

Novedades distinguidas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC.
Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de media página.

12 - Frecuencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en Pacientes Diabéticos

Okoro C, Denny C, y Greenlund K

Journal of Diabetes and its Complications 19(4):201-206, Jul 2005

Los pacientes diabéticos con discapacidad tienen mayor riesgo de presentar factores de riesgo de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular (ACV) que aquellos pacientes sin discapacidad.

La enfermedad cardíaca y el ACV representan importantes causas de muerte relacionada con la diabetes entre los adultos de EE.UU. Los pacientes diabéticos presentan tasas de muerte por causa cardíaca de 2 a 4 veces superiores a las observadas en los adultos sin la entidad, y su riesgo de ACV es, también, de 2 a 4 veces mayor. La alta prevalencia de enfermedad cardíaca y ACV subdiagnosticados entre los individuos diabéticos, junto a la gravedad de los eventos cardiovasculares en esta población, resultan preocupantes ya que casi el 70% de los pacientes con diabetes desconocen su riesgo aumentado de presentar complicaciones potencialmente fatales.

Esta población también presenta un incremento en el riesgo de presentar discapacidad, debido a la alta prevalencia de complicaciones y comorbilidades. Las comorbilidades usualmente involucradas en la aparición de discapacidad, como la enfermedad cardíaca, el ACV, la pérdida de la visión, la neuropatía periférica y el sobrepeso son más prevalentes en la población diabética que en aquella que no presenta esta entidad. Las consecuencias de la discapacidad incluyen el aumento del uso de los recursos de atención de la salud, el ausentismo laboral, el desempleo y peor calidad de vida.

En el presente estudio, sus autores evaluaron si los pacientes con diabetes y discapacidad presentan mayor probabilidad de mostrar factores de riesgo de enfermedad cardíaca y ACV, individualmente o agrupados, que los pacientes diabéticos sin discapacidad.

Se analizaron los datos pertenecientes a pacientes adultos no hospitalizados de diferentes estados de EE.UU. que habían participado en un estudio previo de factores de riesgo, realizado entre 2001 y 2003. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística con el objeto de estimar la prevalencia ajustada y los *odds ratio* de los pacientes diabéticos discapacitados según sus condiciones sociodemográficas. Cada modelo fue empleado para estimar las probabilidades marginales de la presencia de factores de riesgo de enfermedad cardíaca y ACV entre los pacientes diabéticos, según fuesen discapacitados o no.

El análisis incluyó 8 075 pacientes diabéticos. Se observó que aquellos con discapacidad mostraban mayor probabilidad, con respecto a los no discapacitados, de presentar más factores de riesgo de enfermedad cardíaca y ACV. La prevalencia ajustada de insuficiente nivel de actividad física o de inactividad entre los pacientes discapacitados fue de 75.2%, mientras que en los pacientes sin discapacidad, este valor fue de 63.3%. Por su parte, los respectivos valores en relación con la prevalencia ajustada por obesidad fueron de 58.9% y 43.3%, mientras que para la hipercolesterolemia y la hipertensión los valores fueron de 52.6% y 48.4%, y 63.9% y 56.6%, respectivamente. Los pacientes con discapacidad mostraron mayor probabilidad de presentar 1 o más factores de riesgo que los no discapacitados (97.2% y 95.6%, respectivamente); de igual manera, mostraron mayores probabilidades de presentar 2 o más, 3 o más y 4 o más factores de riesgo que el restante grupo (83.5% y 74.0%, 56.5% y 41.1%, y 22.2% y 13.6%, respectivamente). Los resultados del presente trabajo demuestran que los pacientes diabéticos con

discapacidad se asocian con mayor probabilidad –en relación con aquellos que no son discapacitados– de presentar factores de riesgo particulares de enfermedad cardíaca y ACV, como hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad e insuficiente nivel de actividad física.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06130000.htm

13 - Eficacia del Tratamiento Múltiple e Intensivo de Pacientes con Diabetes Tipo 2

Ménard, J. Payette, H. Baillargeon, J

Canadian Medical Association Journal 173(12):1457-1463, Dic 2005

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con control inadecuado, la implementación de una terapia múltiple e intensiva ayuda a reducir los niveles séricos de glucosa en ayunas, de hemoglobina glucosilada y de lipoproteínas, además de los valores de tensión arterial.

Las asociaciones canadiense y estadounidense de diabetes regularmente publican normas acerca del manejo de esta entidad y recomiendan que los pacientes diabéticos tipo 2 reciban terapia individualizada, proactiva y compuesta por diferentes pasos, que incluya intervenciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico a través de un equipo multidisciplinario. Sin embargo, sostienen los autores del presente trabajo, ningún grupo de estas recomendaciones fue evaluado en un estudio prospectivo. Al respecto, formulan la hipótesis de que un programa terapéutico múltiple e intensivo de 12 meses de duración, provisto por un equipo multidisciplinario, reduciría los niveles séricos de glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada y lipoproteínas, y los valores de tensión arterial. Además, sostienen, estos beneficios se mantendrían más allá del periodo de intervención (por lo menos, durante 6 meses más) y mejorarían la calidad de vida del paciente. Con el objeto de analizar los efectos y la factibilidad de la terapia múltiple e intensiva en la amplia población de pacientes que son frecuentemente atendidos por médicos de familia y endocrinólogos, los autores optaron por incluir en su estudio pacientes con un mal control de su enfermedad y que, a pesar de presentar alto riesgo de eventos vasculares, no presentaban complicaciones significativas.

De esta manera, se identificaron los pacientes con las características previamente descritas, atendidos en forma ambulatoria en la institución de los autores. En forma aleatorizada, los pacientes de 30 a 70 años fueron asignados a recibir un tratamiento múltiple e intensivo (n = 36) o la atención convencional (n = 36). La terapia múltiple incluía el seguimiento mensual con educación individual, control de la glucemia dos veces por día, 2 o más llamados telefónicos por mes para ajuste terapéutico y motivación, seguimiento de una dieta con un 55% de la ingesta energética compuesta por carbohidratos y menos del 30% compuesta por grasas (a su vez, menos del 10% por grasas saturadas), ejercicio físico (al menos 3 veces por semana durante 45 minutos) y terapia farmacológica. Esta última estaba compuesta por agentes orales o insulina, agentes antihipertensivos y reductores de los lípidos séricos, todos con aumento gradual con el fin de alcanzar los objetivos clínicos, además de 80 mg diarios de ácido acetilsalicílico. Luego de 12 meses, los pacientes del grupo de intervención comenzaron a recibir nuevamente la atención usual, y a los 18 meses se realizó la evaluación final en todos los participantes. La concentración promedio de hemoglobina glucosilada al inicio

fue de 9.1% en el grupo que recibió la terapia múltiple y de 9.3% en el grupo tratado en la forma convencional. A los 12 meses, el primer grupo mostró que una mayor cantidad de pacientes habían alcanzado los objetivos clínicos trazados por las recomendaciones nacionales con respecto al segundo grupo. Estos objetivos comprendían un nivel de hemoglobina glucosilada de 7.0% o menor, tensión diastólica menor de 80 mm Hg, valores de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) menores de 2.5 mmol/l y niveles de triglicéridos menores de 1.5 mmol/l. Las proporciones de pacientes que alcanzaron estos objetivos en el grupo de intervención y el grupo control fueron, respectivamente, 35% y 8%; 64% y 37%; 53% y 20%; 44% y 14%. Ningún paciente alcanzó todos los objetivos terapéuticos. A los 18 meses, las diferencias en el logro de estos objetivos entre ambos grupos perdieron importancia, excepto con respecto a los niveles de colesterol LDLc. La calidad de vida, medida a través de un cuestionario, mejoró en ambos grupos, aunque en el que recibió la terapia múltiple, la mejoría fue mayor que en el grupo control (13% y 6%, respectivamente).

Los resultados del presente estudio demuestran que la implementación durante 12 meses de un tratamiento múltiple e intensivo en los pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada, determina que éstos alcancen la mayoría de los objetivos terapéuticos establecidos por las normas nacionales de diabetes. Sin embargo, estos beneficios desaparecen rápidamente cuando los pacientes vuelven a recibir el tratamiento convencional.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06130001.htm

14 - Los Pacientes de Raza Negra con Diabetes Tipo 1 Tienen Mayor Mortalidad que los de Raza Blanca

Bosnyak, Z. Nishimura, R. Orchard, T

Diabetic Medicine 22(12):1636-1641, Dic 2005

A pesar de las mejorías alcanzadas en la atención de la diabetes, los pacientes que reciben un diagnóstico de diabetes tipo 1 presentan un riesgo sustancialmente mayor de mortalidad que aquellas personas sin esta entidad. A su vez, se demostró que la mortalidad asociada a la diabetes tipo 1 en EE.UU. es superior a la de otros países como Finlandia e Israel. La mayor parte de esta mortalidad incrementada ha sido atribuida a las complicaciones agudas de la diabetes, las cuales son altamente evitables, y a la enfermedad coronaria.

Por su parte, otro análisis demostró mayor mortalidad total en los individuos de raza negra con respecto a los de raza blanca. Sin embargo, se conoce poco acerca de las causas que explican esta diferencia racial. Con respecto a la supervivencia, varios estudios señalaron que se produjo una considerable mejoría de la supervivencia a largo plazo en los individuos que fueron diagnosticados recientemente con la entidad, con una reducción de las muertes relacionadas con complicaciones agudas de la enfermedad. Sin embargo, sostienen los autores del presente trabajo, no se conoce si esta declinación de las muertes por complicaciones agudas se produjo tanto en los pacientes de raza blanca como en los de raza negra.

En este artículo se analizan las diferencias raciales en la mortalidad a largo plazo según causas específicas y las tendencias temporales en los pacientes en quienes se diagnosticó diabetes entre 1965 y 1979, con un promedio de seguimiento de 26 años.

El estudio, realizado en EE.UU., incluyó 1 261 pacientes, de los cuales 1 184 eran de raza blanca y 76 de raza negra. Todos ellos recibieron el diagnóstico de diabetes tipo 1 antes de los 17 años de edad, y durante el período previamente mencionado. Los datos de estos pacientes fueron obtenidos a partir de los registros de dos bases de datos hospitalarias. Cada paciente fue contactado en 1999 con el propósito de determinar si permanecía con vida y, en

los casos que hubieran fallecido, si era posible, averiguar la causa de muerte. La condición de vivo o fallecido pudo determinarse en el 93.8% de los pacientes (n = 1 183).

Sobre las 200 muertes producidas, pudo determinarse su causa en 157 casos (79%). De ellos, 31 habían fallecido por complicaciones agudas (cetoacidosis diabética, hipoglucemia o coma inespecífico), 101 por complicaciones crónicas (causa renal, cardiovascular, infecciosa o inespecífica) y 25 por causas no relacionadas con la diabetes (suicidio, accidente, sobredosis de drogas, cáncer, complicaciones posteriores a un trasplante u otras). Se observó que los pacientes de raza negra mostraron una tasa de mortalidad significativamente superior a la observada en los individuos de raza blanca con relación a las complicaciones agudas de la enfermedad, pero no con respecto a las demás causas de muerte. En relación con la muerte por complicaciones agudas, el riesgo relativo entre los pacientes de raza negra y los de raza blanca fue de 4.9, mientras que para la mortalidad general y la producida por complicaciones crónicas, los valores fueron de 3.3 y 1.1, respectivamente. La comparación de las tasas de mortalidad a los 20 años para las cohortes diagnosticadas en los períodos 1965-1969, 1970-1974 y 1975-1979 demostró que se produjo una declinación de las tasas en ambos grupos raciales. Las mayores reducciones se observaron con respecto a la mortalidad general y a la producida por complicaciones crónicas.

Los resultados del presente estudio demuestran la existencia de diferencias raciales en la mortalidad específica por causa entre los pacientes con diabetes tipo 1, así como una declinación de las tasas de mortalidad a 20 años por las principales causas. La mayor mortalidad en los pacientes de raza negra se asocia particularmente a las complicaciones agudas de la enfermedad. Es por eso que la prevención de estas últimas debería ser una prioridad; en particular, sostienen los autores, debería analizarse en profundidad el valor potencial de las estrategias preventivas y psicosociales dirigidas hacia la población de raza negra, ya que, al parecer, ésta se encuentra en mayor riesgo de presentar un mal control de su glucemia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06130004.htm

15 - Evaluación de las Incretinas en Mujeres con Antecedentes de Diabetes Gestacional

Meier J, Gallwitz B, Askenas M y colaboradores

Diabetologia 48(9):1872-1881, Jul 2005

El efecto incretina describe el fenómeno por el cual la ingesta de glucosa por vía oral produce un incremento mayor en la secreción de insulina que la administración de cantidades similares por vía intravenosa. Este efecto está mediado por hormonas peptídicas del intestino, las cuales estimulan la secreción de insulina. Las dos incretinas conocidas son el polipéptido inhibitorio gástrico (GIP) y el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

La reducción del efecto incretina es característica de los pacientes con diabetes tipo 2, quienes presentan una marcada reducción del efecto insulínico del GIP y de su secreción, mientras que la efectividad del GLP-1 está disminuida en un grado menor. Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (ADG) representan un grupo de pacientes con riesgo incrementado de aparición de diabetes tipo 2. En este estudio, los autores decidieron investigar el efecto insulínico del GIP en este grupo de mujeres en condiciones de normoglucemia en ayunas y durante un experimento con *clampeo* productor de hiperglucemia, junto con la valoración de la secreción de ambas incretinas luego de la ingesta de glucosa. Se estudiaron 20 mujeres con ADG y 20 controles, sin antecedentes de diabetes en ellos o en sus familiares de primer grado. Se diagnosticó diabetes gestacional mediante la alteración en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) en 15 casos, mientras que en los restantes se realizó al detectarse glucemia elevada en ayunas, entre la vigésima y trigésima segunda semanas de gestación.

En ocasiones separadas se efectuó una PTGO y se administró un bolo intravenoso de 20 pmol/kg de peso corporal de GIP. En 14 participantes de cada grupo se llevó a cabo un experimento de *clampeo* hiperglucémico adicional en el que se utilizó glucosa al 40% por vía intravenosa en bolo, el cual se mantuvo con la administración extra, durante 120 minutos, de glucosa al 20% en agua según fuese necesario, para el mantenimiento de una glucemia plasmática estable de 140 mg/dl. Además, las muestras de sangre obtenidas se utilizaron para la determinación de insulina, péptido-C, glucosa (por el método que emplea la enzima glucosa oxidasa), GIP y GLP-1 (estos últimos mediante inmunoensayos específicos).

La glucemia en ayunas de ambos grupos evaluados fue similar. Luego de la ingesta de 75 g de glucosa, la glucemia alcanzó niveles más elevados en las mujeres con ADG que en los controles, diferencia que alcanzó valor estadístico ($p < 0.05$) en las mediciones realizadas a los 60 y a los 120 minutos. Se detectó una diferencia estadística en la concentración de insulina entre los 90 y 120 minutos posteriores a la ingestión de glucosa; la misma observación fue válida con la determinación del péptido-C. La secreción de ambas incretinas no fue diferente entre los grupos estudiados.

El grado de resistencia a la insulina fue significativamente más elevado en las mujeres con ADG que en las participantes que formaron el grupo control, según el índice de Matsuda y la evaluación del modelo de homeostasis (HOMA).

La respuesta secretoria de la insulina a la administración de GIP fue similar en ambos grupos evaluados, durante la inyección del bolo intravenoso de GIP y también durante el experimento de *clampeo* hiperglucémico ($p = 0.99$ y $p = 0.88$, respectivamente).

El índice insulínogénico (que valoró la respuesta aguda en la secreción de insulina) se calculó 15 minutos antes del comienzo del experimento hiperglucémico y detectó una relación similar a la de una hipérbola entre este índice y el grado de sensibilidad a la insulina, asociación que no fue diferente entre las participantes con ADG y las del grupo control. Una relación inversa y no lineal similar se evidenció entre las concentraciones de insulina medidas 5 minutos luego de la administración del bolo intravenoso de GIP y los valores del índice de Matsuda. Aquí también la curva de esta línea de regresión no resultó diferente entre los grupos estudiados. Sin embargo, se detectó una relación de tipo lineal firme entre la respuesta secretoria de insulina frente al bolo intravenoso de GIP y el índice de masa corporal, asociación que se halló mucho más intensa en las mujeres con ADG.

Sobre la base de los hallazgos presentados, los autores consideran que la secreción de las hormonas conocidas como incretinas y el efecto insulínotropo del GIP son normales en mujeres con ADG. En consecuencia, agregan, la presencia de un defecto temprano en la acción de esta hormona peptídica no parece ser un factor de riesgo para la aparición, en un tiempo posterior, de diabetes en este grupo de mujeres. La relación inversa hallada entre la resistencia a la insulina y la respuesta secretoria de ésta frente a la glucosa o al GIP sugiere que la función secretoria de las células beta del páncreas, como respuesta a diferentes estímulos, se incrementa como parte de un proceso de adaptación, cuando la sensibilidad a la insulina está disminuida.

 Información adicional en www.siicalud.com/dato/dat047/06130005.htm

16 - Actividad de las Incretinas sobre la Sensibilidad a la Insulina

Hansen P, Corbett J

Trends in Endocrinology and Metabolism 16(4):135-136, May 2005

La exendina 4, un péptido natural que presenta aproximadamente 50% de similitud con la secuencia de los aminoácidos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), se une al receptor del GLP-1 y actúa en forma idéntica al GLP-1. Tanto la exendina 4 como el GLP-1 aumentan la función de las células beta pancreáticas al potenciar la

secreción de insulina estimulada por la glucosa, restauran la primera fase de secreción insulínica y estimulan el crecimiento celular beta y la neogénesis bajo condiciones de incremento de la demanda de insulina. Estos compuestos reducen también el vaciado gástrico, disminuyen la ingesta calórica y producen saciedad. La administración del GLP-1 a los pacientes diabéticos mejora el control glucémico, si bien su eficacia clínica está limitada por su corta vida media de aproximadamente 2 minutos. El GLP-1 es degradado *in vivo* por la dipeptidil peptidasa de tipo IV (DP-IV); la exendina 4 es resistente a la degradación mediada por la DP-IV, por lo que presenta mejores propiedades farmacocinéticas. Este hecho, además de su aparente elevada potencia *in vivo*, la convierten en una alternativa farmacológica atractiva para el tratamiento de la diabetes.

Si bien la exendina 4 mejora la respuesta a la glucosa de las células beta e incrementa la cantidad de éstas en condiciones de aumento en la demanda insulínica, se conoce poco acerca de los efectos de ese péptido sobre los tejidos sensibles a la insulina, como hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, señalan los autores. En un estudio cerrado en seres humanos, el tratamiento agudo con exendina 4 no mejoró la sensibilidad insulínica, pero el tratamiento crónico incrementó la actividad de la insulina a nivel corporal total en varios modelos animales para la diabetes. El mecanismo para esa mejora de la sensibilidad insulínica no resulta claro, aunque podría ser secundario a la disminución de la glucosa circulante (debido a cambios en la función de las células beta combinados con la reducción de la ingesta alimentaria), o por efectos sensibilizantes a la insulina adicionales, distintos de las variaciones producidas como resultado de la mejoría glucémica.

Con el objetivo de evaluar este hecho, Gedulin y col. examinaron las acciones de la terapia crónica con exendina 4 sobre la sensibilidad insulínica y la masa de células beta en ratas obesas resistentes a la insulina. Los animales fueron tratados durante 6 semanas y se compararon con un grupo de ratas de control y alimentadas de igual forma; se pudo comprobar el aumento del índice de sensibilidad a la insulina (tasa de infusión de glucosa/ concentración plasmática de insulina) en un 240% con respecto al grupo control. La disminución de la ingesta alimentaria sin el tratamiento con exendina 4 también incrementó el índice de sensibilidad a la insulina, aunque el aumento de la mejoría en los animales que recibieron el tratamiento, indica que la molécula posee efectos adicionales sobre la acción de la insulina que son independientes de la reducción de la ingesta calórica. Debido a la mejoría en la actividad de la insulina a nivel corporal total, a la restricción alimentaria y, en mayor medida al tratamiento con exendina 4, comentan los autores, se produjo un descenso en los niveles de insulina en ayunas y en la cantidad de células beta, en comparación con los animales de control no tratados. Esos cambios observados en el grupo tratado con exendina 4, en comparación con los controles, indican que algunos de los efectos sobre la sensibilidad a la insulina, pero no todos, pueden ser atribuidos a la restricción alimentaria.

La sensibilidad y la secreción de insulina están relacionadas de manera tal que los cambios en la actividad insulínica son compensados por modificaciones en su secreción. La ecuación matemática que caracteriza la relación entre esos dos parámetros es una función hiperbólica, por lo que en ausencia de disfunción de las células beta, el producto de la secreción de insulina por la sensibilidad, conocido como índice de disposición, permanece constante. Los autores del presente estudio desarrollaron un índice similar para estudiar los efectos de la restricción alimentaria y de la exendina 4, que consiste en el producto de la masa de células beta por el índice de sensibilidad a la insulina, e implica que la masa de células beta es una medida de la capacidad para secretar insulina. Ese producto permaneció constante tanto para las ratas estudiadas como para las de control, pero se incrementó en aproximadamente un 60% por el tratamiento con exendina. De esta manera, la masa de células beta en las ratas tratadas con exendina 4 es mayor que la esperada en base al nivel de sensibilidad insulínica, hallazgo que los autores atribuyen a efectos tróficos directos sobre la neogénesis en los islotes pancreáticos.

Mediante el empleo de un grupo de control alimentado en las mismas condiciones, Gedulin y col. identificaron dos mecanismos por medio de los cuales la terapia crónica con exendina 4 mejora la

sensibilidad insulínica en un modelo animal de resistencia a la insulina. El primero de ellos se relaciona con la reducción de la ingesta calórica y la posterior disminución del peso corporal y de la glucemia, y el segundo con el incremento de la sensibilidad a la insulina independientemente de la mejoría en los niveles de glucemia. Además, la masa de células beta corregida de acuerdo con la sensibilidad insulínica fue mayor en las ratas tratadas con la exendina 4 que en los grupos de control, lo que sugiere que la molécula presenta efectos directos sobre la neogénesis de células beta. Resulta importante, concluyen los autores, identificar cuáles son los tejidos periféricos involucrados en la mejoría a nivel corporal total de la actividad de la insulina, luego del tratamiento con exendina 4.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat047/06130006.htm

17 - Las Incretinas son el Nexo entre la Nutrición y el Bienestar

Burcelin R

British Journal of Nutrition 93(Supl. 1):147-156, Abr 2005

A comienzos del siglo XX y 20 años antes del descubrimiento de la insulina, Bayliss y Starling demostraron que un trozo del intestino controlaba el metabolismo de los hidratos de carbono a través de la vía del páncreas, en respuesta a factores intestinales que podían ser utilizados para el tratamiento de la diabetes. Esos autores demostraron la relevancia de los mecanismos subyacentes en los pacientes diabéticos que llevaron a la definición del concepto de incretinas, es decir factores secretados por el intestino en respuesta a una carga oral de glucosa o de lípidos, que aumentan la secreción de insulina estimulada por la glucosa.

En 1970 se identificó el péptido inhibitorio gástrico (GIP) como participante del efecto de las incretinas; diez años después se identificaron, también para el efecto de las incretinas, el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), el GLP-2 y el péptido precursor que contenía estas dos hormonas, y el glucagón se denominó preproglucagón o "big glucagon". El gen correspondiente se expresa en el intestino, los islotes pancreáticos y el cerebro.

El objetivo de la presente revisión fue analizar una gran cantidad de estudios acerca de los efectos biológicos de las incretinas centrados en la respuesta incrementada a la glucosa de las células beta del páncreas debido a la estimulación de la secreción de insulina. Los datos deberían ser interpretados con la idea de que las incretinas controlan el metabolismo glucídico a través de la regulación del sistema nervioso autónomo y en relación al papel causal que los oligosacáridos no digeribles, como los fructanos del tipo de la inulina, pueden tener sobre la secreción y las acciones de las incretinas.

Las células secretoras del GLP-1 se encuentran ampliamente distribuidas en el segmento distal del íleon, colon y recto y los secretagogos de las incretinas son numerosos, entre los que se incluyen nutrientes como los hidratos de carbono, lípidos, hormonas y colecistoquinina. La secreción del GLP-1 depende de la integridad del sistema nervioso autónomo y fundamentalmente de las señales enviadas por el nervio vago.

Se encuentran disponibles pocos informes con respecto al papel de este tipo de fructanos sobre el control de la secreción de incretinas, aunque el efecto debido al aumento de aporte de inulina en la dieta podría ser proporcional a la cantidad de oligofruktosa; asimismo, la mejoría observada en el control de la glucemia podría deberse al incremento de la sensibilidad a la insulina o a mecanismos independientes de esta acción.

El efecto más destacable de las incretinas es su capacidad para estimular la secreción de insulina, solamente en presencia de concentraciones de glucosa que incrementen la respuesta de las células beta del páncreas. Consecuentemente, la secreción de insulina se detiene cuando la concentración de glucosa cae por debajo de los valores fisiológicos, previniendo así la aparición de

hipoglucemia iatrogénica; este hecho convierte las incretinas en una alternativa importante para el tratamiento de los síndromes hiperglucémicos.

Además de los efectos de las incretinas sobre la secreción de insulina, la mejoría del control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente tratados con el GLP-1, está asociada con un efecto glucagonostático de la hormona intestinal, y la secreción del glucagón se encuentra disminuida en los pacientes hiperglucémicos cuando se les administra el GLP-1. De manera similar a lo que sucede con la insulina, el descenso del glucagón plasmático se detiene cuando la glucemia cae por debajo de las concentraciones normales. No está claro si los receptores del GLP-1 están presentes en la superficie de las células alfa pancreáticas, lo que sugeriría que el efecto regulador de las incretinas podría ejercerse sobre otras células conectadas con aquellas como las del cerebro; por otra parte, la secreción de glucagón depende significativamente del sistema nervioso autónomo. El receptor cerebral del GLP-1 se describió con frecuencia en las células cerebrales y, si bien no se aclaró aún su función, estaría relacionada en parte con los procesos cognitivos y la memoria.

En el curso de una comida, el intestino absorbe nutrientes energéticos como la glucosa y los lípidos; mientras que estos últimos alcanzan el sistema linfático y luego son liberados hacia la circulación sistémica, los hidratos de carbono se liberan directamente hacia la vena porta, por lo que se establece un gradiente de concentración entre la glucosa y la sangre arterial. Al ser detectado este gradiente por las unidades sensibles a la glucosa de la vena porta, éstas envían una señal a través de la rama hepática del nervio vago hacia tejidos blanco como el hígado, el hipotálamo, las células beta secretoras de insulina, el cerebro y las glándulas suprarrenales. Las funciones celulares específicas que son activadas participan luego en la adaptación del organismo a la nueva condición metabólica.

Una de las consecuencias de la activación sensorial de la glucosa a nivel hepatoporal es el aumento de la eliminación de glucosa y la utilización en un subgrupo de tejidos, fundamentalmente cardíaco, músculo estriado y adiposo; la activación de la eliminación de glucosa a nivel corporal total induce un estado hipoglucémico paradójico. Además, se demostró que la activación de esos sensores es inhibida por la somatostatina y requiere la presencia del transportador de glucosa GLUT2.

Otro paso relacionado con la regulación entérica es la inhibición del vaciado gástrico; los estudios en seres humanos demuestran que cuando la glucosa se administra en forma oral se activa ese vaciado y la depleción de glucosa es controlada por la liberación del GLP-1. Esto confirma que así como el vaciado del estómago es controlado por el GLP-1, la secreción hormonal también es controlada por el vaciado gástrico, lo que posibilita la persistencia de la glucosa en el intestino y, por lo tanto, la secreción de más GLP-1. El vaciado del estómago fue evaluado en pacientes diabéticos y se demostró que el GLP-1 lo inhibe al mismo tiempo que estimula la secreción de insulina y anula la de glucagón. Estos efectos probablemente contribuyan a la acción reductora de la glucosa en plasma por el GLP-1 cuando se estudia luego de la ingestión de alimentos. El papel del GLP-1 en el vaciado gástrico es dependiente de la integridad del nervio vago, por lo que el debilitamiento aferente vagal y la administración periférica de la incretina denominada exendina 9-39 potencian el vaciado gástrico, lo que sugiere actividad motora del nervio vago que fue confirmada por la inyección cerebral del GLP-1 y el retraso del vaciamiento gástrico.

La secreción de incretinas en respuesta a la ingestión de nutrientes produce: 1) el control de las secreciones pancreáticas de insulina y glucagón, 2) el mantenimiento de la sensibilidad a la glucosa extrapancreática, 3) la regulación del vaciado gástrico y de la ingesta alimentaria, 4) el mantenimiento de las funciones cognitivas y de la memoria.

Por lo tanto, concluye el autor, todos esos efectos constituyen reguladores importantes de la homeostasis de la glucosa y los lípidos que afectan secundariamente el peso corporal.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat047/06130007.htm

18 - Efectos de la Elección de Metas de Conducta en los Pacientes con Diabetes Tipo 2

Estabrooks P, Nelson C, Xu S y colaboradores

Diabetes Educator 31(3):391-400, May 2005

La diabetes tipo 2 afecta a más de 18 millones de personas en los EE.UU. Quienes la padecen presentan un riesgo aumentado de muerte prematura así como de un conjunto de condiciones adversas. La retinopatía y la nefropatía diabéticas representan las principales causas de ceguera y de enfermedad renal terminal, respectivamente. Las complicaciones macrovasculares de la diabetes incluyen la enfermedad cardíaca, el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica. La evolución de la salud de los sujetos con diabetes tipo 2, así como los costos de su tratamiento, pueden ser influidos en gran forma por el manejo de la enfermedad por parte del propio paciente. Un componente de este último consiste en la adopción de conductas que promuevan la salud física y psicológica. En la diabetes tipo 2, esto incluye el cumplimiento de recomendaciones específicas de alimentación y ejercicios, además de la medicación y los controles. Los cambios en el estilo de vida pueden ser particularmente difíciles de implementar. El objetivo de los autores de este trabajo fue determinar la frecuencia y la efectividad de la elección de metas de conducta en su propio cuidado de los sujetos con diabetes tipo 2. Las hipótesis planteadas fueron que la selección e implementación de las metas por parte de los propios pacientes, así como la especificidad de éstas, conducirían a una mayor mejoría en los aspectos seleccionados. Fueron incluidos 422 pacientes con diabetes tipo 2. Cada uno de ellos contestó una autoevaluación en base a un programa interactivo, el cual les permitía seleccionar sus metas de conducta y recibir apoyo por correo electrónico o por vía telefónica durante los 6 primeros meses.

El 49%, el 27% y el 24% de los pacientes, respectivamente, seleccionaron metas de conducta para incrementar la actividad física, reducir el consumo de grasas o aumentar la ingesta de frutas y verduras. Al inicio, los participantes que optaron por objetivos referidos a la actividad física eran menos activos con respecto al resto, mientras que los que escogieron como meta la reducción del consumo de grasas ingerían una mayor cantidad de éstas, y quienes optaron por aumentar el consumo de frutas y verduras mostraban una menor ingesta de estos alimentos. Sólo los pacientes que optaron por aumentar el consumo de frutas y verduras mostraron cambios significativos en este aspecto; en tanto, los que optaron por aumentar su actividad física, demostraron cambios significativos en los días en que efectuaron actividad moderada y enérgica. Con respecto a aquellos pacientes que eligieron reducir su consumo de grasas, mostraron reducciones significativamente mayores que las observadas en los otros dos grupos.

Los resultados de este estudio apoyan el empleo de un sistema de selección de metas específicas asistido por computadora en los sujetos con diabetes tipo 2. Los pacientes que reciben esta intervención toman importantes decisiones con respecto a sus conductas de riesgo, y las metas autoimpuestas los llevan a producir cambios significativos en ellas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06110010.htm

19 - Aspectos de la Iniciación al Tratamiento con Insulina

Page 5

Diabetic Medicine: Continuing Education 22(Supl. 4):2-5, Sep 2005

Existen diferentes enfoques estratégicos acerca de cómo iniciar la terapia con insulina en los pacientes con diabetes tipo 2. La progresión de la enfermedad es un elemento central de la historia natural de la diabetes tipo 2. El tratamiento con dieta y

monoterapia con un agente hipoglucemiante oral (AHO) progresa a la necesidad de una terapia de combinación de estos últimos, y luego, al uso de insulina. Según un estudio realizado en el Reino Unido, el 53% de los pacientes tratados inicialmente con sulfonilureas requieren un tratamiento con insulina a los 6 años, y el 80% lo requiere a los 9 años. Resulta sorprendente que no exista demasiada información que guíe a los clínicos y las enfermeras especializadas con respecto a cómo lograr una transferencia efectiva a la terapia con insulina.

Según una revisión realizada acerca de los ensayos de iniciación de terapia con insulina, los regímenes que empleaban una dosis simple de insulina NPH (al momento de acostarse a dormir) con terapia con AHO continuada o una monoterapia con insulina, administrada 2 veces por día o a través de múltiples inyecciones diarias, lograban mejorías similares en el control glucémico durante los primeros meses de tratamiento. En esta revisión se destacó la importancia de la terapia continuada con metformina como un componente central del régimen AHO-insulina. Esta combinación produce menos ganancia de peso que la monoterapia con insulina o que el uso de insulina y una sulfonilurea.

El agregado de insulina basal a los AHO ofrece una introducción simple a la terapia insulínica. Tradicionalmente, la insulina NPH ha sido la insulina basal de elección y existen indicios que sugieren que ésta es mejor cuando se administra como inyección en el momento de acostarse a dormir, en combinación con la terapia con AHO. Datos recientes sugieren que los análogos basales pueden ofrecer ciertas ventajas sobre esta estrategia, como la insulina glargina. Un estudio en 756 pacientes con diabetes tipo 2 comparó el efecto de la administración antes de dormir de insulina NPH o glargina, y demostró, luego de 24 semanas, efectos similares en la glucemia en ayunas y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en ambos grupos. Sin embargo, una mayor cantidad de pacientes que recibieron glargina alcanzaron niveles de $HbA_{1c} < 7\%$ sin presentar hipoglucemia nocturna. A pesar de esto, aún no resulta claro qué insulina basal debe ser empleada en los pacientes con diabetes tipo 2.

Como terapia de primera elección se prefiere la combinación de AHO con insulina NPH al momento de acostarse y se reserva el uso de insulina glargina para los pacientes que presentan hipoglucemia nocturna. Otra estrategia frecuentemente empleada para iniciar la terapia insulínica en los pacientes con diabetes tipo 2 es el empleo de la insulina premezclada. La revisión mencionada anteriormente demostró que sus efectos son similares a los de la combinación de AHO e insulina basal en términos de mejoría en el control de la glucemia, la hipoglucemia y la ganancia de peso. Esta estrategia debe ser considerada en los pacientes con mal control de la glucemia, ya que la mejor respuesta parece aparecer en los pacientes con los mayores niveles de HbA_{1c} . Existen pocos datos acerca de la iniciación de la terapia insulínica con 3 o más inyecciones de insulina de acción rápida en los horarios de comer. La revisión no demostró ventajas claras en este régimen multidosis que justificaran la mayor educación y el mayor compromiso del paciente hacia un tratamiento de provisión más compleja.

El autor concluye que no existe una "solución única", aplicable a todos los pacientes con diabetes tipo 2 que van a iniciar terapia con insulina. Tanto la combinación de AHO e insulina basal como el uso de insulina premezclada 2 veces por día parecen ser seguros y efectivos. La elección de cuál de estos métodos se aplicará será materia de discusión y acuerdo local, y dependerá de la disponibilidad de recursos y del uso efectivo de los algoritmos de titulación de dosis, así como de la opinión del propio paciente. Sea cual fuere el régimen elegido, es importante recordar la naturaleza progresiva de la enfermedad y el hecho de que es poco probable que el régimen inicial con insulina provea un control estable a largo plazo. La intensificación de la terapia será fundamental cuando deban mantenerse los niveles de control glucémico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06125030.htm