba bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales.
3. Se definió NA (no-cardiovascular) cuando existió diarrea crónica, impotencia o gastroparesia sin otra etiología más que la DM.
4. Se definió ausencia de NACV cuando el paciente presentó todas las pruebas de función autonómica normales o una limitrofe, se definió NACV temprana cuando el paciente presentó una prueba de frecuencia cardíaca anormal o dos limitrofes, se definió NACV definitiva cuando presentó dos o más pruebas de frecuencia cardíaca positivas y NACV grave cuando presentó dos o más de las pruebas de frecuencia cardíaca positivas y la prueba de presión arterial positiva o limitrofe. Las pruebas de frecuencia cardíaca fueron las siguientes: (a) taquicardia en reposo: se tomó la frecuencia cardíaca (FC), al individuo, después de permanecer 15 minutos en reposo en decúbito dorsal.; (b) invariabilidad de la FC al pararse: sometido a registro electrocardiográfico constante, el paciente se levanta del decúbito dorsal sin

ayuda y se mide la relación entre el intervalo R-R, en milímetros, al latido 30 y el intervalo R-R al latido 15 (relación 30:15); (c) Maniobra de Valsalva: sometido a registro electrocardiográfico constante, el paciente, sentado, sopla en una manguera de hule lo suficiente para mantener una presión de 40 mmHg sobre la columna de mercurio de un baumanómetro durante 15 segundos, se mide la relación entre el intervalo R-R (en mm) más largo al inicio de la maniobra y el más corto durante la maniobra, el resultado final es aquel que representa el promedio de 3 maniobras sucesivas (relación de Valsalva); (d) Arritmia sinusal respiratoria (respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda): sometido a registro electrocardiográfico constante, el paciente, sentado, efectúa 6 respiraciones por minuto, lentas y profundas, se cuantifica el intervalo R-R más corto durante la inspiración y el más largo durante la espiración, inspiración, se convierten en FC (ver anexo 4), y se obtienen las diferencias entre la FC durante inspiración y la FC durante la espiración, finalmente se obtiene un índice al obtener el promedio de las diferencias en tres ciclos respiratorios (relación E:I); la prueba de presión arterial fue: (e) hipotensión ortostática: disminución de la presión arterial sistólica mayor a 30 mmHg al minuto de haber adoptado el ortostatismo (10). Los valores obtenidos se definieron como normal, límite o anormal con base en el esquema mostrado en el anexo 3 (10).

5. Se definió mal control glucémico cuando el paciente tuvo un valor de fructosamina sérica mayor de 300  $\mu\text{mol/L}$  o glucemias promedio mayores de 200 mg/dl en los últimos meses.



6. Se definió normoalbuminuria: menos de 30 mg de albúmina en orina de 24 hs(<20 mcg/min). Microalbuminuria: 30 a 250 mg en 24 hs(20 a 200 mcg/min). Proteinuria franca: más de 250 mg en 24 hs(>200 mcg/min).
7. Se definió como disminución reducida de la caída nocturna de la TA (DRCN) una disminución promedio de la TA sistólica nocturna (23 a 7 hs) menor de 10 mmHg en comparación con la diurna (7 a 23 hs), una TA diastólica nocturna menor de 5 mmHg respecto a la diurna o una disminución menor del 10% de la TAS o TAD nocturna respecto a la diurna.
8. Se definió como monitoreo (MAPA) válido áquel que contó con más del 80% de las lecturas programadas y con menos de dos horas consecutivas de lecturas perdidas.
9. Se definió el TRIVI mediante la utilización de ecocardiograma Doppler pulsado, como el intervalo de tiempo, en milisegundos, entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral.
10. Se definió la FE como la diferencia del volúmen telediastólico, en cm<sup>3</sup>, y el volúmen telesistólico, en cm<sup>3</sup>, dividida entre el volúmen telediastólico, multiplicada por 100  $([VTD-VTS/VTD] \times 100)$ , medidos mediante ecocardiografía bidimensional.
11. Se definió la fracción de acortamiento (FA) como la diferencia del volúmen diastólico y el volúmen sistólico del ventrículo izquierdo dividida entre el volúmen diastólico y multiplicada por 100  $([DdVI-DsVI/DdVI] \times 100)$ , medidos mediante ecocardiograma modo M.

#### **IV. F.- VARIABLES:**

- a) Promedio horario de Tensión Arterial sistólica (TASD) en mmHg.
- b) Promedio horario de Tensión Arterial diastólica (TAD) en mmHg.
- c) Promedio de TAS durante el día(7 a 23 hs) en mmHg.
- d) Promedio de TAD durante el día en mmHg.
- e) Promedio de TAS durante la noche (23 a 7 hs) en mmHg.
- f) Promedio de TAD durante la noche en mmHg.
- g) Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo en milisegundos.
- h) Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en porcentaje.
- i) Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo en porcentaje.
- j) Frecuencia cardíaca de reposo en latidos por minuto.
- k) Peso y talla en kilogramos y centímetros, respectivamente.
- l) Respuesta de la FC al ortostatismo, a la maniobra de Valsalva y a la respiración profunda según lo consignado en el anexo 3.
- m) Glucemia sérica en mg/dl.
- n) Fructosamina en  $\mu\text{mol/L}$ .

#### **IV. G.- INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION:**

La información se recolectó en un formato especialmente diseñado (v. anexo 5).

#### **IV. H.- DESCRIPCION DEL ESTUDIO:**

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo de los pacientes con DMID pertenecientes a la consulta externa del INNSZ en búsqueda de los criterios de inclusión y exclusión antes señalados (ver anexo 6). Se ingresarón áquellos con un promedio de glucemias en los últimos meses mayor de 200 mg/dl o con fructosamina sérica mayor de 300  $\mu\text{mol/L}$ . Todos firmaron la hoja de consentimiento informado especialmente diseñada para este estudio (v. anexo 7). Se citaron en ayuno para las pruebas de función autonómica cardiovascular (PFA). Para ello se les colocaron los electrodos del aparato de prueba de esfuerzo para conseguir un registro electrocardiográfico continuo. Posteriormente se acostaba al paciente durante 15 minutos, al final de los cuales se tomó un ECG basal y la TA con el esfigmomanómetro de mercurio convencional. Se le pedía entonces que se incorporara a la posición de ortostatismo sin ayuda, registrando electrocardiográficamente en forma continua los primeros 30 latidos después de adoptar dicha posición. Al minuto de haber adoptado el ortostatismo se le midió nuevamente la TA. Entonces se sentaba y se le hacía soplar a través de un adaptador al esfigmomanómetro hasta levantar

la columna de mercurio a 40 mm durante 15 segundos, después de un ejercicio de prueba se realizaba la medición electrocardiográfica de tres maniobras sucesivas. Se le explicó entonces como realizar la inspiración y espiración para obtener ciclos de 6 x 6 (6 segundos de inspiración por 6 de espiración). Después de un ejercicio de prueba se realizaba el registro electrocardiográfico continuo durante 3 ciclos completos de I:E.

Se le colocaba después el aparato de monitoreo ambulatorio de la TA (QuietTrack<sup>MR</sup> version 02.60 y 02.49, Welch Allyn-Tycos), en el brazo izquierdo si era diestro o derecho en caso contrario. Se realizaron las mediciones necesarias en el consultorio para corroborar que el sensor se encontraba en posición adecuada. Se les explicó como llenar la bitácora para el registro de sus actividades más importantes durante ese día y se les dieron las instrucciones necesarias sobre el uso del aparato. Se les realizó entonces un ecocardiograma basal.

El aparato se programó para que les tomara la TA automáticamente cada 15 minutos durante el resto del día y cada 30 durante la noche. Al día siguiente el paciente entregaba el aparato y la hoja con el registro de sus actividades diarias y era visto por el oftalmólogo. Se le tomaba entonces la muestra de sangre necesaria para la determinación de azoados, química sanguínea, lípidos, pruebas de función tiroidea y fructosamina (Sigma). El paciente también entregaba una muestra de orina para la determinación de microalbuminuria (Micraltest II<sup>MR</sup>, Lakeside).

La información contenida en el aparato fue leída por una computadora, donde era almacenada y desde donde podía ser recuperada en forma impresa para corroborar que alcanzaran más de un 80% de las lecturas programadas y menos de dos horas de lecturas perdidas, así como descartar aquellas lecturas inconsistentes tales como una TAD mayor que la TAS precedente o la TAS siguiente, una TAD mayor de 140 o menor de 40 mmHg, excepto que estuviese clínicamente justificada. Se obtuvieron así los promedios y desviación estándar de la TAS, TAD y TAM de 24 horas y de los periodos diurno y nocturno. Se calculó el porcentaje de cambio del período diurno respecto al nocturno (% Diferencia Día/Noche) para la TAS, TAD y TAM con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Diferencia Día/Noche} = \frac{(TA_{\text{diurna}} - TA_{\text{nocturna}}) \times 100}{TA_{\text{diurna}}}$$

A los pacientes se les prestó un glucómetro (Accutrend Alpha<sup>MR</sup>, Lakeside) y un disparador automático de lancetas (Autoclix<sup>MR</sup>, Lakeside) y se les regalaron la tiras reactivas para la determinación de glucemias capilares, mismas que se realizaron dos o tres veces al días. Se les indicó un esquema de insulina variable de acuerdo al resultado de dichas glucemias para llevar al paciente a un control óptimo. La duración de este curso intensivo de tratamiento fue de 4 semanas posterior a las cuales se les realizaron nuevamente el MAPA, el ecocardiograma, las PFA y la determinación de glucemia y fructosamina.

#### **IV. I.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS:**

Para la estadística descriptiva se utilizaron medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviaciones estándar), de manera tal que los resultados se expresan como promedios  $\pm$  desviación estándar. La prueba de Kolmogorov-Smirnov mostró que las variables no tuvieron una distribución normal, por lo que para la estadística inferencial se utilizaron pruebas no paramétricas. Así, la prueba de rangos de Wilcoxon fue utilizada para comparar a los pacientes al inicio del estudio, con descontrol metabólico, y después del tratamiento intensivo con insulina. La decisión para aceptar la hipótesis de nulidad se basó en un nivel de significancia ( $\alpha$ ) del 5%.

## V. RESULTADOS

### V. A.- CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.

De los 12 pacientes inicialmente incluidos en el estudio, cuatro tuvieron que ser excluidos del mismo por no haber cumplido con los lineamientos terapéuticos y no haber alcanzado un excelente control metabólico. La edad promedio de los ocho pacientes que se incluyen en este análisis fue de  $24 \pm 6$  años. La duración promedio de la diabetes fue de  $8 \pm 1$  años (intervalo de 7 a 10 años). En la tabla 1 se reportan los promedios de peso y talla, así como los resultados de laboratorio practicados al inicio del estudio.

TABLA 1. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A CONTROL GLUCEMICO\*

|                  | Edad  | Peso  | Talla | IMC  | T-DM | TAS | TAD  |
|------------------|-------|-------|-------|------|------|-----|------|
|                  | 36    | 72    | 175   | 23.5 | 9    | 105 | 70   |
|                  | 28    | 52.3  | 165   | 19.2 | 7    | 115 | 70   |
|                  | 26    | 59.3  | 164   | 22.0 | 9    | 100 | 50   |
|                  | 20    | 62.2  | 167   | 22.0 | 9    | 100 | 65   |
|                  | 20    | 56.5  | 165   | 20.7 | 7    | 100 | 50   |
|                  | 20    | 59.4  | 161   | 22.9 | 10   | 90  | 60   |
|                  | 26    | 55    | 178   | 17.3 | 9    | 100 | 80   |
|                  | 20    | 49.8  | 165   | 18.2 | 7    | 90  | 70   |
| <b>Promedio</b>  | 24.50 | 58.31 | 167.5 | 20.8 | 8.37 | 100 | 64.3 |
| <b>Desv. Est</b> | 5.7   | 6.8   | 5.9   | 2.3  | 1.19 | 8   | 10.5 |

\*IMC = Índice de masa corporal, T-DM = Tiempo de duración de la Diabetes, TAS = Tensión arterial sistólica, TAD = Tensión arterial diastólica.

Ninguno de los sujetos tenía obesidad (Índice de masa corporal mayor de 25). Tres sujetos tuvieron colesterol total mayor de 200 mg/dl, dos de ellos con LDL mayor de 160 mg/dl y uno con HDL menor de 35 mg/dl. Ninguno de los sujetos estudiados presentó hipertrigliceridemia, elevación de azoados séricos, o microalbuminuria. Las pruebas de función tiroidea fueron normales en todos los individuos.

#### **V. B.- EFECTO METABOLICO DEL PROGRAMA INTENSIVO DE INSULINA.**

Con el programa de tratamiento intensivo se lograron cambios significativos en el control metabólico. Los niveles de fructosamina disminuyeron de  $376 \pm 42 \mu\text{mol/L}$  a  $209 \pm 64 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.001$ ). Paralelo a lo anterior las cifras de glucemia descendieron de  $242 \pm 86$  a  $114 \pm 52 \text{ mg/dl}$  ( $p < 0.01$ ). Estos resultados fueron confirmados por las lecturas de glucemia capilar tomadas por los propios pacientes a lo largo del estudio, que también evidenciaron un excelente control glucémico.

#### **V. C.- EFECTO SOBRE LA PRESION ARTERIAL.**

La presión arterial basal, tomada en la forma convencional con el esfigmomanómetro de mercurio, fue en promedio de 100 mmHg para la sistólica y de 64.3 mmHg para la diastólica (tabla 1). Los promedios de tensión arterial para los períodos de 24 horas, nocturno y diurno, obtenidos mediante el monitoreo ambulatorio, antes y después de someter a los sujetos a control



glucémico se muestran en la tabla 2. No se observaron diferencias entre dichos valores.

**TABLA 2. RESULTADOS DEL MONITOREO AMBULATORIO DE PRESION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DEL PROGRAMA INTENSIVO CON INSULINA\*.**

|                               | <b>Basales</b> | <b>Post-Tx</b> | <b>Valor de p</b> |
|-------------------------------|----------------|----------------|-------------------|
| <b><u>TA SISTOLICA</u></b>    |                |                |                   |
| <b>24-horas</b>               | 110 ± 4        | 110 ± 9        | 0.93              |
| <b>Diurna</b>                 | 113 ± 5        | 112 ± 10       | 0.83              |
| <b>Nocturna</b>               | 102 ± 3        | 104 ± 6        | 0.20              |
| <b>Diferencia Día/Noche</b>   | -11 ± 6        | -8 ± 6         | 0.26              |
| <b>% Diferencia Día/Noche</b> | -10 ± 5        | -7 ± 5         | 0.14              |
| <b><u>TA DIASTOLICA</u></b>   |                |                |                   |
| <b>24-horas</b>               | 68 ± 4         | 69 ± 6         | 0.67              |
| <b>Diurna</b>                 | 68 ± 5         | 71 ± 7         | 0.79              |
| <b>Nocturna</b>               | 66 ± 2         | 64 ± 5         | 0.29              |
| <b>Diferencia Día/Noche</b>   | -3 ± 4         | -6 ± 9         | 0.43              |
| <b>% Diferencia Día/Noche</b> | -4 ± 6         | -8 ± 11        | 0.44              |

\*Los resultados se expresan en mmHg (promedio ± DE), excepto % Diferencia Día/Noche que se expresa en porcentaje (promedio ± DE).

\*Diferencias no significativas con Wilcoxon.

La figura 1 (ver anexo 8) demuestra el promedio horario de la presión arterial sistólica y diastólica antes y después del tratamiento. El ritmo circadiano se preservó y no existieron diferencias significativas entre ambos períodos estudiados.

La disminución de la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) nocturna en relación con la diurna se observa en la tabla 3. Se puede apreciar que, al inicio del estudio, 4 sujetos tienen una disminución menor de la esperada en la TAS<sub>nocturna</sub>, misma que no se modifica después del tratamiento con insulina. Sin embargo, al analizar la disminución de la TAD<sub>nocturna</sub> observamos que esta se incrementó una vez alcanzado un buen control glucémico (ver gráfico 2, anexo 9), lo que se demuestra porque (i) la caída de la TAD<sub>nocturna</sub> (Diferencia Día/Noche en mmHg y Porcentaje de Diferencia Día/Noche en la tabla 2) se duplica después del tratamiento intensivo con insulina ( $6 \pm 9$  vs  $3 \pm 4$  mmHg,  $8 \pm 11$  vs  $4 \pm 6$  %), y (ii) porque al inicio del estudio se encontraron 6 individuos con disminución anormal de la TAD<sub>nocturna</sub>, dos de los cuales presentaron una caída normal de la TAD<sub>nocturna</sub> al final del mismo (tabla 3). Sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

**TABLA 3. DISMINUCION ABSOLUTA DE LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA<sup>o</sup> Y DIASTOLICA<sup>o</sup> NOCTURNA EN RELACION CON LA DIURNA ANTES Y DESPUES DE OBTENER EL CONTROL GLUCEMICO.**

|                   | <b>PRE</b>   | <b>POST</b> |
|-------------------|--------------|-------------|
| <b>SISTOLICA</b>  | $11 \pm 6^*$ | $8 \pm 6^*$ |
| <b>Anormales</b>  | 4            | 4           |
| <b>DIASTOLICA</b> | $3 \pm 4^*$  | $6 \pm 9^*$ |
| <b>Anormales</b>  | 6            | 4           |

\* Resultados en latidos por minuto (promedio  $\pm$  DE).

⊗ Una disminución sistólica menor de 10 mmHg se considera anormal.

⊗ Una disminución diastólica menor de 5 mmHg se considera anormal.

#### **V. D.- EFECTO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.**

El monitoreo ambulatorio de presión arterial me permitió observar el comportamiento de la frecuencia cardíaca (FC) en los periodos diurno, nocturno y de 24 horas. Todos los pacientes presentaron un descenso normal de la FC<sub>nocturna</sub> respecto a la diurna y no se presentaron cambios con el control metabólico estricto (ver tabla 4).

**TABLA 4. VALORES PROMEDIO DE FRECUENCIA CARDIACA ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO INTENSIVO CON INSULINA\*.**

|                                     | <b>Basales</b> | <b>Post-tratamiento</b> |
|-------------------------------------|----------------|-------------------------|
| <b>24 horas</b>                     | 85 ± 8.9       | 86.38 ± 13.3            |
| <b>Diurna</b>                       | 88.75 ± 8.6    | 89.88 ± 14.3            |
| <b>Nocturna</b>                     | 72.88 ± 11.9   | 74.63 ± 13.2            |
| <b>Diferencia diurna/nocturna</b>   | 15.88 ± 6.5    | 15.25 ± 6.3             |
| <b>% diferencia diurna/nocturna</b> | 18.20 ± 8.4    | 16.97 ± 6.8             |

\* Resultados en latidos por minuto (promedio ± DE).

#### **V. E.- EFECTO SOBRE LA FUNCION VENTRICULAR.**

Los hallazgos ecocardiográficos se presentan en la tabla 5. Todos los valores se encontraron dentro de límites normales para la edad de los pacientes, incluyendo los índices de función sistólica (Fracción de Expulsión y

Fracción de Acortamiento) y diastólica (Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo). Se observó una tendencia hacia un incremento de la FE ( $66.9 \pm 2.6$  vs  $63.1 \pm 7.1\%$ ,  $p=0.15$ ) y de la FA ( $35.6 \pm 4.5$  vs  $33.8 \pm 4.2\%$ ,  $p=0.34$ ) y hacia una reducción del tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo ( $77.1 \pm 19.1$  vs  $83.5 \pm 6.3$  mseg,  $p=0.40$ ), cuando los sujetos alcanzaron un adecuado control glucémico, sin embargo, en ninguno de estos parámetros se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa.

**TABLA 5. HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO INTENSIVO CON INSULINA\*.**

|                     | <b>Basales</b> | <b>Post-Tx</b>  | <b>Valor de p**</b> |
|---------------------|----------------|-----------------|---------------------|
| <b>FA (%)</b>       | $33.8 \pm 4.2$ | $35.6 \pm 4.5$  | 0.34                |
| <b>FE (%)</b>       | $63.1 \pm 7.1$ | $66.9 \pm 2.6$  | 0.15                |
| <b>TRIVI (mseg)</b> | $83.5 \pm 6.3$ | $77.1 \pm 19.1$ | 0.40                |

\* Los valores se expresan como promedio  $\pm$  DE.

\*\* Diferencias no significativas con Wilcoxon.

FA = fracción de acortamiento, FE = fracción de expulsión, TRIVI = tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo.

#### **V. F.- EFECTO SOBRE LA FUNCION AUTONOMICA CARDIOVASCULAR**

Los valores normales de las pruebas de función autonómica cardiovascular se encuentran en la sección "Definiciones Operacionales" (IV.E). Los resultados de dichas pruebas antes y después de obtener un adecuado control glucémico se observan en la tabla 6. Ninguno de los sujetos estudiados presentaron taquicardia en reposo. Se encontró un sólo paciente con hipotensión postural

límitrofe caracterizada por un descenso de la TA sistólica de 20 mmHg al adoptar el ortostatismo, 4 sujetos con respuesta anormal de la FC al ortostatismo (3 anormales y 1 límitrofe), 5 individuos con respuesta anormal a la maniobra de Valsalva, y 3 con respuesta anormal a la respiración profunda (2 anormales y 1 límitrofe). Como se puede observar en la tabla 7, ninguno de los pacientes cambió de categoría después del tratamiento intensivo con insulina.

TABLA 6. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE FUNCION AUTONOMICA CARDIOVASCULAR ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO INTENSIVO\*.

|  | Basales |   |   | Post-Tx |   |   |
|--|---------|---|---|---------|---|---|
|  | N       | L | A | N       | L | A |
| FC en reposo                                     | 8       | 0 | 0 | 8       | 0 | 0 |
| FC en respuesta a la respiración profunda        | 5       | 1 | 2 | 6       | 0 | 2 |
| FC en respuesta al ortostatismo (relación 30:15) | 4       | 1 | 3 | 4       | 0 | 4 |
| FC en respuesta a la maniobra de Valsalva        | 3       | 0 | 5 | 3       | 0 | 5 |
| Hipotensión postural                             | 7       | 1 | 0 | 7       | 1 | 0 |

\*N= normal, L= límitrofe, A= Anormal. 0= No hay valores límitrofes

TABLA 7. EFECTO DEL CONTROL GLUCEMICO SOBRE EL GRADO DE NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIOVASCULAR.

|                               | AUSENTE O TEMPRANA | DEFINITIVA O SEVERA |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|
| En descontrol glucémico       | 6*                 | 2                   |
| Después del control glucémico | 6                  | 2                   |

\*Número de sujetos

## VI. DISCUSION

### VI. A. - PRESION ARTERIAL Y CONTROL GLUCEMICO.

Los pacientes incluidos en el presente estudio representan al subgrupo de enfermos con diabetes mellitus insulino-dependiente que se encuentran en una etapa en la cual aún no existe evidencia de daño renal u oftálmico. A pesar de que dichos sujetos habian tenido un descontrol metabólico crónico, logramos una excelente respuesta en la mayoría de ellos (8/12) con el programa intensivo de insulina, sin observar efectos adversos (hipoglucemias) durante dicho tratamiento.

Existen varios factores que determinan los niveles de TA en los sujetos diabéticos, entre los más importantes se encuentran la duración de la DM y la actividad laboral (17). Se ha demostrado que los niveles de TA diastólica<sub>nocturna</sub> son mayores y, por tanto, la disminución de la TAD<sub>nocturna</sub> es menor en los enfermos con DM de larga duración ( $\geq 20$  años) (17). Asi mismo, los niveles de TA diastólica<sub>diurna</sub> son 5 mmHg más altos, en promedio, en un día laboral comparado con un día de descanso (17). A este respecto cabe señalar la importancia que puede tener el mantener un descenso normal de la TA<sub>nocturna</sub>. Numerosos investigadores han demostrado que el predominio del tono simpático durante las noches, acompañado de cifras anormalmente altas de

**TA<sub>nocturna</sub>**, puede representar un factor de riesgo cardiovascular en sujetos diabéticos, como lo es en sujetos con HAS o Cardiopatía Isquémica (6,16). Hasta este trabajo, no se había estudiado el impacto de un adecuado control glucémico sobre los valores de la presión arterial de 24 horas en sujetos diabéticos. En este grupo de enfermos, no encontramos trastornos basales de la TA medida en la forma convencional. Sin embargo, detectamos un porcentaje elevado de alteraciones de la TA cuando esta se mide en forma continua durante 24 horas. Estas alteraciones se manifestaron como una DRCN de la TAD en el 75% de los sujetos y una DRCN de la TAS en el 50% de los mismos, cifras muy elevadas con base en los datos antes mencionados sobre todo si consideramos la relativamente corta duración de la enfermedad ( $8 \pm 1$  años) y la ausencia de complicaciones mayores de la misma, incluyendo microalbuminuria. En cuanto al efecto del control metabólico sobre estas alteraciones, no encontramos cambios significativos en la presión arterial continua ambulatoria de 24 horas de pacientes con DMID después de conseguir un adecuado control glucémico mediante un programa de 4 semanas de tratamiento intensivo con insulina. Así mismo, aunque se encontró una tendencia hacia la normalización en el descenso de la TAD<sub>nocturna</sub> al obtenerse un control glucémico óptimo, este fenómeno no alcanzó significancia estadística. Por lo anterior, debemos atribuir esta cifra tan alta de anomalías en el descenso de la TA nocturna a cambios irreversibles a corto plazo, anatómicos o funcionales, relacionados con la progresión natural de la enfermedad (35).

## **VI. B.- FUNCION VENTRICULAR Y CONTROL GLUCEMICO. .**

Como se comentó anteriormente, los diferentes estudios clínicos, epidemiológicos y anatomopatológicos han demostrado la existencia de una enfermedad cardíaca propia de los sujetos diabéticos, no relacionada con enfermedad aterosclerosa coronaria ni con HAS, y que se ha denominado Miocardiopatía Diabética (20, 21). Se considera que estas anomalías pueden ser el resultado de trastornos vasculares del tipo de la microangiopatía diabética (24). La hipertrofia ventricular izquierda sólo ha sido demostrada en sujetos con HAS y las dimensiones de las cavidades cardíaca han sido normales en todos los enfermos que no tienen insuficiencia cardíaca. La disfunción ventricular izquierda se manifiesta inicialmente con anomalías de la función diastólica y posteriormente con alteraciones de la función sistólica (21,22,23). Estas últimas generalmente no se observan durante el reposo, sin embargo se hacen evidentes con el ejercicio (24). La presencia de anomalías funcionales cardíacas se ha visto relacionada con las gravedad de las complicaciones microvasculares de la diabetes, siendo raras en ausencia de estas últimas. Así, por ejemplo, se ha demostrado que las alteraciones de la función ventricular son más frecuentes en los diabéticos con NACV (25). Por otro lado, en sujetos jóvenes con DMID se han encontrado porcentajes más altos de FE y FA, lo que se ha atribuido a la activación del sistema simpático por la hiperglucemia (21). Incluso existen estudios que muestran que la normalización aguda de la



hiperglucemia en sujetos con DMID se asocia con una disminución en la FE de reposo (26).

En contraste con los estudios antes mencionados, ninguno de los sujetos estudiados en el presente trabajo presentaron datos de disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo, en lo que respecta a los valores de FE, FA y TRIVI, los cuales se encontraron dentro de límites normales para individuos de su propia edad y sexo. No encontramos aumento de la FE en reposo durante la evaluación inicial en descontrol glucémico como podría haberse pensado con base a los hallazgos de estudios previos. Sólo encontramos un cambio menor, no significativo, en el tiempo de relajación isovolumétrica después de lograr el óptimo control glucémico que probablemente se pueda relacionar con una mejor función diastólica del ventrículo izquierdo. Se pueden argumentar varias razones para explicar estas discrepancias. Una de ellas es el hecho de que ninguno de nuestros pacientes tenían una disfunción sistólica o diastólica al inicio del estudio, a pesar del descontrol metabólico. Otra explicación estriba en el hecho de que ninguno de nuestros pacientes tenían complicaciones microangiopáticas importantes (nefropatía, retinopatía). Por otro lado, nuestros sujetos de estudio no fueron evaluados con FE post-ejercicio y sólo utilizamos dos índices de función ventricular sistólica (FE, FA) y uno de función diastólica (TRIVI). Independientemente de estos argumentos, en esta investigación no se demostró que exista una relación entre función ventricular y descontrol metabólico, por lo menos en individuos sin complicaciones mayores de la enfermedad. Estas observaciones concuerdan con los hallazgos de Avogaro et

al (36) quienes al inducir cetosis e hiperglucemia leves y por un tiempo breve mediante la disminución de la dosis habitual de insulina en sujetos con DMID con historia de episodios de cetoacidosis, observaron incrementos en el índice cardíaco, con un aumento significativo en los volúmenes diastólicos finales de ambos ventrículos, pero sin observar cambios en la FE del ventrículo izquierdo. La normalización del control metabólico llevó a la normalización de estas variables. El uso de indometacina por 7 días previno el desarrollo de estas alteraciones, por lo que proponen que se trata de un fenómeno de tipo vascular, mediado por prostaglandinas, que aumenta el retorno venoso al corazón y con ello el gasto cardíaco a través de la ley de Frank y Starling.

#### **V. F.- FUNCION AUTONOMICA CARDIOVASCULAR Y CONTROL GLUCEMICO**

La afección autonómica cardiovascular tiene poca traducción en la clínica en fases tempranas, pero ocurre frecuentemente en pacientes diabéticos y traduce un mayor riesgo de morbi-mortalidad. La NACV puede ser detectada con pruebas clínicas bien estandarizadas como son la invariabilidad de la FC en respuesta a la respiración profunda, en respuesta al ortostatismo, y en respuesta a la maniobra de Valsalva, así como la invariabilidad de la TA a la adaptación ortostática (hipotensión postural) y al esfuerzo isométrico (33). En la literatura no hay estudios que demuestren el impacto de cambios en el control glucémico sobre estas variables en sujetos diabéticos. Recientemente, en

sujetos sanos, al inducir en forma aguda hiperglucemia importante se observaron exclusivamente cambios en la frecuencia cardíaca en reposo (la cual aumenta) y en la respuesta de la frecuencia cardíaca al ortostatismo (la cual disminuye) (37). En el presente estudio, dos pacientes tuvieron datos de neuropatía autonómica cardiovascular definitiva, ambos presentaron resultados similares en los estudios practicados antes y después del manejo intensivo con insulina. No encontramos diferencias en las PFA practicadas antes y después del control glucémico lo que favorece la hipótesis de que dichos cambios se deben a alteraciones irreversibles del Sistema Nervioso Autónomo, no relacionados con el control glucémico. Cabe mencionar que utilizamos las pruebas tradicionales para evaluar la presencia de NACV y que actualmente existe un método más sensible para detectar disautonomía que es el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

## VI. CONCLUSIONES

1. En sujetos con DMID en descontrol glucémico crónico, la prevalencia de DRCN de la TA diastólica es del 75% y la prevalencia de DRCN de la TA sistólica es del 50%.
2. Los promedios de  $TAS_{diurna}$ ,  $TAD_{diurna}$ ,  $TAS_{nocturna}$  y  $TAD_{nocturna}$  de un día laboral típico de sujetos con DMID en descontrol glucémico crónico, no se modifican en forma significativa después de someterlos a control glucémico estricto durante un mes.
3. La DRCN de la presión arterial sistólica observada durante la realización de un monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) en un día laboral típico en sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico (hiperglucemia crónica) no se modifica con un control glucémico estricto.
4. La DRCN de la presión arterial diastólica, observada durante la realización de un MAPA en un día laboral típico en sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico tiende a mejorar después de obtener un control glucémico estricto, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa.
5. Los índices de función sistólica del ventrículo izquierdo obtenidos mediante ecocardiografía (FA, FE) no presentan alteraciones en sujetos con DMID sin complicaciones mayores de la enfermedad a pesar de un descontrol metabólico crónico y no se modifican posterior a un mes de control glucémico estricto.

- 6. No se observaron alteraciones en el índice de función diastólica del ventrículo izquierdo, obtenido mediante ecocardiograma Doppler pulsado (TRIVI), en sujetos con DMID sin complicaciones mayores de la enfermedad a pesar de un descontrol metabólico crónico, y aunque tiende a disminuir después de obtener un control glucémico estricto, no se demostró diferencia estadísticamente significativa entre los valores pre y post-tratamiento.**
- 7. Los resultados de las pruebas de función autonómica cardiovascular de sujetos con DMID y un inadecuado control metabólico crónico (hiperglucemia crónica), no se modifican posterior a la obtención de un control glucémico adecuado.**
- 8. No puede excluirse que llevar a cabo un control glucémico más prolongado se acompañe de cambios en algunos de los parámetros antes mencionados. Tampoco puede descartarse que con la utilización de otros métodos para valorar el Sistema Nervioso Autónomo o la función ventricular se puedan observar diferencias después de obtener un adecuado control glucémico.**

## VII. REFERENCIAS

1. González Barcenás D. Estamos viviendo una epidemia de diabetes. *Ciencia Médica* 1995; 1(3):22.
2. Mouriño Pérez RR. Epidemiología de las enfermedades del sistema endocrino. En: *Seminarios de Integración y Prácticas de Comunidad III*. Depto.de Epidemiología y Comunidad. Facultad de Medicina. UNAM. 1989. pp. 229-231.
3. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. *Tomado de Ciencia Médica* 1995; 1(3): 21.
4. Kaplan NM. *Hypertension*. 6a ed. Williams & Wilkins. EUA. 1994. pp. 26-27.
5. White WB. Diurnal blood pressure and blood pressure variability in diabetic normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1992; 10(suppl.1): S35-S41.
6. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Soldà P, Maiello MR, Calciati A, Gambardella S, Fratino P, Menzinger G. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993; 42: 1745-52.
7. Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 1983; 68(3): 477-83.

8. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellani C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens* 1991; 9 (supl. 8): 542-544.
9. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetics. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens* 1993; 6: 1-7.
10. Hornung RS, Mahler RF, Rafferty EB. Ambulatory blood pressure and heart rate in diabetic patients: an assesment of autonomic function. *Diabetic Med.* 1989; 6(7): 579-85.
11. Liniger C, Favre L, Assal JP. Twenty-four hour blood pressure and heart rate profile of diabetics patients with abnormal cardiovascular reflexes. *Diabetic Med.* 1991; 8(5):420-27.
12. Felici MG, Spallone V, Maiello MR et al. Twenty-four hours blood pressure and heart rate profiles in diabetics with and without autonomic neuropathy. *Funct Neurol.* 1991; 6(3): 299-304.
13. Chau NP, Bauduceau B, Chanudet X, Larroque P, Gautier D. Ambulatory blood pressure in diabetic subjects. *Am J Hypertens* 1994; 7: 487-491.
14. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Soldá P, Calciati A, Ferrari MR, Vandea I, Finardi G, Fratino P. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. *Circulation* 1992; 86(5): 1443-52.
15. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carezza P, Cobelli C, Thomaseth K. Power spectral analysis of heart-rate variations improves

- assesment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41: 633-640.
16. Gambardella S, Frontoni S, Spallone V et al. Increased left ventricular mass in normotensive diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Hypertens.* 1993; 6(2): 97-102.
17. Hansen KW, Poulsen PL, Christiansen JS, Mogensen CE. Determinants of 24-H blood pressure in IDDM patients. *Diabetes Care.* 1995; 18(4): 529-535.
18. Berrut G, Hallab M, Bouhanick B, Chameau AM, Marre M, Fressinaud P. Value of ambulatory blood pressure monitoring in type I (insulin-dependent) diabetic patients with incipient diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 1994; 7: 222-227.
19. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria, a longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 1248-53.
20. Rubler S, Dlugash J, Yucesoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
21. Uusitupa MIJ, Mustonen JN, Airaksinen KEJ. Diabetic heart muscle disease. *Ann Med* 1990; 22: 377-386.
22. Shapiro LM. Echocardiographic features of impaired ventricular function in diabetes mellitus. *Br Heart J* 1982; 47: 439-444.
23. Danielsen R, Nordrehaug JE, Lien E, Vik-Mo H. Subclinical left ventricular abnormalities in young subjects with long-term type 1 diabetes mellitus



- detected by digitized M-Mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 60: 143-146.
24. Vered Z, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M, Neufeld HN. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (Diabetic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 1984; 54 (6): 633-637.
25. Zola B, Kahn JE, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 208-214.
26. Goldweit RS, Borer JS, Jovanovic LG, Drexler AJ, Hochreiter CA, Devereux RB, Peterson ChM. Relation of hemoglobin A1 and blood glucose to cardiac function in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1985; 56: 642-646.
27. Bonner JS, Bonner JJ. *The little black book of neurology*. 2a ed. Mosby-Year Book (EUA). 1991. p: 282.
28. Standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1993;16 (S2): 83.
29. Foster DW. Diabetes mellitus. En: Wilson JD. *Harrison's principles of internal medicine*. 12a ed. Edit. McGraw-Hill. USA. 1991. pp: 1754.
30. Jadzinsky MN. El espectro clínico de la neuropatía diabética. En: Rull JA, et al. *Diabetes mellitus, complicaciones crónicas*. 1a ed. Edit. Interamericana-McGraw Hill. 1992. pp: 300-303.

31. Llamas-Esperón G, García-Ramos G, Gaos C, Jiménez JL, Villavicencio R, Cueto L, Arriaga-Gracia J. Neuropatía autonómica cardíaca en el paciente diabético. *Arch Inst Cardiol Méx.* 1985; 55: 247-256.
32. Cabezas CJ. Neuropatía autonómica cardiovascular en la diabetes mellitus: expresividad clínica y metodología diagnóstica. En: Rull JA, et al. *Diabetes mellitus, complicaciones crónicas.* 1a ed. Edit. Interamericana-McGraw Hill. 1992. pp: 317-331.
33. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* 1985; 8 (5): 491-98.
34. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Int Med.* 1980; 92 (part 2): 308-11.
35. Clark CM, Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *NEJM* 1995; 332(18): 1210-1217.
36. Avogaro A, Crepaldi C, Piarulli F, Milan D, Valerio A, Pavan P, Sacerdoti D, Calabrò A, Macdonald I, Crepaldi G, Scognamiglio R, Tiengo A. The hemodynamic abnormalities in short-term insulin deficiency. The role of prostaglandin inhibition. *Diabetes* 1996; 45:602-609.
37. Yeap BB, Russo A, Fraser R, Wittert GA, Horowitz M. Hyperglycemia affects cardiovascular autonomic nerve function in normal subjects. *Diabetes Care* 1996; 19 (8): 880-882.

**ANEXO 1. ANALISIS DE RIESGOS Y PROBLEMAS ETICOS EN EL ESTUDIO  
PRESENTADO ANTE EL COMITÉ DE ETICA DEL INNSZ.**

El presente estudio no conlleva ningún riesgo para el paciente en vista de que las maniobras diagnósticas a utilizar (medición de la presión arterial y ecocardiograma) son de naturaleza no invasiva.

Por otro lado la intervención terapéutica tampoco conlleva ningún riesgo para el paciente en vista de que se trata del tratamiento habitual de estos pacientes, es decir, la aplicación de insulina subcutánea. Aunque el llevar a un paciente diabético a un control estricto de sus niveles de glucemia puede condicionar el desarrollo de hipoglucemia, se vigilará al paciente y se instruirá de manera tal que pueda avisarnos cuando exista cualquier síntoma sugerente de dicho problema.

En cuanto a los exámenes de laboratorio que serán realizados a los pacientes cabe señalar que todos ellos son estudios que se solicitan comúnmente a este tipo de enfermos.

Debido a que la medida terapéutica a utilizar, el control estricto de la glucemia, se reconoce actualmente como el tratamiento ideal de la diabetes mellitus, este protocolo no plantea ningún problema de índole ética en su realización.



INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION • SALVADOR ZUBIRAN

México, D.F., a 7 de diciembre de 1995.

DR. MANLIO F. MARQUEZ MURILLO  
Departamento de Medicina Interna  
Instituto.

Estimado Dr. Murillo:


Por medio de la presente le comunico que en relación al proyecto "Efecto del control glucémico sobre la presión arterial continua durante 24 horas medida en forma ambulatoria y la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con DMID", ref-548, El CIBH decidió aprobarlo. Se recomienda que la Carta de Consentimiento Informado tenga dos testigos.

Le deseo éxito en el proyecto y espero que al final del mismo nos envíe un resumen.

Enviándole un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e .

*Mario Humberto Cardiel Ríos*  
Dr. Mario Humberto Cardiel Ríos  
Coordinador del Comité de Investigación en Humanos



COMITE INSTITUCIONAL  
DE INVESTIGACION  
BIOMEDICA EN HUMANOS

c.c.p.- Dr. Rubén Lisker - Subdirector de Investigación  
c.c.p.- C.P. Martha Arredondo - Jefe de la Unidad C.A.D.I.

Investigación

Tradición Servicio

Asistencia Docencia

•Vasco de Quiroga 15,  
•Delegación Tlalpan  
•C.P.14000 México D.F.

062060

**ANEXO 3. VALORES NORMALES PARA LAS PRUEBAS DE FUNCION****AUTONOMICA CARDIOVASCULAR**

| <b>PRUEBA</b>                                      | <b>MEDICION</b>                        | <b>NORMAL</b> | <b>LIMITROFE</b> | <b>ANORMAL</b> |
|--|--|---------------|------------------|----------------|
| Taquicardia en reposo                              | FC en reposo<br>(latidos/min)          | < 100         | NA               | ≥ 100          |
| Maniobra de Valsalva                               | Relación de<br>Valsalva                | ≥ 1.21        |                  | ≤ 1.20         |
| Respuesta de la FC al<br>ortostatismo              | Relación 30:15                         | ≥ 1.04        | 1.01 - 1.03      | ≤ 1.00         |
| Respuesta de la FC a<br>la respiración<br>profunda | Relación E:I<br>(FC máxima-<br>mínima) | ≥ 15          | 11 - 14          | ≤ 10           |
| Hipotensión Postural                               | Caída en TA<br>sistólica<br>(mmHg)     | ≤ 10          | 11 - 29          | ≥ 30           |

NA = No aplicable, en estas pruebas no existen valores límites.

**ANEXO 4. CONVERSION DE LA DISTANCIA R-R EN VALORES DE  
FRECUENCIA CARDIACA\*.**

1. Se obtiene la distancia en milímetros entre una onda R y la siguiente onda R.
2. Se multiplica por 0.04 segundos, tiempo equivalente por cada milímetro.
3. Se correlaciona el resultado obtenido, en segundos, con los valores predeterminados en una tabla.

Ejemplo: R-R = 14.5 mm

$$14.5 \times 0.04 = 0.58 \text{ seg}$$

En la tabla, para un valor de 0.58 seg corresponde una FC de 103 por minuto.

\* Krupp MA, Sweet NJ, Jawetz E, et al. Manual de Diagnóstico Clínico Integral. 6a edición. Edit. El Manual Moderno. México. 1980. p. 107.



# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

## III. MONITOREO DE TA

Promedio (mmHg)

TAS 24 hs \_\_\_\_\_

TAD 24hs \_\_\_\_\_

TAM 24 hs \_\_\_\_\_

DE S/D/M \_\_\_\_\_

TAS 23-7 hs \_\_\_\_\_

TAD 23-7 hs \_\_\_\_\_

TAM 23-7 hs \_\_\_\_\_

DE S/D/M \_\_\_\_\_

%TAS > 140 (24hs) \_\_\_\_\_

%TAD > 90 (24HS) \_\_\_\_\_

%TAS > 120 (noche) \_\_\_\_\_

TAS > 80 (noche) \_\_\_\_\_

% caída TAS N/D \_\_\_\_\_

% caída TAD N/D \_\_\_\_\_

% caída TAM N/D \_\_\_\_\_

Promedio FC 24hs \_\_\_\_\_

Promedio FC día \_\_\_\_\_

Promedio FC noche \_\_\_\_\_

DE FC 24/D/N \_\_\_\_\_

Promedio (mmHg)

TAS 7-23 hs \_\_\_\_\_

TAD 7-23 hs \_\_\_\_\_

TAM 7-23 hs \_\_\_\_\_

DE S/D/M \_\_\_\_\_

TAS 23-7hs mínima \_\_\_\_\_

TAD 23-7 hs mínima \_\_\_\_\_

%TAS > 140 (día) \_\_\_\_\_

%TAD > 90 (día) \_\_\_\_\_

Disminución TAS N/D \_\_\_\_\_

Disminución TAD N/D \_\_\_\_\_

Disminución TAM N/D \_\_\_\_\_

## IV. EXAMENES DE LABORATORIO

Glucosa \_\_\_\_\_ mg/dl

Colesterol total \_\_\_\_\_ mg/dl

HDL-C \_\_\_\_\_ mg/dl

LDL-C \_\_\_\_\_ mg/dl

Triglicéridos \_\_\_\_\_ mg/dl

HbA1c \_\_\_\_\_ %

Fructosamina \_\_\_\_\_ mMol

Microalbuminuria \_\_\_\_\_ mg/L

### PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA:

T3 \_\_\_\_\_ T4 \_\_\_\_\_ CT3 \_\_\_\_\_ IT4L \_\_\_\_\_

TSH \_\_\_\_\_ Tg \_\_\_\_\_ Anticuerpos \_\_\_\_\_



**ANEXO 6. INSTRUMENTO PARA LA CAPTACION DE PACIENTES**

NOMBRE: \_\_\_\_\_  
REG: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ TELEFONO: \_\_\_\_\_

**CARACTERISTICAS** \_\_\_\_\_

- 1.- DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE
- 2.- > 20 AÑOS DE EDAD
- 3.- > 5 AÑOS DE DURACION DE LA DM
- 4.- SIN HIPERTENSION ARTERIAL
- 5.- SIN HISTORIA DE IAM
- 6.- SIN RETENCION DE AZOADOS
- 7.- SIN RETINOPATIA PROLIFERATIVA
- 8.- SIN ALBUMINURIA CLINICA (<250 mgs/24 hrs)
- 9.- SIN CETOACIDOSIS en los 3 meses previos
- 10.- SIN DISTIROIDISMO
- 11.- SIN INGESTA DE BETA-BLOQUEADORES  
o ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS
- 14.- SIN INFECCION ACTUAL

## **ANEXO 7. FORMATO PARA OBTENER EL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por medio de la presente, el que firma hace constar que ha sido informado del tipo de estudio que se planea realizar en mi persona, habiéndoseme explicando detalladamente las maniobras diagnósticas (medición ambulatoria de la presión arterial y ecocardiograma) y terapéuticas (control estricto de los niveles de glucosa sanguínea) que se me realizarían en caso de aceptar participar. Entiendo que con este estudio no se pone en peligro mi integridad física o moral. Entiendo que la entrada al mismo es totalmente gratuita y que no recibiré ninguna retribución monetaria por participar en él.

Así mismo se me ha informado que el estudio tiene una duración aproximada de un mes y que soy libre de decidir terminar con él en el momento que así lo desee sin que ello tenga repercusión alguna en la atención médica subsecuente que reciba en esta institución.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

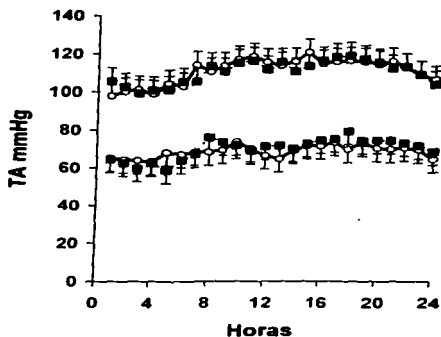
\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del médico

Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

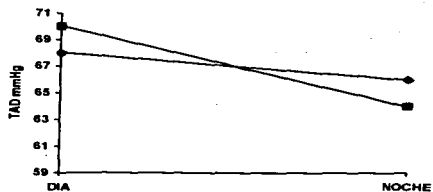
\_\_\_\_\_  
Testigo 2

### ANEXO 8



**Gráfico 1. Promedios horario de tensión arterial sistólica (arriba) y diastólica (abajo), antes (□) y después (○) del control glucémico. Se señalan el promedio  $\pm$  error estándar.**

## ANEXO 9



**Gráfico 2. Disminución nocturna de la TA diastólica antes (de 68 a 66 mmHg) y después (de 71 a 64) del control glucémico.**