

Consecuencias del confinamiento por la COVID-19 en el perfil glucémico en diabetes mellitus tipo 1



Evaluation of the consequences of the COVID-19 lockdown on glycemic control in type 1 diabetes

En el año 2020 nuestra sociedad sufrió el azote de la pandemia de la COVID-19. Fueron numerosas las medidas tomadas para evitar la propagación del virus, entre las que destaca el confinamiento domiciliario con limitación a la salida del mismo solo para la realización de aquellas actividades consideradas esenciales, con el consiguiente cese de gran parte de la actividad laboral. En España el periodo de confinamiento más estricto fue desde el 15 de marzo hasta el 4 de mayo, dando paso posteriormente a una disminución progresiva en las medidas restrictivas. Ante esta situación, la sociedad tuvo que adaptarse a una nueva realidad y con ello modificar sus hábitos de vida.

En el caso de las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es conocido el papel que juega un adecuado estilo de vida en el control del perfil glucémico y, por tanto, en el manejo de la enfermedad. De hecho, estimaciones predictivas alertaron de un probable empeoramiento del control glucémico durante el periodo de confinamiento¹.

El estudio que presentamos tiene como objetivo valorar de qué forma el confinamiento afectó al perfil glucémico de las personas con DM1. Para ello, se realizó una selección aleatoria de 100 pacientes usuarios de FreeStyle® incluidos en la plataforma LibreView® del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Central de Asturias con datos actualizados en el momento de la selección de la muestra. Se recogieron datos correspondientes a 3 periodos de 14 días cada uno: pre-confinamiento (Pre: 1 de febrero-15 de marzo), confinamiento (Conf: 15 de marzo-4 de mayo) y post-confinamiento (Post: 4 de mayo-31 de mayo). Se han excluido 32 pacientes debido a que en alguno de los periodos no era posible obtener datos con un uso del sensor superior al 70%. En cada paciente se han registrado edad, sexo y parámetros de valoración del control glucémicos recomendados por ATTD (tiempo en rango [TIR]: 70-180 mg/dl; tiempo en hipoglucemia: < 70 mg/dl; tiempo en hiperglucemia: > 180 mg/dl)². Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS® v.25.0. La comparación entre los 3 periodos se realizó mediante los test de ANOVA o Friedman y Wilcoxon, según se cumplieren o no los criterios de normalidad. Se aplicó análisis estadístico para valorar diferencias entre los 3 grupos, significación estadística si $p < 0,05$. En caso de diferencia se realizó subanálisis para buscar diferencia entre los grupos, significación estadística si $p < 0,017$. En el análisis de subgrupos (según sexo, edad y GMI) se realiza únicamente comparación pre-confinamiento y confinamiento, mediante porcentaje de cambio y aplicando la *t* de Student.

Los resultados obtenidos, expresados en la [tabla](#), muestran las diferencias significativas en varios de los parámetros de control glucémico durante el confinamiento en comparación con el pre-confinamiento. Estas diferencias se mantuvieron sin cambios significativos si lo comparamos con

el periodo post-confinamiento. Se halló aumento del TIR (Pre: 55,17%; Conf: 61,13%; Post: 62,34%; $p < 0,001$), disminución de GMI (Pre: 7,3%; Conf: 7,00%; Post: 7,05%; $p = 0,001$) y disminución de tiempo en hiperglucemia (Pre: 39,42%; Conf: 34,34%; Post: 32,63%; $p < 0,001$); sin cambios significativos en tiempo en hipoglucemia (Pre: 3%; Conf: 4%; Post: 4%; $p = 0,522$). En 28 pacientes (41%) la disminución de GMI fue > 0,4%.

En el análisis de subgrupos no se aprecian diferencias significativas según el sexo. Según la edad sí se aprecia diferencia en la modificación del tiempo en hiperglucemia ($-10,32\%$ en < 45 años vs. $-2,23\%$ en > 45 años; $p = 0,032$); aunque no en GMI ni en TIR. Los pacientes con GMI inicial > 7,5% presentaron mayor descenso del tiempo en hiperglucemia (-23 vs. $+4\%$; $p = 0,005$); sin diferencias significativas en TIR ni en GMI.

Estos resultados son, por tanto, opuestos a la estimación comentada y a estudios que muestran empeoramiento del control^{1,3}. Sin embargo, concuerdan con un mayor número de trabajos en los que se aprecia una mejoría en el control glucémico tanto en adultos⁴⁻⁶ como en niños y adolescentes^{7,8}; con respuesta al confinamiento similar a la apreciada en nuestra muestra.

Podemos conjeturar acerca de la causa que justifica estos cambios en el control glucémico. El cese en muchos de los pacientes de la actividad laboral ha supuesto una liberación de tiempo que posiblemente haya permitido invertir en autocuidado y control de la enfermedad; de hecho, se ha apreciado en otros estudios que los pacientes que mantuvieron su trabajo no experimentaron cambios en su perfil glucémico⁴. El mayor cuidado de la diabetes puede haber supuesto también un mayor uso de dosis correctoras de insulina, y con ello mejora en el perfil glucémico. La alimentación es fundamental en el control de la DM1 y el cambio en el patrón de alimentación apreciado en este periodo con una probable mayor estabilidad horaria es otro factor que justificaría esta mejora⁹. La actividad física durante el confinamiento es difícilmente valorable, pero, aunque depende del perfil del paciente¹⁰, predomina la disminución en la misma^{3,5,9}. En definitiva, entendemos que la mejora en el control glucémico se debería principalmente a la liberación horaria y de tareas diarias experimentada por los pacientes. Dicho cambio les habría permitido centrarse en mejorar el cuidado de sí mismos, y con ello un mejor manejo de la enfermedad, consiguiendo buenos resultados a pesar del menor acceso al sistema sanitario. Esto demuestra el correcto conocimiento y la capacidad de actuación en relación con la diabetes mellitus. Podría resultar interesante conocer si esta mejora persiste en el tiempo más allá del post-confinamiento o si los pacientes retornan a sus valores de control glucémico previos con el reinicio de su actividad habitual.

Nuestro estudio cuenta con un adecuado tamaño muestral y una alta fiabilidad de los datos. Encontramos como limitaciones que no se han valorado otros parámetros de interés en el manejo de la DM1 como puede ser el peso y las unidades de insulina. Además, la propia selección de la muestra excluye a los pacientes con uso subóptimo de la monitorización (datos captados < 70%). Podría resultar relevante valorar si se han producido cambios en el propio uso del sensor en relación con el confinamiento en este otro tipo de pacientes.

Tabla Características basales y parámetros de control glucémico

N.º de pacientes	68					
Mujer/Varón	36/32					
Edad	46,87 (12,46)					
	Previa	Durante	Post	Valor de p	Valor de p Pre vs. Conf	Valor de p Conf vs. Post
GMI (%)	7,3 (1,1)	7,0 (0,77)	7,05 (0,7)	< 0,001	0,001	0,351
Coefficiente de variación (%)	36,17 (10,8)	36,69 (11,5)	36,89 (10,07)	0,61		
Glucemia media (md/dl)	166,58 (4,03)	160,82 (3,30)	158,0 (2,87)	0,065		
T en rango (%)	55,17 (2,28)	61,13 (1,96)	62,34 (1,82)	< 0,001	0,003	0,88
T sobre objetivo (%)	39,42 (2,23)	34,34 (2,08)	32,63 (1,89)	< 0,001	0,006	0,59
T bajo objetivo (%)	3,0 (6)	4,0 (6)	4,0 (7)	0,522		
Datos captados (%)	93,37 (11)	94,72 (9)	92,68 (8)	< 0,001	0,4	< 0,001
Lecturas/día (n.º)	8,0 (5)	9,0 (9)	9,0 (9)	0,572		

Resultados de los 3 periodos expresado en media y desviación estándar. Resultado del análisis estadístico de comparación entre los 3 periodos (significativo si $p < 0,05$). En caso de haber significación en el mismo, a su derecha se comparación entre los periodos pre-confinamiento y confinamiento y entre confinamiento y post-confinamiento (significativo si $p < 0,017$).

En conclusión, este estudio demuestra que el confinamiento ha mejorado los parámetros de perfil glucémico en nuestra muestra de pacientes afectados de DM1 usuarios del sistema FreeStyle® con un uso de este superior al 70% de datos captados.

Bibliografía

- Ghosal S, Sinha B, Majumder M, Misra A. Estimation of effects of nationwide lockdown for containing coronavirus infection on worsening of glycosylated haemoglobin and increase in diabetes-related complications: A simulation model using multivariate regression analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;22:19-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.014>.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593-603, <http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0028>.
- Verma A, Rajput R, Verma S, Balania VKB, Jangra B. Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:1213-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.016>.
- Bonora BM, Boscarì F, Avogaro A, Bruttomesso D, Fadini GP. Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. *Diabetes Ther*. 2020;11:1369-79, <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00829-7>.
- Mesa A, Viñals C, Pueyo I, Roca D, Vidal M, Giménez M, et al. The impact of strict COVID-19 lockdown in Spain on glycemic profiles in patients with type 1 Diabetes prone to hypoglycemia using standalone continuous glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167:108354, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108354>.
- Capaldo B, Annuzzi G, Creanza A, Giglio C, de Angelis R, Lupoli R, et al. Blood Glucose Control During Lockdown for COVID-19: CGM Metrics in Italian Adults With Type 1 Diabetes. *Dia Care*. 2020;43:e88-9, <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-1127>.
- Tornese G, Ceconi V, Monasta L, Carletti C, Faleschini E, Barbi E. Glycemic Control in Type 1 Diabetes Mellitus During COVID-19 Quarantine and the Role of In-Home Physical Activity. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22:462-7, <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2020.0169>.
- Schiaffini R, Barbetti F, Rapini N, Inzaghi E, Deodati A, Patera IP, et al. School and pre-school children with type 1 diabetes during Covid-19 quarantine: The synergic effect of parental care and technology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108302, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108302>.
- Rodríguez-Pérez C, Molina-Montes E, Verardo V, Artacho R, García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, et al. Changes in Dietary Behaviours during the COVID-19 Outbreak Confinement in the Spanish COVIDiet Study. *Nutrients*. 2020;12:1730, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061730>.
- Constandt B, Thibaut E, de Bosscher V, Scheerder J, Ricour M, Willem A. Exercising in Times of Lockdown: An Analysis of the Impact of COVID-19 on Levels and Patterns of Exercise among Adults in Belgium. *IJERPH*. 2020;17:4144, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17114144>.

Raul Rodriguez Escobedo^{a,b,*},
Carlos Alonso Felgueroso^{a,b}, Gema Martinez Tames^a,
Cecilia Sanchez Ragnarsson^{a,b}
y Edelmiro Luis Menendez Torre^{a,b}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^b Grupo de Investigación en Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Obesidad, Instituto de Investigación del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Asturias, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raulrodriguezescobedo@gmail.com
(R. Rodríguez Escobedo).

◇ Autores principales del artículo.

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.11.005>

2530-0164/ © 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical features of pheochromocytoma masked by VIP co-secretion



Características clínicas del feocromocitoma enmascaradas por la co-secreción de VIP

Vasoactive intestinal peptide-secreting tumors (VIPoma) are rare neuroendocrine tumors (incidence of 0.05–0.2/100,000/yr¹) first described by Werner and Morrison presenting as a syndrome of watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria.² While about 95% of VIPomas arise from the pancreas, some have extra-pancreatic sources.^{3,4} VIP-producing pheochromocytomas are extremely rare, with no more than a few cases reported to this date.⁵ Due to its several manifestations, management of both conditions can prove to be challenging. We report the case of a woman with a rare VIP-secreting pheochromocytoma presenting as chronic diarrhea and severe hypokalemic metabolic acidosis.

A 63-year-old female was admitted to the Emergency Department for worsening profuse watery diarrhea despite fasting associated with weight loss (14% of total body weight in three months). Upon examination, she was found to be dehydrated and analytical revealed acute kidney injury and hypokalemic metabolic acidosis [*K* 2.8 mEq/L, (reference range (RR) 3.4–5.1); pH 6.9 (RR 7.35–7.45)] requiring intensive intravenous potassium replacement. No increase in inflammatory parameters was found. Mild hypercalcemia (10.9 mg/dL at admission, RR 8.9–10.0) remained after correction of dehydration (10.1 mg/dL), associated with a decreased parathyroid hormone (4.3 pg/mL, RR 15.0–68.3) and normal levels of parathyroid-related protein (<0.5 pmol/L, RR < 1.3). Stool culture and parasitology were negative and endoscopic studies revealed no abnormalities. Abdominal computed tomography (CT) revealed a 6 cm heterogeneous left adrenal mass, and subsequent magnetic resonance imaging (MRI) showed a 5.2 cm partially cystic mass with a hyperintense solid component on T2 (Fig. 1).

She had a history of episodic headaches accompanied by hypertensive crisis (systolic blood pressure > 220 mmHg) three years ago, which resolved after the onset of diarrhea. In the meantime, diabetes mellitus (DM) was diagnosed and initially controlled with metformin 2000 mg and pioglitazone 15 mg daily. Metabolic control has substantially worsened since the onset of diarrhea: HbA1c 9.2% (RR < 6.5) with 40 I.U. of insulin glargine, alogliptin 25 mg and pioglitazone 15 mg daily.

Analysis of the urinary specimen revealed markedly elevated metanephrine (1870 μg/24 h, RR 45–290) and nor-metanephrine (2388 μg/24 h, RR 82–500). VIP plasma levels were elevated, 113 pmol/L (RR < 30), as well as chromogranin A (>700 ng/mL, RR < 100). 123I-

metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan was performed because it was readily available, revealing high uptake at the topographical location of the left adrenal gland (Fig. 1).

Diarrhea responded poorly to loperamide. The response to treatment with octreotide was impressive, as the patient stopped intravenous fluids, and dehydration and hypokalemia were treated with a dosage of 100 mcg every 8 h. Treatment with octreotide also led to substantial improvements in glycemic control, with a reduction of more than 30% in the total daily insulin dose. Alpha blockade was initiated with phenoxybenzamine, titrated up to 30 mg twice a day, when optimal hemodynamic control was achieved.

Two weeks later, the patient underwent laparoscopic left adrenalectomy without complications. Histological examination revealed a 5.2 cm pheochromocytoma, Ki67 1%, PASS 0. Immunohistochemistry of neoplastic cells showed positivity to chromogranin, synaptophysin, bcl-2 and somatostatin. After surgery, the patient became asymptomatic and plasma VIP and urinary fractionated metanephrine levels normalized (VIP 16.9 pmol/L; metanephrine 59 μg/24 h; and normetanephrine 169 μg/24 h). Two years after surgery, the patient remains disease-free, with no need for antihypertensive therapy and in-target glycemic control with metformin 1700 mg/day (HbA1c 6.8%). The analyzes revealed normal calcium, PTH and vitamin D levels (9.1–9.4 mg/dL, 33.1 pg/mL, and 25 ng/mL, respectively).

We report the case of a middle-aged woman with a history of hypertensive crisis, probably caused by catecholamine excess, which resolved when symptoms related to VIP appeared. Its resolution coinciding with the onset of diarrhea might be explained by the increased secretion of VIP, which has vasodilating properties. VIP not only inhibits the absorption of water and electrolytes by the jejunum and the colon but also increases net intestinal secretion, causing secretory diarrhea.⁶

Coincidental diagnosis of DM with hypertensive crisis is justified, in part, by the pheochromocytoma induced hyperglycemia, and its worsening with the onset of VIP-related symptoms raises the question that the increased glycogenolytic activity of the VIP may play an important role, probably due to its structural homology with glucagon.⁶ Also, achievement of better glycemic control with somatostatin analog (SSA) treatment supports our hypothesis, since SSAs are associated with hyperglycemia in other contexts.

Although the responsiveness of VIP-secreting pheochromocytomas to SSA has been questioned by Quarles et al.⁷ due to a reported scarcity of somatostatin receptors, our patient had an excellent response with a relatively small dose of octreotide, with a drastic reduction in the number of dejections, reaching normokalemia with no acid-base disorders. In addition, control of diabetes was significantly improved. In light of our results, a SSA treatment trial might be beneficial as a bridge to surgery for symptom and metabolic control.