

Efectos a corto plazo del tratamiento con insulina, sobre los índices hematimétricos en diabéticos

Short-term effects of insulin treatment on hematimetric indices in diabetic subjects

Hernández, Jesús



 Jesús Hernández
biojesusucv@yahoo.es
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

Revista Digital de Postgrado
Universidad Central de Venezuela, Venezuela
ISSN-e: 2244-761X
Periodicidad: Semestral
vol. 11, núm. 3, e346, 2022
revistadpgmeducv@gmail.com

Recepción: 15 Septiembre 2022
Aprobación: 27 Octubre 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/101/1013606003/>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2022.11.3.e346>

©Los autores, 2022



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Cómo Citar:: Henández, J. Efectos a corto plazo del tratamiento con insulina, sobre los índices hematimétricos en diabéticos. *Rev. Digit Postgrado*.2022;11(3):e346.doi:10.37910/RDP.2022.11.3.e346

Resumen: Objetivo: Evaluar el efecto a corto plazo del tratamiento con insulina, sobre los índices hematimétricos en sujetos adultos diabéticos tipo 2. **Metodología:** Estudio retrospectivo, donde se registraron los índices hematimétricos y la glicemia de 44 pacientes hospitalizados (24 masculinos), de $58,7 \pm 4,4$ años de edad, diabéticos tipo 2, antes y después de 6 ± 2 horas del tratamiento con insulina. **Resultados:** No Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los índices hematimétricos antes y después del tratamiento y tampoco entre los sexos. La glicemia basal se correlacionó con el conteo de glóbulos rojos ($r = 0,417$; $p = 0,03$), el volumen corpuscular medio ($r = 0,424$; $p = 0,04$), la hemoglobina ($r = 0,626$; $p = 0,001$), el hematocrito ($r = 0,574$; $p = 0,005$) y la hemoglobina corpuscular media ($r = 0,537$; $p = 0,01$). Al dividir a la muestra en dos grupos (G1 y G2), tomando en cuenta el valor de la mediana de la diferencia de la glicemia antes y después del tratamiento (G1: < 139 mg/dL y G2 ≥ 139 mg/dL), se encontró diferencia estadísticamente significativa en el volumen corpuscular medio del G2 antes y después del tratamiento; en la hemoglobina entre G1 y G2, tanto antes como después del tratamiento y en el volumen corpuscular medio entre G1 y G2, después del tratamiento ($p < 0,05$). **Conclusión:** La insulina pareciera provocar a corto plazo, un aumento del volumen corpuscular medio en sujetos que disminuyen significativamente su glicemia.

Palabras clave: Índices hematimétricos, Insulina, Diabetes.

Abstract: Objective: To evaluate the short-term effect of insulin treatment on hematimetric indices in type 2 diabetic adult subjects. **Methodology:** It was a retrospective study, where hematimetric indices and glycemia of 44 hospitalized patients (24 male), 58.7 ± 4.4 years old, type 2 diabetics, were recorded before and after 6 ± 2 hours of insulin treatment. **Results:** no statistically significant differences were found between the hematimetric indices before and after treatment and neither between the sexes. Basal glycemia correlated with red blood cell count ($r = 0,417$; $p = 0,03$), mean corpuscular volume ($r = 0,424$; $p = 0,04$), hemoglobin ($r = 0,626$; $p = 0,001$), hematocrit ($r = 0,574$; $p = 0,005$), and mean corpuscular hemoglobin ($r = 0,537$; $p = 0,01$). When dividing the sample into two groups, taking into account the median value of the difference in glycemia before and after treatment (G1: < 139 mg/dL and G2

≥ 139 mg/dL), a statistically significant difference was found in the mean corpuscular volume of G2 before and after treatment; in hemoglobin between G1 and G2, both before and after treatment and in mean corpuscular volume between G1 and G2, after treatment ($p < 0.05$). **Conclusion:** Insulin seems to cause, in the short term, an increase in mean corpuscular volume in subjects who significantly lower their glycemia.

Keywords: Hematimetric indices, Insulin, Diabetes.

INTRODUCCIÓN

Existe asociación entre el riesgo a sufrir enfermedades cardiometabólicas y los cambios morfológicos, funcionales y de algunas características reológicas de los glóbulos rojos, como el incremento de su capacidad de agregación y una disminución de su deformabilidad.^(1,2) En sujetos diabéticos, se ha logrado identificar cambios morfológicos de los eritrocitos y se ha postulado que el estudio de dichos cambios, permite una mejor comprensión de la progresión de la diabetes.^(1,3)

En la diabetes tipo 1, se ha reportado la presencia de una cantidad significativa de esferocitos; y en la diabetes tipo 2, un incremento tanto de esferocitos como de equinocitos, posiblemente lo primero sea debido a la hiperglicemia, y lo segundo a alteraciones en la lipemia, lo cual se traduce en un incremento en la peroxidación lipídica.⁽⁴⁾

Como consecuencia del incremento de la glicemia en el diabético, aumenta la oxidación de la glucosa y la glicosilación de las proteínas de membrana: esto produce alteraciones de las propiedades mecánicas y reológicas de los eritrocitos.^(5,6) La medición de muchos de los parámetros que describen al glóbulo rojo, no siempre se realizan de manera rutinaria, sin embargo, los equipos autoanalizadores de hematología, actualmente proporcionan los índices hematimétricos (IH) primarios (hemoglobina, hematocrito y conteo de glóbulos rojos) y secundarios (volumen corpuscular medio o VCM, hemoglobina corpuscular media o HCM, concentración de hemoglobina corpuscular media o CHCM y amplitud de distribución eritrocitaria o ADE), los cuales pudiesen constituir una herramienta muy útil al evaluar los efectos de la hiperglicemia sobre la morfología de los eritrocitos.⁽⁷⁾

Ahora bien, la morfología de los hematíes no sólo se modifica por un estado patológico determinado, sino que también lo hace por el efecto que tienen ciertos medicamentos. El ácido acetilsalicílico, por ejemplo, es capaz de interactuar con la membrana plasmática del eritrocito e inducir cambios en su morfología,⁽⁸⁾ además, en sujetos diabéticos previene la glicosilación de la hemoglobina.⁽⁹⁾ La empaglifozina provoca un incremento de la hemoglobina y el hematocrito⁽¹⁰⁾ y la metformina es capaz de disminuir el estrés oxidativo dentro del glóbulo rojo, lo cual incide directamente en los IH.⁽¹¹⁾

Con respecto al tratamiento con insulina, existen pocos reportes que den cuenta de los efectos que esta hormona pueda tener sobre el glóbulo rojo de los diabéticos, sin embargo, hay autores que proponen que a partir de los IH se puede predecir, usando un algoritmo matemático, la intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina,⁽¹²⁾ lo cual hace pensar que debe existir algún mecanismo que explique este hecho.

Se ha determinado que la antinatriuresis que provoca la insulina, origina un incremento en el volumen del líquido extracelular,⁽¹³⁾ se ha demostrado que existe una relación inversa entre la sensibilidad a la insulina y el hematocrito⁽¹⁴⁾ y también está reportado que en sujetos con diabetes tipo 2, el tratamiento crónico con dapagliflozina, en combinación con insulina, provoca incremento sostenido, dosis/dependiente, en el hematocrito y el conteo de glóbulos rojos, además de un aumento de los reticulocitos, solo al inicio del tratamiento, y que disminuye por debajo de los valores basales, a las 8 semanas.⁽¹⁵⁾

No se conoce por qué la insulina provoca modificaciones en los IH, aunque se sabe que en pacientes que desarrollan hiperglicemia inducida por estrés posquirúrgico, el tratamiento con insulina es capaz de provocar un incremento de la síntesis de glutatión eritrocitario y una disminución del estrés oxidativo.⁽¹⁶⁾

Por todas estas bondades que brinda la insulina sobre los hematíes y teniendo presente que en diferentes estudios se ha logrado determinar que el control glicémico de los pacientes hospitalizados, es capaz de disminuir la tasa de morbimortalidad de manera significativa,⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ en esta investigación se parte de la premisa de que eventualmente esta hormona puede inducir a cambios morfológicos en los glóbulos rojos que favorezcan la condición del paciente.

Se ha determinado que algunas anomalías bioquímicas presentes en los glóbulos rojos de sujetos diabéticos, pueden ser corregidas a las 24 horas posteriores al tratamiento con insulina⁽²⁰⁾; por ello en el presente trabajo se pretendió evaluar el posible efecto de la insulina a corto plazo sobre los IH, en pacientes diabéticos 2 adultos hospitalizados con glicemia ≥ 180 mg/dL.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo. Población constituida por sujetos diabéticos mayores de 18 años de edad, que ingresaron al servicio de emergencia o que estaban hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Terapia Intensiva del Hospital Universitario de Caracas, entre enero y junio de 2022. Muestra conformada por 44 sujetos. Factores de inclusión: pacientes diabéticos tipo 2 que presentaron glicemia con valores superiores a 180 mg/dL, que hubiesen recibido tratamiento con insulina, y a quienes se les solicitara una hematología completa y glicemia, antes y después de dicho tratamiento.

De la muestra, se registraron los resultados de glicemia y de los IH a sujetos hiperglicémicos, antes y después de un período de 6 ± 2 horas del tratamiento con insulina, siguiendo los criterios de la “American Diabetes Association Professional Practice Committee” (AAD).⁽²¹⁾ La muestra fue dividida en dos grupos: G1 y G2, tomando en cuenta el valor de la mediana de la diferencia entre la glicemia pre y postratamiento; de manera que el G1 estaba conformado por los sujetos que disminuyeron la glicemia en menos de 139 mg/dL y el G2, conformado por los sujetos que tuvieron una disminución de este parámetro ≥ 139 mg/dL.

Proyecto de investigación aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas, en fecha 7 de enero de 2015.

En cuanto al análisis estadístico, los resultados se expresaron como el valor de la media \pm el error estándar de la media ($m \pm EEM$). Pruebas utilizadas según correspondiese: de Wilk-Shapiro, t de Student pareada, prueba de Wilcoxon, prueba t de Student- Fisher, prueba no paramétrica U de Mann Withney, y el coeficiente de correlación de Pearson. En todos los análisis, se consideraron estadísticamente significativos valores $dep < 0,05$. Para los cálculos se utilizó el programa estadístico Graph Pad Prism Versión 3.02.

RESULTADOS

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los IH primarios y secundarios, presentados por todos los sujetos estudiados antes y después del tratamiento con insulina. (Tabla 1), observándose el mismo comportamiento al estratificar la muestra por sexo, en donde además de no haber tales diferencias atribuibles al tratamiento en cada sexo, tampoco las hubo al comparar entre los sexos (Tabla 2). Al evaluar el efecto de la insulina sobre los valores de glicemia, se encontró una respuesta muy variable entre los sujetos, como se visualiza en la Tabla 3, donde se muestran los valores de la mediana y los percentiles del valor de la diferencia de glicemia antes y después del tratamiento.

TABLA 1.
Glicemia e índices hematimétricos antes y después del tratamiento con insulina en la totalidad de la muestra (n=44)

Parámetro	Valor en hiperglicemia	Valor postratamiento
Glicemia (mg/dL)	303 ± 34	131 ± 15***
CGR (x 10 ⁶ /mm ³)	3,46 ± 0,14	3,43 ± 0,16
Hemoglobina (g/dL)	9,99 ± 0,46	9,97 ± 0,51
Hematocrito (%)	30,57 ± 1,38	30,57 ± 1,52
VCM (fL)	88,60 ± 1,15	88,64 ± 1,07
HCM (pg)	28,88 ± 0,46	28,95 ± 0,41
CHCM (mg/dL)	32,61 ± 0,21	32,65 ± 0,19
ADE (CV)	13,99 ± 0,43	13,94 ± 0,41

Cada cifra representa el valor de la media ± el EEM. CGR: contejo de glóbulos rojos. VCM: volumen corpuscular medio. HCM: hemoglobina corpuscular media. CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media. ADE: amplitud de distribución eritrocitaria: ***: p<0,0001

TABLA 2.
Glicemia e índices hematimétricos antes y después del tratamiento con insulina según el sexo

Parámetro	Pretratamiento (Masculino) (n=24)	Pretratamiento (Femenino) (n=20)	Postratamiento (Masculino) (n=24)	Postratamiento (Femenino) (n=20)
Glicemia (mg/dL)	304 ± 45	302 ± 55	131 ± 22***	132 ± 23***
CGR (x 10 ⁶ /mm ³)	3,46 ± 0,21	3,45 ± 0,21	3,55 ± 0,21	3,28 ± 0,24
Hemoglobina (g/dL)	10,12 ± 0,70	9,84 ± 0,61	10,38 ± 0,69	9,48 ± 0,75
Hematocrito (%)	30,90 ± 2,06	30,17 ± 1,87	31,88 ± 2,11	28,99 ± 2,20
VCM (fL)	89,31 ± 1,71	87,74 ± 1,53	89,04 ± 1,63	88,16 ± 1,38
HCM (pg)	29,12 ± 0,61	28,60 ± 0,72	29,12 ± 0,54	28,74 ± 0,65
CHCM (mg/dL)	32,57 ± 0,23	32,66 ± 0,37	32,70 ± 0,22	32,58 ± 0,32
ADE (CV)	13,41 ± 0,35	14,68 ± 0,81	13,35 ± 0,31	14,64 ± 0,78

Cada cifra representa el valor de la media ± el EEM. CGR: contejo de Glóbulos Rojos. VCM: volumen corpuscular medio. HCM: hemoglobina corpuscular media. CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media. ADE: amplitud de distribución eritrocitaria. ***: p<0,001 al comparar en cada sexo con respecto al valor basal previo al tratamiento.

TABLA 3.
Mediana y percentiles de la diferencia de glicemia antes y después del tratamiento con insulina en la totalidad de la muestra (n=44)

Puntos de corte	Δ Glicemia (mg/dL)
Valor mínimo	61
Percentil 25	75
Mediana	139
Percentil 75	233
Valor máximo	429

Δ Glicemia: diferencia entre el valor de glicemia antes y después del tratamiento con insulina

Al dividir la muestra en dos grupos según el grado de variación de la glicemia por efecto del tratamiento con la insulina, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la edad entre ambos grupos ($53,5 \pm 6,5$ años y $64,0 \pm 5,8$ años para los grupos G1 y G2, respectivamente), el G2 presentó una disminución de glicemia proporcionalmente mayor si se compara con la que presentó el G1 y al comparar los valores de los IH primarios y secundarios de dichos grupos, se encontró diferencia estadísticamente significativa en el VCM del G2 antes y después del tratamiento; en la hemoglobina entre G1 y G2, tanto antes como después del tratamiento y en el VCM entre G1 y G2, después de dicho tratamiento (Tabla 4).

TABLA 4.
Glicemia e índices hematimétricos antes y después del tratamiento con insulina, en los Grupos 1 y 2

Parámetro	Pretratamiento Grupo 1 (n=22)	Pretratamiento Grupo 2 (n=22)	p Pret G1-G2	Postratamiento Grupo 1 (n=22)	Postratamiento Grupo 2 (n=22)	P Post G1-G2
Glicemia (mg/dL)	199 ± 12	408 ± 51	<0,01	110 ± 8***	153 ± 29***	<0,01
CGR (x 10 ⁶ /mm ³)	3,23 ± 0,20	3,69 ± 0,18	ns	3,21 ± 0,22	3,65 ± 0,21	Ns
Hemoglobina (g/dL)	9,06 ± 0,54	10,98 ± 0,64	<0,05	9,06 ± 0,66	10,88 ± 0,69	<0,05
Hematocrito (%)	28,0 ± 1,78	33,14 ± 1,87	ns	27,81 ± 1,92	33,33 ± 2,12	ns
VCM (fL)	87,43 ± 1,48	89,76 ± 1,76	ns	86,26 ± 1,27	91,02 ± 1,43#	<0,01
HCM (pg)	28,09 ± 0,59	29,67 ± 0,65	ns	28,19 ± 0,53	29,70 ± 0,56	ns
CHCM (mg/dL)	32,24 ± 0,34	32,98 ± 0,20	ns	32,68 ± 0,29	32,61 ± 0,22	ns
ADE (CV)	14,30 ± 0,51	13,67 ± 0,70	ns	14,14 ± 0,48	13,74 ± 0,67	ns

Cada cifra representa el valor de la media ± el EEM. p Pret: significancia estadística intragrupo pretratamiento. p Post: significancia estadística intragrupopostratamiento, ns: no significativa. CGR: conteo de glóbulos rojos. VCM: volumen corpuscular medio. HCM: hemoglobina corpuscular media. CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media. ADE: amplitud de distribución eritrocitaria. #: p < 0,05 al comparar G2 antes y después del tratamiento ***: p < 0,001 al comparar en cada grupo antes y después del tratamiento.

Al indagar si existía correlación entre los valores de glicemia pretratamiento y los IH primarios y secundarios, se encontró correlación significativa con la mayoría de los parámetros, excepto con la CHCM y la ADE (Tabla 5).

TABLA 5.
Coeficiente de correlación de Pearson entre la glicemia y los índices hematimétricos presentados antes del tratamiento con insulina

Parámetro	R	P
CGR	0,417	0,031
Hemoglobina	0,626	0,001
Hematocrito	0,574	0,005
VCM	0,424	0,04
HCM	0,537	0,01
CHCM	0,399	0,066 (ns)
ADE (CV)	0,417	0,053 (ns)

CGR: conteo de glóbulos rojos. VCM: volumen corpuscular medio. HCM: hemoglobina corpuscular media. CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media. ADE: amplitud de distribución eritrocitaria. ns: no significativo

DISCUSIÓN

La hipótesis planteada era que probablemente el tratamiento con insulina pudiese provocar a corto plazo y por diferentes mecanismos, modificaciones en las características de los glóbulos rojos, que de alguna manera contribuyeran a la disminución previamente reportada, de la morbimortalidad observada en los pacientes diabéticos hospitalizados que reciben tratamiento hipoglicemiante,⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ sin embargo, por simple inspección de los resultados obtenidos en el total de la muestra evaluada, no pareciera haber modificaciones a corto plazo atribuibles al tratamiento con insulina, al menos en los IH, a pesar de que existen estudios previos en donde se ha determinado el efecto que tiene esta hormona sobre el hematocrito,^(14,15) el conteo de glóbulos rojos, los reticulocitos⁽¹⁵⁾ y, sobre todo a corto plazo, en la estructura de la membrana del glóbulo rojo y sus propiedades biofísicas.⁽²⁰⁾

Se esperaría que el sexo masculino tuviese valores mayores de hemoglobina, al igual que pasó con el resto de los parámetros (Tabla 2), lo cual pudiese ser debido entre otros factores, a que los sujetos estudiados eran anémicos, por lo que la diferencia entre los sexos pudiese hacerse irrelevante. La anemia en el diabético, es un hallazgo frecuente y su presencia constituye un factor importante de riesgo a muerte.⁽²²⁾ Aunque los pacientes diabéticos pueden tener una elevada tasa de eritropoyesis, la vida media de los glóbulos rojos se reduce hasta en un 13%⁽²³⁾ y es que se ha determinado que la hiperglicemia, el incremento del estrés oxidativo y del movimiento de agua entre los compartimientos experimentado en los diabéticos, es capaz de modificar las concentraciones séricas de hierro y proteínas y por lo tanto activar diferentes vías de la eritropoyesis;⁽²⁴⁻²⁵⁾ sumado a esto, si existen complicaciones como la nefropatía diabética, hay incremento de auto anticuerpos contra los receptores de eritropoyetina, lo que hace que la anemia sea más marcada.⁽²⁶⁾

Otro aspecto fundamental es la variabilidad de respuestas registradas ante el tratamiento con insulina, por lo que eventualmente se pudiese esperar que los IH mostraran diferente comportamiento ante las distintas respuestas observadas por la administración de esta hormona y en concordancia con esto, quienes lograron obtener un mayor descenso porcentual en la glicemia, fueron aquellos que además de tener mayores valores de este parámetro en condiciones basales, tenían mayor concentración de hemoglobina y a su vez mostraron efectivamente un incremento de su VCM luego del tratamiento.

Pareciera que la condición basal del paciente, en donde es notable la diferencia de glicemia inicial entre cada participante de este estudio, pudiese ser determinante en los valores de los IH obtenidos. En este sentido, es conocido que, en los sujetos diabéticos el VCM se correlaciona con el grado de progresión de la enfermedad.⁽²⁷⁾ En un estudio realizado con mil pacientes diabéticos sin enfermedad hematológica aparente, se demostró correlación positiva de los valores de glicemia con el conteo de glóbulos rojos, la hemoglobina y el hematocrito, mientras que fue negativa con la ADE⁽²⁸⁾, semejante a lo que sucedió en el presente trabajo. Estos hallazgos están en concordancia con lo que se ha reportado a nivel ultraestructural, ya que se ha visto por microscopía de fuerza atómica, que el diámetro de los glóbulos rojos de los sujetos diabéticos y por ende su volumen, puede ser en promedio un 12% mayor, si se compara con el de los sujetos aparentemente sanos, además, dichos hematíes no presentan la concavidad central característica de estas células, sino que más bien tienden a ser convexos, por lo cual se propone que esta sea una de las principales causas del aumento de la viscosidad de la sangre en los pacientes diabéticos, sumado a las modificaciones observadas en la superficie de los eritrocitos, lo cual provoca más aglutinación de los mismos, contribuyendo así al riesgo cardiovascular.⁽²⁹⁾

Pudiera ser que el mayor valor de hemoglobina registrado en los sujetos con glicemia más elevada, sea debido a algún proceso de deshidratación que habitualmente se observa en sujetos con hiperglicemia marcada, ya que la pérdida de volumen plasmático conlleva a hemoconcentración y a una falsa elevación de los valores de la serie roja, sin embargo, no se registró cambio en el hematocrito y no se cuenta con otros datos a nivel de laboratorio clínico que así lo demuestren, ya que los médicos tratantes no solicitaron a todos los pacientes, la

determinación de analitos como los electrolitos séricos, además de que esta información no estaba registrada en las solicitudes de laboratorio, constituyendo este hecho, una de las limitantes del presente estudio.

Otro hallazgo fue que los sujetos del G2, aumentaron significativamente el VCM al ser tratados con insulina; cabe plantearse si la insulina provoca algún efecto sobre la serie roja, por lo que se pudiese inferir que este aumento de tamaño del eritrocito, sea ocasionado o bien por el paso de agua al interior de esta célula (ya que la insulina tiene un efecto antinatriurético y eventualmente puede provocar un incremento del volumen plasmático⁽¹³⁾, o bien porque provoque alguna modificación en la eritropoyesis.

Actualmente se sabe que la eritropoyetina tiene un papel pleiotrópico que no se limita solo a su función inicialmente descrita en la génesis de los glóbulos rojos.⁽³⁰⁾ En modelos animales de diabetes, esta hormona ha mostrado un efecto hipoglicemiante y provoca un aumento de la expresión de su receptor en el músculo esquelético, asociada al incremento de la molécula señalizadora STAT 3 (del inglés: transductor de señales y activador de la transcripción 3),⁽³¹⁾ presente también en la vía de señalización de la insulina. En pacientes diabéticos, la administración subcutánea de insulina provoca incremento en la producción de eritropoyetina,⁽³²⁾ mientras que en la médula ósea, esta hormona es capaz de estimular a progenitores eritroides⁽³³⁾, tal vez debido a que ambas hormonas comparten receptores;⁽³⁴⁾ además, en cultivos primarios de astrocitos, la insulina también puede estimular la producción de eritropoyetina⁽³⁵⁾; a su vez, la eritropoyetina puede activar aguas abajo, las vías de señalización de la insulina, al activar a las MAP kinasas (del inglés: quinasas activadas por mitógenos) y la vía de la PI3K (del inglés: fosfatidil inositol 3 quinasa)⁽³⁶⁾ contribuyendo así a disminuir la resistencia a la insulina.^(37,38)

CONCLUSIONES

Con todo lo mencionado anteriormente y tomando en cuenta que este es un estudio piloto y por lo tanto se requeriría dar continuidad a esta investigación con una muestra de mayor tamaño, se puede concluir que es probable que la insulina provoque a corto plazo, un incremento del VCM al ser administrada a sujetos diabéticos que logren disminuir de manera significativa sus niveles de glicemia ante dicho tratamiento.

REFERENCIAS

1. Loyola-Leyva A, Loyola-Rodríguez JP, Terán-Figueroa Y, Camacho-Lopez S, González FJ, Barquera S. Application of atomic force microscopy to assess erythrocytes morphology in early stages of diabetes. A pilot study. *Micron*. 2021; 141:102982. DOI: 10.1016/j.micron.2020.102982. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33227627.
2. Sohn M, Lee JE, Ahn M, Park Y, Lim S. Correlation of dynamic membrane fluctuations in red blood cells with diabetes mellitus and cardiovascular risks. *Sci Rep*. 2021;11(1):7007. DOI: 10.1038/s41598-021-86528-0. Erratum in: *Sci Rep*. 2021 Jul 27;11(1):15633. PMID: 33772071; PMCID: PMC7997877.
3. Mortaş T, ArıkanDurmaz Ş, Sezen ŞC, Savranlar Y. Assessment of erythrocyte morphology in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study of electron microscopy-based analysis in relation to healthy controls. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2534-2542. DOI: 10.3906/sag-2103-336. PMID: 34174794; PMCID: PMC8742505.
4. Cimbalević B, Vailjević A, Cimbalević S, Buzadzić B, KoraćA, Petrović V, *et al*. Interrelationship of antioxidative status, lipid peroxidation, and lipid profile in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85(10):997-1003. DOI:10.1139/y07-088doi:10.1139/y07-088.
5. Wang Y, Yang P, Yan Z, Liu Z, Ma Q, Zhang Z, *et al*. The Relationship between Erythrocytes and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2021; 2021:6656062. DOI: 10.1155/2021/6656062. PMID: 33728350; PMCID: PMC7935596.

6. Turpin C, Catan A, Guerin-Dubourg A, Debussche X, Bravo SB, Álvarez E, *et al.* Enhanced oxidative stress and damage in glycated erythrocytes. *PLoS One*. 2020;15(7): e0235335. DOI: 10.1371/journal.pone.0235335. PMID: 32628695; PMCID: PMC7337333.
7. Hernández, J. Índices hematimétricos y enfermedades no hematológicas. *Rev Fac Med*. [Internet] 2021 [Consultado el 18 de octubre de 2022]; 44(1): 95-121. Disponible en http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_fmcd/article/view/20496
8. Suwalsky M, Belmar J, Villena F, Gallardo MJ, Jemiola-Rzeminska M, Strzalka K. Acetylsalicylic acid (aspirin) and salicylic acid interaction with the human erythrocyte membrane bilayer induce in vitro changes in the morphology of erythrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2013 ;539(1):9-19. PMID: 24055635.
9. Ghazanfari-Sarabi S, Habibi-Rezaei M, Eshraghi-Naeni R, Moosavi-Movahedi AA. Prevention of haemoglobin glycation by acetylsalicylic acid (ASA): A new view on old mechanism. *PLoS One*. 2019;14(4): e0214725. DOI: 10.1371/journal.pone.0214725. PMID: 30986221; PMCID: PMC6464172.
10. Thiele K, Rau M, Hartmann NK, Möllmann J, Jankowski J, Böhm M, *et al.* Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(12):2814-2818. DOI: 10.1111/dom.14517. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34378852.
11. Tripathi SS, Singh AK, Akhtar F, Chaudhary A, Rizvi SI. Metformin protects red blood cells against rotenone induced oxidative stress and cytotoxicity. *Arch Physiol Biochem*. 2019;127(2):102-111. DOI: 10.1080/13813455.2019.1620288. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31155970.
12. Feng L, Chen H, Chen J, Xiong C, Shao X, Wang X, *et al.* The Product of Red Blood Cells and Hematocrit Can Be Used as a Novel Indicator of Impaired Fasting Blood Glucose Status. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; 13:4007-4015. DOI: 10.2147/DMSO.S270276. PMID: 33149640; PMCID: PMC7602892.
13. Brands MW. Role of Insulin-Mediated Antinatriuresis in Sodium Homeostasis and Hypertension. *Hypertension*. 2018;72(6):1255-1262. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11728. PMID: 30571237.
14. Catalano C, Muscelli E, Natali A, Mazzoni A, Masoni A, Bernardini B, *et al.* Reciprocal association between insulin sensitivity and the haematocrit in man. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(7):634-637. DOI: 10.1046/j.1365-2362.1997.1770714.x. PMID: 9263753.
15. Aberle J, Menzen M, Schmid SM, Terkamp C, Jaeckel E, Rohwedder K, *et al.* Dapagliflozin effects on haematocrit, red blood cell count and reticulocytes in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2020;10(1):22396. DOI: 10.1038/s41598-020-78734-z. PMID: 33372185; PMCID: PMC7769973.
16. Biolo G, Massolino B, Di Girolamo FG, Fiotti N, Mearelli F, Mazzucco S, *et al.* Intensive insulin therapy increases glutathione synthesis rate in surgical ICU patients with stress hyperglycemia. *PLoS One*. 2018;13(1): e0190291. DOI: 10.1371/journal.pone.0190291. PMID: 29300728; PMCID: PMC5754081.
17. Sharif K, Ghadir S, Jakubowicz D, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Wainstein J, Bar-Dayyan Y. Improved outcome of patients with diabetes mellitus with good glycemic control in the cardiac intensive care unit: a retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):4. DOI: 10.1186/s12933-019-0810-8. PMID: 30634972; PMCID: PMC6329158
18. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin Therapy in Hospitalized Patients. *Am J Ther*. 2020 Jan/Feb;27(1): e71-e78. doi: 10.1097/MJT.0000000000001078. PMID: 31833876.
19. Chang CH, Wang JL, Wu LC, Chuang LM, Lin HH. Diabetes, Glycemic Control, and Risk of Infection Morbidity and Mortality: A Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10): ofz358. DOI: 10.1093/ofid/ofz358. PMID: 31660337; PMCID: PMC6765350
20. Juhan-Vague I, Roul C, Rahmani-Jourdheil D, Mishal Z, Driss F, Durand-Gasselin M, Aillaud MF, *et al.* Rapid modifications of biophysical and biochemical parameters of red blood cell membrane from insulin dependent diabetics after insulin administration. *Klin Wochenschr*. 1986;64(20):1046-1049. PMID: 3023739.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, *et al.* Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1): S244-S253. DOI: 10.2337/dc22-S016. PMID: 34964884.

22. Michalak SS, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Michalak M, Gil L. Clinical Implications of the Coexistence of Anemia and Diabetes Mellitus in the Elderly Population. *J Diabetes Res.* 2021; 2021:8745968. DOI: 10.1155/2021/8745968. PMID: 34708130; PMCID: PMC8545586.
23. Qadri SM, Bissinger R, Solh Z, Oldenburg PA. Eryptosis in health and disease: A paradigm shifts towards understanding the pathophysiological implications of programmed cell death of erythrocytes. *Blood Rev.* 2017;31(6):349-361. DOI: 10.1016/j.blre.2017.06.001. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28669393.
24. Bissinger R, Bhuyan AAM, Qadri SM, Lang F. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *FEBS J.* 2019;286(5):826-854. DOI: 10.1111/febs.14606. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30028073.
25. Pretorius E, du Plooy JN, Bester J. A Comprehensive Review on Eryptosis. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(5):1977-2000. DOI: 10.1159/000447895. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27771701.
26. Oshima M, Hara A, Toyama T, Jun M, Pollock C, Jardine M, Harrap S, Poulter N, Cooper ME, Woodward M, Chalmers J, Perkovic V, Wong MG, Wada T. Comparison of Circulating Biomarkers in Predicting Diabetic Kidney Disease Progression With Autoantibodies to Erythropoietin Receptor. *Kidney Int Rep.* 2020; 6(2):284-295. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.10.039. PMID: 33615053; PMCID: PMC7879109.
27. Blaslov K, Kruljac I, Mirošević G, Gačina P, Kolonić SO, Vrkljan M. The prognostic value of red blood cell characteristics on diabetic retinopathy development and progression in type 2 diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;71(4):475-481. PMID: 30103306.
28. Alamri BN, Bahabri A, Aldereihim AA, Alabduljabbar M, Alsubaie MM, Alnaqeb D, *et al.* Hyperglycemia effect on red blood cells indices. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23(5):2139-2150. DOI: 10.26355/currev_201903_17259. PMID: 30915759
29. S AlSalhi M, Devanesan S, E AlZahrani K, AlShebly M, Al-Qahtani F, Farhat K, *et al.* Impact of Diabetes Mellitus on Human Erythrocytes: Atomic Force Microscopy and Spectral Investigations. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11):2368. DOI: 10.3390/ijerph15112368. PMID: 30373127; PMCID: PMC6266196.
30. Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The Many Facets of Erythropoietin Physiologic and Metabolic Response. *Front Physiol.* 2020; 10:1534. DOI: 10.3389/fphys.2019.01534. PMID: 32038269; PMCID: PMC6984352
31. Kuo SC, Li Y, Cheng KC, Niu CS, Cheng JT, Niu HS. Investigation of the pronounced erythropoietin-induced reduction in hyperglycemia in type 1-like diabetic rats. *Endocr J.* 2018;65(2):181-191. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0353. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29109360.
32. Fernandez-Reyes MJ, Selgas R, Bajo MA, Jimenez C, Del Peso G, Sanchez MC, *et al.* Increased response to subcutaneous erythropoietin on type I diabetic patients on CAPD: ¿is there a synergistic effect with insulin? *Perit Dial Int.* 1995;15(6):231-235. PMID: 7578499.
33. Aoki I, Taniyama M, Toyama K, Homori M, Ishikawa K. Stimulatory effect of human insulin on erythroid progenitors (CFU-E and BFU-E) in human CD34+ separated bone marrow cells and the relationship between insulin and erythropoietin. *Stem Cells.* 1994;12(3):329-338. DOI: 10.1002/stem.5530120309. PMID: 7521243.
34. Miyagawa S, Kobayashi M, Konishi N, Sato T, Ueda K. Insulin and insulin-like growth factor I support the proliferation of erythroid progenitor cells in bone marrow through the sharing of receptors. *Haematol.* 2000;109(3):555-562. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02047.x. PMID: 10886204.
35. Masuda S, Chikuma M, Sasaki R. Insulin-like growth factors and insulin stimulate erythropoietin production in primary cultured astrocytes. *Brain Res.* 1997;746(1-2):63-70. DOI: 10.1016/s0006-8993(96)01186-9. PMID: 9037485.
36. Tóthová Z, Šemeláková M, Solárová Z, Tomc J, Debeljak N, Solár P. The Role of PI3K/AKT and MAPK Signaling Pathways in Erythropoietin Signalization. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7682. DOI: 10.3390/ijms22147682. PMID: 34299300; PMCID: PMC8307237.
37. Pan Y, Yang XH, Guo LL, Gu YH, Qiao QY, Jin HM. Erythropoietin Reduces Insulin Resistance via Regulation of Its Receptor-Mediated Signaling Pathways in *db/db* Mice Skeletal Muscle. *Int J Biol Sci.* 2017;13(10):1329-1340. DOI: 10.7150/ijbs.19752. PMID: 29104499; PMCID: PMC5666531

38. Abdelrahman A, Mahmoud AA, Lamie Fanous Y, Abd Elhaliem NG, Elalaf H. Impact of erythropoietin and myoinositol versus metformin on insulin resistance in a rat model of polycystic ovary syndrome. Arch Physiol Biochem. 2021 Jul 23:1-12. DOI: 10.1080/13813455.2021.1949023. Epub ahead of print. PMID: 34297646.