

## ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA DURANTE LA PRUEBA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

**Erika Severeyn**

**Sara Wong**

**Gianfranco Passarriello**

[severeynrika@usb.ve](mailto:severeynrika@usb.ve)

[swong@usb.ve](mailto:swong@usb.ve)

[gpass@usb.ve](mailto:gpass@usb.ve)

Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada (GBBA), Universidad Simón Bolívar, Valle de Sartenejas, Baruta, Caracas-Venezuela

**José Luis Cevallos**

Laboratorio de Especializaciones Clínicas. Universidad Central de Venezuela, Ciudad Universitaria, Caracas-Venezuela

[cevalloj1@cantv.net](mailto:cevalloj1@cantv.net)

**Deyanira Almeida**

Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela, Ciudad Universitaria, Caracas-Venezuela

[deyalmeida@hotmail.com](mailto:deyalmeida@hotmail.com)

**Resumen.** La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que se caracteriza por la acumulación de glucosa en la sangre como consecuencia del deficiente o nulo desempeño del páncreas para producir insulina. Entre las condiciones prediabéticas conocidas se encuentran el síndrome metabólico (SM) y la resistencia a la insulina (RI), el síndrome metabólico, se caracteriza (según el criterio de la NCEP ATP III) por la presencia de tres o más de los siguientes síntomas: Obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión arterial y glucosa sanguínea elevada en ayunas, el SM condiciona a la persona a sufrir en un futuro de DM tipo 2 o enfermedad cardiovascular.

El objetivo del presente trabajo es establecer relaciones entre los cambios de la glucosa en sangre con cambios electrocardiográficos durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) en sujetos con SM. La base de datos que se utilizó en este trabajo consta de 25 sujetos de los cuales 15 son sujetos con SM y 10 sujetos constituyen el grupo control. A todos los sujetos se les realizó un perfil 20, un perfil lipídico, la POTG de cinco puntos, (una medición de glucosa e insulina basal y cuatro mediciones en intervalos de 30 minutos) y cinco registros de ECG de 15 minutos cada uno, antes de la toma de cada una de las muestras de sangre. El protocolo clínico tuvo una duración de 120 minutos.

De los registros electrocardiográficos se obtuvieron los siguientes parámetros: RR, HF, LF, RMSSD, SD y LF/(HF+LF) en cada una de las etapas de la POTG de cada uno de los sujetos. Se realizó el

análisis estadístico encontrándose diferencias significativas entre grupos en los valores de RR en la etapa 30 minutos de la POTG,  $966\pm 160$  ms en los sujetos control y  $843\pm 137$  ms en los sujetos con SM. También se encontraron diferencias significativas entre los grupos para LF/(LF+HF) en la etapa basal,  $0.8\pm 0.2$  en sujetos control y  $0.7\pm 0.1$  en sujetos con SM, y diferencias entre las etapas basal  $0.7\pm 0.1$  y la primera etapa a los 30 minutos  $0.8\pm 0.1$ , en los sujetos con SM, evidenciándose un aumento del tono simpático en los sujetos con SM durante la POTG, el cual no fue observado en el grupo control.

**Palabras Claves.** Diabetes mellitus, Síndrome metabólico, Prueba oral de tolerancia a la glucosa, Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca.

## 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por la acumulación de glucosa en la sangre como consecuencia del deficiente o nulo desempeño del páncreas para producir insulina.

Las causas que generan una enfermedad como la diabetes todavía no están claras, sin embargo, existen condiciones pre-diabéticas que predisponen o son la antesala al desarrollo de la enfermedad. Entre estas condiciones se encuentran, la resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico (SM) [2]. El SM se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Esto se encuentra estrechamente asociado al incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 3 veces en la enfermedad cardiovascular, por lo tanto se considera al SM y la RI un elemento importante en la epidemia actual de diabetes y enfermedad cardiovascular [2].

El objetivo general de este trabajo es establecer relaciones entre los cambios de los niveles de glucosa en sangre y los electrocardiográficos, registrados durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa en sujetos normales y en pacientes con síndrome metabólico.

### 1.1. Mecanismo Glucosa-Insulina

La concentración normal de glucosa en la sangre en el ser humano se encuentra en el rango de 70-110 mg/dl [3], para mantener el nivel de azúcar en este rango el páncreas secreta dos hormonas la insulina y el glucagón, específicamente por las células  $\beta$  y las células  $\alpha$ , respectivamente.

Cuando el nivel de azúcar en la sangre se encuentra por encima de los niveles normales (hiperglicemia), las células  $\beta$  secretan la insulina y ésta se encarga de transportar el azúcar a las células de los músculos o de las grasas, logrando así disminuir el nivel de glucosa sanguínea [3]. Por otro lado, cuando el nivel de azúcar se encuentra por debajo de los niveles normales (hipoglicemia), las células  $\alpha$  secretan el glucagón, este va al hígado, el cual libera azúcar al torrente sanguíneo logrando entonces aumentar el nivel de glucosa sanguínea (figura 1).

### 1.2. Diabetes

Cuando hay problemas en la producción de la insulina, ya sea porque las células  $\beta$  del páncreas no producen lo suficiente o por permeabilidad celular, decimos que la persona sufre de diabetes. La diabetes se subdivide en dos tipos principales:

- ✓ **Diabetes Tipo I:** Cuando el páncreas no produce o produce poca insulina, es más común en niños y adolescentes, por lo general son pacientes insulino-dependientes.
- ✓ **Diabetes Tipo II:** Las células del cuerpo no responden a la insulina que se produce (síndrome de resistencia a la insulina) o bien el cuerpo no produce suficiente insulina. Se encuentra en personas mayores de 40 años de edad, con antecedentes de diabetes en la familia, sobrepeso, estilo de vida sedentario y problemas de colesterol; usualmente son pacientes insulino-independientes.

### 1.3. Síndrome Metabólico

La primera descripción del Síndrome Metabólico (SM) fue dada por Reaven en 1988, como una forma de identificar a las personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) [4]. La tabla 1 muestra uno de los diferentes criterios que se han usado para diagnosticar el SM.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del SM según el *National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)* [5]

<p>Circunferencia abdominal, Hombres &gt;102cm, Mujeres &gt;88cm Presión Arterial <math>\geq</math>130/85 Triglicéridos <math>\geq</math> 150mg/dl HDL-Col Hombres &lt;40, Mujeres &lt;50 Glucosa Sanguínea en ayunas =100mg/dL</p>
---

Fuente: Deben estar presentes al menos tres de los criterios anteriores.

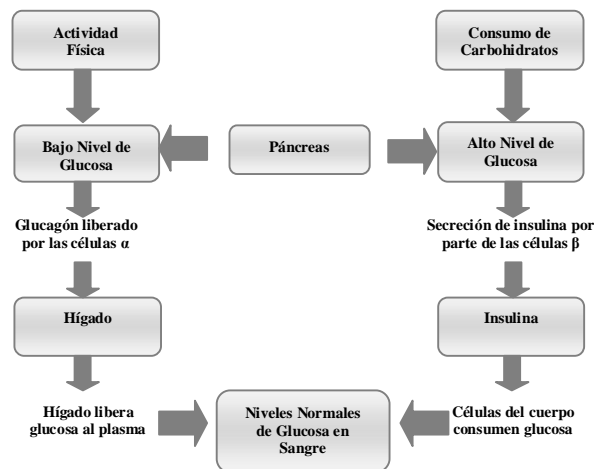


Figura 1. Sistema Regulatorio Glucosa-Insulina.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1 Base de datos utilizada

La base de datos utilizada consta de 25 sujetos de género masculino, de los cuáles 10 constituyen el grupo control y 15 constituyen los sujetos con SM. Las edades e índice de masa corporal (IMC) promedio de cada grupo son:  $23 \pm 4$  Kg/m<sup>2</sup> y  $27 \pm 4$  años para el grupo control;  $34 \pm 7$  Kg/m<sup>2</sup> y  $31 \pm 7$  años para el grupo con SM. El procedimiento experimental del protocolo clínico utilizado en la base de datos se desarrolló de la siguiente manera:

- Adquisición de la señal ECG antes de la POTG.
- Toma de la muestra de sangre en el estado basal, el sujeto se encontraba en ayunas.
- Toma de los 75 gramos de glucosa líquida.
- Se obtuvieron a partir de ese punto cuatro muestras más de sangre en intervalos de 30 minutos y antes de cada una de éstas se adquirió una señal ECG de quince minutos.

### 2.2 Medición de la VFC

Existen varios métodos para la medición de los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, entre ellos se encuentran los métodos de dominio en el tiempo y los métodos de dominio en frecuencia. Los métodos de dominio en el tiempo son los más simples y determinan medidas estadísticas y medidas geométricas. Las medidas estadísticas son aquellas que se obtienen a partir de los intervalos RR, diferencias entre los intervalos RR o frecuencias cardíacas instantáneas. Las medidas geométricas, se calculan convirtiendo los intervalos RR en patrones gráficos, tales como: la

distribución de densidad de la duración de los intervalos RR, la distribución de densidad de la diferencia entre intervalos RR adyacentes, etc. En la tabla 2 se muestran los parámetros en el dominio en el tiempo de la VFC.

Tabla 2. Parámetros en el dominio del tiempo de la VFC [6]

Variable	Unidades	Descripción
SD	ms	Desviación estándar de todos los intervalos RR
RMSSD	ms	La raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos NN adyacentes.

Los métodos de dominio en frecuencia consisten principalmente en tomar series de números a lo largo del eje del tiempo y realizar el análisis espectral (PSD) [7]. El PSD provee la información básica de cómo la potencia se distribuye en función de la frecuencia.

### 2.2.1. Componentes Espectrales

Los componentes espectrales van a depender de la duración del registro que se tenga. Existen dos tipos de registros, los registro de corto plazo que tienen un tiempo de duración de 2 a 5 minutos y los registros de largo plazo que son los que tienen períodos de duración de 24 horas.

Tabla 3. Parámetros en el dominio de frecuencia [6]

Variable	Unidades	Descripción	Rango de Frecuencia
LF	ms <sup>2</sup>	Rango de potencia de bajas frecuencias	0.04-0.05 Hz
HF	ms <sup>2</sup>	Rango de potencia de altas frecuencias	0.15-0.4 Hz
LF/(LF+HF)	NA	Relación LF y HF	

Los componentes espectrales de los registros de corto plazo generalmente son las frecuencias altas, bajas y muy bajas (VLF). Las unidades utilizadas están definidas en potencia absoluta (ms<sup>2</sup>), sin embargo, LF y HF pueden estar definidas con unidades adimensionales, representando el valor relativo de cada componente en comparación con la potencia total menos el valor de VLF. Los componentes espectrales para registros a largo plazo son básicamente los mismos que para los registros a corto plazo pero se incluye un componente más, las frecuencias ultra bajas (ULF). La tabla 3 muestra los componentes espectrales que se hallaron para el presente trabajo así como las unidades y el rango de frecuencia donde se encuentran.

## 3. ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 3.1 Parámetros obtenidos del estudio de variabilidad de frecuencia cardiaca

Se realizó el estudio de VFC de las señales obtenidas durante la POTG. De los registros electrocardiográficos se obtuvieron los siguientes parámetros: RR, HF, LF, RMSSD, SD y LF/(HF+LF) en cada una de las etapas de la POTG de cada uno de los sujetos. Con los valores de los parámetros de VFC, se hallaron las medias y desviaciones estándares en cada uno de los grupos y etapas así como las diferencias significativas entre grupos y entre etapas.

Se encontraron diferencias significativas entre grupos en los valores de RR en la etapa 30 minutos de la POTG, siendo mayor en los sujetos control en comparación con los sujetos con SM (966±160 ms vs.843±137 ms) (tablas 4 y 5). Esto puede deberse a que los sujetos con SM se caracterizan por tener un IMC alrededor de 34 Kg/m<sup>2</sup>, es decir, sufren en su mayoría de obesidad, tienen una vida sedentaria y realizan poca o ninguna actividad física, por el contrario el grupo control se caracteriza por tener un IMC promedio alrededor de 24 Kg/m<sup>2</sup>, es decir, no sufren de obesidad y en su mayoría realizan actividades físicas [8].

La etapa de 30 minutos, es la etapa más crítica de la POTG, en donde los valores de glucosa e insulina aumentan en relación con los valores basales en un 44% y 1242% respectivamente en el caso

de los sujetos control y en un 56% y 731% en el caso de los sujetos con SM, este cambio tan drástico parece no evidenciar diferencias en los valores de VFC en el grupo control, sin embargo, si parece influir en el grupo con SM en los valores de LF/(LF+HF), donde se encontraron diferencias significativas entre las etapas basal ( $0.7\pm 0.1$ ) y la etapa a los 30 minutos ( $0.8\pm 0.1$ ), evidenciándose un aumento en el tono simpático durante la POTG, el cual, pudiera ser de utilidad para el diagnóstico del SM, y por tanto, de valor preventivo para la diabetes mellitus y sus posibles complicaciones como es la neuropatía autónoma cardíaca que tiene una prevalencia del 22% en la población diabética II [9].

Tabla 4. Valores promedio de los parámetros en frecuencia y dominio en el tiempo de la variabilidad de frecuencia cardíaca en pacientes con SM

Minutos de la POTG	Parámetros en Frecuencia								Parámetros Dominio en el Tiempo			
	RR (ms)		LF ( $\text{ms}^2$ )		HF( $\text{ms}^2$ )		LF/LF+HF		SD (ms)		RMSSD (ms)	
	Media	STD	Media	STD	Media	STD	Media	STD	Media	STD	Media	STD
0	858	122	725074	612840	356144	326583	0,7	0,1	58	20	41	20
30	843	137	872850	581672	310846	274302	0,8**	0,1	64	25	39	20
60	883	150	1051741	699260	512283	481647	0,7	0,1	72	31	49	26
90	862	143	892194	632494	328434	284866	0,7	0,1	66	28	41	19
120	856	134	894555	608071	325014	303690	0,8	0,1	63	22	40	20

\*\*Diferencias significativas entre etapa 0 minutos y etapa 30 minutos.

Tabla 5. Valores promedio de los parámetros en frecuencia y dominio en el tiempo de variabilidad de frecuencia cardíaca en los sujetos control

Minutos de la POTG	Parámetros en Frecuencia								Parámetros Dominio en el Tiempo			
	RR (ms)		LF ( $\text{ms}^2$ )		HF( $\text{ms}^2$ )		LF/LF+HF		SD (ms)		RMSSD (ms)	
	Media	STD	Media	STD	Media	STD	Media	STD	Media	STD	Media	STD
0	952	146	977506	523091	420503	553199	0,8*	0,2	73	22	45	22
30	966*	160	1019286	608327	409419	284399	0,7	0,1	78	32	48	20
60	960	151	1291180	697747	534434	762523	0,8	0,1	77	22	51	27
90	947	143	1065727	629689	492302	764850	0,8	0,1	70	21	47	26
120	945	120	1121501	611539	425200	545767	0,8	0,1	74	23	47	25

\*Diferencias significativas entre grupos

También se hallaron diferencias significativas entre los grupos para LF/(LF+HF) en la etapa basal,  $0.8\pm 0.2$  en sujetos control y  $0.7\pm 0.1$  en sujetos con SM, teniendo el grupo control mayor tono simpático que el grupo con SM (tablas 4 y 5).

Las diferencias significativas entre grupos y etapas halladas en este trabajo, pudieran indicar una etapa muy incipiente disfunción cardíaca, inducida por el metabolismo disfuncional de los azúcares. Se sabe por trabajos anteriores que incluso en etapas muy tempranas de la diabetes mellitus se pueden observar alteraciones en el ECG e incluso en la VFC [10]

#### 4. CONCLUSIONES

En el trabajo desarrollado se utilizó los registros electrocardiográficos de una base de datos que consiste en 10 sujetos control y 15 pacientes con síndrome metabólico, el protocolo clínico diseñado permitió el registro electrocardiográfico de cinco etapas durante la POTG. Para cada registro se realizó el estudio de la VFC obteniendo los parámetros en el dominio del tiempo: SD y RMSSD y los parámetros en el dominio de la frecuencia RR, LF, HF y LF/(LF+HF).

Se encontraron diferencias significativas entre grupos en los valores promedios de los RR en la etapa de 30 minutos de la POTG, siendo el RR del grupo control significativamente más alto que el RR del grupo con SM, esto puede deberse a una mejor condición física por parte de los sujetos control. También se encontraron diferencias significativas entre los grupos para el valor de LF/(LF+HF) en la etapa basal siendo mayor el tono simpático en los sujetos control que en los sujetos con SM (0.8 vs. 0.7). En la etapa más crítica de la POTG (entre la etapa basal y la etapa a los 30 minutos), en donde los valores de glucosa e insulina aumentan en relación con los basales, se encontraron diferencias significativas en los valores de LF/(LF+HF) del grupo con SM, representando dicho cambio un aumento del tono simpático.

Todas estas diferencias entre grupos y etapas pudieran ser de utilidad para la determinación de sujetos con SM utilizando una prueba no invasiva como es el ECG, así como también en el diagnóstico de alteraciones cardíacas tempranas. El diagnóstico del SM, es de suma importancia, debido que el mismo, es precursor de enfermedades más graves como son: La Diabetes Mellitus tipo II y la Enfermedad Cardiovascular.

### **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo fue realizado gracias al financiamiento del Decanato de Investigación y Desarrollo de la USB, los exámenes de laboratorio se realizaron en el Laboratorio de Investigaciones Clínicas de la UCV, y la preselección de algunos de los sujetos de la base de datos se realizó gracias al apoyo del Servicio Médico de la USB, el cual se encuentra bajo la supervisión de la Dra. Judith Pérez.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- [1] UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–53.
- [2] Zimmet P, Alberti G. “Una nueva definición mundial del síndrome metabólico por la federación internacional de diabetes: fundamento y resultados”, *Rev. Esp. Cardiol.* 2005; 58 (12): 1371-1376.
- [3] Makroglou A, Li J, Kuang Y. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Applied Numerical Mathematics.* 2006; 56: 559-573.
- [4] Esper R, Zuñiga M, Argueta S. Síndrome Metabólico, *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM*, 49: 98-104, 2006.
- [5] M. Schnell, Z. Dominguez, C. Carrera, Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del síndrome metabólico. *Anales venezolanos de nutrición*, 2007, Vol. 20 (2):92-98.
- [6] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.
- [7] C Bilchick, D Ronald, Berger MD, Heart Rate Variability, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2006; 17 (6): 691-694.
- [8] C Lluís et al, Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca como Indicador de Salud en el Deporte: Validación de un Cuestionario de Calidad de vida (SF-12), *Apunts Medicina de l' Esport*, 2008,158:62-69.
- [9] K Ahsan, J Herbert, P Marimuthu, Identifying Diabetic Patients with Cardiac Autonomic Neuropathy by Heart Rate Complexity Analysis, *Biomedical Engineer Online*, 2009, 8:3.
- [10] S Stern, S Samuel, The ECG in Diabetes Mellitus, *Journal of American Heart Association*, 2009, 120: 1633-1636