



Secretaria de Salud



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

MEDICINA INTERNA

ESTADOS HIPERGLUCÉMICOS: RELACIÓN CON
CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN EL SEGMENTO
QT Y PROTEINURIA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR:

JANINA BARAJAS PONCE

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS:

JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

- 2009 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**ESTADOS HIPERGLUCÉMICOS: RELACION CON CAMBIOS
ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN EL SEGMENTO QT Y PROTEINURIA**

JANINA BARAJAS PONCE

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**ESTADOS HIPERGLUCÉMICOS: RELACION CON CAMBIOS
ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN EL SEGMENTO QT Y PROTEINURIA**

Vo. Bo.
Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del Curso de
Medicina Interna
Hospital General de Ticomán
Secretaria de Salud D.F.

Agradecimientos.

Al Dr. Gustavo Martínez médico adscrito del H.G. de Xoco por ayudarme en el procesamiento de las muestras y por ser amigo desde hace muchos años.

A la Dra. María del Rosario Mendoza Martínez por enseñarme el funcionamiento de los programas de computación.

INDICE.	
Resumen.	1
Summary.	3
Planteamiento del problema.	5
Antecedentes.	6
Objetivos.	25
Generales.	25
Específicos.	25
Hipótesis.	26
Nula.	26
Alternativa.	26
Justificación.	27
Material y métodos.	28
Cálculo de la muestra.	29
Resultados.	30
Análisis de resultados	31
Gráficas.	32
Discusión.	34
Conclusión.	37
Referencias bibliográficas.	38

Resumen.

La diabetes mellitus constituye un síndrome con un metabolismo alterado e hiperglucemia inapropiada debidos a una deficiencia en la secreción de insulina o la combinación de una resistencia a la insulina y una secreción inadecuada compensatoria de ésta.

La diabetes tipo 2 es la forma más frecuente de esta enfermedad y comprende más de 90% de los diabéticos en Estados Unidos y México. Su prevalencia aumenta con la edad y el sobrepeso.

La neuropatía diabética es la complicación crónica de la diabetes que más afecta la calidad de vida, es un factor importante en el desarrollo del pie diabético y su presencia es uno de los datos predictivos más concluyentes de su amputación.

Además, la presencia de neuropatía autonómica favorece arritmias cardíacas y la muerte súbita.

En pacientes con diabetes tipo 2 la microalbuminuria se ha asociado con un incremento en la mortalidad cardiovascular. La significancia pronóstica entre la frecuencia de la progresión de la microalbuminuria con la observada en la enfermedad cardiovascular y renal es desconocida. [1].

Summary.

The diabetes mellitus constitutes a syndrome with an altered metabolism and due inappropriate hyperglucemia to a deficiency in the secretion of insulin or the combination of a resistance to the insulin and a compensatory inadequate secretion of this.

The diabetes type 2 are the most frequent form in this illness and he understands more than the diabetics' 90% in United States and Mexico. Their prevalence increases with the age and the overweight.

The diabetic neuropatía is the chronic complication of the diabetes that more it affects the quality of life, it is an important factor in the development of the diabetic foot and its presence is one of the data more conclusive predictivos of its amputation. Also, the presence of autonomous neuropatía favors heart arrhythmias and the sudden death.

In patient with diabetes type 2 the microalbuminuria if it has associated with an increment in the cardiovascular mortality. The significancia presage among the frequency of the progression of the microalbuminuria with the one observed in the cardiovascular and renal illness is ignored. [1].

Material y métodos.

Se realizó un estudio de casos y controles, se formaron cuatro grupos, pacientes diabéticos, hombres y mujeres y pacientes sanos hombres y mujeres,

se tomó glucosa central, la cual para los sanos fué menor a 125 mg/dL, para los

diabéticos mayor de 160 mg/dL, se les solicitó recolección de orina de 24 hrs para cuantificar volumen se cuantificó proteínas cuantitativas en la misma, como rango de normalidad se tomó desde 0 a 1 mg/dL y se tomó electrocardiograma, en el cual se midió el segmento QT y se calculó el QT corregido a frecuencia cardiaca el cual se tomó como normal hasta 44 mm.

Conclusiones. En los pacientes diabéticos descontrolados y en los pacientes sanos, no se encontró correlación entre proteinuria y cambios electrocardiográficos en el QTc .

Planteamiento del problema.

¿Se relacionan los cambios electrocardiográficos en el segmento QT y la albuminuria en pacientes diabéticos descontrolados? .

Antecedentes.

La diabetes mellitus constituye un síndrome con un metabolismo alterado e hiperglucemia inapropiada debidos a una deficiencia en la secreción de insulina o la combinación de una resistencia a la insulina y una secreción inadecuada compensatoria de ésta.

La diabetes mellitus tipo 2 es caracterizada o condicionada por una resistencia a la insulina que precede el desarrollo de hiperglucemia [2].

El diagnóstico de diabetes mellitus se establece según cualquiera de las siguientes condiciones: 1. síntomas clásicos (polifagia, polidipsia, poliuria, pérdida rápida de peso, astenia, tendencia al sueño, visión borrosa, sequedad de mucosas, deshidratación, cetoacidosis, balanitis diabética, vaginitis por *Cándida albicans*, neuropatía, impotencia, claudicación intermitente) y glucemia anormal. 2. aumento de la glucemia en ayuno en más de una ocasión o 3. prueba de tolerancia a la glucosa con cualquier cifra diagnóstica en más de una ocasión.

Las indicaciones para realizar pruebas de escrutinio de diabetes mellitus son: diabetes en familiares de primer grado, obesidad, diabetes gestacional previa o productos macrosómicos (mayores de 4 kg), alteración de la tolerancia a la glucosa previa, hipertensión arterial, hiperlipidemia o hiperuricemia, infecciones recurrentes en la piel, genitales o vías urinarias, síntomas sospechosos de diabetes, mayores de 45 años, y sujetos mayores de 40 años si pertenecen a un grupo étnico de alto riesgo (indios estadounidenses, indios mexicanos con sobrepeso o estadounidenses de raza negra).

La característica esencial de la diabetes tipo 1 es la necesidad absoluta de insulina exógena para evitar cetoacidosis y muerte. Estos pacientes tienen

insulinopenia grave y propensión a la acidosis. Puede iniciar a cualquier edad, pero casi siempre antes de los 30 años. La mayor parte de los casos comienza alrededor de los 11 o 12 años. Es menos frecuente que la diabetes tipo 2. En México conforma menos de la décima parte de los casos de diabetes en todos los grupos de edad.

La diabetes tipo 1 se caracteriza por pérdida de las células beta de los islotes pancreáticos, y por tanto de la capacidad de producir y secretar insulina. Aun no

está claro el mecanismo por el que se llega a esta pérdida celular, pero hay tres

aspectos que parecen fundamentales: predisposición genética, infección viral (u

otro factor ambiental) y respuesta autoinmunitaria. Esta última al parecer causa destrucción de las células beta.

La característica fundamental en la diabetes mellitus tipo 2 es la posibilidad de ser controlada con medidas terapéuticas no farmacológicas o con hipoglucemiantes orales, sin la necesidad de aplicar insulina exógena cuando menos durante muchos años. Estos pacientes no tienen insulinopenia en cifras absolutas y tienden a la hiperglucemia sin cetoacidosis.

La diabetes tipo 2 es la forma más frecuente de esta enfermedad y comprende más de 90% de los diabéticos en Estados Unidos y México. Su prevalencia aumenta con la edad y el sobrepeso.

A pesar de ser un trastorno común, la patogenia es incierta, los factores más importantes son la predisposición genética, resistencia a la insulina y secreción defectuosa de insulina.

Con la función de las células beta pancreáticas cada vez más deteriorada, la

hiperglucemia tiende a presentarse más pronunciada. Es la enfermedad endocrina más frecuente y la que mayor número de complicaciones a largo plazo provoca [6].

Se han propuesto factores que predisponen a padecer diabetes mellitus tipo 2 y son: diabetes mellitus tipo 2 en algún familiar de primer grado, bajo peso al nacer, obesidad o sobrepeso, exceso de alimentos energéticos, alimentación con alto índice glucémico y baja en fibras y sedentari smo.

Las manifestaciones clínicas tardías de la diabetes mellitus incluyen diversos cambios patológicos los cuales afectan los vasos sanguíneos pequeños y grandes, pares craneales y nervios periféricos, piel y cristalinios oculares.

Estas lesiones ocasionan hipertensión arterial, insuficiencia renal, ceguera, neuropatías autónoma y periférica, amputaciones de las extremidades inferiores, infarto del miocardio y eventos vasculares cerebrales [1].

En la actualidad existen evidencias de que las complicaciones crónicas se deben principalmente a la hiperglucemia prolongada. La relación causal se apoya en los siguientes argumentos:

1. presencia de complicaciones crónicas en cualquier tipo de diabetes mellitus, incluyendo la secundaria.
2. ausencia de complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico en la diabetes mellitus tipo 1, baja frecuencia de éstas en el momento del diagnóstico en la diabetes mellitus tipo 2.
3. relación entre la duración de la diabetes mellitus y la frecuencia de las complicaciones crónicas.
4. relación entre la hiperglucemia y la frecuencia aumentada de complicaciones crónicas.

5. disminución del riesgo de complicaciones crónicas micrangiopáticas, metabólicas y macroangiopáticas con control estricto de la glucemia en comparación con el control menos estricto.

Se considera a la aterosclerosis como macroangiopatía, no es exclusiva de la diabetes, sin embargo se considera dentro de las complicaciones crónicas de la misma debido a que la aterosclerosis es más temprana e intensa en estos pacientes, las consecuencias de la misma (enfermedad cerebrovascular e infarto a miocardio) son la primera causa de muerte en estos pacientes y porque influye de manera decisiva en otras complicaciones como el pie diabético, cardiopatía diabética y nefropatía.

La hipertensión arterial forma parte del síndrome de resistencia a la insulina que

con frecuencia precede al desarrollo de diabetes tipo 2. Puede ser secundaria a hiperinsulinemia crónica, aunque hay controversia al respecto. En el desarrollo ulterior de la diabetes, el daño renal también puede causar hipertensión arterial.

Los niveles séricos de triglicéridos por lo general están incrementados y las lipoproteínas de alta densidad están disminuídas. Estas alteraciones se deben a

una combinación de factores: disminución de actividad de la lipoproteinlipasa, aumento de producción de triglicéridos y disminución de la captación hepática de lipoproteínas de baja densidad.

Además en la diabetes se ha observado aumento de la glucosilación y de la oxidación de LDL lo que favorece su fagocitosis e incorporación a las células espumosas que inician la placa ateromatosa.

La microangiopatía se refiere a las alteraciones estructurales y funcionales de los capilares y vasos pequeños. La alteración fundamental es el engrosamiento

de la membrana basal de los capilares, que no son específicos de la diabetes mellitus ya que también se observan en relación con la edad, pero en los diabéticos ocurre más temprano y en mayor magnitud.

Aparece en cualquier tipo de diabetes, su frecuencia y magnitud guardan relación con la duración de la diabetes y la edad de los pacientes.

En la patogenia del engrosamiento de la membrana basal capilar participan alteraciones de la síntesis de proteoglicanos, aumento de la hidroxilisina y de productos finales de glucación avanzada, con defectos en la colágena tipo IV y disminución del sulfato de heparán (que son los constituyentes principales de la membrana basal junto con laminina y fibronectina). La disminución del sulfato de heparán que tal vez se deba a déficit en la sulfatación provoca aumento de la permeabilidad de proteínas con carga negativa, la pérdida de la selectividad para el paso de proteínas aniónicas permite su filtración a través del endotelio capilar.

Al parecer el heparán sulfato también tiene propiedades reguladoras en el crecimiento de los pericitos y de las células mesangiales y posee actividad antitrombogénica.

De las múltiples consecuencias metabólicas de la hiperglucemia, la más importante en la patogenia de las complicaciones crónicas son la glucación de proteínas, la activación de la vía de los polioles y la dislipidemia.

La glucación o glucosilación no enzimática es la unión de la glucosa con las proteínas en una reacción no mediada por enzimas. Depende de la concentración de glucosa en el medio y de la duración de la exposición de la proteína a la concentración alta de glucosa.

La glucosa en su forma abierta (piranosa) se une en forma reversible a un

grupo amino terminal de un aminoácido (con frecuencia lisina o valina), formando una aldimina (o base de Schiff), con el paso del tiempo (2 a 3 semanas), una doble ligadura de la aldimina cambia espontáneamente de sitio del carbono 1 al 2 (redisposición de Amadori) y se convierte en cetoamina, que es más estable. La cetoamina aún es reversible, pero en forma más lenta.

Las cetoaminas se fragmentan en forma espontánea y se convierten en desoxiglucosonas con radicales carbonilos. Estos se unen entre sí o con grupos

amino de otros aminoácidos formando compuestos aromáticos con enlaces cruzados, que se denominan productos finales de glucosilación avanzada.

Estas reacciones son irreversibles, los compuestos que se forman son diferentes según las proteínas glucosiladas. La vida de estos compuestos depende del recambio normal de cada proteína, también pueden fragmentarse en compuestos más pequeños que son eliminados por fagocitosis u otras vías mal conocidas.

Además existen evidencias de autooxidación de la glucosa con formación de peróxidos, hidroxilos y grupos carbonilo que pueden reaccionar con las desoxiglucosonas.

Las posibles consecuencias de la glucosilación de proteínas son la hipercoagulabilidad, aumento de la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina glucosilada lo que provoca hipoxia tisular, menor captación hepática de LDL, hipercolesterolemia, autoanticuerpos contra LDL, aumento de captación por macrófagos (ateroesclerosis), menor inmunorreactividad, extravasación de albúmina, transporte axonal de proteínas alterado, desmielinización segmentaria, permeabilidad vascular alterada, liberación de factor de necrosis

tumoral y otras citocinas.

La vía metabólica de los azúcares (aldosas) se transforman en polialcoholes (polioles) es conocida como activación de la vía de los polioles. En la diabetes, el azúcar y el alcohol que más se transforman son la glucosa y el sorbitol.

Si la glucosa es normal, la cantidad de glucosa que se convierte a sorbitol es pequeña, pero cuando la concentración de glucosa aumenta en algunas células se convierte en sorbitol por acción de la enzima reductasa de aldosa. Las

células en las que esto ocurre tienen dos peculiaridades: la glucosa no requiere

de insulina para penetrar en el interior de la célula y son ricas en la enzima aldosa reductasa. Algunas de estas células son las células de Schwann, neuronas, pericitos, células endoteliales retiniana y glomerulares y eritrocitos.

El sorbitol se convierte en fructosa, que se metaboliza, pero la velocidad de conversión de la glucosa en sorbitol y fructosa es mayor que la de su catabolismo, y los productos se acumulan. El incremento de estas sustancias aumenta la osmolaridad y el edema celular.

Además disminuye el mioinositol celular y sus derivados que intervienen en la actividad de diversas enzimas, entre ellas la proteincinasa C y la Na/K ATPasa.

La reducción de actividad de esta última enzima hace que aumente el sodio intracelular y el edema. Esta secuencia se ha invocado para explicar los trastornos axónicos y la desmielinización segmentaria de la neuropatía diabética.

La hiperglucemia crónica es el mejor predictor de nefropatía diabética. La presencia de hipertensión arterial se correlaciona en forma directa con la microalbuminuria. La presencia de microalbuminuria es un signo de mal pronóstico, ya que no sólo indica el inicio de la nefropatía sino que manifiesta

una alta probabilidad de muerte por enfermedad cerebrovascular o por infarto del miocardio, el 80% de los pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, fallecen en los siguientes 10 años por complicaciones cardiovasculares.

Se considera como neuropatía diabética cualquier afección de los nervios craneales o periféricos que acontezca como consecuencia de la diabetes mellitus. Esta es común, en México cerca del 60% de los pacientes tienen alguna forma de neuropatía, la frecuencia depende de la duración de la diabetes.

La neuropatía diabética es la complicación crónica de la diabetes que más afecta la calidad de vida, es un factor importante en el desarrollo del pie diabético y su presencia es uno de los datos predictivos más concluyentes de su amputación. Además, la presencia de neuropatía autonómica favorece arritmias cardíacas y la muerte súbita.

La neuropatía autonómica puede manifestarse en diversas formas, según los órganos afectados, pueden estar ausentes los síntomas adrenérgicos de la hipoglucemia, con lo que el paciente no se percató de ella hasta que aparecen datos de neuroglucopenia por ejemplo.

En este estudio nos interesan las manifestaciones cardiovasculares que consisten en taquicardia en reposo, frecuencia cardíaca fija, intolerancia al esfuerzo, hipotensión arterial postural, síncope y muerte súbita.

Una alta proporción de individuos con diabetes tipo 2 presentan microalbuminuria. Del 20 al 40% de los pacientes con microalbuminuria progresan a nefropatía y de estos menos del 20 % progresan a insuficiencia renal crónica.

Pero la albuminuria no sólo es indicativa de enfermedad renal, también se ha

asociado con alto riesgo de padecer enfermedad coronaria arterial. La albuminuria es un marcador que incrementa la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular [6].

Por lo tanto la microalbuminuria es una indicación para realizar pruebas de escrutinio por probable enfermedad vascular y para realizar una intervención agresiva que disminuya los factores de riesgo (disminución de lipoproteínas de baja densidad, terapia antihipertensiva, suspender el hábito tabáquico y la implementación de ejercicio) [6].

La microalbuminuria se define como la excreción urinaria mayor de 30 mg/24 hrs o 20 microgramos/minuto o 30 mg/g creatinina. Esto puede determinarse por la determinación de la relación albúmina creatinina o por la colección de 24 horas para la depuración de creatinina o la colección de orina de 4 horas por la noche [6].

Las causas de elevación transitoria de la excreción de albúmina urinaria son hiperglucemia, ejercicio, infecciones del tracto urinario, hipertensión marcada, falla cardíaca y procesos que cursen con fiebre aguda [8].

Se sugiere que la patogénesis de la albuminuria en la diabetes, implica un daño vascular que genera disfunción, la albuminuria es un marcador de enfermedad generalizada de la pared vascular, en el endotelio o en la membrana basal glomerular [9].

Se ha investigado a la membrana basal glomerular como el principal filtro que mantiene a la albúmina y a las proteínas en la circulación. Sin embargo un segundo filtro ha sido bien precisado, el podocito, que sirve como una estructura de diafragma que permite la permeabilidad selectiva de la albúmina en los riñones [9].

Las complicaciones cardiovasculares fueron observadas en la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 [9].

En conclusión este estudio demostró que la microalbuminuria identifica a un subgrupo de pacientes diabéticos tipo 2 que tienen alterada la expresión del mRNA en las proteínas diafragmáticas del podocito. La microalbuminuria, ha sido un marcador de daño tisular a nivel renal y un factor de riesgo para eventos cardiovasculares [9].

La excreción elevada de albúmina urinaria se considera un predictor en el desarrollo de nefropatía y mortalidad cardiovascular [10].

En individuos diabéticos la elevación de la excreción urinaria de albúmina es considerada para el desarrollo de nefropatía diabética y el incremento del riesgo de muerte por complicaciones cardiovascular es.

Recientemente se ha demostrado que la relación albúmina creatinina es hereditaria en familias con diabetes tipo 2, entre las covariables se encuentran la edad, el sexo, la duración de la diabetes, obesidad y presión arterial [10].

En pacientes con diabetes tipo 2 la microalbuminuria si ha asociado con un incremento en la mortalidad cardiovascular. La significancia pronóstico entre la frecuencia de la progresión de la microalbuminuria con la observada en la enfermedad cardiovascular y renal es desconocida. [7].

Se realizó un estudio prospectivo de cohorte, determinando la progresión de la microalbuminuria (determinado por la relación albúmina -creatinina) en 58 pacientes tipo 2. se consideró que esta relación debería ser menor de 30 mg/mmol en orina de 24 horas.

No incluyeron a pacientes con hipertensión, evidencia de insuficiencia renal , falla cardiaca, y otras patologías como cáncer o enfermedad pulmonar severa.

Se monitorizaron cada 24 meses durante 7 años determinando la microalbuminuria y se fue registrando la mortalidad y la causa de la muerte (en enfermedad coronaria y enfermedad no coronaria). Dentro de la enfermedad coronaria se registró la enfermedad coronaria fatal (como infarto a miocardio), cirugía coronaria con bypass o angioplastía) enfermedad vascular periférica (amputación de miembro o procedimientos de revascularización), enfermedad vascular cerebral isquémica (confirmada por tomografía), retinopatía (valorada por fundoscopia por oftalmólogo) y micro albuminuria (relación creatinina albúmina mayor de 30 mg/mmol).

No incluyeron a pacientes con hipertensión, evidencia de insuficiencia renal , falla cardiaca, y otras patologías como cáncer o enfermedad pulmonar severa.

Se monitorizaron cada 24 meses durante 7 años determinando la microalbuminuria y se fue registrando la mortalidad y la causa de la muerte (en enfermedad coronaria y enfermedad no coronaria). Dentro de la enfermedad coronaria se registró la enfermedad coronaria fatal (como infar to a miocardio), cirugía coronaria con bypass o angioplastía) enfermedad vascular periférica (amputación de miembro o procedimientos de revascularización), enfermedad vascular cerebral isquémica (confirmada por tomografía), retinopatía (valorada por fundoscopia por oftalmólogo) y microalbuminuria (relación creatinina albúmina mayor de 30 mg/mmol).

Concluyen que la identificación de pacientes con microalbuminuria en pacientes

con diabetes tipo 2 es importante ya que presentan un alto riesgo de

desarrollar enfermedades cardiovasculares. La relación entre la microalbuminuria y la mortalidad cardiovascular es implausible y la microalbuminuria es generalmente observada como un marcador de alto riesgo.

Este estudio no provee la explicación patofisiológica que explique esta relación, pero probablemente la relación con la aterosclerosis con este marcador, proporcione más información [5].

Otro estudio que tuvo como objetivo valorar la excreción de albúmina para realizar una intervención oportuna y prevenir las complicaciones de la diabetes, define a la diabetes tipo 2 como una condición caracterizada por el desarrollo de hiperglucemia precedida de resistencia a la insulina. Mencionan que a mayor

severidad en la resistencia a la insulina mayor será la hiperglucemia [2].

Según la Asociación Americana de Diabetes, es criterio diagnóstico para diabetes mellitus el nivel de glucosa igual o mayor a 126 mg/dL.

Concluyeron que la diabetes comprometía la función en la sensibilidad, esto es provocaba, neuropatía diabética, proponen que la albuminuria se presenta posterior al diagnóstico, o posterior a desarrollar hiperglucemia. Y sólo consideran la alteración de la relación albúmina -creatinina como marcador de desarrollo de nefropatía.

Otro estudio menciona las alteraciones a nivel endotelial, mencionan que la glucación no enzimática está incrementada en la diabetes. Se menciona el rol que juega la glucación de productos y sus complicaciones vasculares. En especial de la glucación de proteínas modificadas Amadori, aunque no han sido investigados en humanos [9].

La albúmina Amadori fue determinada por el reconocimiento de un epitopo en el antisuero.

El anticuerpo reconoce específicamente glucosa. Este tipo de albúmina está significativamente elevada en los pacientes diabéticos tipo 1. Esta albúmina se correlaciona con los marcadores de disfunción endotelial vascular y es asociada independientemente con nefropatía diabética.

Varias teorías han propuesto la explicación de que la hiperglucemia induce las complicaciones de la diabetes y se asocian a la glicación de productos no enzimáticos.

La exposición prolongada a hiperglucemia es el factor primario asociado con el desarrollo de enfermedades microvasculares en diabéticos tipo 1. La formación de estos productos glucosilados, es muy compleja.

Los niveles de productos avanzados de la glicación han sido implicados en muchas de las complicaciones de la diabetes, algunos de ellos son: induce glomeruloesclerosis y albuminuria, intervienen en la función endotelial, en la expresión de adhesión de moléculas, en la formación de ateromas y en la respuestas vasodilatadoras.

La activación de células endoteliales juegan un rol importante en la patogénesis de enfermedad vascular en diabetes. Con la terapia anti -albúmina glicosada, ha sido demostrado que la albúmina Amadori está involucrada en la patogénesis del daño vascular.

Es posible que la formación intracelular de glucosa derivada de Amadori ha sido involucrada en el desarrollo de complicaciones diabéticas [9].

La excreción de cantidades incrementadas de albúmina son detectadas por anticuerpos convencionales de albúmina. Se relacionó la albuminuria con disfunción renal y se demostró que la albuminuria era un indicativo de falla renal

[10].

Por otra parte, también se han relacionado los cambios electrocardiográficos que incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares. Aunque no es del todo claro. El rol de la neuropatía diabética en la prolongación del segmento QT ha sido propuesta [13].

Recientemente el rol de la presión arterial nocturna en relación con la morbilidad y mortalidad cardiovascular se ha vuelto de interés [13].

El análisis del QT es complicado por el número de factores relacionados como la enfermedad cardíaca, la edad, el género, ritmo circadiano, condiciones congénitas y alteraciones electrolíticas [14].

Un estudio longitudinal sugiere la asociación entre la variación circadiana de la presión arterial en futuros eventos cardiovasculares en la hipertensión esencial y la diabetes [13].

El exceso de la mortalidad observada en la diabetes por causas cardiovasculares, confinada a pacientes con excreción urinaria de albúmina anormal. El incremento de niveles de albuminuria están acompañado de reducciones en la presión arterial.

La prolongación del segmento QT ha sido reportado como reflejo de anormalidades en la repolarización ventricular. Esta prolongación es asociada con muerte cardíaca en sujetos aparentemente sanos [13].

En pacientes diabéticos con neuropatía autonómica el pronóstico es

particularmente pobre.

Estudios han propuesto el rol de la neuropatía autonómica en la prolongación del QT.

Además, la neuropatía diabética autonómica es asociada a disminución de la presión arterial nocturna [13].

Se estudiaron diabéticos tipo 1 normoalbuminúricos (excreción urinaria de albúmina menor a 20 microgramos/minuto) y con tensión arterial normal y que no recibieran tratamiento antihipertensivo, realizaron electrocardiograma de 12 derivaciones y midieron el segmento QT corregido.

Observaron que la prolongación era mayor a 43, lo que asociaron con la reducción de la tensión arterial nocturna.

En diversos estudios la neuropatía diabética ha sido asociada con defectos en la m-yodobenzilguanidina, que es considerada un marcador de inervación simpática en el corazón y con el incremento de la prolongación del QT pero los mecanismos no han sido bien elucidados.

La dispersión del QT es presumiblemente el reflejo regional de diferencias de repolarización en el corazón.

En la hipertensión esencial, el incremento en la prolongación del QT ha sido relacionada con hipertrofia ventricular. La hipertrofia ventricular izquierda puede ser un cofactor en la asociación entre el incremento de la presión arterial sanguínea y la prolongación del QT y la función autonómica.

Mencionan que la etiología podría ser la fibrosis intersticial o la microangiopatía coronaria.

La prolongación del intervalo QT es un indicador de falla autonómica, por

desequilibrio de la actividad simpática, la hipertrofia ventricular izquierda o enfermedad cardiaca isquémica.

En conclusión el incremento de la prolongación del QT corregido, la reducción nocturna o caída de la presión sanguínea incrementan el riesgo cardiovascular coexistente con el balance alterado simpátovagal en pacientes normoalbuminuricos tipo 1.

Otro estudio afirma que las anomalías en la repolarización ventricular en el electrocardiograma se reflejan en la depresión del segmento ST y la prolongación del intervalo Q ha sido bien establecido como marcador de mortalidad [13].

Si se identifican a pacientes diabéticos de alto riesgo por medios no invasivos como el electrocardiograma se realizarán estrategias preventivas más efectivas para disminuir los riesgos cardiovasculares.

El incremento en el intervalo QT ha sido implicado como posible indicador de muerte cardiovascular en pequeños estudios de diabéticos tipo 2. Las muertes fueron clasificadas como de causa cardiovascular : infarto de miocardio, isquemia o falla cardiaca congestiva.

En este estudio integraron a pacientes diagnosticados como diabéticos, con alteraciones en la prueba de tolerancia a la glucosa, indoamericanos. Durante el estudio se presentaron 155 muertes, y de las causas 56 fueron por enfermedad cardiovascular.

Los participantes que murieron por etiología cardiovascular, mostraron depresión del segmento ST e intervalos QT corregidos largo s.

Los participantes con depresión del ST mostraron un riesgo de muerte del

46.8% y los que presentaron prolongación del intervalo QT se reportó un 25.3% de mortalidad, ambos a 5 años [1].

Mencionan un estudio en el que demostraron que la prolongación del segmento QT es un factor predictivo independiente de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular. Estudiaron a 216 pacientes diabéticos y reportaron un 73% de mortalidad en un periodo de 16 años [1].

Otro autor reportó alta prevalencia de QT corregido mayor de 440 y prolongación mayor de 50 ms en pacientes con diabetes tipo 2 y también demostró que es predictivo de mortalidad [13].

Pueden considerarse otras asociaciones conocidas de la prolongación del QT como hipertrofia ventricular izquierda, incluyendo la insuficiencia renal secundaria a diabetes, ya que se asocia la mortalidad a las anomalías electrolíticas o a medicamentos que podrían causar prolongación del QT.

Entre los medicamentos que pueden ocasionar prolongación del QT se mencionan la terenadina, sertindol, y la cisaprida. Esta prolongación puede provocar taquicardia ventricular polimórfica (Torsades de Pointes) y provocar la muerte [2].

El estudio de riesgo de aterosclerosis en comunidades demostró que el QT prolongado en pacientes diabéticos predispone a arritmias fatales y disfunción diastólica [14].

Objetivos.

General.

Establecer si existen cambios electrocardiográficos asociados con proteinuria en pacientes diabéticos descontrolados tipo 2.

Específicos.

Establecer si hay relación entre los cambios electrocardiográficos en el segmento QTc y proteinuria en hombres y mujeres sanos.

Establecer si existe relación entre cambios electrocardiográficos en el segmento

QTc y proteinuria en pacientes diabéticos tipo 2 descontrolados hombres y mujeres.

Hipótesis.

Nula:

No existe relación entre proteinuria y cambios electrocardiográficos en el segmento QTc en pacientes diabéticos.

No existe relación entre proteinuria y cambios electrocardiográficos en el segmento QTc en pacientes sanos.

Alternativa:

Existe relación entre proteinuria y cambios electrocardiográficos en el segmento QTc en pacientes diabéticos.

Existe relación entre proteinuria y cambios electrocardiográficos en el segmento

QTc en pacientes sanos.

Justificación.

En México, se está presentando un periodo de transición epidemiológica, las enfermedades crónico-degenerativas están superando a las infecciosas. La obesidad, la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial, son un problema de salud pública [13].

Se han propuesto diversos puntos en cuanto a riesgo cardiovascular, uno de ellos es padecer diabetes mellitus, ésta a su vez provoca albuminuria por daño a los vasos sanguíneos, la misma diabetes se ha involucrado también con daño en el tejido nervioso periférico, un medio para monitorizar estos cambios es la cuantificación de albúmina en orina y realizar electrocardiograma en pacientes con alto riesgo.

La comprensión y el estudio de la diabetes mellitus disminuirá la morbimortalidad que se presenta por esta patología. En Estados Unidos, entre 1989 y 1991 se hospitalizaron aproximadamente 2, 925,000 pacientes por complicaciones de la diabetes. Esto representa el 3.4% de todas las hospitalizaciones [14].

Material y métodos.

Se realizó un estudio de casos y controles, diabéticos contra pacientes sanos, hombres y mujeres, con los siguientes criterios de inclusión: ser pacientes diabéticos tipo 2 descontrolados de 10 años de diagnóstico o menos, que soliciten atención en la consulta externa u hospitalización, mayores de 18 años,

normotensos, hombres y mujeres, creatinina menor a 1.3 mg/dL, éstos como los

pacientes sanos deberán aceptar participar en el estudio y firmar carta de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes conocidos con cardiopatías, hipertiroides, quienes decidan no participar, en caso de ser pacientes hospitalizados deberán tener menos de tres días de hospitalización, e hipertensos.

Se formaron cuatro grupos, pacientes diabéticos, hombres y mujeres y pacientes sanos hombres y mujeres, tomó glucosa central, la cual para los sanos fue menor a 125 mg/dL, para los diabéticos mayor de 160 mg/dL, se les solicitará recolección de orina de 24 hrs para cuantificar volumen se cuantificó proteínas cuantitativas en la misma, como rango de normalidad se tomará desde 0 a 1 mg/dL y se tomará electrocardiograma, en el cual se medirá el segmento QT y se calculó el QT corregido a frecuencia cardiaca el cual se tomó como normal hasta 44 mm.

Resultados.

Se encontró que en el grupo de hombres diabéticos la media de edad fue de 50.6 años, y glucosa 278.5 mg/dL con p Pearson (r) de 0.0066 con desviación Standard de x de 0.72 y y 0.05 con error estándar de 0.18 para 29 grados de libertad y p 0.05 con valor de T 1.69.

Para el grupo de mujeres diabéticas, la edad media fue de 55.8 años con glucosa de 275 mg/dL con p Pearson (r) de 0.0000086 y desviación estándar x 0.3 y y 0.03, error estándar 0.77 con 29 grados de libertad y valor T 1.69 con p 0.05.

En los hombres sanos la media de edad se encontró en 49.2 con glucosa central de 92.5 mg/dL r de -0.15, desviación estándar x 0.45 y y 0.03 error estándar de .99 con 29 grados de libertad y p 0.05 con valor de t 1.69.

Y para la mujeres sanas la edad media fue de 52.6 y de glucosa 98 mg/dL con p Pearson de -0.10 y desviación estándar de x 0.34 y y 0.03 error estándar 0.18 con 29 grados de libertad para una p 0.05 y valor de t 1.69.

Análisis de los resultados.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en los cuatro grupos, tampoco en los grupos de mujeres contra hombres diabéticos y

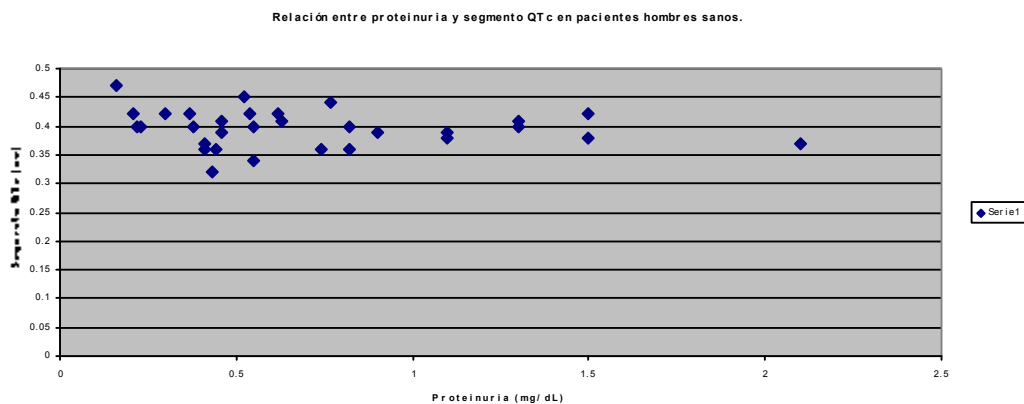
mujeres contra hombres sanos, por lo que se pudo comparar dichos grupos.

En el grupo de los hombres sanos, no se encontró correlación entre la proteinuria y cambios electrocardiográficos en el QTc. (ver gráfica).

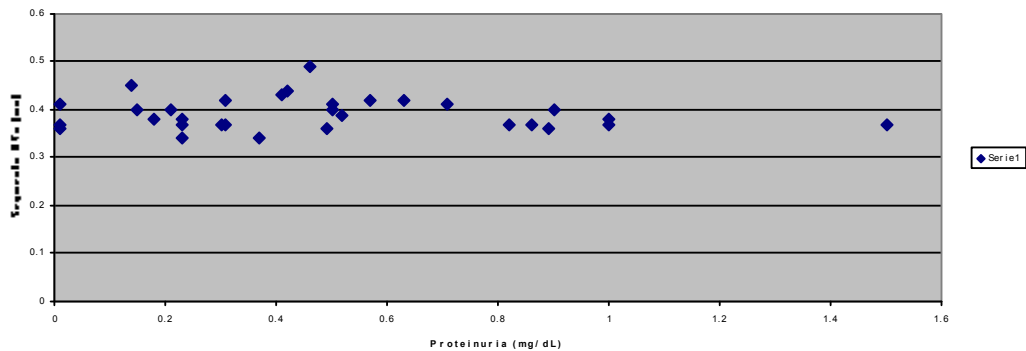
En el grupo de mujeres sanas, no se encontró correlación entre la proteinuria y cambios electrocardiográficos en el QTc. (ver gráfica).

En los hombres diabéticos no se encontró relación entre proteinuria y cambios electrocardiográficos en el QTc. (ver gráfica).

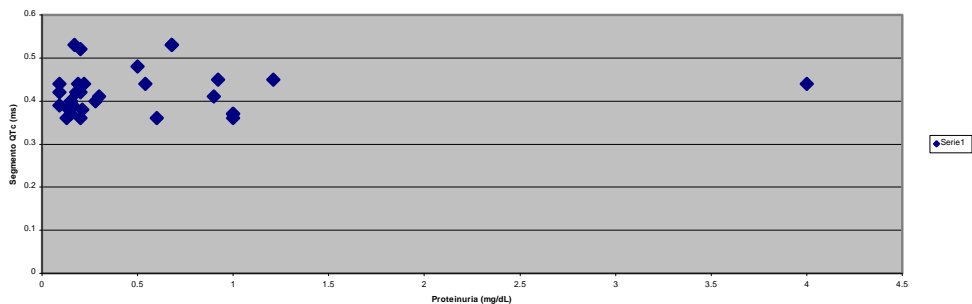
En las mujeres diabéticas no se encontró relación entre proteinuria y cambios electrocardiográficos en el QTc. (ver gráfica).



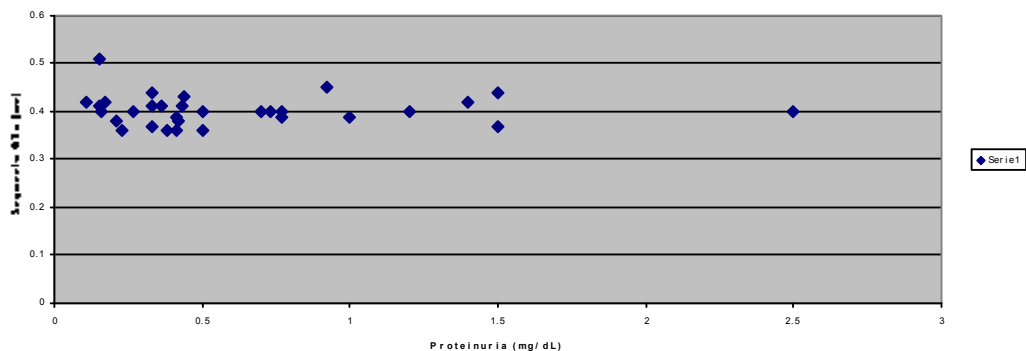
Relación entre proteinuria y segmento QTc en pacientes mujeres sanas.



Relación entre proteinuria y segmento QTc en diabéticos descontrolados



Relación entre proteinuria y segmento QTc en pacientes diabéticas descontroladas.



Discusión.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un alto riesgo de patologías cardiovasculares, independientemente de los factores de riesgo agregados como el tabaquismo, la hipertensión y la hipercolesterolemia. [16].

Existen trabajos que describen la relación entre la prolongación del QTc, la complicaciones de diabetes y el incremento de la mortalidad en adultos.

También se ha reportado que la hipoglucemia puede provocar dicho cambio, sobre todo en pacientes jóvenes, o diabéticos tipo 1.

La neuropatía autonómica cardíaca es una complicación severa de la diabetes, ha sido asociada con pobre pronóstico en estos pacientes. Aunque se ha estudiado mayormente en diabéticos tipo 1, es una causa de muerte y gran morbilidad y altos costos. [18].

Se han propuesto mecanismos que pueden explicar esta neuropatía

autonómica cardíaca como la influencia de factores que afectan la calidad de vida aunque sean controversiales, como la intolerancia al ejercicio, aunque en estos pacientes pueden suceder algunos otros cambios como la isquemia miocárdica silente y la prolongación del intervalo QT que causa la muerte por arritmias.

También puede ser debido a daño de las fibras nerviosas autonómicas del corazón el cual puede dar lugar a variaciones de la frecuencia cardíaca.

Estos pacientes se consideran de alto riesgo para padecer enfermedad cardiovascular fatal y no fatal.

Incluso se han realizado estudios en pacientes con síndrome metabólico en los que se pretende valorar el rol de la mortalidad cardiovascular en pacientes con este diagnóstico y se encontró que no fue significativa esta relación.

Aunque en otros estudios se ha sugerido la correlación entre la proteinuria y cambios electrocardiográficos en el QT, que podría aumentar la mortalidad de los pacientes diabéticos descontrolados. [10,7].

En otros estudios han estudiado la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, asociados a incremento de riesgo cardiovascular. [8].

Concluyen en dicho estudio que si existe correlación y que es un factor de predicción independiente en la mortalidad causada por enfermedad cardiovascular.

En este estudio no se encontró correlación entre la proteinuria y la prolongación del QTc, aunque deberán estudiarse a los pacientes en situaciones especiales como las descompensaciones propias de la diabetes no solo en estado descontrolado como en este estudio, esto es en pacientes que cursen con un estado hiperosmolar o cetoacidosis diabética y en otros como los pacientes

ancianos con estas patologías o bien estudiar la relación existente con otras patologías que pueden provocar prolongación del QT como la hipocalcemia. Además, la proteinuria puede traducir realmente daño vascular o endotelial generalizado.

También se sugiere que probablemente la dislipidemia y la hipertensión pueden acelerar estos cambios, sin embargo en este estudio la dislipidemia no fue contemplada, lo cual sería de interés en próximas investigaciones.

Incluso existen estudios, que sugieren que realmente la relación entre la prolongación del QT en este grupo de pacientes se debe a la variación en la frecuencia cardiaca por sí sola, sin encontrarse relación con la proteinuria, al igual que los resultados del presente. [18].

Finalmente lo que se pretende es evitar mayores complicaciones por descontrol glucémico, conocer acerca de las mismas para realizar diagnóstico e intervención terapéuticas oportunas, para mejorar la calidad y esperanza de vida de estos pacientes.

Conclusión.

En los pacientes diabéticos descontrolados y en los pacientes sanos, no se encontró correlación entre proteinuria y cambios el electrocardiográficos en el QT, aunque deberán estudiarse poblaciones relacionadas con la misma patología en cuanto a grupos de edad y estados de descompensación y considerando otras variables como la asociación muy frecuente con hipertensión, hipocalcemia, y dislipidemia y alteraciones en la frecuencia cardiaca que pueden estar también asociadas.

REFERENCIAS.

1. Spoelstra, A., Rapid progression of albumin excretion is an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria, *Diabetes Care*, may 84 -92.
2. Sosenko, J. Sensory function and albumin excretion according to diagnostic criteria for diabetes, *Diabetes Care*, July 2004, pages 7 -27.
3. Expert Comité on the Diagnosis and Classification of Diabetes, *Diabetes Care* 26:3160-3167, 2003.
4. Molitch, M., Nephropathy in diabetes, *Diabetes Care*, Vol. 27 Supp. 1, January 2004, page 17-22.
5. Nosadini, R., Altered transcapillary escape of albumin and microalbuminuria reflects two different pathogenetic mechanisms, *Diabetes*, Jan 2005, page 922.
6. Fogarty, D., Segregation Analysis of Urinary Albumin Excretion in Families with Type 2 Diabetes, *Diabetes*, June 2000, page 1057 -1063.
7. Schalkwijk, C., Amadori Albumin in type 1 diabetic patients: correlation with Markers of endothelial function, association with diabetic nephropathy, and localization in retinal capillaries, *Diabetes* 48:2446 -2453, 1999.
8. Osika, T., High prevalence of immunoreactive albumin in urine from diabetic Care, June 2004, page 6-27.
9. Poulsen, L., Increased QTc dispersion is related to blunted circadian blood pressure variation in normoalbuminuric Type 1 diabetic patients, *Diabetes*, April 2001 page 922.
10. Klein, B. Electrocardiographic abnormalities in individuals with long - duration type 1 diabetes, *Diabetes Care*, Jan, 2005, pages 1-28.

11. Okin, P. Electrocardiographic repolarization complexity and abnormality predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetes: the strong heart study, *Diabetes*, feb. 2004 pag. 2 -53.
12. Dimitrieko, A. Analysis of QT interval in clinical trials, *Drug, infation journal*,, apr-jun 2002, pag. 899.
13. Rivera, J., Nutrition transition in México and other Latin American Countries, *Nutrition reviews*, Jul., 2004, pag. 149 -157.
14. Magee, M., Endocrine an metabolic dysfunction syndromes in the critically ill, *Critical Care Clinics*, Vol. 17 No. 1, January 2001296 -309.
15. Fonseca, V. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population based cohort, *J intern Med* 251:317 -324, 2002.
16. Bruno, G., Metabolic Syndrome as a predictor of all -cause and cardiovascular mortality in tipe 2 diabetic, *Diabetes Care*, vol. 27, number 11, November 2004.
17. Bert, S., Glycemia and corrected QT interval prolongation in young type 1 diabetic patients, *Diabetes Care*, volume 29, number 2 february 2006.
18. Astrup, A., Cardiac autonomic neuropaty predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diaabetic nephropathy, *Diabetes Care* volume 29 nu mber 2 february 2006.