

## Artículos distinguidos

*Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.*

### 3 - Empleo Subcutáneo de un Análogo de la Insulina de Acción Rápida

Della Manna T, Steinmetz L, Campos P y colaboradores

Pediatric Endocrine Unit, São Paulo University Medical School, San Pablo, Brasil

[Subcutaneous Use of a Fast-Acting Insulin Analog]

**Diabetes Care** 28(8):1856-1861, Ago 2005

*En pediatría, el reemplazo de la insulina intravenosa por un análogo de la insulina de acción rápida por vía subcutánea para la cetoacidosis diabética logra igual efecto terapéutico.*

La cetoacidosis diabética (CAD) es una condición grave con riesgo para la vida y que frecuentemente requiere la hospitalización de niños con diabetes tipo 1. Las cifras de incidencia difieren, pero aun así, es la causa más común de mortalidad relacionada con diabetes infantil. Para el tratamiento, se requiere el monitoreo cuidadoso y frecuente, el ajuste permanente del suministro hidroelectrolítico y, luego de restaurado el volumen, la medicación insulínica. Muchos trabajos indican que la terapia insulínica a baja dosis es muy efectiva, independientemente de la vía de administración, sea ésta subcutánea, intramuscular o intravenosa. La infusión intravenosa continua de insulina a baja dosis ha sido el procedimiento electivo en pediatría debido a que posibilita el control directo y resulta en un grado predecible de caída de la glucosa sérica. Sin embargo, la internación en terapia intensiva para recibir la infusión intravenosa aumenta los costos.

Para evitar la necesidad de una segunda línea venosa, simplificar el tratamiento de la CAD y brindar una mejor solución económica, los autores proponen el empleo de un análogo de la insulina humana de acción rápida suministrada por vía subcutánea (IRS), en lugar de insulina regular intravenosa (IRI), y luego comparar la eficacia de ambas formas terapéuticas.

#### Diseño de la investigación y métodos

Se estudiaron 60 episodios de CAD en niños internados desde junio de 2000 a junio de 2003 con niveles de glucosa  $\geq 16.6$  mmol/l, pH  $< 7.3$  y/o bicarbonato sérico  $< 15$  mmol/l y cetonuria  $> ++$ , independientemente de su estado mental. Se excluyeron los pacientes que requerían terapia quirúrgica o estaban bajo tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores.

De los 60 episodios, 30 fueron distribuidos en forma aleatorizada para recibir IRS y otros 30 IRI. El grupo IRS estaba integrado por 25 niños y adolescentes (8 varones y 17 niñas con promedio etario de 11.3 años, y el grupo IRI estaba constituido por 21 pacientes (5 varones y 16 niñas, edad promedio 12.1 años).

Las causas de la CAD en los grupos IRS e IRI fueron respectivamente las siguientes: diabetes de comienzo inicial (6 vs. 5), exceso de ingesta alimentaria (13 vs. 13), infección (8 vs. 4), omisión de medicación (10 vs. 5) y causa no identificada (1 vs. 4). Las respectivas determinaciones promedio de laboratorio fueron: glucemia, 24.6 vs. 24.6 mmol/l; bicarbonato sérico, 10.38 vs. 9.08 mmol/l, y pH 7.17 vs. 7.18.

Ambos grupos se presentaron con elevada concentración de betahidroxibutirato. Se estableció que los pacientes se habían recuperado del episodio una vez que estaban mentalmente alertas y con capacidad para alimentarse, con valores de pH  $> 7.3$  y de bicarbonato sérico  $> 15$  mmol/l.

En la sala de emergencias se colocó catéter en una vena antecubital para obtener muestras de sangre y para reposición de fluidos. Se infundió solución isotónica de ClNa para restaurar la perfusión periférica a razón de 20 ml/kg/h. Después de la segunda hora se disminuyó el flujo de la infusión a la mitad, hasta que se repuso el volumen. Se agregó potasio para mantener las concentraciones séricas a 3.8 mmol/l. Se infundió bicarbonato hasta que el pH fue menor de 7.0. En pacientes imposibilitados de alimentarse se agregó glucosa intravenosa cuando la glucemia de sangre capilar alcanzó los 13.8 mmol/l.

Se inició la terapia insulínica luego de 1 a 2 horas a partir del comienzo de la rehidratación. En el grupo IRS se inyectó 0.15 U/kg de análogo de la insulina de acción rápida por vía subcutánea cada 2 h de acuerdo con las determinaciones de glucosa en muestra de punción digital. Cuando la glucemia alcanzó 13.8 mmol/l una dosis de 0.15 unidades de insulina IRS fue administrada cada 4 h por las 24 h siguientes. En el grupo control, se infundió insulina regular con bomba para jeringa, a razón de 0.1 de unidad/kg/h a través de un segundo catéter introducido en otra vena. La infusión se continuó hasta que la glucemia en sangre capilar decreció a 13.8 mmol/l. Después de 12 horas se inició insulina intermedia en dosis de 0.4 unidades por kilo cada 12 horas. Igual plan se aplicó al grupo IRS en esta etapa.

Se realizaron controles de laboratorio: glucemia, gases en sangre, electrolitos, betahidroxibutirato, fosfato, magnesio, urea nitrogenada y creatinina. En orina se determinaron los niveles de cetonas.

#### Resultados

De los 60 episodios, 57 se trataron en el departamento de emergencias y 3 en terapia intensiva. Se infundió un volumen promedio de 44 ml/kg de solución salina isotónica administrada durante un período promedio de 4.4 h en el grupo IRS y de 42.7 h en el grupo control durante 4.5 h.

La glucemia capilar fue la única variable medida en forma horaria. En el grupo IRS la disminución promedio fue de 2.9 mmol/l/h con dosis promedio de insulina de 0.28 unidades/kg, mientras que en el grupo IRI la caída fue de 2.6 mmol/l/h con dosis promedio de 0.37 unidades/kg.

En el grupo IRI la acidosis metabólica y la cetosis se resolvieron 6 horas después de que la glucosa en sangre capilar alcanzara cifras de 13.8 mmol/l, mientras en el grupo IRS lo hicieron dentro del siguiente intervalo de 6 horas.

En ambos grupos se halló una leve hipercloremia, que se autolimitó. Los niveles de fosfato cayeron continuamente pero no alcanzaron cifras que requirieran reposición. A pesar de que la homeostasis no se restauró dentro de las 30 horas de tratamiento, los pacientes estaban alertas y en condiciones de tolerar alimentación. No hubo episodios mortales o casi mortales ni edemas cerebrales. Ningún paciente debió ser tratado con manitol.

#### Conclusiones

La causa de CAD más frecuente en los pacientes de esta serie fue la poca aceptación del régimen de insulina, especialmente en niñas adolescentes. La mayor parte de los episodios se trataron en el departamento de emergencias durante 2-3 días, hasta que se resolvieron la hiperglucemia grave y los trastornos ácido-base. Los pacientes fueron derivados a su domicilio, con frecuencia desde el departamento de emergencias, a menos que una complicación (ineficciosa) hiciera necesario completar el tratamiento en la sala de pediatría. Los autores dicen reconocer que la internación en salas de terapia intensiva es difícil en la mayor parte de los hospitales públicos de los países en desarrollo

donde las camas está ocupadas por niños que requieren asistencia respiratoria mecánica.

El protocolo para reemplazo de líquidos que emplearon tuvo por objeto corregir el volumen intravascular hasta la normalización de la perfusión periférica. Una vez lograda la estabilidad cardiovascular, que el niño se encontrara alerta y que los vómitos hubieran cesado, se inició la hidratación por boca. Las infusiones se mantuvieron mientras no fuera posible la alimentación por boca.

Se sugirió que durante la fase de recuperación de la CAD se produce edema cerebral probablemente relacionado con la caída de la osmolalidad extracelular. En este sentido, el empleo de soluciones hipoosmolares, como ClNa 0.45%, podría ser un factor agravante, mientras que las soluciones normales ejercerían efecto protector.

Muchos estudios demostraron que bajas dosis de insulina, suficientes como para permitir una caída de la glucemia entre 2.8 y 5.6 mmol/l/h independientemente de la vía de administración, son capaces de suprimir la lipólisis y la producción de cetonas así como de mejorar la utilización de glucosa periférica. Este nivel de insulina minimiza el riesgo de hipopotasemia, hipoglucemia y caída abrupta de la osmolalidad sérica.

Tanto a uno como al otro grupo les tomó 6 horas alcanzar la concentración de glucosa capilar menor de 13.8 mmol/l, lo cual muestra que el intervalo de 2 horas entre inyecciones de IRS es efectivo. Sin embargo, cuando los autores espaciaron los suministros a intervalos de 4 h, empeoró el control de la glucemia, hecho indicativo de que la acción del análogo de la insulina requiere tiempos más breves. La acidosis metabólica y la cetosis se resolvieron más tempranamente en el grupo IRI que en el IRS. Los autores estiman que cuando los niveles de glucosa capilar alcanzan los 13.8 mmol/l, la continuación con inyecciones de IRS a bajas dosis e intervalos breves podría ser la mejor opción.

La recuperación de la CAD se alcanzó 12 h después de que la glucosa capilar llegase a 13.8 mmol/l. Durante el tratamiento nunca hubo diferencias entre los grupos en cuanto al ácido beta-hidroxibutírico, lo cual muestra la efectividad del análogo de la insulina para tratar la CAD.

Uno de los aspectos más controvertidos del tratamiento es la administración de bicarbonato. Las desventajas son el riesgo aumentado de hiperpotasemia, el reducido aporte de oxígeno a los tejidos y la disminución del pH en el líquido cefalorraquídeo. Los autores prescriben bicarbonato sólo si la acidosis es tan intensa que pone en riesgo la vida, porque en esta situación de tan baja reserva de álcalis, cualquier aumento de la carga ácida puede llevar a una acidosis fatal.

El edema cerebral, que es la complicación más temible de la CAD, no se produjo en la serie de pacientes aquí presentada. Afecta en especial a niños y adolescentes y tiene una mortalidad de hasta 25%. Se cree causada por el grado de acidosis e hiperglucemia, cambios en la osmolalidad y presión oncótica, hipernatremia al ingreso, bajo pCO<sub>2</sub>, empleo de bicarbonato, copiosa infusión de líquidos (especialmente en las primeras horas del tratamiento), etc. Todo ello llevaría a una abrupta caída de los niveles de glucemia. Sin embargo, no existe consenso en cuanto a que los líquidos hipotónicos predispongan al edema cerebral.

En la institución en que trabajan los autores, los pacientes con CAD se suelen manejar en el departamento de emergencias debido a restricciones en la supervisión y cuidados de enfermería en las salas generales. Crean que los principios más importantes del tratamiento de la CAD son el monitoreo frecuente y el reemplazo de líquidos, independientemente del lugar en que el paciente es asistido.

El consenso internacional sobre tratamiento de CAD en niños y adolescentes indica que la administración intravenosa de insulina a bajas dosis debe ser el método estándar. Los autores consideran que los protocolos de tratamiento con análogos de la insulina de acción rápida administrados por vía subcutánea representan una simplificación técnica que podría reducir costos de hospitalización porque el paciente no requeriría

bombas de infusión ni una segunda línea intravenosa. El protocolo que proponen, consistente en inyección subcutánea cada 2 h hasta que los niveles de glucosa capilar se acerquen a 13.8 mmol/l y luego inyecciones cada 4 horas, fue muy bien aceptado por la planta profesional del departamento de emergencias.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/048/06602006.htm](http://www.siicsalud.com/048/06602006.htm)

#### 4 - El Síndrome Metabólico: Tiempo de una Valoración Crítica

*Kahn R, Buse J, Ferrannini E y Stern M*

American Diabetes Association, Alexandria; University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill; University of Texas Health Science Center, San Antonio, EE.UU.; University of Pisa School of Medicine, Pisa, Italia

*[The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal]*

**Diabetes Care** 28(9):2289-2304, Sep 2005

*Aunque el término síndrome metabólico es de uso corriente, su definición es imprecisa y no hay certeza respecto de su fisiopatología o de su valor como marcador de riesgo.*

La enfermedad cardiovascular (ECV) ha sido identificada durante la mayor parte del siglo XX como la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. Hacia el final del siglo se describió un conjunto de factores de riesgo para ECV, los cuales incluían: obesidad, diabetes tipo 2 (DBT2), hiperlipidemia, hipertensión (HT), hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (RI). Esto condujo a los investigadores a sospechar una única condición fisiopatológica, que fue denominada síndrome metabólico (SM) o síndrome de RI.

En 1988 Reaven postuló que la RI predispone a HT, hiperlipidemia y DBT y, por lo tanto, constituye la causa subyacente de la ECV. El tratamiento sugerido para este «síndrome X» comprendía la reducción del peso y la actividad física. El SM ha sido definido por la OMS y por el *Adult Treatment Panel III* (ATP III) del *National Cholesterol Education Program*, pero es la definición de esta última entidad la más empleada en la literatura.

La definición del SM incluye alteración de la glucemia en ayunas (AGA) o alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), que constituyen en sí predictores de DBT. Sin embargo, la utilidad del diagnóstico del SM no se centra en su capacidad de predecir DBT, sino más bien en que constituye un factor de riesgo para ECV.

##### Claridad de la definición existente

La definición de SM del ATP III incluye tres o más de los siguientes criterios: circunferencia de cintura (CC) > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres, niveles de triglicéridos  $\geq 1.7$  mmol/l, presión arterial (PA)  $\geq 130/85$  mm Hg, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) < 1 mmol/l en hombres y < 1.3 mmol/l en mujeres y glucemia  $\geq 6.1$  mmol/l (o  $\geq 5.6$  mmol/l).

La definición de la OMS incluye DBT, AGA, ATG o RI y al menos dos criterios entre relación cintura/cadera (RCC) > 0.90 en hombres o > 0.85 en mujeres, triglicéridos  $\geq 1.7$  mmol/l o HDLc < 0.9 mmol/l en hombres y < 1 mmol/l en mujeres, PA  $\geq 140/90$  y tasa de excreción urinaria de albúmina > 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  o relación albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g. Sin embargo, algunos de estos criterios son incompletos o ambiguos. Por ejemplo, respecto de la PA, no se aclara si la presión sistólica y diastólica deben considerarse en conjunto o por separado (una u otra). Tampoco se hace referencia a los pacientes

hipertensos controlados con tratamiento. Además, no hay acuerdo acerca del método para medir la CC.

Por otro lado, las definiciones difieren en los criterios considerados. Por ejemplo, la microalbuminuria y la RI aparecen en los criterios de la OMS, pero no en los del ATP III.

Los valores que superan los puntos de corte se asocian con incremento del riesgo. No obstante, no se delinearón las bases para los valores de corte específicos propuestos. Aunque los umbrales que definen el SM derivan de otras guías bien establecidas, ningún estudio examinó el impacto de todos los valores de corte del SM sobre el riesgo de ECV. Tampoco está claro si los valores de corte deben ser diferentes según el sexo, la raza o el grupo étnico.

En la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), una muestra representativa de la población adulta de EE.UU., el 20% de los individuos presentó SM por una definición de una entidad pero no por la otra (OMS, ATP III), con igual índice de discordancia. Similares discrepancias se observaron en otras poblaciones. Un síndrome puede ser definido a partir de la posibilidad de predicción de eventos adversos futuros o por los factores fisiopatológicos subyacentes. En el caso del SM, la definición actual intenta unificar ambos criterios, sin que los resultados sean satisfactorios.

### Relación entre riesgo CV y SM

Muchos estudios mostraron que los pacientes con diagnóstico de SM por cualquiera de las dos definiciones presentan mayor prevalencia o riesgo de ECV que los sujetos sin SM. Esto no es sorprendente, dado que se sabe hace tiempo que los componentes individuales del síndrome son importantes factores de riesgo CV. Por lo tanto, cuando se presentan en forma simultánea, es lógico que los resultados adversos sean más probables.

La definición del ATP III emplea el término SM para señalar que ciertos factores de riesgo se asocian entre sí y que la RI constituye la causa primaria. Sin embargo, algunos factores de riesgo asociados con RI no están incluidos en la definición. Entre los factores subyacentes: la actividad física; entre los factores de riesgo CV: los antecedentes familiares, el sexo y la edad; y entre los factores de riesgo emergentes no se incluyen ciertos marcadores proinflamatorios y protrombóticos.

Se desconoce si la sustitución o adición de otros factores conocidos de riesgo CV podrían mejorar el valor predictivo del SM y tampoco se analizó si los factores de riesgo actúan en forma sinérgica. Además, otros factores relacionados tanto con RI como con ECV podrían constituir herramientas predictivas útiles, como la proteína C-reactiva (PCR). Dado que actualmente se acepta que la inflamación tiene un papel importante en la aterogénesis, no es sorprendente que los marcadores de la inflamación puedan emplearse para predecir eventos CV.

La PCR es un factor de riesgo CV independiente y un marcador independiente de RI. En tres estudios poblacionales de gran envergadura, que examinaron la relación entre PCR, SM y nuevos eventos CV, la PCR resultó un fuerte predictor independiente de eventos, con un valor predictivo igual al del SM. En las personas con niveles elevados de PCR más SM, el riesgo relativo de eventos duplicó el riesgo establecido con cada parámetro por separado. Esto indica que la adición de PCR a la definición del SM podría ser valiosa. La PCR también se asocia con citoquinas derivadas del tejido adiposo, lo que incluye la interleuquina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa); a su vez, es más probable que esté elevada en personas obesas con resistencia a la insulina, pero no en obesos sensibles a la insulina.

Debido a que la obesidad (particularmente, la visceral) se asocia con RI y estos marcadores inflamatorios derivados del tejido adiposo se asocian con dislipidemia, HT y acción de la insulina, existe creciente interés en marcadores del tejido adiposo predictores de ECV. Uno de ellos es la adiponectina, que se relaciona en forma inversa con la inflamación y con la RI, además de con otros factores de riesgo CV como PA,

colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y triglicéridos. Más aun, varios estudios demostraron que la adiponectina es un fuerte factor de riesgo independiente para ECV. El inhibidor del activador del plasminógeno y el fibrinógeno también se asocian estrechamente con RI, factores de riesgo del SM y riesgo de ECV.

En la definición de SM de la OMS, 3 de 5 posibles criterios deben estar presentes –uno de los cuales es obligatorio– por lo que existen 11 combinaciones posibles para arribar al diagnóstico. En la definición del ATP III, existen 16 combinaciones posibles.

Los estudios sugieren que no todas las combinaciones que conducen al diagnóstico del SM confieren igual riesgo de ECV, aunque aún se desconoce la real jerarquía de la predicción de riesgo para cada una de las combinaciones del síndrome. Además, algunos de los factores de riesgo incluidos en la definición tienen mayor importancia para predecir ECV que otros. Por ejemplo, en el estudio de Malik y col. sobre participantes de la NHANES II, se demostró el impacto desproporcionado de la intolerancia a la glucosa (AGA, ATG, DBT). Observaron que la DBT sola confirió un riesgo mucho mayor de enfermedad coronaria, ECV y mortalidad global que la presencia del SM. La adición de ECV a la DBT fue un predictor aun más poderoso de mortalidad. Stern demostró que en pacientes con ECV, el riesgo de mortalidad por todas las causas y por ECV asociado con el SM dependía de la inclusión de la DBT en la definición, y una vez que se habían realizado ajustes para la DBT, la presencia del SM no confería exceso de riesgo. Cabe preguntarse, entonces, por qué la DBT se incluye en la definición de SM, ya que parece explicar la mayor parte, sino todo, el valor predictivo de ECV.

Otra pregunta es el grado en el que la presencia del SM en sí resulta importante para la predicción de ECV en comparación con la contribución de los factores de riesgo constituyentes. Algunos estudios parecen señalar que el todo no es mayor que la suma de las partes.

Ni la definición de la OMS ni la del ATP III consideran factores de riesgo de ECV como la edad, actividad física o antecedentes de eventos CV. Algunos de estos y otros factores de riesgo, no obstante, están incluidos en el algoritmo de Framingham, que en general demostró ser una herramienta más poderosa para predecir eventos CV futuros, aunque no incluye factores de riesgo importantes como eventos CV previos o antecedentes familiares y es menos útil en pacientes con DBT.

### ¿El SM refleja un único proceso fisiopatológico?

Cuando se propuso por primera vez el concepto de SM, la RI y la hiperinsulinemia fueron consideradas el proceso etiológico primario ya que la mayoría de las personas con SM presentan alguna de las dos. Sin embargo, cada una identifica en forma parcial diferentes grupos de individuos, cada una agrupa diversos factores de riesgo CV y los individuos con SM pueden tener ambas, ninguna o alguna de ellas.

Muchos estudios demostraron que ambas constituyen un factor de riesgo de ECV, pero ninguno comparó la RI –medida con métodos sensibles y específicos (clampeo euglicémico hiperinsulinémico)– con los niveles de insulina en ayunas para determinar qué variable constituye un mejor predictor de eventos CV en individuos no diabéticos.

Para determinar los factores causales del SM se realizaron diversos estudios basados en análisis factorial. Como resultado se hallaron al menos dos y, en general, tres a cuatro factores subyacentes. Parece claro entonces que más de un proceso fisiopatológico subyace a la expresión clínica del SM, aunque la RI-hiperinsulinemia parece relacionarse con la mayoría. Otros factores son la obesidad, los niveles de lípidos y la PA. En resumen, el intento de definir el SM como resultado de un proceso fisiopatológico unificador (RI) resulta problemático. La RI podría ser simplemente una de varias alteraciones relacionadas con un factor fisiopatológico fundamental.

## Tratamiento

Las definiciones actuales de SM agrupan pacientes con enfermedad franca (DBT, HT, ECV) y otros con trastornos leves que no justifican terapia específica.

La reducción del peso y el ejercicio modifican la RI y están identificados como elementos clave en el tratamiento del SM. Además, debe indicarse el tratamiento específico en presencia de factores de riesgo (HT, DBT).

## Conclusión

Los criterios del SM son ambiguos o incompletos y la RI como etiología unificadora es incierta. Además, no hay bases claras para incluir o excluir otros factores de riesgo CV.

El valor del riesgo de ECV es variable y depende de la presencia de factores de riesgo específicos. El riesgo CV asociado con el SM parece no ser mayor que la suma de sus partes y el tratamiento del SM no difiere del tratamiento de cada uno de sus componentes. Por último, no está claro el valor médico de diagnosticar el SM.

 Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/dat048/06421008.htm](http://www.siicSalud.com/dato/dat048/06421008.htm)

## 5 - El Deterioro Prolongado de la Disfunción Endotelial en Respuesta a la Lipemia Posprandial es Atenuado por la Vitamina C en la Diabetes Tipo 2

Anderson R, Evans L, Ellis G y colaboradores

Department of Cardiology, Wales Heart Research Institute, University of Wales College of Medicine, Cardiff; Department of Cardiology, Royal Glamorgan Hospital, Llantrisant, Reino Unido

*[Prolonged Deterioration of Endothelial Dysfunction in Response to Postprandial Lipaemia is Attenuated by Vitamin C in Type 2 Diabetes]*

Diabetic Medicine 23(3):258-264, Mar 2006

*El tratamiento con vitamina C mejora la disfunción endotelial y reduce el estrés oxidativo observados luego de una comida rica en grasas en pacientes con diabetes tipo 2.*

La lipemia posprandial (LPP) se produce durante el período de absorción posterior a una comida rica en grasas cuando se excede la capacidad para el metabolismo de los triglicéridos (TG). La LPP provoca alteraciones transitorias de las partículas de lipoproteínas circulantes, con incremento de los niveles plasmáticos de TG y del contenido de TG de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL) pequeñas y densas y de alta densidad (HDL).

Luego de una comida rica en grasas, la función endotelial se reduce en sujetos sanos, con un inicio a las 2 horas y un nadir a las 3 y 4 horas y el cambio es independiente de los niveles de colesterol total (CT)/colesterol asociado a LDL (LDLc). Esto no sucede con comidas hipograsas, lo que conlleva un papel causal de los TG y lipoproteínas ricas en TG. Además, las partículas de lipoproteínas remanentes se asocian con alteración de la vasodilatación coronaria dependiente del endotelio y cambios aterotrombogénicos en las células endoteliales mediante aumento de la expresión de moléculas de adhesión y de factor tisular.

La disfunción endotelial (DE) posprandial puede ser atenuada mediante intervenciones que modifiquen la producción de óxido nítrico (NO). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) previenen la DE posprandial en sujetos sanos pero los antagonistas de los receptores de angiotensina II confieren un beneficio menor. Esto sugiere un papel protector de la síntesis endotelial de NO inducida por bradiquinina luego

de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina.

La DE asociada con LPP también puede prevenirse mediante la suplementación con folato, lo que aumenta la producción de NO por incremento de la biodisponibilidad de tetrahidrobiopterina, un cofactor esencial para la actividad de la NO sintasa.

Existen pruebas de que la ingestión de comidas ricas en grasas conduce a estrés oxidativo, con probable incremento de la inactivación de NO. La LPP en individuos sanos conduce a DE con elevaciones significativas tanto de los radicales libres derivados de los lípidos como de productos de peroxidación lipídica en plasma. Esto se relaciona con aumento de TG en VLDL y en forma inversa con los niveles protectores de HDL. La DE relacionada con LPP se ve atenuada por las vitaminas antioxidantes C y E en individuos sanos.

Luego de ingerir comidas ricas en grasas, los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) presentan LPP aumentada y prolongada y mayor alteración de la función endotelial e incremento del estrés oxidativo a las 4 horas que los controles sanos. Los pacientes diabéticos también presentan aumento del contenido de TG de las partículas de VLDL y LDL en ayunas, junto con bajos niveles de HDLc, trastornos relacionados estrechamente con DE asociada a LPP. Por lo tanto, estas características podrían estar presentes durante un período de 8 horas.

Por ello, los autores realizaron un estudio para determinar la duración de la DE y el aumento del estrés oxidativo luego de una comida rica en grasas en pacientes con DBT2 y evaluar si la terapia antioxidante con 1 g de vitamina C 2 veces por día por vía oral administrada en forma previa y concomitante con una comida grasa podría mejorar la función endotelial y atemperar el incremento del estrés oxidativo sin intervenir sobre el metabolismo lipídico.

## Métodos

Fueron incluidos 20 pacientes con DBT2 (14 hombres y 6 mujeres,  $53.5 \pm 8.8$  años) con control glucémico moderado (hemoglobina glicosilada [HbA<sub>1c</sub>] entre 6.5% y 10%, media 8.4%). Los participantes no eran fumadores y no presentaban antecedentes ni enfermedad vascular manifiesta. Sus niveles de colesterol en ayunas eran  $< 6.5$  mmol/l y no recibían aspirina, hipolipemiantes, terapia de reemplazo hormonal o vitaminas.

Las mujeres fueron estudiadas durante la fase folicular del ciclo menstrual. Los sujetos se encontraban controlados por la dieta o por la terapia oral con hipoglucemiantes.

Los estudios se realizaron luego de 12 horas de ayuno nocturno. Se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de CT, LDLc y HDLc, TG, lipoproteínas, HbA<sub>1c</sub>, glucosa, marcadores de peroxidación lipídica y radicales libres. También se midió la función endotelial de la arteria humeral.

Posteriormente, cada sujeto realizó una prueba de tolerancia oral a grasas con un batido homogeneizado con 80 g de grasas saturadas con un valor calórico de 1 480 kcal. Luego de 4 horas (pico de lípidos en sangre) y 8 horas se determinó el perfil lipídico, glucosa, subfracciones de lipoproteínas, marcadores de peroxidación lipídica, radicales libres derivados de lípidos y función endotelial.

Los sujetos fueron asignados al azar en forma doble ciega a recibir placebo o vitamina C (2 g/d) durante 3 días. Se repitieron las mediciones y 2 semanas más tarde se repitió el protocolo de estudio con el grupo contrario de placebo o vitamina C.

La función endotelial fue evaluada mediante vasodilatación mediada por flujo (VMF) de la arteria humeral. Los cambios en el diámetro de esta arteria en respuesta a la hiperemia reactiva fueron medidos en forma no invasiva con un sistema ecográfico de alta resolución. Las mediciones de la arteria humeral y del flujo sanguíneo fueron repetidas 3 minutos luego de la administración sublingual de 400 µg de nitroglicerina (NTG). El flujo y la vasodilatación mediada por NTG se informaron como porcentaje del cambio del diámetro de la arteria humeral entre el inicio y las 4 y 8 horas posprandiales.

El estrés oxidativo fue evaluado a través de radicales libres derivados de lípidos en plasma *ex vivo* mediante espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica (ERPE) y por marcadores de peroxidación lipídica (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico).

### Resultados

No se observaron diferencias significativas de base entre los grupos, y el CT y LDLc, la glucosa en ayunas y posprandial, la HbA<sub>1c</sub> y la presión arterial permanecieron sin modificaciones. El contenido de colesterol y TG de las principales subclases de lipoproteínas en ambos grupos fue similar al inicio y no se modificó con el placebo o con la vitamina C.

#### Lipemia posprandial

El área bajo la curva (ABC) para los TG plasmáticos posprandiales (mmol/l/8 h) fue similar en ambos grupos: 56.9 ± 8 (vitamina C), 52.6 ± 11 (placebo). El ABC posprandial para el contenido de TG y colesterol (mmol/l/8 h) de las principales lipoproteínas en ambos grupos también fue similar al inicio y no se modificó luego de la intervención. La administración de vitamina C o de placebo no afectó ninguna de las variables lipídicas.

#### Marcadores de estrés oxidativo

Se observó una elevación significativa del estrés oxidativo determinado por ERPE en ambos grupos entre el inicio y las 4 horas: vitamina C 3.01 ± 0.62 - 4.34 ± 0.72 (p < 0.005) y placebo 2.8 ± 0.5 - 4.37 ± 0.78 (p < 0.05). Esta elevación no se observó con el tratamiento con vitamina C (3.1 ± 0.4 a 2.9 ± 0.6). Sin embargo, no sucedió lo mismo con el placebo: 3.2 ± 0.4 a 3.96 ± 0.5. La medición del estrés oxidativo a las 8 h no disminuyó significativamente entre las 4 h y las 8 h con la administración de vitamina C.

Este patrón de estrés oxidativo se mantuvo en la medición de marcadores de peroxidación lipídica, con un incremento significativo desde 5.6 ± 1.6 hasta 8.3 ± 1.6 a las 4 h. El tratamiento con vitamina C atenuó en forma significativa la elevación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (6.6 ± 2.6 a 7.5 ± 2.9) en comparación con placebo. La medición a las 8 h mostró una respuesta variable. Al inicio se observó en ambos grupos una caída desde un pico a las 4 h (vitamina C 8.3 ± 1.6 a 5.8 ± 1.9; placebo 6.7 ± 0.9 a 6.6 ± 0.9, p = NS).

#### Modificaciones en la función endotelial

En respuesta a una comida rica en grasas se observó una reducción significativa en la VMF a las 4 h tanto al inicio como luego de la administración de placebo, en ambos grupos. A las 8 h, la VMF se aproximó al nivel de base en forma variable. Sin embargo, se observó un marcado incremento de la VMF luego de la terapia con vitamina C en todas las determinaciones (p < 0.05). La vitamina C no logró atenuar completamente la DE posprandial, ya que se observó un 15% de reducción relativa de la función endotelial posprandial (entre el estado de ayuno y las 4 h) en comparación con un 33% en el estudio de base. Por tanto, hubo una atenuación de la DE posprandial. No se observaron cambios en la vasodilatación mediada por NTG en ningún momento ni por vitamina C ni por placebo.

#### Correlación entre LPP, función endotelial y estrés oxidativo

Al inicio, la VMF presentó una correlación inversa con el LDLc y una correlación positiva con la concentración de HDLc. La disminución absoluta (entre el estado de ayunas y las 4 h) de la VMF posprandial tuvo correlación con la magnitud de la hipertrigliceridemia posprandial y con la concentración de triglicéridos de VLDL. Mientras que el estrés oxidativo en ayunas no mostró correlaciones significativas, el incremento posprandial en la ERPE (a las 4 h y 8 h) se correlacionó con la hipertrigliceridemia posprandial y con el contenido de TG de VLDL.

Luego del tratamiento, el incremento de la VMF en ayunas se asoció en forma significativa con la disminución del estrés

oxidativo (ERPE) sólo en el grupo con vitamina C. El aumento de la VMF posprandial a las 4 h y 8 h tuvo correlación con la reducción de los niveles de radicales libres (ERPR) en el grupo con vitamina C.

### Discusión

En los pacientes con DBT2 del presente estudio, la lipemia posprandial se asoció con deterioro de la función endotelial a las 4 h luego de una comida rica en grasas. El deterioro de la VMF y el incremento del estrés oxidativo posprandial tuvieron correlación con la magnitud de la hipertrigliceridemia posprandial y del contenido de TG de VLDL.

La vitamina C antioxidante mejoró la función endotelial en ayunas y a las 4 y 8 h y atenuó el estrés oxidativo sólo a las 4 h luego de la ingestión. La vitamina C atemperó pero no anuló el deterioro de la función endotelial posprandial, aunque impidió el aumento del estrés oxidativo. El determinante significativo de la DE posprandial fue el aumento de TG de las partículas de VLDL y LDL. Por lo tanto, aunque la vitamina C mejoró la función endotelial de base y posprandial, aún pudo observarse cierta disminución de la función endotelial. Esto sugiere que las interacciones de las lipoproteínas con el endotelio reducen en cierta medida la función endotelial.

La DE posprandial y la lesión arterial podrían resultar del efecto directo de la lipólisis de las lipoproteínas circulantes por la lipoproteína lipasa con incremento de los ácidos grasos libres y deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio por reducción de la producción de prostaciclina y GMP<sub>c</sub>.

El metabolismo de los lípidos y el estrés oxidativo parecen desempeñar un papel conjunto en la DE posprandial, por lo cual los autores sugieren emplear estrategias combinadas (con comidas hipograsas o fibratos y vitamina C, por ejemplo) para evitar completamente la DE posprandial luego de la ingestión de comidas ricas en grasa en pacientes con DBT2.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06509005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06509005.htm)

## 6 - La Hiperglucemia y su Efecto Después del Infarto Agudo de Miocardio sobre la Evolución Cardiovascular en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (HEART2D). Diseño del Estudio

Milicevic Z, Raz I, Strojek K y colaboradores

Eli Lilly and Company, Viena, Austria; Department of Endocrinology, Hadassah Hospital, Jerusalén, Israel; Department and Clinic of Internal Diseases and Diabetology, Silesian School of Medicine, Zabrze, Polonia

[Hyperglycemia and its Effect after Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (HEART2D) Study Design]

Journal of Diabetes and its Complications 19(2):80-87, Mar 2005

*La menor oscilación de la glucemia en el período posterior a la ingesta, en asociación con el tratamiento posprandial, se asociaría con reducción del riesgo relativo de eventos cardiovasculares.*

El infarto de miocardio (IM), la enfermedad vascular periférica y la muerte por causa cardiovascular son dos a tres veces más frecuentes en pacientes con diabetes en comparación con sujetos no diabéticos con iguales factores de riesgo. Los episodios cardiovasculares (CV) son causa de morbilidad en alrededor del 70% de los pacientes con diabetes tipo 2; asimismo, los enfermos con diabetes tipo 2 e IM previo presentan el mayor riesgo de morbilidad y de mortalidad,

esencialmente por IM y accidente cerebrovascular (ACV).

La mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes no puede atribuirse solamente a la presencia de factores tradicionales de riesgo como dislipidemia, tabaquismo e hipertensión; de hecho, los individuos con diabetes tienen mayor morbilidad cardiovascular aun después de efectuar el ajuste según todos estos factores de riesgo. Por otra parte, si bien la hiperglucemia es un marcador patológico central en la diabetes y en los riesgos asociados con la enfermedad, ningún estudio prospectivo demostró con certeza que el descenso adecuado de la glucemia se asocia con beneficios sustanciales sobre la enfermedad macrovascular. No obstante, es posible que la falta de efectos positivos obedeciera al escaso poder estadístico de los estudios para analizar estos puntos en particular.

Por el momento, empero, se desconoce si el control metabólico confiere ventajas evolutivas macrovasculares a largo plazo y si las diversas variables que reflejan exposición a la glucosa (hemoglobina glicosilada [ $HbA_{1c}$ ] o los diversos componentes –glucemia en ayunas, preprandial o posprandial– confieren un riesgo particular en términos de complicaciones crónicas o de enfermedad macrovascular. En caso de ser así, es posible que dichos parámetros representen mejores blancos terapéuticos para minimizar el riesgo de progresión de la enfermedad. Otro punto que aún se discute es si la intervención, en este caso, debería comenzar durante las etapas agudas del IM.

Diversas investigaciones epidemiológicas mostraron que la glucemia posprandial (GPP) se asocia con el riesgo de complicaciones cardiovasculares. El estudio DECODE reveló que la hiperglucemia posprandial es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular mientras que otras investigaciones indicaron que la  $HbA_{1c}$ , una medición que refleja la exposición glucémica total, también representa un marcador de riesgo independiente de complicaciones macrovasculares, aunque en menor medida que la GPP.

Los autores recuerdan que el estado posprandial en pacientes con diabetes tipo 2 se caracteriza por una fase temprana de hipoinsulinemia con menor depuración de la glucosa y grasa de los alimentos (lipemia posprandial). Además, pueden presentarse numerosas anomalías metabólicas, entre ellas elevación de los niveles de ácidos grasos libres, menor reactividad vascular, aparición de un estado oxidativo y acumulación de productos avanzados de glucosilación. Por su parte, la lipemia posprandial y las amplias fluctuaciones en la concentración de GPP pueden ser responsables de otros mecanismos, también contribuyentes a la enfermedad cardiovascular (ACV e IM), como hipertensión transitoria causada por estimulación adrenérgica; anomalías en la repolarización del tejido miocárdico y estado posprandial de hipercoagulación por alteración en los niveles de factores de coagulación.

En virtud de que la hipoinsulinemia posprandial temprana y la hiperglucemia pueden ser un denominador patológico común en las anomalías cardiovasculares, la restauración de los niveles de insulina podría ser una estrategia adecuada para corregir dicho trastorno. En el estudio HEART2D, los autores evalúan la hipótesis de que un tratamiento con este propósito, dirigido a corregir las alteraciones metabólicas que se producen luego de la ingesta, podría asociarse con menor mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 e infarto de miocardio reciente.

## Métodos

El objetivo primario del estudio es comparar dos estrategias hipoglucemiantes en el tiempo que transcurre hasta la primera recidiva de IM. El estudio, de diseño abierto, aleatorizado y en paralelo, abarcará alrededor de 1 355 enfermos con diabetes tipo 2 e IM, quienes serán asignados a dos formas de terapia: insulina preprandial o insulina basal (insulina protamina humana dos veces por día o insulina glargina una vez por día). La investigación incluye tres períodos: ingreso, de

aproximadamente 2.5 semanas, de aleatorización y de seguimiento ambulatorio durante 1.5 a 3.5 años. Se incluyen pacientes con IM, en el transcurso de los 18 días posteriores al evento, después de la internación en la sala de unidad coronaria. Durante el período inicial, los participantes serán tratados con un esquema convencional de insulina e hipoglucemiantes orales según criterio del investigador, en combinación con una dieta especial en caso de dislipidemia. En todos los participantes se determinará la fracción de eyección ventricular izquierda por ecografía antes de la aleatorización.

Los criterios del HEART2D de síndrome coronario agudo (eventos al ingreso y durante la evolución) se basan en definiciones estandarizadas, internacionales y objetivas de la *Joint European Society of Cardiology* y del *American College of Cardiology Committee*. El IM inicial se define en presencia de una prueba positiva de troponina (elevación de I o T) o aumento de la fracción MB de creatina quinasa en combinación con cambios electrocardiográficos. Además, el paciente debe referir dolor miocárdico isquémico, ST u onda Q sugestivos de daño del miocardio. Posteriormente, los IM se clasifican según presenten o no onda ST.

Antes o en el momento de la aleatorización, los enfermos deberán interrumpir el tratamiento con hipoglucemiantes orales; con posterioridad serán asignados a cada uno de los esquemas de terapia. Durante la investigación se alentará el control óptimo de la glucemia en términos de glucemia en ayunas o GPP. Los enfermos serán aleatorizados a la estrategia de tratamiento (aproximadamente la mitad a cada grupo) para lograr un equilibrio según la distribución por centros, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (por debajo o por encima del 50%), la administración parenteral de insulina en las primeras 24 horas de internación en terapia intensiva y según estuviera planificada la angiografía. El objetivo principal de ambos tratamientos es mantener la concentración de  $HbA_{1c}$  inferior a 7%, cifra considerada óptima por la *American Diabetes Association*.

Los dos propósitos del tratamiento posprandial son la  $HbA_{1c}$  inferior a 7% y la GPP por debajo de 7.5 mmol/l. La terapia inicial consistirá en tres inyecciones de insulina lispro antes de las comidas. En caso de que los pacientes presenten en dos valoraciones consecutivas niveles de  $HbA_{1c}$  por encima de 8% a pesar de la dosis óptima de insulina lispro se agregará insulina NPH por la noche. Los enfermos con hiperglucemia en ayunas persistente a pesar de un control óptimo de la GPP también serán pasibles de NPH por la noche, independientemente de la concentración de  $HbA_{1c}$ .

Los pacientes asignados a tratamiento basal recibirán inicialmente insulina NPH dos veces por día o insulina glargina una vez por día. Nuevamente, los objetivos de la terapia incluyen un valor de  $HbA_{1c}$  de menos de 7% y glucemia en ayunas y antes de las comidas inferior a 6.7 mmol/l. Si no se logra el objetivo en términos de  $HbA_{1c}$  se administrarán dos inyecciones diarias de insulina humana combinada fija (70%, NPH/30%, regular; 30:70).

En cada visita de seguimiento los profesionales evaluarán los valores de glucemia desde el último control y ajustarán la terapia según corresponda (agregado de NPH por la noche en el grupo posprandial o pasaje a insulina humana (30:70) en el grupo basal. Durante el seguimiento ambulatorio se valorarán los factores de riesgo cardiovascular: colesterol total y fracciones de colesterol, triglicéridos, presión arterial, ejercicio, hábito de fumar, albuminuria e índice de masa corporal. También se realizará electrocardiograma. Se estima que la muestra deberá incluir alrededor de 1 355 pacientes.

Las investigaciones recientes sugieren que al menos 40% de las personas con diabetes tipo 2 sufrirá uno o más eventos cardiovasculares en el transcurso de los 2 años que siguen al



IM. Los trabajos que evaluaron la relación entre la GPP y la incidencia de enfermedad cardiovascular estimaron que por cada 1.0 mmol/l de disminución en la GPP de 2 horas se produce un descenso del 9% en el riesgo cardiovascular. Según los resultados anticipados del estudio actual se calcula que una diferencia de 2.0 a 2.5 mmol/l en la GPP de 2 horas se asociará con una disminución del 19% al 23% en el riesgo de evolución cardiovascular adversa, en el grupo de tratamiento posprandial. Esta diferencia se traducirá en un descenso del 15% al 18.5% en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares a los 2 años.

El punto primario de análisis es la comparación entre ambos grupos en la cantidad de días que transcurren entre la aleatorización y el primer evento cardiovascular combinado. La morbilidad combinada y los episodios de hipoglucemia son algunos de los parámetros secundarios de análisis.

### Discusión

El protocolo del HEART2D, tal como fue diseñado, permitirá determinar la influencia del control de la GPP sobre la evolución cardiovascular de personas con diabetes tipo 2. El objetivo esencial es comparar dos estrategias de tratamiento: la terapia posprandial incluye la administración de insulina para optimizar los valores de HbA<sub>1c</sub> mediante los niveles de GPP. La otra alternativa (basal) se centra en el control de la glucemia en ayunas y preprandial, esencialmente para obtener el control de la HbA<sub>1c</sub>. La diferencia fundamental entre ambos tratamientos se observará en el periodo que sigue a la ingesta, cuando se considera que la glucemia difiere aproximadamente en 2.0 a 2.5 mmol/l.

De hecho, varios estudios realizados en la última década en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 confirmaron la importancia de disminuir los niveles promedio de glucemia. Por ejemplo, el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostró que el abordaje integral de los enfermos –que incluye múltiples inyecciones de insulina– se asocia con un descenso de la glucemia de 4.2 mmol/l en comparación con el tratamiento convencional. En dicha investigación, la incidencia de enfermedad microvascular –retinopatía y neuropatía– disminuyó en un 76% y en un 34%, respectivamente, en el transcurso de 6.5 años.

Por su parte, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) reveló una asociación sustancial entre las cifras de glucemia y la frecuencia de IM: por cada descenso de la HbA<sub>1c</sub> de 1%, el riesgo de IM se redujo en un 14%. No obstante, añaden los autores, un gran porcentaje de los enfermos de este estudio –aun cuando fueron tratados agresivamente– no alcanzaron los objetivos considerados óptimos en la actualidad.

En el estudio DIGAMI se reclutaron pacientes con diabetes tipo 2 durante la fase más temprana posterior al IM; los participantes fueron asignados a tratamiento convencional o a control intensivo de la glucemia. En estos últimos se constató una reducción sustancial del riesgo relativo de muerte. Sin embargo, el diseño diferente del DIGAMI y del HEART2D permitirá establecer con certeza los factores que intervienen en la mejor evolución y si la glucemia posprandial –en oposición a la exposición glucémica total– brinda ventajas adicionales en términos clínicos.

La fase temprana del IM se refiere a aquella en la que hay lesión y reparación del tejido. El beneficio de un buen control de la glucosa en este período podría relacionarse con el tamaño de la lesión, la naturaleza de la cicatriz o con la irritabilidad del tejido cardíaco. La irritabilidad y posiblemente las complicaciones podrían relacionarse con los niveles de ácidos grasos libres, otro parámetro influido por la disponibilidad de insulina en el momento de la ingesta. Todos estos puntos podrían estar asociados primariamente con el ámbito fisiopatológico, relacionado a su vez con la hiperglucemia posprandial. Es de esperar que los resultados del HEART2D proporcionen importante información sobre estos aspectos.

## 7 - La Exenatida Aumenta la Primera y Segunda Fase de Secreción de Insulina en Respuesta a la Glucosa Intravenosa en Sujetos con Diabetes Tipo 2

Fehse F, Trautmann M, Holst J

Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Bad Lauterberg im Harz; Eli Lilly & Co., Hamburgo, Alemania; Department of Medical Physiology, Panum Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca

*[Exenatide Augments First- and Second-Phase Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose in Subjects with Type 2 Diabetes]*

**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**  
90(11):5991-5997, Nov 2005

*En pacientes con diabetes tipo 2 la exposición a exenatida puede restaurar el patrón de secreción de insulina en respuesta a las elevaciones agudas de la glucemia.*

Uno de los hallazgos principales en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) es la disminución de la primera fase de secreción de insulina, la liberación hormonal que normalmente se produce en el transcurso de los primeros 10 minutos que siguen a la elevación rápida de la glucosa en sangre. Esta respuesta temprana de insulina parece perderse desde etapas muy iniciales de la enfermedad, cuando la glucemia es sólo ligeramente más alta que lo normal. Sin embargo, se considera que el trastorno tiene consecuencias importantes ya que la secreción de insulina de la primera fase tendría una fuerte influencia sobre las modificaciones posprandiales de la glucosa: la pérdida de esta función contribuiría con la hiperglucemia posprandial.

Existen algunas alternativas terapéuticas que pueden revertir específicamente esta anomalía pero se desconoce si los fármacos que estimulan la secreción de insulina independientemente de la glucosa (sulfonilureas) ejercen un efecto clínicamente significativo sobre la secreción de insulina de primera fase en pacientes con DBT2. Es por ello que deben investigarse otras terapias con capacidad potencial para restaurar la respuesta fisiológica normal de las células beta del páncreas.

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) incrementa la secreción de insulina de primera fase en sujetos sanos, en pacientes con intolerancia a la glucosa y en enfermos con DBT2. La exenatida es una incretina de 39 aminoácidos, con acciones semejantes a las del GLP-1: aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa, suprime la liberación inapropiada de glucagón y retrasa el vaciado gástrico. El primero de estos efectos tal vez esté mediado por la unión al receptor pancreático de GLP-1; sin embargo, la vida media de la exenatida es mucho mayor que la del GLP-1 (2 a 3 horas en comparación con alrededor de 20 minutos, respectivamente). Por este motivo, la exenatida surge como un agente interesante para mejorar el control de la glucemia a largo plazo en pacientes con diabetes, tratados con 2 inyecciones subcutáneas por día. Por su parte, el fármaco se acompaña de pérdida de peso y, en modelos animales, mejora la función de las células beta al aumentar la expresión de genes involucrados en la secreción de insulina. En este trabajo, los autores determinan el efecto de la infusión intravenosa de exenatida sobre la respuesta bifásica de secreción de insulina en pacientes con DBT2 y controles.

### Metodología

Los enfermos fueron estudiados aleatorizadamente dos veces: en una oportunidad se administró exenatida por vía intravenosa y en la otra se infundió solución salina. En voluntarios sanos sólo se efectuó la infusión de solución salina. Los participantes eran comparables en términos de edad, sexo y peso corporal. Se excluyeron sujetos de menos de 35 años o de más de 70; individuos con un índice de masa corporal (IMC)

por debajo de 25 o por encima de 35 kg/m<sup>2</sup>; con presión arterial de más de 165/95 mm Hg o con otras anomalías encontradas en el examen físico, en las pruebas de laboratorio o en el electrocardiograma. Tampoco se incluyeron pacientes con diabetes de menos de 3 meses de duración o los tratados con opciones diferentes a dieta y ejercicio aisladamente o en combinación con metformina o un inhibidor de alfa glucosidasa; pacientes con glucemia en ayunas de más de 200 mg/dl o con niveles de hemoglobina glicosilada de más de 8.5%.

En todos los controles se confirmó la tolerancia normal a la glucosa con una prueba de sobrecarga con 75 g de glucosa oral; la glucemia se determinó 120 minutos después de la ingesta. Los participantes se internaron durante todo el estudio; los pacientes fueron sometidos aleatorizadamente a dos pruebas, el segundo y el cuarto día. Durante la investigación se interrumpió la medicación antidiabética (metformina o inhibidor de la alfa glucosidasa). En los controles se realizó un único experimento (infusión de solución salina) al segundo día. La infusión de insulina se modificó según necesidad de manera tal de mantener una concentración de glucosa en ayunas de 79 a 101 mg/dl.

La infusión de exenatida consistió en una dosis inicial de 50 ng/min (dosis de carga), luego de lo cual se mantuvo en una dosis de 25 ng/min. Unos 30 minutos antes de la administración de la glucosa en bolo (0.3 g/kg en forma de glucosa al 50% en agua) se suspendió la infusión de insulina.

Seriadamente, durante el transcurso del experimento se tomaron muestras de sangre para determinar la concentración de glucosa, insulina, péptido C, glucagón y exenatida.

## Resultados

El grupo 1 estuvo integrado por 13 enfermos con DBT2 tratados sólo con dieta o ejercicio (n = 1), metformina (n = 10) o acarbosa (n = 2). El grupo 2 consistió en 12 controles sanos con tolerancia normal a la glucosa. Además de la medicación antidiabética, las drogas más frecuentemente utilizadas fueron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes y tiazidas.

La infusión intravenosa de exenatida se asoció con una concentración plasmática aproximada, en el estado de equilibrio, de 130 pg/ml, coincidentemente con los valores observados luego de la aplicación del fármaco por vía subcutánea en 3 estudios clínicos en fase III. En pacientes del grupo 1, la concentración plasmática de glucagón fue semejante durante la infusión de exenatida y de solución salina, y se suprimió en la misma magnitud después de la administración de glucosa en bolo.

En comparación con controles sanos, la secreción de insulina de primera fase en pacientes con diabetes tratados con solución salina estuvo sustancialmente atenuada. El tratamiento con exenatida aumentó la concentración de insulina y de péptido C en plasma ( $p < 0.005$  en ambos casos) durante la primera (0 a 10 minutos) y segunda fase (10 a 120 minutos) de secreción de insulina estimulada por glucosa en alrededor de 180% a 310%; también elevó la secreción de insulina respecto de solución salina. Asimismo, los pacientes diabéticos tratados con exenatida tuvieron un patrón de secreción similar al de individuos sanos aunque el índice de secreción durante la segunda fase fue mayor. En pacientes diabéticos tratados con exenatida, la elevación de insulina se acompañó de un aumento importante de la constante de desaparición de glucosa ( $K_d$ ). Este parámetro, en los pacientes tratados con el fármaco no fue distinto del de los voluntarios sanos con infusión de solución salina.

El efecto adverso más frecuente en asociación con el tratamiento con exenatida fueron las náuseas leves o moderadas (2 de 13 enfermos). Sólo se produjo un episodio de hipoglucemia leve (glucosa en plasma por debajo de 56 mg/dl) durante la infusión de exenatida, 70 minutos después de la administración de la glucosa en bolo. El paciente se recuperó sin intervención.

## Discusión

En este trabajo se evaluaron 13 pacientes diabéticos sometidos a una infusión de exenatida y de solución salina con la finalidad de determinar si el fármaco es capaz de estimular la secreción de insulina en la primera y segunda fase. Los resultados se compararon con los de 12 individuos sanos con tolerancia normal a la glucosa. Pudo observarse que la droga es capaz de restaurar la secreción hormonal en las dos fases en respuesta a la administración de glucosa en bolo, en enfermos diabéticos. Asimismo, el efecto se obtuvo con una dosis que se asoció con escasas manifestaciones adversas; el patrón de secreción de insulina fue comparable al de sujetos sanos que recibieron solución salina.

Los pacientes con diabetes, durante la administración de solución salina, presentaron ausencia casi absoluta de secreción de insulina en la primera fase, en comparación con los controles. En cambio, el trastorno se recuperó luego de la infusión de exenatida. Por su parte, los hallazgos confirmaron que la administración intravenosa de exenatida puede mejorar o normalizar la función de las células beta tal como previamente se constató en individuos sanos, en pacientes con intolerancia a la glucosa o en enfermos con DBT2 que recibían GLP-1. Una de las principales limitaciones del estudio es que los resultados no pueden generalizarse a todos los enfermos con diabetes, especialmente a aquellos con enfermedad de mayor duración y a pacientes que reciben tratamiento más complejo; estos factores deberán evaluarse en estudios futuros que incluyan pacientes con enfermedad en estadios más avanzados. Por su parte, añaden los expertos, no debe olvidarse que los resultados se obtuvieron en condiciones experimentales y que es posible que el modelo aplicado no sea representativo de la situación presente en pacientes con diabetes crónica; en este contexto, posiblemente un nuevo protocolo sin normalización previa de la glucemia sería de gran utilidad para determinar si la exenatida se asocia con la misma acción sobre la secreción de insulina, esencialmente durante la primera fase. Asimismo, será necesario determinar si el beneficio se mantiene en el tiempo.

En este trabajo, la exenatida se acompañó de una rápida recuperación del patrón normal de secreción de insulina mediado por glucosa; tal vez este fenómeno refleje la naturaleza funcional de la patología e indique que en enfermos con DBT2, la reducción de la masa de células beta del páncreas es moderada.

Los autores recuerdan que en trabajos previos en los cuales se estudió el efecto del GLP-1 y de derivados de este fármaco, las náuseas fueron el efecto adverso más común. Posiblemente, la menor incidencia de esta manifestación, en el estudio actual, sea atribuible a que el fármaco se administró continuamente para lograr concentraciones terapéuticas sin que se produjeran picos en los niveles séricos. Este punto deberá ser considerado en futuros estudios de farmacocinética ya que probablemente represente un aspecto importante para mejorar la tolerancia hacia drogas que actúan sobre el receptor GLP-1.

En conclusión, afirman los autores, la exenatida es capaz de restaurar la función de las células beta del páncreas de personas con diabetes en respuesta a los cambios rápidos en la concentración de glucemia, tal como ocurre en situaciones fisiológicas. Los hallazgos indican que este fármaco u otros relacionados podrían representar nuevas e interesantes estrategias de terapia en pacientes con DBT2; también sugieren que la pérdida de la capacidad de secreción de insulina puede ser reversible con terapias apropiadas, entre ellas exenatida, GLP-1 o incretinas en general.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/048/06602004.htm](http://www.siicsalud.com/048/06602004.htm)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

## 8 - Efectos de la Exenatida (Exendina-4) sobre el Control de la Glucemia al Cabo de 30 Semanas en Pacientes con Diabetes tipo 2 Tratados con Metformina y una Sulfonilurea

Kendall D, Riddle M, Rosenstock J y colaboradores

International Diabetes Center; University of Minnesota, Mineápolis; Oregon Health & Science University, Portland; Dallas Diabetes and Endocrine Center, Dallas, EE.UU.

*[Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea]*

**Diabetes Care** 28(5):1083-1091, 2005

*La exenatida reduce significativamente los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes tipo 2 que no logran el control metabólico deseado después de la terapia con dosis óptimas de sulfonilureas más metformina.*

En prácticamente todos los pacientes con diabetes tipo 2, la aparición de hiperglucemia es consecuencia de la insuficiencia de las células beta del páncreas para secretar insulina y compensar la resistencia en tejidos periféricos. Los resultados del *UK Prospective Diabetes Study* indican que este trastorno es un defecto progresivo y que también tiene lugar en enfermos en quienes se logra un control metabólico relativamente adecuado mediante la dieta y el tratamiento farmacológico. Asimismo, también se sabe que en muchos pacientes –a pesar de la terapia óptima– no se alcanza el control metabólico deseado; de hecho, en los últimos años, la glucemia en la población no mejoró sustancialmente y en la actualidad muchos enfermos tienen cifras de hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ) del 8% o más altas. Además, muchos de los tratamientos disponibles en la actualidad se asocian con importantes efectos adversos, entre ellos, aumento del peso, hipoglucemia, intolerancia gastrointestinal y edema periférico, fenómenos que sin duda complican la adhesión al tratamiento.

En los últimos años se introdujeron algunos nuevos fármacos para pacientes con diabetes tipo 2; sin embargo, estudios más recientes indican que aun las mejores estrategias de terapia combinada muchas veces no son eficaces para lograr las cifras metabólicas deseadas. El tratamiento mixto que más se utiliza en este contexto incluye metformina más una sulfonilurea (M/S); ambos fármacos se consideran seguros y son eficaces cuando se los emplea aisladamente. Sin embargo, ninguno de ellos está exento de inducir manifestaciones secundarias.

Todavía no hay consenso en relación con el mejor abordaje para enfermos en quienes no se logran niveles aceptables de glucemia con la terapia combinada; entre las opciones posibles cabe mencionar el agregado de insulina o de una tiazolidindiona. No obstante, cualquiera de estas estrategias conlleva riesgos particulares, en especial, aumento de peso. En este contexto, actualmente están siendo investigados los péptidos que regulan el metabolismo de los hidratos de carbono, como las incretinas.

La exenatida es un péptido de 39 aminoácidos que posee propiedades metabólicas similares a las del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). En este trabajo, los autores analizan la utilidad de la exenatida en el control metabólico de pacientes con hiperglucemia a pesar del tratamiento combinado con M/S.

### Diseño de la investigación y métodos

Se incluyeron pacientes de 22 a 77 años con diabetes tipo 2 tratados con M/S; en el momento del rastreo presentaban glucemia en ayunas de menos de 13.3 mmol/l; un índice de masa corporal (IMC) de 27 a 45 kg/m<sup>2</sup> y una concentración de  $HbA_{1c}$  de 7.5% a 11%. Los enfermos recibían metformina en dosis de 1 500 mg diarios o superiores y debían haber recibido la dosis máxima eficaz de sulfonilurea durante al menos 3 meses antes de inicio del estudio. Las mujeres debían ser posmenopáusicas, estériles quirúrgicamente o debían estar en

tratamiento con anticonceptivos orales desde los 3 meses anteriores a la investigación. Se excluyeron enfermos con hallazgos compatibles con otras enfermedades médicas graves o aquellos que habían recibido tiazolidindionas, meglitinidas, inhibidores de alfa glucosidasa, insulina exógena o drogas para reducir el peso en los 3 meses previos a la investigación. Tampoco se incluyeron enfermos tratados con corticoides, fármacos que afectan la motilidad gastrointestinal, drogas utilizadas en el contexto del trasplante u otros agentes en investigación.

En el estudio, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, participaron en total 733 adultos en 91 centros de los EE.UU. entre 2002 y 2003. El estudio comenzó con un período de 4 semanas durante las cuales los pacientes fueron asignados a un período de adaptación a la exenatida (5 µg dos veces por día, grupos A y B) o a recibir placebo.

Posteriormente, los enfermos del grupo A siguieron con la misma dosis mientras que los del grupo B fueron tratados con 10 µg de exenatida, durante el resto del estudio (30 semanas). La exenatida se administró por vía subcutánea, en la región abdominal, 15 minutos antes de las comidas. Todos los pacientes continuaron el tratamiento con metformina y, para estandarizar la terapia con sulfonilurea, los enfermos fueron asignados a la dosis máxima eficaz o a la mínima recomendada de cada una de las drogas de esta clase.

Durante la fase ciega de la investigación, en caso de aparición de eventos hipoglucémicos, la dosis de sulfonilurea pudo reducirse a la mitad o la medicación pudo interrumpirse por completo. En pacientes asignados a la dosis mínima, ésta pudo duplicarse cuando la glucemia en ayunas superó los 6.9 mmol/l. Los enfermos con cambios en la concentración de  $HbA_{1c}$  superiores a 1.5% en comparación con los registros basales o con niveles de  $HbA_{1c}$  igual o por encima de 11.5% en las semanas 18 o 24 pudieron ser retirados del estudio. La misma conducta se adoptó para los pacientes con concentración de glucosa en plasma en ayunas de más de 13.3 mmol/l en dos controles consecutivos.

En un subgrupo de participantes se realizó una prueba estandarizada de tolerancia a la ingesta en las semanas 4 y 30. Después de un ayuno de 8 horas, los enfermos recibieron la dosis correspondiente de M/S. La exenatida se administró 15 minutos antes del desayuno, que aportó 20% de las calorías diarias calculadas, con una composición de 55% de carbohidratos, 15% de proteínas y 30% de grasas. Los puntos primarios de evaluación consistieron en el control de la glucemia según modificaciones en la concentración de la  $HbA_{1c}$  y el perfil de seguridad. También se analizó la acción de la exenatida sobre la glucosa en ayunas y posprandial, sobre el peso corporal y sobre la concentración de lípidos en ayunas. Finalmente, en el subgrupo sometido a la prueba de la ingesta se determinaron parámetros farmacocinéticos.

### Resultados

El 81% de los participantes iniciales (n = 593) completó la investigación; todos recibieron metformina o una sulfonilurea durante el estudio (43% fue tratado con glipizida; 42% con glibenclamida; 14% con glimepirida; 3% con glibenclamida más metformina; menos de 1% tolazamida y menos de 1%, clorpropamida). El 50% de los enfermos de la población con intención de tratar recibió un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; el 38%, un agente antitrombótico y el 53%, un hipolipemiante.

En todos los participantes se comprobó un descenso moderado en la concentración de  $HbA_{1c}$  durante la fase de lavado y en las dos primeras semanas después de la aleatorización. Posteriormente, este parámetro siguió en descenso en los pacientes tratados con exenatida, mientras que se mantuvo estable y luego aumentó en el grupo placebo. Los grupos asignados a exenatida presentaron disminuciones significativas en los niveles de  $HbA_{1c}$  respecto de las cifras iniciales (p < 0.0001). El beneficio observado con la exenatida se registró en enfermos con  $HbA_{1c}$  de 9% o más respecto de placebo. Igualmente, en los enfermos con  $HbA_{1c}$  por debajo del

9%, el tratamiento con exenatida en dosis de 5 o 10 µg se asoció con reducciones importantes, respecto de los niveles basales, en comparación con un aumento en el grupo placebo.

En la evaluación durante la semana 30, en la población con intención de tratar con HbA<sub>1c</sub> basal de más de 7%, el 30% de los tratados con 10 µg de exenatida y el 24% de los que recibieron 5 µg de la droga lograron niveles de 7% o más bajos; los porcentajes fueron mayores que los registrados en el grupo placebo (7%,  $p < 0.0001$ ). De los pacientes evaluables a la semana 30, el 34% de los pacientes con 10 µg de exenatida y el 27% de los tratados con 5 µg de exenatida con valores iniciales de HbA<sub>1c</sub> de más de 7% alcanzaron cifras de 7% o menos, proporción sustancialmente mayor que en el grupo placebo (9%,  $p < 0.0001$ ).

Al inicio, la concentración de glucemia en ayunas fue semejante en todos los grupos de estudio. Hacia la semana 30, este parámetro se redujo en -0.6 mmol/l en los pacientes que recibieron 10 µg de exenatida y en -0.5 mmol/l en los tratados con la dosis más baja del fármaco; en el grupo control se produjo, en cambio, un incremento de +0.8 mmol/l ( $p < 0.0001$ ).

En el subgrupo sometido a la prueba de tolerancia a la ingesta, el área bajo la curva de la glucemia posprandial plasmática promedio fue similar en todos los grupos de tratamiento ( $ABC_{15-180 \text{ min}}$ ). Al mes, se comprobó una disminución importante en el  $ABC_{15-180 \text{ min}}$  en ambos grupos activos, respecto del grupo control ( $p < 0.001$ ); el patrón se mantuvo hacia la semana 30 ( $p < 0.001$ ). La exenatida también redujo los aumentos de la concentración de glucosa posprandial hacia las semanas 4 y 30.

Los pacientes asignados a exenatida presentaron un descenso progresivo del peso en el transcurso de las 30 semanas de investigación (-1.6 kg respecto del peso basal y en comparación con -0.9 kg en el grupo placebo,  $p < 0.01$ ). No se registraron efectos adversos cardiovasculares, pulmonares, hepáticos o renales en relación con el uso de la exenatida. La frecuencia de efectos adversos serios fue del 5% en el grupo de 10 µg; del 6% en el de 5 µg, y de 6% en pacientes que recibieron placebo. Los efectos adversos graves se produjeron en 12%, 14% y 8%, respectivamente. Las manifestaciones secundarias más comunes fueron las de índole gastrointestinal. Se observaron náuseas en 3%, 5% y menos de 1%, en igual orden; la necesidad de interrupción del estudio por este efecto fue baja (4%, 2% y menos del 1%, respectivamente). El efecto fue más frecuente durante las primeras semanas de tratamiento (0 a 8) y no se observó correlación con el cambio en el peso corporal.

La incidencia global de hipoglucemia fue elevada en ambos grupos activos, respecto del grupo control. Se constató un episodio de hipoglucemia grave entre pacientes tratados con 5 µg de exenatida. El resto de los episodios fue leve o moderado; no se produjeron interrupciones como consecuencia de la hipoglucemia. Hacia la semana 30, el 49% de los individuos tratados con exenatida presentaron anticuerpos anti-exenatida, habitualmente en títulos bajos. Este hallazgo no predijo la respuesta hipoglucémica ni la frecuencia de efectos adversos.

Casi la mayoría de los pacientes asignados a la dosis máxima de sulfonilureas mantuvo la misma dosis relativamente estable durante la investigación. En el grupo con dosis mínima, ésta fue de alrededor del 64% de la dosis máxima. Hacia la semana 30, el 94% de los pacientes del grupo placebo y el 79% de los de los grupos activos alcanzaron la dosis máxima. La incidencia global de hipoglucemia fue inferior en el grupo con dosis mínima.

## Conclusiones

El estudio, realizado en un amplio grupo de enfermos con diabetes tipo 2, demuestra que el tratamiento con exenatida mejora el control de la glucemia en enfermos mal controlados al recibir dosis óptimas de metformina y sulfonilurea. La exenatida, cuando se agregó al tratamiento original, se asoció con pérdida de peso y se toleró bien. Asimismo, el agregado de exenatida tuvo el mismo efecto beneficioso en pacientes

en quienes la dosis inicial de sulfonilurea se redujo a la mínima dosis eficaz, con aumentos posteriores así como en aquellos individuos que utilizaron dosis máximas eficaces.

Algunos de los efectos de la exenatida incluyen aumento de la secreción de insulina dependiente de glucosa, supresión de la secreción inadecuadamente elevada de glucagón y retraso del vaciado gástrico, los que en combinación podrían explicar la disminución en las fluctuaciones de la glucemia posprandial observada en los pacientes sometidos a la prueba de la ingesta. Es probable que la exenatida actúe a través de su unión al receptor pancreático de GLP-1. De hecho, en modelos animales de diabetes y en líneas celulares, la exenatida y el GLP-1 mejoran la función de las células beta al incrementar la expresión de genes cruciales involucrados en la función de las células beta, al aumentar la biosíntesis y el procesamiento de insulina y al incrementar la masa de células beta por diversos mecanismos. Asimismo, diversos estudios en animales y en humanos revelaron que la exenatida y el GLP-1 disminuyen la ingesta de alimentos, reducen el peso corporal y aumentan la sensibilidad a la insulina. Esta última propiedad, sin embargo, no se constató en todas las investigaciones y cabe la posibilidad de que en los estudios en los que se registró el fenómeno, éste podría obedecer a una consecuencia indirecta del mejor control metabólico y, por ende, menor glucotoxicidad.

En el estudio actual se observó un efecto moderado de la exenatida sobre la glucemia en ayunas y una caída sustancial en la concentración de HbA<sub>1c</sub>, hallazgos que sugieren fuertemente una acción de la droga sobre la concentración posprandial de glucosa, un efecto que se confirmó en el subgrupo de individuos sometidos a la prueba de la ingesta. El área bajo la curva de la concentración de glucosa y los niveles promedio de glucemia en el período posprandial se redujeron alrededor de un 60% en el grupo asignado a 5 µg y en un 90% en los pacientes tratados con 10 µg de exenatida.

En el estudio no fue posible comparar la eficacia de la exenatida con la de otros agentes en virtud de que en el descenso de la HbA<sub>1c</sub> intervienen varios factores, entre ellos, la concentración basal de HbA<sub>1c</sub>, la terapia original y la función endógena de las células beta del páncreas. Tal vez, una medición indirecta en este sentido sea analizar el porcentaje de individuos que lograron niveles de HbA<sub>1c</sub> iguales o inferiores a 7% en los grupos de 5 y 10 µg de exenatida (34% y 27%, en sujetos que completaron el estudio, respecto del 9% de aquellos que recibieron placebo).

Un hecho a destacar es que el beneficio observado con exenatida no se asoció con incremento del peso, tal como suele ocurrir con otras terapias hipoglucémicas, aun si se tiene en cuenta que no se incluyeron en el protocolo modificaciones puntuales en términos de hábitos de vida. La hipoglucemia fue un efecto adverso frecuente en todos los enfermos: la manifestación pareció depender de tres factores esenciales: la dosis de base de sulfonilurea, la dosis de exenatida y el nivel de glucemia. Sin embargo, diversos estudios sugirieron que la acción de exenatida depende de la glucosa y que, por ende, el fármaco tiene un riesgo mínimo de inducir hipoglucemia. De hecho, en el estudio actual, la manifestación pareció depender más de los efectos independientes de la glucosa, asociados con la terapia con sulfonilureas. Por lo tanto, la reducción inicial de la dosis de sulfonilurea sería una forma útil para disminuir este riesgo.

En conclusión, el tratamiento con exenatida mejora el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y se acompaña de reducción del peso cuando se lo utiliza en combinación con metformina o sulfonilureas. Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas, manifestación dependiente de la dosis y la hipoglucemia leve o moderada, cuya frecuencia puede reducirse mediante el ajuste apropiado de la dosis de sulfonilurea. Esta nueva forma de tratamiento parece representar una interesante opción para pacientes que no logran el control metabólico deseado a pesar del tratamiento óptimo con otros agentes.

## 9 - El Aporte de Magnesio por Vía Oral Mejora la Sensibilidad a la Insulina en Personas no Diabéticas con Resistencia a la Insulina

Guerrero Romero F, Támez Pérez H, González González G y colaboradores

Medical Research Unit in Clinical Epidemiology of the Mexican Social Security Institute, Durango; Research Group on Diabetes and Chronic Illness, Faculty of Medicine, University of Nuevo Leon, Nuevo León, México

[Oral Magnesium Supplementation Improves Insulin Sensitivity in Non-Diabetic Subjects with Insulin Resistance]

**Diabetes & Metabolism** 30(3):253-258, Jun 2004

*El magnesio por vía oral en pacientes con hipomagnesemia y sin diabetes mejora la sensibilidad a la insulina y otros parámetros metabólicos.*

La resistencia a la insulina se caracteriza por alteraciones en la acción normal de la hormona y menor captación de glucosa en tejidos periféricos. El estado precede a la aparición de diabetes. La hipomagnesemia reduce la actividad de la tirosina quinasa y la autofosforilación del receptor de insulina, con lo cual desciende la sensibilidad a la hormona. Por ello se ha postulado la hipótesis de que el aporte de magnesio podría mejorar el estado de resistencia a la insulina (RI) en pacientes no diabéticos.

Es sabido que la remoción de glucosa luego de una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa se relaciona directamente con la concentración plasmática de magnesio en ayunas. Asimismo, se comprobó que la depuración de glucosa mediada por insulina en sujetos sanos es menor en individuos con menor concentración sérica de magnesio. Aunque ninguna investigación anterior determinó el efecto del aporte de magnesio en personas aparentemente sanas con RI, los resultados del *Nurses' Healthy Study*, del *Health Professionals' Follow-up* y del *Women's Health Study* sugirieron que la ingesta elevada de magnesio ejercería un papel protector sobre la aparición de diabetes tipo 2. En esta oportunidad, los autores analizaron la influencia del aporte de magnesio por vía oral (cloruro de magnesio [MgCl<sub>2</sub>] 2.5 g por día) sobre la sensibilidad a la insulina en personas sin diabetes, con reducción de la concentración de magnesio en sangre.

### Material y métodos

El estudio tuvo diseño a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado. Se incluyeron individuos aparentemente sanos con hipomagnesemia y RI, residentes en Durango, al norte de México. La alteración se definió en presencia de niveles de magnesio iguales o por debajo de 0.74 mmol/l, y se estableció RI con un índice igual o superior a 3 en el modelo de la homeostasis (HOMA-IR). Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas que pueden inducir hipomagnesemia, como diarrea crónica, ingesta de alcohol de más de 30 g por día, tabaquismo, diabetes, hipertensión, estrés quirúrgico, enfermedades crónicas, terapia con diuréticos o reducción de la función renal; tampoco se incluyeron individuos que recibían aporte de magnesio antes del estudio. Ninguno de los participantes presentaba signos o síntomas atribuibles a la deficiencia de magnesio o al estado metabólico.

El criterio principal de valoración fue la modificación en el índice HOMA-IR. Los 60 participantes fueron asignados aleatorizadamente a 2.5 g por día de MgCl<sub>2</sub> (que representan aproximadamente 300 mg diarios de magnesio) o a placebo durante 12 semanas. Como suplemento se utilizó cloruro de magnesio en solución: 50 g de MgCl<sub>2</sub> en 1 000 ml de solución. Los sujetos del grupo activo bebieron en ayunas 50 ml de la solución al 5%, de modo que recibieron 2.5 g de MgCl<sub>2</sub> por día. Se determinó el peso y la estatura en todos los participantes y se calculó el índice de masa corporal (IMC) y el cociente entre la circunferencia de cintura y cadera (CCC). Se efectuaron mediciones antropométricas y bioquímicas (lípidos, insulina, glucosa y magnesio) con métodos convencionales.

### Resultados

La cohorte de análisis estuvo integrada por 60 individuos; no se produjeron interrupciones prematuras ni efectos adversos graves atribuibles al suplemento o al placebo. El 13.3% de los pacientes del grupo activo refirió dolor óseo leve durante el primer mes, pero no fue necesario ningún tratamiento específico o la interrupción de la terapia. Todos los participantes completaron satisfactoriamente el estudio, con un nivel de adhesión superior al 90% en todos los casos.

La edad de los sujetos fue semejante en los dos grupos: 43 años en el grupo activo y 42.2 años en el grupo control. Asimismo, al principio de la investigación no se registraron diferencias en los parámetros antropométricos y bioquímicos entre los participantes. Al inicio se observó una fuerte relación independiente entre el nivel bajo de magnesio en plasma y un índice HOMA-IR alto (*odds ratio* [OR] de 7.4, *p* < 0.001).

Los pacientes que recibieron cloruro de magnesio mostraron aumento sustancial de la concentración de éste; a los 3 meses, el nivel era superior a 0.80 mmol/l. Además, hacia el final del estudio, los sujetos del grupo activo presentaron reducción sustancial de la concentración plasmática de glucosa e insulina en ayunas y del índice HOMA-IR; asimismo, se observó en ellos una mejoría en el perfil de lípidos—descenso de la concentración de triglicéridos y del colesterol total y asociado con lipoproteínas de baja densidad y aumento del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad—. Estos cambios no aparecieron en sujetos del grupo control. En ninguno de los participantes se produjeron modificaciones sustanciales en el IMC, en el CCC o en la presión arterial.

### Discusión

Un estudio reciente demostró una relación inversa entre el magnesio en suero y la concentración de insulina en ayunas en pacientes sin diabetes; asimismo, en otro trabajo, cuando voluntarios normales recibieron una dieta baja en magnesio durante 4 semanas, la sensibilidad a la insulina descendió en un 25%. Estos datos sugieren que también en individuos sin diabetes existe una relación entre los niveles de magnesio en plasma y el estado de resistencia a la insulina. Por su parte, en el presente trabajo, los sujetos que recibieron aporte de magnesio presentaron una reducción del 32% y 43.5% en los niveles de insulina en ayunas y en el índice HOMA-IR, respectivamente, la disminución más importante encontrada hasta la fecha en la población no diabética con tratamiento farmacológico o sin éste.

Algunos trabajos epidemiológicos sugirieron que la hipomagnesemia también podría participar en la patología de la enfermedad cardiovascular mediante la modificación adversa del patrón de lípidos. En este sentido, en el presente estudio se observó que el aporte de magnesio indujo cambios favorables en este parámetro. Sin embargo, por el momento, no puede determinarse si el efecto beneficioso es directamente atribuible al magnesio o depende de los beneficios en el estado de sensibilidad a la insulina. En conclusión, afirman los autores, los resultados en su conjunto sugieren que el suplemento de magnesio por vía oral en dosis de 2.5 g por día aumenta la sensibilidad a la insulina en pacientes no diabéticos con menor concentración de magnesio en sangre. Los estudios futuros deberán determinar las verdaderas consecuencias clínicas de estos hallazgos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06413000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06413000.htm)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.