

Base de Datos para el Estudio Electrocardiográfico del Síndrome Metabólico

Severeyn E., Wong S., Passariello G., Cevallos JL., Almeida D.

Resumen— En este trabajo se presenta el desarrollo de una base de datos para el estudio electrocardiográfico de sujetos con síndrome metabólico. El síndrome metabólico está relacionado con la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. La base de datos tiene dos partes fundamentales los parámetros de laboratorio y el registro ECG. Los parámetros de laboratorio constan de un perfil 20, perfil lipídico y la prueba oral de tolerancia glucosada. Bajo este protocolo se realizaron 25 registros, de los cuales 10 constituyen el grupo control y 15 constituyen el grupo con síndrome metabólico. Estos datos permitirán establecer posibles relaciones entre el electrocardiograma (ECG) y los cambios de glucosa e insulina durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa tanto en los sujetos control como en los pacientes con síndrome metabólico.

Abstract—In this paper we present the development of an electrocardiographic data base to evaluate patients with metabolic syndrome. Metabolic syndrome is associated with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. The database has two parts: the laboratory parameters and ECG recording. The laboratory parameters consist of a blood profile, lipid profile and oral glucose tolerance test. 25 records were performed which 15 patients represent metabolic syndrome group and 10 subjects represent the control group. These data will allow possible relationships between the electrocardiogram ECG and changes in glucose and insulin during the oral glucose tolerance test in both, control subjects and in patients with metabolic syndrome.

I. 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.

Se sabe que la diabetes es una enfermedad que no tiene cura, pero se puede controlar manteniendo los niveles de

glucosa sanguínea lo más cercano a los niveles normales.

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) [1].

La idea del SM nació en los años 20 cuando Kylin, propuso la posible asociación entre hipertensión, hiperglicemia y gota (acumulación de ácido úrico en las articulaciones). La RI es una condición relacionada a la diabetes y también al SM, de manera tal, que al diagnosticar el SM o la RI, y realizarse el tratamiento en consecuencia, se puede prevenir el desarrollo de la diabetes así como también de otras enfermedades asociadas como la enfermedad cardiovascular [1].

El diagnóstico precoz de la diabetes es de vital importancia para prevenir o retardar el desarrollo de complicaciones serias y que resulten en costos elevados a los servicios de salud. Es por esta razón que en el presente trabajo se propone el desarrollo de una base de datos que permita evaluar las relaciones de los cambios de la glucosa en sangre con cambios en el electrocardiograma (ECG).

A. 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 [2], para mantener el nivel de azúcar en este rango el páncreas secreta dos hormonas la insulina y el glucagón, específicamente por las células β y las células α , respectivamente.

Cuando el nivel de azúcar en la sangre se encuentra por encima de los niveles normales (hiperglicemia), las células β 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 [2].

Por otro lado, cuando el nivel de azúcar se encuentra por debajo de los niveles normales (hipoglicemia), las células α secretan el glucagón, este va al hígado, el cual libera azúcar al torrente sanguíneo logrando entonces aumentar el nivel de glucosa sanguínea [2] (fig. 1).

B. Diabetes

Cuando hay problemas en la producción de la insulina, ya sea porque las células β 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

Manuscrito recibido el 22 de Julio 2009. Este trabajo fue realizado gracias al apoyo financiero del Decanato de Investigación y Desarrollo de la USB, los exámenes de laboratorio se realizaron en el Laboratorio de Especializaciones Clínicas de la Universidad Central de Venezuela y la preselección de algunos sujetos de la base de datos se realizó gracias al apoyo logístico del Servicio Médico de la Universidad Simón Bolívar.

Severeyn E. Universidad Simón Bolívar, Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada. e-mail: severeynrika@usb.ve

Wong S. Universidad Simón Bolívar, Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada. e-mail: swong@usb.ve

Passariello G. Universidad Simón Bolívar, Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada. e-mail: gpass@usb.ve

Cevallos J. Laboratorio de Especializaciones Clínicas Universidad Central de Venezuela. e-mail: cevalloj1@cantv.net

Almeida D. Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. e-mail: deyalmeida@hotmail.com

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.

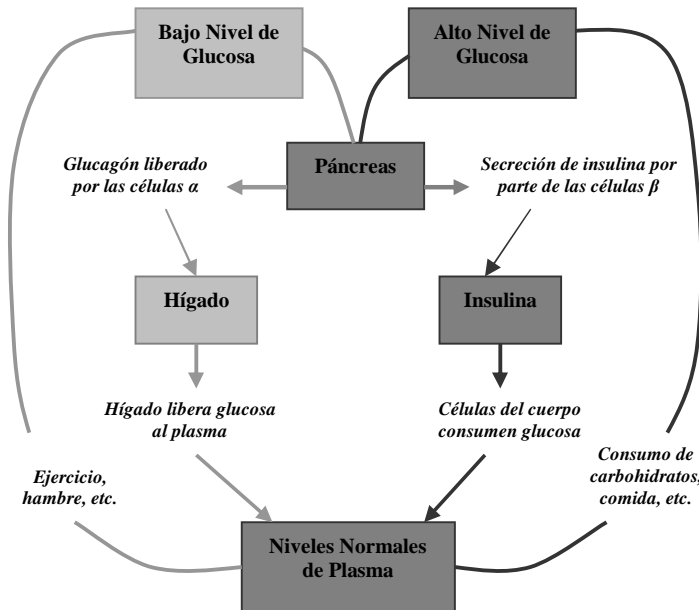


Fig. 1. Sistema Regulatorio Glucosa-Insulina [2].

C. 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) [3].

Hoy en día la disponibilidad de alimento es inmediata, y sin necesidad de una actividad física demandante. Este estilo de vida, trae como consecuencia varios efectos: consumo de una dieta baja en fibras, rica en grasas y alimentos refinados, disminución del ejercicio físico y aumento en el peso corporal. 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) [4]

Circunferencia abdominal, Hombres>102cm, Mujeres>88cm
Presión Arterial, >=130/85
Triglicéridos, >= 150mg/Dl
HDL-Col Hombres<40, Mujeres<50
Glucosa Sanguínea en ayunas=110mg/dL

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

D. Resistencia a la Insulina

Uno de los efectos secundarios del sobrepeso y la obesidad es la aparición de altos niveles de insulina en sangre, que en sus estados iniciales la glicemia aparece en sus niveles normales [4].

La resistencia a la insulina (RI) ocurre cuando hay una disminución en la habilidad de las células para responder a la acción de la insulina, para compensar esto, el páncreas secreta más insulina [4] [5].

La diabetes tipo II es la condición más ligada a la RI, esto se debe a que en este tipo de paciente, la sobre secreción de insulina es la que mantiene los niveles normales de glucosa sanguínea, con el pasar del tiempo, las células β del páncreas, no pueden responder más a la demanda de insulina, como consecuencia de esto los niveles de azúcar en la sangre aumentan, y la diabetes es diagnosticada.

Entre las enfermedades asociadas a la RI, se encuentra: la enfermedad cardiovascular (ECV), algunas dislipidemias, en especial la hipertrigliceridemia, síndrome del ovario poliquístico e hipertensión arterial.

Hoy en día se da mucha importancia al diagnóstico del SM así como también al diagnóstico de la RI, debido a que ambos representan un riesgo para el paciente de enfermedades asociadas, tales como: Diabetes Mellitus II, ECV, dislipidemias, hipertensión, entre otras.

Es importante destacar que:

- Se conoce que el aumento de tejido adiposo es un factor de riesgo cardiovascular.
- No se propone la RI como criterio absoluto de diagnóstico del SM, habiendo sido sin embargo uno de los primeros indicadores usados, esto se debe a:
 - Tener RI no es equivalente a tener SM.
 - No todos los pacientes con RI desarrollan SM.
 - No todos los pacientes que desarrollan SM presentan RI.

Sin embargo, la RI esta fuertemente relacionada con el SM y viceversa, y ambos son precursores de enfermedades como la DM tipo 2 y la ECV.

Tabla 2. Métodos de estimación de la sensibilidad a la insulina a partir de los niveles basales de glucosa e insulina.

Parámetro	Cálculo	Valor normal
Cociente glucosa/insulina	Glucosa (mg/dL) / insulina (mU/mL)	<7
HOMA IS *	Insulina (mU/mL) x glucosa (mg/dL) / 22.5	<2,5
QUICKI **	1 / [log insulina (mU/mL) + log glucosa (nmol/L)]	>0.5

* homeostasis model assessment, insulin sensitivity

**quantitative insulin sensitivity check index

Para el diagnóstico de la RI se utiliza la Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa (POTG), la cual consiste en la toma oral de 75 gr. de glucosa pura, para luego extraer muestras de sangre en intervalos equitativos de tiempo, y realizar las mediciones en el laboratorio de insulina y glucosa de cada muestra; la prueba tiene una duración de 2 a 3 horas

dependiendo del tipo de paciente. Los modelos utilizados para medir la sensibilidad a la insulina se pueden observar en la tabla 2 [6-8].

Tabla 3. Interpretación del test de sobrecarga oral de glucosa (glucosa anhidra, 1,75 gr/Kg, máximo 75 gr), con determinación de glucosa e insulina basal a los 30, 60, 90 y 120 minutos.

Parámetro	Valor	Interpretación
Glucemia basal (mg/dL)	>126	Diabetes tipo 2
Glucemia 120 min (mg/dL)	< 140	Normal
	140-199	Intolerancia a la glucosa
	>=200	Diabetes tipo 2

II. METODOLOGÍA

La figura 2 muestra el procedimiento experimental del protocolo clínico. El cuál se desarrolló de la siguiente manera:

1. Adquisición de la señal ECG antes de la POTG.
2. Toma de la muestra de sangre en el estado basal, el sujeto se encontraba en ayunas.
3. Toma de los 75 gramos de glucosa líquida.
4. 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.

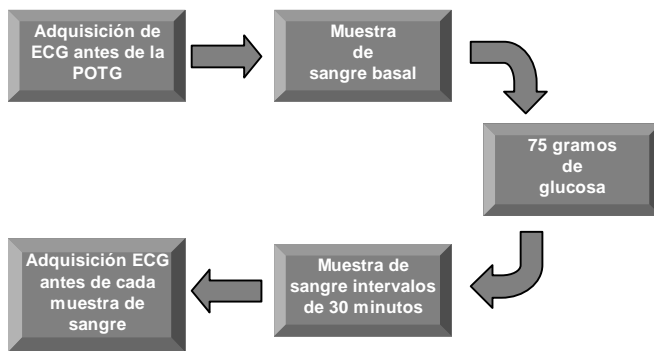


Fig. 2. Procedimiento del Protocolo Clínico

Las pruebas, mediciones y registros realizados para el protocolo clínico fueron las siguientes:

1. Perfil 20: Incluye Hematología Completa, Glicemia en ayunas, Urea, Creatinina, Colesterol, Triglicéridos, HDL colesterol, Acido úrico, ALT.
2. Perfil lipídico: Incluye LDL, HDL, VLDL, colesterol y triglicéridos.
3. Medición variables antropométricas: altura, peso, circunferencia abdominal e IMC, y variables clínicas: presión arterial.
4. Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa: En este trabajo se realizó la prueba oral de tolerancia a la glucosa de cinco mediciones, una medición en el

estado basal antes de la toma de los 75 gr. de glucosa y cuatro después de la toma de la glucosa, en intervalos de 30 minutos entre cada medición, la duración total de la prueba fue de 120 minutos, y como resultado se obtuvo una curva de glucosa de cinco puntos y una de insulina de 5 puntos para cada uno de los sujetos (fig.3).

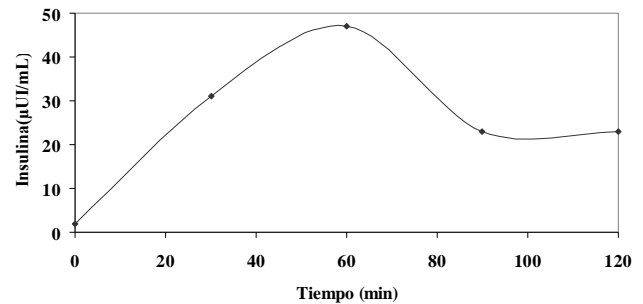
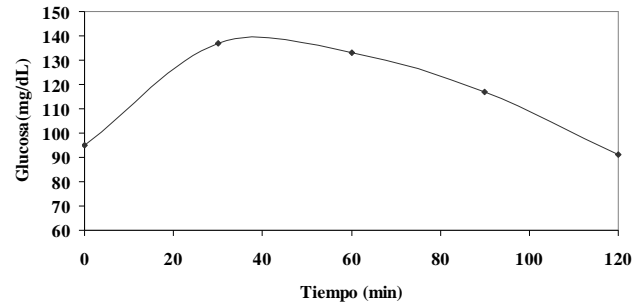


Fig. 3. Ejemplo de la curva de insulina y glucosa de cinco puntos en un sujeto.

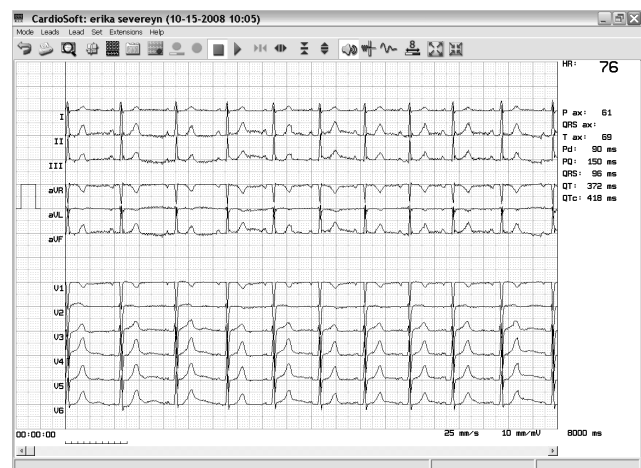


Fig. 4. Ejemplo de Registro de la señal ECG de 12 derivaciones en un sujeto.

5. Registro del ECG: Los registros de ECG se realizaron antes de cada una de las tomas de muestra de sangre de la POTG, con una duración de quince minutos cada uno, para un total de 5 registros por sujeto.

La adquisición de las señales electrocardiográficas se realizó mediante el equipo Cardiosoft [9], el cual

consta de un software que permite el registro del paciente y sus datos, tales como: nombre, sexo, fecha de nacimiento, altura, peso, entre otros; a una frecuencia de muestreo de 1000Hz, una resolución de 16 bits y se tomaron las 12 derivaciones. La figura 4 muestra la adquisición de las doce derivaciones con el programa Cardiosoft.

A. Selección de los Sujetos:

Los sujetos que se escogieron para este estudio, cumplen con los siguientes criterios: sexo masculino, edad comprendida entre 20 y 44 años, no fumadores, fuera de tratamientos medicamentosos, sin impedimentos físicos y sin enfermedad cardiovascular evidente.

En la figura 5 se muestra el formato impreso para la recolección de los datos personales y pruebas de laboratorio que consta de lo siguiente:


- Consentimiento informado: El cual es firmado por todos los sujetos, en donde se le explica las condiciones de la prueba, su utilidad e importancia. Y de esta forma se autoriza la realización de la misma.
- Datos de Identificación: Nombre, apellido, edad, teléfono, email, dirección de vivienda, fecha de realización del examen, entre otros.
- Datos de diagnóstico: Como son la altura, el peso, la circunferencia abdominal y presión arterial, los cuales se registran antes de la realización de las pruebas; y triglicéridos, HDL, LDL, Colesterol y POTG, los cuales son llenados una vez que se realizan las pruebas de laboratorio.
- El criterio que se utilizó para discriminar a los sujetos como pacientes con SM o como grupo control fue el de la NCEP ATP III (tabla 1) y el método de estimación de la sensibilidad a la insulina fue el HOMAIS (tabla 2).

III. RESULTADOS

La base de datos registrada consta de 25 sujetos, de los cuales 15 registros corresponden a sujetos con SM y 10 registros corresponden a sujetos del grupo control.

Los datos de cada grupo se encuentran registrados en la tabla 4. Se encontraron diferencias significativas en los valores de peso, IMC, presión arterial, triglicéridos, colesterol total, LDL, VLDL, circunferencia abdominal, que era lo esperado según los criterios de diagnóstico del SM. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en los valores de HDL entre ambos grupos, de hecho, en el grupo con SM el valor promedio se encuentra entre los valores normales.

Los valores del ALT y ácido úrico, mostraron también diferencias significativas. El ALT y los triglicéridos elevados son los marcadores más importantes de la esteatosis hepática o hígado graso, el cual, según algunos estudios se encuentra relacionado al SM y a la RI [10].



UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ portador de la C.I. _____, residiendo en Caracas, mayor de edad, hago constar mediante la presente que participo voluntariamente en el trabajo de investigación titulado "Estudio del Electrocardiograma en Pacientes con Síndrome Metabólico" que se realiza en el Laboratorio de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina de la UCV. Igualmente he sido advertido de los riesgos asociados al estudio, que consiste en registro electrocardiográficos no-invasivos y la prueba oral de tolerancia a la glucosa.

Firma _____
Caracas, _____ de _____ del _____

DATOS PERSONALES

Nombres: _____ Apellidos: _____
C.I.: _____ Edad: _____ Sexo: M F N° de registro: _____
Altura (m): _____ Peso (Kg): _____ Fecha del Examen: _____
Teléfono (Hab): _____ (Cel): _____
Email: _____ Dirección: _____
Familiar diabético: _____

SÍNDROME METABOLICO

SI
NO

Trigle.* (mg/dl)	Colesterol (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Circ. Abd.** (cm)	IMC*** (Kg/m ²)	Presión arterial (mm de Hg)

Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa

	Basal	30 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
Glucosa (mg/dl)					
Insulina (µg/ml)					

Examen realizado por: _____ y _____

* Triglicéridos
** Circunferencia Abdominal
*** Índice de Masa Corporal^{Peso}/_{Altura²}

Fig. 5. Formato impreso para la recolección de los datos personales y pruebas de laboratorio

Tabla 4. Datos de Diagnóstico promedio en ambos grupos de estudio.

	Sujetos Control		Sujetos con SM		pvalor*	
	Prom.	STD	Prom.	STD		
Edad (años)	26,90	4,18	31,40	6,98	0,075	
Altura(m)	1,77	0,09	1,74	0,07	0,293	
Peso(Kg)	73,01	13,56	104,66	23,14	0,001	
IMC(Kg/m ²)	23,30	3,48	34,27	6,68	0,000	
Presión Arterial	Sistólica	117,60	9,23	135,13	7,10	0,001
	Diastólica	72,40	7,23	85,67	10,59	0,006
Triglicéridos (mg/Dl)	100,40	66,56	223,80	89,24	0,002	
Colesterol (mg/dL)	154,70	22,78	201,20	42,34	0,003	
LDL (mg/dL)	87,20	20,61	120,00	46,77	0,016	
HDL (mg/dL)	47,60	6,50	42,07	7,60	0,095	
VLDL (mg/dL)	19,90	13,41	37,55	18,38	0,003	
Circunferencia Abdominal (cm)	83,51	10,75	113,63	19,35	0,001	
ALT (UI/L)	25,40	9,72	53,67	40,72	0,046	
Acido Úrico (mg/dL)	5,34	0,77	6,37	1,33	0,052	
Urea UV (mg/dL)	32,50	10,11	29,33	10,78	0,636	
HOMAIS	0,98	0,64	3,15	1,77	0,001	

* Se considera diferencia significativa con pvalor≤0,05

En los valores de HOMAIS se puede apreciar diferencias significativas entre grupos, además el valor promedio del HOMAIS del grupo con SM está por encima de 2.5, lo cual tiene sentido porque 8 de los 15 sujetos con SM presentan RI. Los pacientes con RI evidencian una curva de glucosa e insulina alterada, lo cual se puede apreciar en las figuras 6 y 7 que muestran los promedios de glucosa e insulina respectivamente en cada grupo.

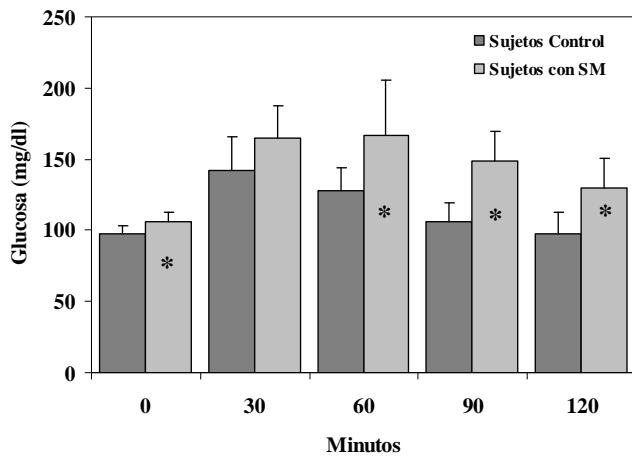


Fig. 6. Promedio de los valores de glucosa por etapa del la POTG en ambos grupos.

* Diferencias significativas entre grupos, con $p\text{valor} \leq 0,05$

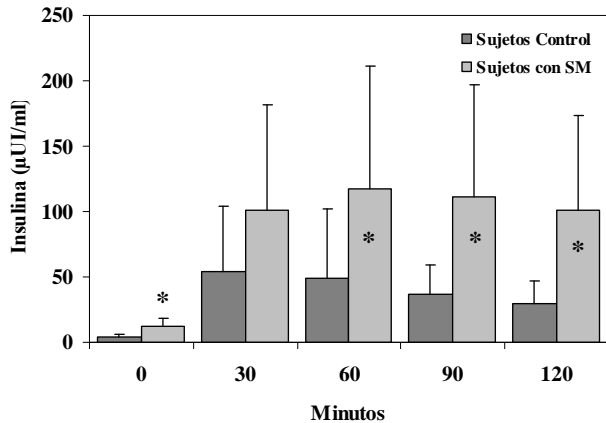


Fig. 7. Promedio de los valores de insulina por etapa de la POTG en ambos grupos.

* Diferencias significativas entre grupos, con $p\text{valor} \leq 0,05$.

IV. CONCLUSIONES

El trabajo desarrollado, comprende el diseño del protocolo clínico el cual consta del registro de señales electrocardiográficas durante la Prueba Oral Tolerancia a la Glucosa. La base de datos obtenida consiste de 25 registros, de los cuales 15 corresponden a pacientes con Síndrome Metabólico y 10 corresponden a los sujetos control.

Se espera que la base de datos obtenida permita establecer si existen relaciones entre los cambios de la glucosa en sangre con cambios electrocardiográficos

durante la Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa en sujetos con Síndrome Metabólico. De manera tal que, se puedan identificar parámetros de diagnóstico del SM a partir del electrocardiograma. El diagnóstico temprano del SM constituye un factor importante a la hora de prevenir enfermedades como la DM tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, debido a que constituye en muchos casos el estadio inicial de las mismas.

En trabajos futuros se realizará el procesamiento de las señales adquiridas para la extracción de los parámetros de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en las diferentes etapas de la POTG así como, el estudio estadístico, con el fin de buscar diferencias significativas entre las etapas o entre los grupos. Igualmente se realizará la validación del modelo mínimo [11] utilizando los valores de insulina y glucosa durante la prueba POTG.

REFERENCIAS

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Esper R, Zuñiga M, Argueta S. Síndrome Metabólico, Revista de la Facultad de Medicina, UNAM, 49: 98-104, 2006.
- [4] M. Schnell, Z. Dominguez, C. Carrera, Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del síndrome metabólico. Anales venezolanos de nutrición, 2007, Vol. 20 (2):92-98.
- [5] Gouthan R. Insulin resistance syndrome, American Family Physician. 2001; 63: 1159-1163.
- [6] Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. Diabetes Care 2004; 27:314-319.
- [7] Arslanian, S.A. Clamp techniques in Pediatrics. What we have learned?. Horm Res 2005, 64(suppl 3):16-24.
- [8] Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. J Physiol Biochem 2005, 61:381-388.
- [9] Encardia, Cardiosoft, último acceso 2005. <http://www.cardiosoft.com/index.html>.
- [10] Ferretti S., Tanno M., Vorobioff J. Hígado graso, resistencia insulínica y síndrome metabólico. Anuario Fundación Dr. J.R. Villavicencio 2004, 8:084-086.
- [11] Dalla Ch., Caumo A., Cobelli C. The oral glucose minimal model: Estimation of insulina sensitivity from a meal test. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2002, Vol. 49, 5: 419-429