

ESTUDIO DE LOS CAMBIOS MICROANGIOPÁTICOS EN LOS VASA VASORUM DE LA PARED ARTERIAL CAROTÍDEA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 AL INICIO DE LA ENFERMEDAD: REVERSIBILIDAD TRAS OPTIMIZACIÓN DEL CONTROL GLUCÉMICO

ESTADO ACTUAL DEL TEMA:

Entre las complicaciones tardías de la diabetes mellitus (DM) se distinguen clásicamente dos tipos principales por la afectación vascular, las microangiopáticas (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y las macroangiopáticas (afectación de grandes vasos). La clasificación actual creemos que ha condicionado la separación conceptual entre complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas, e incluso las líneas de pensamiento de la investigación en relación al estudio patogenético de las diferentes complicaciones. Aunque la expresión clínica y los factores que contribuyen al inicio y desarrollo de estas complicaciones pueden ser variables según el tipo de diabetes, es evidente que el denominador común en todos los tipos de DM es la hiperglucemia crónica. Aunque la arterioesclerosis que presentan los pacientes con DM tiene una base común a la de la población no diabética, es indudable que la hiperglucemia juega un papel determinante en la aceleración y la gravedad del proceso aterogénico. Nuestro grupo ya aportó la hipótesis que propone que la enfermedad microvascular puede afectar a un órgano diana no clásico, la pared de las grandes arterias (microangiopatía de la pared arterial), incorporando un aspecto diferencial a la patogenia de la enfermedad aterosclerótica en la DM. Por tanto, la pared arterial sería un órgano diana de la microangiopatía, como lo son la retina, el glomérulo o el nervio periférico. Además, la aparición de dicha afectación microangiopática condicionaría una mayor precocidad y progresión acelerada de la arteriosclerosis que afecta a los pacientes.

Los antecedentes y fundamentos del presente proyecto se encuentran ampliamente desarrollados en los proyectos de investigación FIS previamente aprobados por el CEIC del HUAV, y desarrollados por el grupo de investigación del Servicio de Endocrinología y Nutrición de este hospital, así como en las publicaciones surgidas de estos proyectos (1-4).

Nuestro grupo ha demostrado en los últimos años que existen signos indirectos de afectación microangiopática de la pared arterial en los pacientes con diabetes mellitus. Esta afectación se ha detectado mediante el desarrollo de una técnica de imagen propia, utilizando la ecografía con contraste de microburbujas para la visualización de los vasa vasorum de la pared arterial. Primero, se demostró en pacientes con DM2 en relación a sujetos sin alteración de la tolerancia a la glucosa. A esta afectación la denominamos microangiopatía de la pared arterial asociada a la diabetes mellitus. Posteriormente, un grupo norteamericano confirmó estos resultados en una

muestra más extensa de pacientes con DM2. Además, esta afectación microangiopática se asocia a la presencia de retinopatía diabética, la complicación microangiopática más característica de la diabetes. Recientemente, hemos demostrado que existe un incremento de la señal de vasa vasorum (VV) también en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Estos resultados han determinado el planteamiento del presente proyecto de investigación.

HIPÓTESIS

Pensamos que, en consonancia con los hallazgos en diabetes tipo 2 y tipo 1 de nuestro grupo, en el período de hiperglucemia inicial de la DM1 existe un incremento de la microcirculación de los VV determinado por la propia situación de hiperglucemia. Esta hipervascularización de la adventicia arterial ocurriría de igual forma que se ha demostrado al inicio de la DM tipo 1 en el glomérulo renal, cuyo hipervascularización determina una hiperfiltración. Esta hipervascularización se corregiría con la optimización del control glucémico con valores de glucemia ya normalizados.

La confirmación de esta hipótesis daría aún más solidez a la hipótesis sobre la que se viene trabajando hace ya más de 6 años, según la cual en el proceso de desarrollo de la arteriosclerosis diabética uno de los hechos que contribuyen a su aceleración y mayor extensión sería la microangiopatía de la pared arterial; además, la confirmación de la hipótesis de este estudio confirmaría que el tratamiento de la hiperglucemia en sus fases iniciales contribuye a revertir los fenómenos más precoces que determinan el desarrollo de la arteriosclerosis diabética.

La confirmación de nuestra hipótesis implicaría que el hecho diferencial de la enfermedad vascular ateromatosa viene condicionado en buena parte por la contribución de las alteraciones del lecho microvascular de la pared arterial, y que la hiperglucemia actúa tanto como iniciador como acelerador del proceso aterogénico en la DM1, traduciéndose en un fenotipo diferencial de arteriosclerosis.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico observacional prospectivo.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Comparación intraindividual prospectiva de la vascularización de la adventicia arterial carotídea en diferentes situaciones metabólicas al inicio de la diabetes mellitus tipo 1 (hiperglucemia/normoglucemia).

OBJETIVO:

Como objetivo principal del estudio, para demostrar que la microangiopatía de la pared arterial revierte tras la optimización de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 1, se propone:

-Evaluar la microcirculación de la pared de las arterias carótidas (variable principal: señal de Vasa Vasorum en la ecografía carotídea con contraste) en pacientes con diabetes tipo 1 al inicio de la enfermedad, y tras la optimización del control glucémico.

PACIENTES

Se ofrecerá la participación en el estudio a todos los pacientes con DM1 en el momento del diagnóstico atendidos en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del HUAV.

A continuación, se describen los criterios de inclusión y exclusión de los potenciales participantes

Criterios del inclusión:

- Pacientes con DM1 al diagnóstico de la enfermedad (menos de 10 días desde el diagnóstico)
- Edad igual o superior a 15 años
- Firma del consentimiento informado por parte del paciente o de los padres/tutor legal en caso de ser pacientes menores de edad.

Criterios de exclusión:

- Situación metabólica de cetosis o cetoacidosis, según criterios clínicos establecidos en el protocolo del Servicio de Endocrinología y Nutrición del HUAV. El paciente será candidato una vez el paciente presente normohidratación y ausencia de cetonemia (valor < 1 mmol/L).
- Diagnóstico previo de dislipemia y cualquier tratamiento hipolipemiante previo
- Diagnóstico previo de hipertensión arterial y cualquier tratamiento hipotensor previo
- Diagnóstico previo de cualquier forma de enfermedad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardíaca y la presencia de signos de enfermedad arterial subclínica (placas de ateroma en carótida)
- Enfermedad renal previa, y presencia de insuficiencia renal avanzada (filtrado glomerular estimado < 60 ml/min)
- Presencia de contraindicaciones para el uso de contraste ecográfico de microburbujas

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se recogerán en todos los pacientes las siguientes variables clínicas: antecedentes familiares de DM, enfermedad cardiovascular precoz, dislipemia e hipertensión arterial; en relación a la DM, la fecha y edad de diagnóstico, y los criterios de clasificación de la DM; historia de tabaquismo, medicación activa, dislipemia, hipertensión, y datos demográficos. Variables de exploración

física: exploración completa incluyendo la neurológica, peso, talla, perímetro de cintura, índice tobillo-brazo y tensión arterial. Se determinarán las variables analíticas rutinarias según técnicas estandarizadas de laboratorio: glucemia, hemoglobina glucosilada, estudio de lípidos y sus fracciones, función renal, excreción urinaria de albúmina, hemograma completo, proteína C reactiva, péptido C, autoinmunidad pancreática (Ac-anti GAD, Ac anti-IA2) y función hepática. Las determinaciones son las que se realizan de manera rutinaria en el proceso de atención clínica a estos pacientes. No se realizarán procedimientos analíticos extraordinarios, ni por parámetros analíticos ni por frecuencia de determinación.

Exploración ecográfica

Se realizará esta exploración al diagnóstico de la diabetes mellitus, y también tras la optimización del control glucémico, una vez se haya conseguido una concentración de HbA1c menor de 7%. Según nuestra experiencia, la consecución de este objetivo de tratamiento clínico se produce a los 2 – 4 meses de iniciado el tratamiento intensificado de la enfermedad.

Ecografía carotídea sin contraste: se utiliza una sonda lineal multifrecuencia (4-11mHz) para la exploración de grosor íntima-media (GIM). El protocolo de exploración y las determinaciones se han descrito en los múltiples proyectos y publicaciones de la UDETMA del HUAV. El estudio se inicia localizando la arteria carótida común en el plano longitudinal, obteniéndose imágenes de todos los territorios, con el objetivo de identificar placas de ateroma. La exploración ecográfica incluye valoración en modo B, doppler color y doppler pulsado. Territorios de estudio: carótida común (ACC), bulbo (B), carótida interna (ACI) y carótida externa (ACE). Según los criterios de exclusión, la presencia de una placa de ateroma determinará la exclusión del estudio, sin realizar ningún otro procedimiento.

VARIABLES QUE SE OBTIENEN EN LA ECOGRAFÍA SIN CONTRASTE: presencia de placa de ateroma en ACC, B, ACI y ACE derechas e izquierdas.

Complejo íntima-media: todas las imágenes estáticas se capturarán en el plano longitudinal al final de la diástole tal como se define en ± 2 fotogramas del pico de la onda R. Las imágenes capturadas mostrarán una visualización óptima del patrón de doble línea de la pared distal o posterior de cada segmento estudiado. Las imágenes digitalizadas se almacenan en un disco local, con acceso protegido según la ley vigente, para su análisis. El procesamiento de las imágenes se va a realizar mediante el software especializado en la medida del GIM, en el manejo del cual se tiene amplia experiencia en la UDETMA, obteniendo el valor medio y el máximo en los tres territorios estudiados.

Ecografía carotídea con contraste: tras exploración sin contraste, procederemos a la canalización de una vena periférica para la aplicación del contraste (contraste: SonoVue® - microburbujas conteniendo hexafluoruro de azufre), y la obtención de las imágenes ecográficas según método desarrollado por nuestro centro. Se utilizará el contraste según ficha técnica, y excluyendo los sujetos que presentan contraindicaciones para la administración del mismo. El territorio a valorar con la ecografía con contraste es el de ambas ACC, 1 cm antes de la entrada en el bulbo.

Para la adquisición de las imágenes con contraste los parámetros del ecógrafo serán preseleccionados (i. Modo CPS y en modo armónico. ii. Índice mecánico: selección del nivel más bajo posible (siempre <1). iii. La ganancia y la TGC se ajustarán de acuerdo a las características de cada participante. iv. Rango dinámico: preseleccionado >70). Se inyectarán 2,4 ml de la solución preparada de contraste seguida de 5 ml de cloruro sódico 0,9%, en forma de bolus. En caso necesario, se puede repetir el procedimiento hasta dos veces. Se grabarán secuencias de 4-6 segundos, una vez el contraste haya rellenado por completo la luz arterial de la arteria carótida. El explorador optimizará la imagen, teniendo como objetivo la perfecta visualización de la pared distal de la arteria carótida común y del bulbo. El estudio completo se grabará en formato DICOM. Para la lectura de las imágenes se realizará el procedimiento establecido por nuestro grupo.

VARIABLES QUE SE OBTIENEN EN ECOGRAFÍA CON CONTRASTE: se cuantifican los resultados de la siguiente forma 1. Intensidad Luz: intensidad de la luz arterial. 2. Intensidad Adventicia: intensidad ecográfica en la adventicia arterial. 3. Ratio Adventicia/Luz: señal de Vasa Vasorum (1-4). La variable obtenida es la señal de Vasa Vasorum (variable principal del estudio).

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Este cálculo se ha realizado teniendo en cuenta los datos previos de nuestro grupo en sujetos no diabéticos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 (4). La hipótesis de la diferencia entre el valor de VV inicial y de seguimiento, tras normalización de la glucemia, es de una media de las diferencias intraindividuales de 0.146. Según el cálculo de potencia con el test t para datos apareados para detectar al menos una magnitud de efecto elevado post-tratamiento sobre la variable de VV (d de Cohen de 0.5), requiere una muestra de 15 pacientes; en el cálculo se ha tenido un efecto de significación fijo de 0.05 y un poder estadístico de 0.8 (test de hipótesis bilateral).

FINANCIACIÓN DEL ESTUDIO

Solo se requiere financiación para la realización de los procedimientos ecográficos. La financiación del contraste corre a cargo del grupo colaborador del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Los procedimientos se realizarán en la UDETMA del HUAV.

GRUPO INVESTIGADOR

El proyecto se plantea en colaboración con el grupo de investigación de diabetes del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, liderado por D. Mauricio y miembro del CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Instituto de Salud Carlos III)

Investigadora principal: Marta Hernández García

Investigadores colaboradores:

Dídac Mauricio Puente

Albert Lecube Torelló

Àngels Betriu Bars

Elvira Fernández Giráldez

Lola Santos Rey

Ferran Rius i Riu

Javier Suárez Balaguer

Marta Sánchez Pérez

Chadia Mizab

BIBLIOGRAFÍA

1. Arcidiacono MV, Traveset A, Rubinat E, Ortega E, Betriu A, Hernández M, Fernández E, Mauricio D. Microangiopathy of large artery wall: a neglected complication of diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2013;228:142-7.
2. Arcidiacono MV, Rubinat E, Ortega E, Betriu A, Fernández E, Mauricio D. Pseudo-enhancement does not explain the increased carotid adventitial vasa vasorum signal in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2013;229:459-61.
3. Arcidiacono MV, Rubinat E, Borrás M, Betriu A, Trujillano J, Vidal T, Mauricio D, Fernández E. Left carotid adventitial vasa vasorum signal correlates directly with age and with

left carotid intima-media thickness in individuals without atheromatous risk factors. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:20.

4. Rubinat E, Ortega E, Traveset A, Arcidiacono MV, Alonso N, Betriu A, Granado-Casas M, Hernández M, Soldevila J, Puig-Domingo M, Jurjo C, Fernández E, Mauricio D.

Microangiopathy of common carotid vasa vasorum in type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2015;241:334-8.