

## Artículos distinguidos

Los textos de esta sección están redactados 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.

### 2 - Significado Clínico del Factor de Crecimiento Hepatocitario Circulante, un Nuevo Marcador de Riesgo de Aterosclerosis Carotídea en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Satani K, Konya H, Hamaguchi T y colaboradores

The Division of Diabetes and Metabolism, Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japón

[Clinical Significance of Circulating Hepatocyte Growth Factor, a New Risk Marker of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes]

Diabetic Medicine 23(6):617-622, Jun 2006

*El factor de crecimiento hepatocitario sérico podría constituir un marcador útil de macroangiopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.*

En pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2), las complicaciones ateroscleróticas tienen considerable influencia sobre el pronóstico. La aterosclerosis carotídea es un factor de riesgo establecido de infarto cerebral y de enfermedad coronaria (EC). Los marcadores de riesgo para aterosclerosis comprenden varias moléculas, como la interleuquina 18 (IL-18) y la proteína C-reactiva altamente sensible (PCRas).

El factor de crecimiento hepatocitario (FCH) es un factor pleiotrópico de origen mesenquimático que regula el crecimiento, la motilidad y la morfogénesis de diversas células. Es considerado un mediador humoral de las interacciones entre el epitelio y el mesénquima. Este factor fue identificado como un nuevo miembro de la familia de factores de crecimiento endoteliales. Se demostró *in vitro* e *in vivo* la presencia de un sistema FCH local que comprende FCH y su receptor específico c-met en células vasculares. El FCH también parece contribuir a la protección y reparación de células vasculares endoteliales dañadas por elevada presión arterial; se observó incremento de los niveles séricos en respuesta a la lesión endotelial. Los niveles séricos de FCH también se encuentran elevados en pacientes con infarto cerebral y EC, en particular durante el estadio agudo de ambos trastornos y en pacientes con DBT2 con complicaciones hipertensivas como la aterosclerosis.

Por tanto, los autores realizaron un estudio para evaluar la relación entre los niveles séricos de FCH y el grado de aterosclerosis carotídea en pacientes con DBT2.

#### Pacientes y métodos

Se incluyeron 89 pacientes, 48 de sexo masculino y 41 de sexo femenino, con DBT2 y con edades comprendidas entre 40 y 83 años (media: 62.5 años) entre 1998 y 2001.

El diagnóstico de DBT se basó en los criterios de la OMS de 1998. Fueron excluidos del estudio los pacientes con enfermedad hepática grave.

Luego del ayuno nocturno se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles FCH mediante enzoinmunoanálisis por adsorción (ELISA). El valor de referencia informado por el fabricante fue  $< 265$  pg/ml.

Se midió el espesor íntima-media (EIM) y el puntaje de placa aterosclerótica (PP) de las arterias carótidas comunes mediante ecografía de alta resolución en modo B, con un límite de detección de 0.1 mm (con 7.5 MHz). Las arterias carótidas fueron exploradas en forma longitudinal con el paciente en posición supina. Se realizaron mediciones del EIM; tres en el sitio de mayor grosor y en otros dos lugares localizados más de 1 cm por arriba y por debajo de ese sitio. Luego se calculó el valor medio de 6 mediciones de EIM (3 del lado derecho y 3 del izquierdo) para obtener un valor

representativo de EIM de cada individuo. Las placas fueron definidas como engrosamientos locales  $> 1.1$  mm de diámetro con una zona hipoecogénica distal. El PP fue calculado mediante la suma del grosor de todas las placas en ambas arterias carótidas. Para determinar la reproducibilidad de las mediciones del EIM, una medición adicional fue realizada una semana más tarde en 10 sujetos. La diferencia media del EIM entre estas dos mediciones fue de 0.01 mm (DE 0.05 mm).

Para el diagnóstico de infartos lacunares (lesiones cerebrales  $> 3$  mm de diámetro) se empleó resonancia magnética nuclear (RMN). Los pacientes fueron clasificados en dos grupos de acuerdo con la presencia o ausencia de infartos lacunares. La presencia de enfermedad cardíaca isquémica fue determinada mediante electrocardiograma en reposo y modificaciones luego de una prueba de tolerancia al ejercicio o por antecedentes de angor o infarto agudo de miocardio (IAM) previo. También se evaluó la asociación entre FCH y otros factores de riesgo como la edad, duración de la DBT, altura, índice de masa corporal (IMC), índice de Brinkman (número de cigarrillos por día x período de tabaquismo en años), presión sistólica (PS), presión diastólica (PD) y estadio de la retinopatía (clasificación de Davis).

Se realizaron mediciones de la altura, peso, PS, PD, niveles séricos en ayunas de colesterol total, triglicéridos, fibrinógeno y hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ) (valores normales entre 4.8% y 5.3%).

Respecto de la evaluación estadística, los autores realizaron un análisis de regresión múltiple para determinar la influencia combinada de las variables sobre los valores séricos de FCH. Fueron consideradas significativas las diferencias con valores de  $p < 0.05$ .

#### Resultados

##### Características clínicas

De los 89 pacientes, 83% estaban en tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales y 17% estaban tratados sólo con dieta; 46% tomaban antihipertensivos, 22% hipolipemiantes y 21% anticoagulantes. El valor sérico medio de FCH fue de  $895 \pm 408.1$  pg/ml; este valor es considerablemente superior que los valores normales ( $< 265$  pg/ml). El valor medio del EIM fue de  $1.21 \pm 0.3$  mm y el de PP, de  $9 \pm 3.9$  mm. Respecto de la retinopatía diabética, 44% de los pacientes no la presentaban y los restantes 50 pacientes fueron clasificados de la siguiente manera: 23% presentaban estadio 1, 16% presentaban retinopatía diabética preproliferativa (estadio 2) y 17%, retinopatía diabética proliferativa (estadio 3).

##### Relación entre FCH y otros factores de riesgo

El análisis de regresión lineal mostró que las concentraciones séricas de FCH tenían correlación positiva con el EIM ( $r = 0.24$ ), PP ( $r = 0.27$ ), edad ( $r = 0.30$ ) y altura ( $r = -0.22$ ). No se observaron correlaciones significativas entre FCH y  $HbA_{1c}$ , duración de la DBT, índice de Brinkman, PS, PD, colesterol total o triglicéridos. Las concentraciones séricas de FCH no resultaron significativamente mayores en los grupos de pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o infarto lacunar en comparación con los pacientes sin estas dolencias. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes clasificados de acuerdo con el estadio de la retinopatía diabética. El análisis de regresión múltiple que incluyó todas estas variables mostró una asociación independiente entre la concentración sérica de FCH y el EIM, pero no mostró asociación entre FCH y PP o  $HbA_{1c}$ .

##### Relación entre EIM y otros factores de riesgo y estadio de las complicaciones diabéticas

El análisis de regresión lineal mostró una correlación positiva entre EIM y edad ( $r = 0.53$ ) y PS ( $r = 0.28$ ), pero no entre EIM

y duración de la DBT. En los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, el EIM resultó significativamente mayor que en aquellos sin esta patología. En contraste, en los pacientes con infarto lacunar, el EIM no fue significativamente superior que en aquellos sin infarto lacunar. No se observaron diferencias significativas en el EIM entre los grupos clasificados de acuerdo con la gravedad de la retinopatía diabética.

#### **Relación entre PP y otros factores de riesgo y estadio de las complicaciones diabéticas**

En el análisis de regresión lineal se observó una correlación positiva entre PP y la edad ( $r = 0.66$ ), duración de la DBT ( $r = 0.37$ ) y PS ( $r = 0.34$ ). En los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, el PP fue significativamente superior que en aquellos sin esta patología y lo mismo ocurrió en los pacientes con infartos lacunares frente a los pacientes sin infartos lacunares. No se observaron diferencias significativas entre los grupos clasificados de acuerdo con la gravedad de la retinopatía diabética.

#### **Discusión**

El FCH es una citoquina pleiotrópica que interviene en la protección tisular y en la reparación del endotelio y es considerada como un nuevo factor de crecimiento promotor de angiogénesis. Además, se informaron niveles aumentados de FCH en pacientes en estadios tempranos del ictus isquémico y del IAM.

En los pacientes con DBT2 incluidos en el presente estudio, el valor de FCH resultó marcadamente superior a lo normal, con valores de  $895 \pm 408$  pg/ml. En estos pacientes, las concentraciones séricas de FCH presentaron correlación con el EIM y el PP de la arteria carótida común. Esto indica una asociación entre el incremento de los niveles de FCH y progresión de las complicaciones ateroscleróticas en este vaso. En resumen, este estudio demostró una asociación significativa entre FCH, EIM y PP en pacientes con DBT2, aunque no se pudo demostrar una correlación significativa entre  $HbA_{1c}$  y FCH sérico. Esto implica que el FCH constituye un marcador de aterosclerosis carotídea en pacientes con DBT2 que es independiente del control glucémico global.

Morishita y col. demostraron en un estudio *in vitro* que los niveles elevados de D-glucosa inhibían la síntesis endotelial de FCH, posiblemente debido a apoptosis, así como una correlación negativa entre FCH y  $HbA_{1c}$  en pacientes diabéticos sin complicaciones. El estudio DECODE mostró que la hiperglucemia posprandial presenta un efecto aterogénico en pacientes con intolerancia a la glucosa y DBT2.

Los resultados del presente estudio sugieren que el FCH sérico es un marcador sensible y específico de proliferación sistémica de células endoteliales.

El PP en los pacientes con infartos lacunares resultó significativamente superior que en el grupo sin infartos lacunares. Existen pruebas que señalan una relación entre PP e infartos lacunares; Matsumori y col. demostraron que los niveles séricos de FCH aumentan en pacientes con infarto cerebral, en particular en estadios tempranos del ictus isquémico.

Los autores hallaron que tanto el EIM como el PP fueron significativamente superiores en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica frente a aquellos sin esta patología. Esta asociación entre aterosclerosis carotídea y enfermedad isquémica fue informada con anterioridad, así como el incremento de FCH en pacientes con IAM.

Los autores concluyen que en pacientes con DBT2 existe una correlación positiva entre el FCH sérico y el EIM y el PP de la arteria carótida común. El EIM y el PP fueron confirmados como factores de riesgo para aterosclerosis sistémica tanto en la enfermedad arterial cerebral como coronaria. Por tanto, la concentración sérica de FCH podría ser un marcador útil de macroangiopatía en pacientes con DBT2.

### **3 - Una Estrategia de Revascularización Temprana se Asocia con Beneficio en la Supervivencia de Pacientes Diabéticos en Shock Cardiogénico luego del Infarto Agudo de Miocardio**

Farkouh M, Ramanathan K, Aymong E y colaboradores

Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine; Cardiovascular Clinical Research Center, New York University School of Medicine, Nueva York, EE.UU.; Department of Cardiology, St Paul's Hospital, Vancouver, Canadá

[An Early Revascularization Strategy is Associated with a Survival Benefit for Diabetic Patients in Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction]

**Clinical Cardiology** 29(5):204-210, May 2006

*En el estudio SHOCK, la diabetes no constituyó un factor predictivo de mortalidad a un año en pacientes que presentaron shock cardiogénico como complicación de un infarto agudo de miocardio.*

Aún no se comprende bien el papel de la diabetes mellitus (DM) en el shock cardiogénico (SC) que aparece como complicación luego un infarto agudo de miocardio (IAM). La alteración de la glucemia en ayunas parece ser un predictor independiente de SC por IAM, y la incidencia del primero luego del IAM no se habría reducido a pesar de la mayor utilización de intervención coronaria percutánea (ICP) primaria. Los pacientes con DM y SC presentan mayor mortalidad que los sujetos sin DM y la frecuencia de mortalidad intrahospitalaria es superior al 60%.

En los grandes estudios de terapia de reperfusión en pacientes que padecen IAM, aquellos con DM presentaron reducciones del riesgo relativo de la mortalidad similares a los pacientes sin DM. Por su parte, la reducción del riesgo absoluto con terapia trombolítica e ICP es mayor en los pacientes diabéticos.

Los autores analizaron los sujetos incluidos en el estudio *SHOULD we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock* (SHOCK) para determinar el impacto de la revascularización temprana en comparación con la estabilización clínica inicial (ECI) sobre la evolución de los pacientes con DM y SC luego de un IAM. También evaluaron la eficacia relativa de la ICP en comparación con la cirugía de derivación coronaria en los pacientes con tratamiento intensivo.

#### **Métodos**

Entre abril de 1993 y noviembre de 1998 fueron reunidos 302 pacientes con SC posterior al IAM de 30 sitios diferentes. Los participantes fueron asignados al azar a revascularización temprana o a ECI. En todos los grupos se recomendó el empleo de un balón de contrapulsación aórtica.

En el grupo asignado a revascularización debía realizarse ICP o cirugía de derivación coronaria lo más pronto posible dentro de las 6 horas de aleatorización y las 18 horas de inicio del IAM. En cambio, en el grupo de ECI se empleó terapia trombolítica en los pacientes sin contraindicación absoluta para estos agentes más atención clínica de rutina. En este grupo se permitió la revascularización retardada un mínimo de 54 horas luego de la aleatorización. El 2.7% del grupo ECI no cumplió con el protocolo y se realizó revascularización dentro de las 54 horas; en 21% de los pacientes del grupo ECI se intentó revascularización retardada a las 103 horas (media) de la aleatorización y, por último, en el grupo de revascularización temprana, 30 pacientes no fueron sometidos a esta intervención.

Los criterios de inclusión abarcaron datos electrocardiográficos de IAM (al menos uno de los siguientes): elevación del segmento ST, ondas Q nuevas, infarto posterior con depresión del segmento ST anterior o nuevo bloqueo de rama izquierda. El diagnóstico de SC se basó en la combinación de signos

clínicos de hipoperfusión de órganos y de criterios hemodinámicos de hipotensión sistólica (presión arterial < 90 mm Hg o requerimiento de medidas de soporte para mantener una presión sistólica igual a 90 mm Hg o superior), presión capilar pulmonar mayor o igual a 15 mm Hg e índice cardíaco de 2.2 l/min/m<sup>2</sup> o mayor. Por su parte, los criterios de exclusión abarcaron enfermedad sistémica grave y causas de SC no asociadas con falla ventricular izquierda.

No se registraron los tipos de terapia antidiabética previa o durante la internación o el valor de hemoglobina glicosilada. Se realizó un seguimiento de los pacientes a los 30 días y al año mediante contacto telefónico.

El criterio de valoración principal consistió en la mortalidad luego de un año; además, se valoró la mortalidad a los 30 días. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

De los 302 pacientes iniciales se obtuvo información completa del estado diabético en 95% de los casos. La causa predominante de SC fue la falla del ventrículo izquierdo. El 31% de los pacientes fueron clasificados como diabéticos. De los 85 participantes con tratamiento conocido para esta enfermedad, 77% recibían hipoglucemiantes orales o insulina.

En general, los pacientes con DBT y sin ella fueron similares en edad, sexo, y en cuanto al antecedente de revascularización y la insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con DBT presentaron menor probabilidad de ser de raza blanca (62.2% vs. 80.8%) y mayor frecuencia de hipertensión (56.2% vs. 42.5%), enfermedad vascular periférica (24.1% vs. 11.4%) e IAM previo (44.4% vs. 27.8%). No se observaron diferencias significativas respecto de la localización del infarto, la presión sistólica más baja, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el índice cardíaco entre los pacientes con DBT o sin ella, y las tasas de angiografía coronaria fueron similares entre ambos (83.3% vs. 81.3%). La DBT no se asoció con enfermedad de 3 vasos; no obstante, cuando se consideró la proporción de pacientes con múltiples arterias no relacionadas con el infarto con > 90% de estenosis, los pacientes diabéticos mostraron mayor probabilidad de presentar enfermedad coronaria grave.

Por otro lado, si bien los pacientes con DBT y sin ella con SC presentaron posibilidades similares de ser asignados a revascularización temprana, en el primer caso fueron sometidos a cirugía de derivación coronaria con mayor frecuencia (50% vs. 30.9%). La terapia fibrinolítica también fue menos habitual en este grupo (44.4% vs. 60.1%) a pesar de que un número similar de pacientes con DBT y sin ella fueron asignados a revascularización temprana.

La tasa de mortalidad a un año no resultó superior en los pacientes con DBT (58.8% vs. 58.9%). Luego de realizar ajustes por sexo, edad y función del ventrículo izquierdo, la DBT no constituyó un predictor independiente de la mortalidad a 30 días. No se observó una diferencia significativa en la mortalidad entre los pacientes con DBT y sin ella en los subgrupos asignados a cirugía de derivación coronaria y terapia fibrinolítica, aspecto que no se modificó cuando se realizaron ajustes por antecedente de hipertensión.

De los 44 pacientes con DBT asignados a revascularización temprana, los tratados sólo con ICP, en comparación con cirugía de derivación coronaria con ICP o sin ella, fueron similares respecto de las características iniciales, la presentación clínica y el tratamiento hospitalario. De los 25 pacientes sometidos a cirugía de derivación, 2 además recibieron ICP. Asimismo, la mortalidad a los 30 días y al año no resultó significativamente diferente entre los grupos tratados con ICP y con cirugía de derivación coronaria. No obstante, se observó una tendencia a mayor supervivencia en sujetos tratados con ICP seguida de cirugía de derivación coronaria y, por último, en los tratados con ECI.

La DBT no se asoció con mayor riesgo de mortalidad al año (*hazard ratio* [HR]: 1.02). El grado de beneficio de la revascularización temprana resultó similar en los grupos con DBT (HR: 0.62) y sin ella (HR: 0.75).

## Discusión

Si bien los pacientes con DBT presentan más elevado riesgo de SC como complicación del IAM, el estudio SHOCK no mostró mayor mortalidad una vez presentado el SC. Los beneficios a los 30 días y al año de la revascularización temprana en los sujetos diabéticos fueron similares a los de la población general. Los pacientes con DBT y sin ella que padecen SC muestran características iniciales y presentación clínica similares. En el presente estudio, los individuos diabéticos que sufrieron SC mostraron mayor probabilidad de antecedente de IAM y de hipertensión, y menor probabilidad de ser de raza blanca.

La frecuencia del empleo de terapia fibrinolítica para el IAM complicado con SC es inferior en los pacientes con DBT, si bien cuentan con el potencial de presentar una reducción del riesgo absoluto. Los resultados del presente análisis sugieren que parece ser efectiva una estrategia intensiva para los individuos diabéticos que padecen SC.

Se ha demostrado que la DBT constituye un importante predictor de mortalidad a corto y largo plazo, que se ha atribuido a la trombosis relacionada con la DBT y a la progresión de la enfermedad aterosclerótica cardíaca subyacente. Se ha demostrado mayor mortalidad en los sujetos con SC que presentan DBT. En el registro SHOCK, que incluyó pacientes con DBT, ésta se asoció en forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria con un *odds ratio* ajustado de 1.5.

Los resultados del presente estudio podrían interpretarse como prueba para tratar a los pacientes diabéticos con SC lo más intensivamente posible. El mayor empleo del balón de contrapulsación aórtica y de angiografía coronaria sería responsable de las diferencias con el grupo de pacientes sin DBT. Además, una vez instalado el SC luego del IAM, la DBT podría no ejercer más su efecto independiente sobre la mortalidad a corto y largo plazo.


En este estudio no se observaron diferencias significativas en la supervivencia al año entre los pacientes con DBT asignados a ICP sola en comparación con cirugía de derivación coronaria en sujetos asignados a revascularización temprana. Los resultados de la *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* mostraron la superioridad a largo plazo de la cirugía de derivación frente a la ICP en pacientes con DBT con enfermedad de múltiples vasos sin SC. En el estudio SHOCK, los resultados de los pacientes con DBT no difirieron entre ICP y cirugía de derivación.

Recientemente se ha demostrado que el empleo de una infusión de insulina en terapia intensiva reduce la mortalidad. Los autores sugieren que los pacientes diabéticos del estudio SHOCK pueden haber recibido terapias antidiabéticas más intensivas que las empleadas en estudios no aleatorizados. Agregan que no pueden descartar leves diferencias en la mortalidad entre los subgrupos con DBT y sin ella.

## Conclusión

En el estudio SHOCK, la DBT no constituyó un factor predictivo de mortalidad a un año en los pacientes que presentaron SC como complicación de un IAM. El beneficio a los 30 días y al año de realizar revascularización temprana fue similar en los sujetos con DBT y sin esta enfermedad. Los autores señalan que debería evaluarse más profundamente y en forma prospectiva la utilidad de las nuevas modalidades terapéuticas, como el empleo intensivo de insulina para normalizar glucemias elevadas asociadas con SC, tanto en pacientes diabéticos como en los que no presentan la enfermedad.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06802007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06802007.htm)

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

#### 4 - Prevalencia de Diabetes y de Alteración de la Glucemia en Ayunas entre Adolescentes de los Estados Unidos

Duncan G

Nutritional Sciences Program, Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, EE.UU.

[Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose Levels among US Adolescents]

Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 160(5):523-528, May 2006

*Un amplio estudio epidemiológico reciente revela una prevalencia considerable de diabetes, incluso diabetes tipo 2, entre los adolescentes de los EE.UU., un fenómeno preocupante en términos de salud pública.*

Se estima que el 6.3% de la población de los EE.UU. presenta diabetes (DBT), lo que constituye una cantidad de 18.2 millones de personas, 13 millones que conocen su diagnóstico y otros 5.2 millones que no están al tanto de su enfermedad. Aproximadamente 210 000 individuos afectados tienen menos de 20 años; 1 de cada 400 a 500 niños y adolescentes presenta DBT tipo 1 (DBT1), aunque la DBT tipo 2 (DBT2) es cada vez más frecuente en este grupo etario. El único estudio epidemiológico sobre DBT en personas de 12 a 19 años realizado entre 1988 y 1994 estableció una prevalencia del 0.41%, pero ese trabajo no incluyó una muestra suficientemente amplia.

La información más reciente también indica que la frecuencia de intolerancia a la glucosa es cada vez mayor en jóvenes con sobrepeso, una situación que puede evolucionar a resistencia grave a la insulina. Además, el síndrome de resistencia a la insulina también es una enfermedad muy habitual entre adolescentes de los EE.UU. y su incidencia aumentó considerablemente durante los últimos años. Por todos estos factores es posible considerar que la frecuencia de DBT también sea mayor a la observada en años anteriores. En esta investigación, el autor actualiza los datos al respecto a partir de la información recogida por el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) entre 1999-2000 y 2001-2002.

#### Métodos

El NHANES incluyó individuos no internados con edades entre los 2 meses y los 85 años. El estudio de 1999-2000 contó con 9 965 personas, mientras que el 2001-2002 incluyó 11 039. Se efectuó la determinación de los niveles de glucemia en ayunas, insulina y péptido C. También se tuvieron en cuenta la estatura y el nivel socioeconómico familiar según datos del *US Census Bureau*. Para el presente trabajo, la muestra total (la suma de ambos estudios) estuvo integrada por 4 370 adolescentes de 12 a 19 años que respondieron una entrevista personal acerca de la enfermedad (utilización de los fármacos y síntomas). El subgrupo estuvo integrado por 1 496 pacientes en quienes se determinó la glucemia en ayunas y que respondieron negativamente a la pregunta de si presentaban DBT. Los participantes que manifestaron tener la enfermedad fueron considerados diabéticos; la distinción entre DBT1 y DBT2 se basó en el tipo de tratamiento. Se consideró que los niveles de glucosa en sangre eran normales cuando se encontraban por debajo de 100 mg/dl.

#### Resultados

Los 4 370 adolescentes tenían una media de edad de 15.4 años (representativa de 26 649 401 adolescentes). El 48% de ellos eran mujeres; el 12.8% era de origen mexicano-americano; el 16.6%, negro no hispano, y el 70.6%, blanco no hispano. No se registraron diferencias en la edad entre quienes manifestaron tener la enfermedad y entre los que no presentaron DBT; en cambio, se registró una asociación

importante entre la referencia de DBT y el sexo o la raza. Los pacientes con DBT1 y DBT2 fueron similares en términos de edad; el 5.9% de los sujetos con DBT1 y el 31.3% de aquellos con DBT2 utilizaba antidiabéticos orales. Se detectó una asociación importante entre el tipo de DBT, el sexo y el origen étnico.

La muestra parcial que incluyó 1 496 pacientes (equivalente a 24 885 638 adolescentes) tenía una media de edad de 15.4 años; el 49% era de sexo femenino; el 11.6% era mexicano-americano; el 15.3%, negro no hispano, y el 73.1%, blanco no hispano. La edad fue semejante en los participantes con glucemia normal en ayunas y en aquellos con alteración de este parámetro; sin embargo, se registró una asociación significativa entre esta evaluación y el sexo y la raza. Como se esperaba, los niveles de glucemia, de insulinemia y de péptido C fueron sustancialmente diferentes ( $p < 0.01$ ) entre los grupos; en cambio, el índice de masa corporal (IMC) y el nivel socioeconómico no difirieron.

#### Conclusiones

En total, 18 adolescentes de la muestra de evaluación informaron que tenían DBT, una cifra que equivale a 134 071 individuos de este grupo de edad o al 0.5% de los individuos de 12 a 19 años, si se tienen en cuenta los datos de población. La referencia de la enfermedad fue más frecuente en varones (54%) que en mujeres (46%) y en jóvenes blancos no hispanos, un patrón diferente del que se registra en adultos (20 años o más), en quienes la DBT es más habitual en sujetos negros no hispanos.

Diez de los 18 pacientes presentaban DBT1, y el resto DBT2, lo que equivale en cifras totales para la población a 95 066 (71%) y 39 005 (29%) adolescentes con cada uno de los tipos de la enfermedad, respectivamente. El autor señala que la DBT2 originariamente era considerada una enfermedad casi exclusiva de los adultos, pero los datos de esta investigación y otros estudios epidemiológicos similares señalan que el problema es cada vez más frecuente en pacientes jóvenes de los EE.UU.

El porcentaje absoluto de DBT1 fue mayor en niños, mientras que el de DBT2 lo fue en mujeres. Aproximadamente el 78% de todos los varones adolescentes de la población que refirió tener la enfermedad presentó DBT1 y el 22%, DBT2; el 63% de todas las adolescentes que manifestaron ser diabéticas tuvieron DBT1, mientras que el 37% presentó DBT2. El porcentaje absoluto de ambos tipos fue mayor entre blancos no hispanos, pero el porcentaje relativo de DBT2 fue más alto en adolescentes de origen mexicano-americano.

En el subgrupo en el que se realizaron pruebas bioquímicas se encontraron 178 pacientes con alteración de la glucemia en ayunas, una cifra equivalente a 2 769 736 o a un 11% de los adolescentes, aproximadamente 9 puntos por encima del valor registrado con anterioridad. Sin embargo, señala el autor, esta diferencia puede atribuirse a que en la presente investigación se consideró un umbral más bajo (100 mg/dl en lugar de 110 mg/dl). El IMC no difirió entre los grupos con glucemia normal o con hiperglucemia pero, cuando se expresaron en valores absolutos, más del 15% de los adolescentes con alteración de la glucemia en ayunas presentó sobrepeso en comparación con el 14.1% de aquellos con riesgo de sobrepeso y con el 9.5% de los participantes con peso normal. La hiperglucemia fue más frecuente en varones (14.8%) respecto de las mujeres (7.3%).

La determinación de los parámetros bioquímicos restantes sugirió que los trastornos en el metabolismo de la glucosa en los adolescentes obedecen fundamentalmente a la resistencia a la insulina y no a una reducción en la masa funcional de células beta del páncreas. Aunque el estudio cuenta con limitaciones, los resultados indican que la prevalencia de intolerancia a la glucosa y DBT2 entre adolescentes de los EE.UU. es considerable. Este hallazgo es relevante en términos de salud pública, dado que la intolerancia a la glucosa se asocia con la aparición de DBT2, lo que produce un sustancial aumento del riesgo cardiovascular.

## 5 - Los Factores de Riesgo Cardiovascular Realmente están Asociados con el Síndrome Metabólico: este Fenómeno Sugiere Agrupación y no Coincidencia

Aizawa Y, Kamimura N, Watanabe H y colaboradores

Niigata University Graduate School of Medicine and Dental Science  
Division of Cardiology, Niigata, Japón

[*Cardiovascular Risk Factors are Really Linked in the Metabolic Syndrome: This Phenomenon Suggests Clustering rather than Coincidence*]

**International Journal of Cardiology** 109(2):213-218,  
May 2006

*La combinación de factores que integran el síndrome metabólico es más frecuente de lo que se espera por simple coincidencia en la población general.*

La combinación de dislipidemia, hiperglucemia, hipertensión y obesidad visceral define al síndrome metabólico (SM), a su vez, asociado con la aparición de enfermedad coronaria y de diabetes. En la actualidad, la resistencia a la insulina y la secreción anormal de citoquinas a partir de células adiposas se consideran las alteraciones subyacentes principales en el trastorno metabólico. Por su parte, los componentes individuales del síndrome también representan factores tradicionales de riesgo cardiovascular. La presencia de estas variables en un mismo individuo puede obedecer a 2 mecanismos: coincidencia o verdadera agrupación, un concepto cada vez más aceptado. En un trabajo anterior, los autores encontraron que la prevalencia de la combinación de factores de riesgo en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica era superior a la esperable por mera probabilidad; en esta oportunidad efectúan un análisis similar en una muestra más amplia de individuos de la población general.

### Sujetos y métodos

Fueron incluidos participantes de 40 años o más con recomendación de evaluación clínica anual según lo establecido por la *Niigata Association for Comprehensive Health Promotion and Research*. La investigación abarcó 119 412 individuos, 41 819 hombres (17% a 39% de los residentes masculinos) y 77 593 mujeres (28% a 46%), evaluados en 2003, que realizaron la entrevista médica y en quienes se determinó el peso, la estatura y la presión arterial. Además, se les realizó un electrocardiograma y en todos se tomó una muestra de sangre para conocer el perfil de lípidos, el recuento de glóbulos blancos y la concentración de hemoglobina glicosilada, creatinina y transaminasas. El SM se definió como la presencia de un índice de masa corporal (IMC) de 25 o mayor, presión arterial sistólica mayor o igual a 130 mm Hg o presión arterial diastólica de 85 mm Hg o superior, triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) inferior a 40 mg/dl y glucemia en ayunas igual a 110 mg/dl o superior o hemoglobina glicosilada mayor o igual a 5.5%. La prevalencia de una determinada combinación de 3 a 5 factores se calculó a partir de la prevalencia de cada factor por separado bajo la presunción de que su combinación aparece como consecuencia de la mera coincidencia. Así, se calcularon y compararon todas las posibles combinaciones de 3 factores o más, luego se estimó la probabilidad de la combinación de 5 factores y, por último, la probabilidad de cada combinación de 3 a 5 factores se expresó como porcentaje y se comparó con las actuales, bajo la hipótesis de que si en el SM realmente hay agrupación de factores de riesgo, la prevalencia actual de agrupación de 3 o más factores sería mayor que la esperable en el caso de que cada factor se comportara individualmente y que la combinación fuese meramente consecuencia de simple coincidencia.

### Resultados

Se registraron cifras de hipertensión arterial –según criterios de definición del SM– en el 28.1% de los pacientes; el 31.6% mostraba concentración de colesterol mayor o igual a 220 mg/dl (la mayoría no recibía tratamiento específico). El 25.4% tenía un IMC de 25 o más, el 25.8% mostraba hipertrigliceridemia, el 6.1% presentaba valores bajos de HDLc y el 23.9% mostraba parámetros compatibles con metabolismo anormal de la glucosa. En 17 842 individuos de los 119 412 (14.9%) evaluados se diagnosticó SM (presencia de 3 o más factores definitorios): 17.8% de los hombres y 13.4% de las mujeres. En los primeros fue del 12% al 20.3% para cada década con un pico máximo en la quinta década. En las mujeres, la incidencia fue del 4.5% al 16.9% en cada década y la mayor frecuencia se constató en la sexta década.

La prevalencia de la combinación de 3 factores varió entre 0.15% y 3.4%; la cifra más alta correspondió a la presencia simultánea de IMC anormal, hipertensión e hipertrigliceridemia, mientras que la más baja estuvo representada por la combinación de IMC alto, HDLc y glucemia anormal. La prevalencia de 4 factores se encontró entre 0.2% y 2.1% y la de 5 componentes fue del 0.4%. La prevalencia esperada de 3 factores varió entre 0.1% y 2.4%; la de 4 componentes, entre 0.05% y 0.75%, mientras que la de 5 fue sólo del 0.05%. Cada una de las prevalencias observadas fue significativamente mayor que la esperada ( $p < 0.001$ ). Por ejemplo, la combinación de 3 factores fue 1.03 a 2.7 veces superior; la de 4 componentes fue de 3.3 a 14 veces más alta y la de 5 elementos excedió a la esperada en 8 veces.

La obesidad y la resistencia a la insulina estuvieron presentes en el 74.4% y en el 63.1% de los participantes, respectivamente, cuando las prevalencias originales fueron del 25.4% y 23.9%, en igual orden. Los 2 factores fueron 2.9 y 2.6 veces más frecuentes en pacientes con SM respecto de la población total evaluada. La hipertensión y la hipertrigliceridemia se observaron en el 88.7% y en el 54.4% de los pacientes con SM: 1.7 a 2.1 veces más frecuentes que lo registrado en la población general. Por lo tanto, señalan los autores, en el SM la obesidad y la resistencia a la insulina se «agrupan» con mayor frecuencia que la hipertensión y la concentración elevada de triglicéridos. El 24.2% de los individuos con SM presentó niveles bajos de HDLc: una frecuencia 4 veces superior a la esperada del 6.1%.

El colesterol total tendió a ser más elevado en los sujetos con hipertensión y obesidad; la hipercolesterolemia también fue más frecuente en sujetos con SM (39.7% respecto de aquellos que no lo presentaban, 32.8%,  $p < 0.0001$ ). Asimismo, la concentración anormal de creatinina en suero fue más habitual en pacientes con SM respecto de los participantes que no lo presentaban (2.06% y 0.94%, respectivamente,  $p < 0.0001$ ). En cambio, los niveles de hemoglobina no difirieron.


### Discusión

La modificación de los factores de riesgo cardiovascular es crucial en pacientes con enfermedad cardíaca; de hecho, numerosos trabajos han confirmado el efecto beneficioso de esta estrategia. La obesidad visceral, la hipertensión, la hiperlipidemia y el metabolismo anormal de la glucosa integran el SM, presente en casi una cuarta parte de los adultos de los EE.UU.

En un trabajo anterior, los autores hallaron que 2 o más factores de riesgo cardiovascular aparecían con mayor frecuencia que lo esperado por simple coincidencia. En el presente estudio, la prevalencia global de SM fue del 14.9%, inferior a la referida en los EE.UU. Según los especialistas, el fenómeno obedecería a que el examen anual se recomienda en personas no tratadas y aparentemente sanas. La observación de que la frecuencia de algunas combinaciones de factores de riesgo fue mayor que la esperada reflejaría una cierta tendencia a su agrupación; de hecho, la detección de cualquier combinación de 3 o más componentes de riesgo excedió la frecuencia esperada, un hallazgo que avala la

teoría de que los elementos que integran el SM verdaderamente «se agrupan» y que no aparecen de manera simultánea por simple coincidencia. Aunque la causa de esta agrupación aún no se conoce se considera que la obesidad y la resistencia a la insulina desempeñan un papel central en este sentido.

El SM incrementa el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular y de diabetes; lamentablemente todavía no existe una estrategia terapéutica eficaz para revertir esta anomalía y se requieren tratamientos individuales para cada una de las alteraciones. En conclusión, el estudio confirma que la presencia simultánea de los factores de riesgo que definen el SM obedece a algún mecanismo común y de allí su «agrupación». Según los expertos, un estudio de seguimiento sería de gran utilidad para demostrar que los pacientes con SM se encuentran realmente expuestos a presentar mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

 Información adicional en [www.siiisalud.com/dato/dat049/06802017.htm](http://www.siiisalud.com/dato/dat049/06802017.htm)

## 6 - Análisis Intermedio de los Efectos del Tratamiento con Exenatida sobre la Hemoglobina Glicosilada, el Peso y los Factores de Riesgo Cardiovascular al Cabo de 82 Semanas en 314 Pacientes con Sobrepeso y Diabetes Tipo 2

Blonde L, Klein E, Han J y colaboradores

Ochsner Clinic Foundation, Nueva Orleans; Capital Clinic Research Center, Olimpia; Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, EE.UU.

[Interim Analysis of the Effects of Exenatide Treatment on A1C, Weight and Cardiovascular Risk Factors over 82 Weeks in 314 Overweight Patients with Type 2 Diabetes]

**Diabetes, Obesity and Metabolism** 8(4):436-447, Jul 2006

*El agregado de exenatida al tratamiento de pacientes diabéticos que no responden satisfactoriamente a las sulfonilureas o metformina se asocia con buen control metabólico y excelente perfil de seguridad.*

La obesidad incrementa significativamente el riesgo de presentar diabetes tipo 2; se estima que por cada kg de aumento en el peso, la probabilidad de padecer la enfermedad metabólica se eleva en un 9%. En los últimos años, la frecuencia de obesidad casi se duplicó y la prevalencia de diabetes también se elevó sustancialmente. Por el contrario, la pérdida de peso mejora el control metabólico; de hecho, se acompaña de una disminución de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>), de mejoría en el perfil de lípidos y de la hipertensión y de menor mortalidad. Lamentablemente muchas de las estrategias que se utilizan para reducir la glucemia, entre ellas, la insulina, las sulfonilureas y tiazolidindionas se acompañan de un aumento del peso. Asimismo, muchas drogas se asocian con un riesgo sustancial de episodios de hipoglucemia y de edema, motivos por los cuales se ha puesto gran énfasis en la creación de nuevas opciones de tratamiento.

En este trabajo se describen los efectos de la exenatida, una de estas nuevas opciones, utilizada a lo largo de 82 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 que no lograban el control óptimo de la glucemia con dosis máximas eficaces de sulfonilureas o metformina. La exenatida es una incretina que tiene propiedades metabólicas semejantes a las del péptido 1 similar al glucagón (P1SG). Las acciones de la exenatida incluyen, entre otras, aumento de la secreción de insulina

dependiente de glucosa, inhibición de la secreción posprandial inapropiada de glucagón y retardo del vaciado gástrico. Además, se ha visto que la exenatida y el P1SG inducen la proliferación de las células beta del páncreas *in vitro* y en modelos animales. Tres estudios controlados con placebo mostraron que la administración de 10 µg de exenatida dos veces por día se asocia con una reducción promedio de los niveles de HbA<sub>1c</sub> de 1%; el 40% de los pacientes logra cifras de HbA<sub>1c</sub> de 7% o menos. Asimismo, los pacientes logran un descenso considerable del peso, de cerca de 2 kg hacia la semana 30 de tratamiento. Las náuseas representan el efecto adverso más frecuente; sin embargo, éste disminuye en frecuencia con el paso del tiempo. En este trabajo, los autores determinan el efecto de la exenatida al cabo de 82 semanas de terapia en pacientes con diabetes tipo 2 que no lograron el control metabólico esperado a pesar del tratamiento óptimo con metformina o sulfonilureas.

### Métodos

En los tres estudios controlados con placebo se incluyeron sujetos de 16 a 75 años tratados en los 3 meses anteriores con la dosis máxima eficaz de alguno de los fármacos mencionados o con una combinación de ellos. Los pacientes tenían, además, niveles de HbA<sub>1c</sub> de 7.1% a 11%, glucemia en ayunas de menos de 13.3 mmol/l y un índice de masa corporal (IMC) de 27 a 45 kg/m<sup>2</sup>. No debían presentar alteraciones bioquímicas. Se excluyeron los individuos tratados con tiazolidindionas, meglitinidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, insulina o drogas para reducir el peso en los 3 meses anteriores. Tampoco se incorporaron pacientes que recibían corticoides o fármacos que modifican la motilidad gastrointestinal, entre otros motivos de exclusión. Todos los sujetos incluidos en la fase abierta de extensión de 52 semanas tenían que haber completado las 30 semanas de investigación a doble ciego, durante las cuales habían recibido 5 o 10 µg de exenatida dos veces por día. Los individuos asignados a placebo en los trabajos iniciales no se incluyeron en la fase abierta.

Durante esta última fase, los pacientes recibieron primeramente 5 µg de exenatida durante un mes y luego 10 µg de la droga, siempre por vía subcutánea, dos veces por día, 15 minutos antes del desayuno y de la cena. Además, continuaron el tratamiento con metformina o sulfonilureas.

Los puntos primarios de evaluación de esta primera fase fueron la seguridad y los cambios metabólicos, en términos de niveles de HbA<sub>1c</sub>. En segundo término se consideraron las modificaciones en el perfil de lípidos y en el IMC.

### Resultados

Los estudios iniciales controlados, de 30 semanas de duración, abarcaron 1 446 pacientes asignados a placebo, exenatida 5 µg o exenatida 10 µg, dos veces por día. El 87% (n: 974) de los 1 125 sujetos que completaron esta primera fase optaron por continuar con el tratamiento con exenatida: todos recibieron 5 µg de la droga dos veces por día durante 4 semanas, con duplicación posterior de la dosis. La población por intención de tratar estuvo integrada por 551 pacientes; el 57% (n: 314) completó las 82 semanas de terapia. El 7% abandonó prematuramente la investigación por eventos adversos, los más comunes fueron náuseas e hipoglucemia.

Se registró un descenso en los niveles de HbA<sub>1c</sub> de -1.1% en los sujetos que completaron las 82 semanas de tratamiento. El 39% y el 48% de los pacientes alcanzaron valores de HbA<sub>1c</sub> de 7% o más bajos a las 30 y 82 semanas, respectivamente. Por su parte, las modificaciones más importantes en los niveles de HbA<sub>1c</sub> se observaron en pacientes con valores basales de 9% o más altos. Cuando se realizó el análisis en la población por intención de tratar (con el método de la última observación considerada (*last observation carried forward* [LOCF]) se obtuvieron los mismos resultados. La mayor parte de los abandonos obedeció a motivos no relacionados con la eficacia.

La reducción en el peso fue progresiva, con un descenso de -4.4 kg hacia la semana 82 (equivalente a un 4.4% del peso corporal basal). Para ese momento, el 81% de los pacientes perdió peso y el descenso fue más marcado en

aqueños con un IMC basal más alto (7 kg en sujetos con IMC de 40 o mayor en comparación con 2 kg en aquellos con IMC de menos de 25). La reducción del peso fue de 5.3 kg, 3.9 kg y 4.1 kg en los pacientes tratados con metformina más exenatida, con sulfonilureas más exenatida, y quienes recibieron ambos fármacos más exenatida, respectivamente. El análisis en la población por intención de tratar dio los mismos resultados.

La exenatida se toleró bien; no se observaron anomalías en los signos vitales ni en el examen físico. Los efectos adversos más comunes fueron náuseas e hipoglucemia, leves o moderadas y causaron la interrupción de la terapia en el 3.6% y en el 0.4% de los casos, respectivamente. Sólo se produjeron 4 episodios de hipoglucemia grave, todos ellos en sujetos tratados simultáneamente con sulfonilureas. La frecuencia de náuseas fue mayor en las primeras semanas de tratamiento, en las investigaciones controladas y en la fase de extensión abierta (semanas 0 a 4 y 30 a 38, respectivamente), cuando todos los pacientes recibieron 5 mg de exenatida dos veces por día. Posteriormente, la incidencia se mantuvo estable, a pesar de lo cual se registró una reducción progresiva del peso corporal. Además, los pacientes, presentaron o no náuseas, tuvieron la misma mejoría en términos de concentración de HbA<sub>1c</sub> y de disminución del peso corporal. En la cohorte que completó las 82 semanas de terapia también se observaron cambios significativos y favorables en los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y presión arterial. Otros parámetros metabólicos (colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, apolipoproteína B y presión arterial sistólica) también tendieron a mejorar.


### Discusión

El análisis de 314 enfermos que completaron 82 semanas de terapia con exenatida demostró mejoría sostenida del control metabólico, reducción progresiva del peso corporal y mejoría de algunos parámetros de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, mal controlados con sulfonilureas, metformina o ambos. Debido a que el estudio fue seleccionado y abierto (motivos que pueden introducir un sesgo considerable), los autores efectuaron el análisis tanto en la población que completó la terapia (n: 314) como en aquella por intención de tratar (n: 551) y obtuvieron los mismos resultados. Por ello consideran que los beneficios observados en relación con la terapia con exenatida representan lo que ocurre con la administración prolongada del fármaco en el ámbito asistencial real.

A diferencia del incremento de peso que se observa en asociación con la mayoría de los agentes antidiabéticos, el 81% de los pacientes que recibió exenatida bajó de peso; la reducción fue más marcada en aquellos con un IMC más alto al inicio. En opinión de los autores, es improbable que este efecto pueda atribuirse a las náuseas. En primer lugar, esta manifestación fue más común al principio del estudio mientras que el descenso de peso resultó progresivo en el transcurso de toda la investigación; además, se observó en todos los pacientes, independientemente de que presentaran o no náuseas. Por último, el análisis de correlación de Pearson no indicó asociación significativa entre ambos fenómenos. En cambio, es posible que el descenso del peso obedezca a la saciedad que induce la exenatida y a la consecuente reducción de la ingesta de alimentos.

La administración de exenatida se acompañó de mejoría importante de varios factores de riesgo cardiovascular, por ejemplo, en el perfil de lípidos, un efecto muy importante si se tiene en cuenta que los pacientes con diabetes tienen un riesgo 2 a 4 veces más alto de sufrir enfermedad cardiovascular, en comparación con los sujetos sin la enfermedad.

El fármaco se toleró bien; los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas y la hipoglucemia. En conclusión, afirman los expertos, la exenatida representa una nueva opción de terapia para individuos con diabetes tipo 2, por sus acciones similares a las del P1SG.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06808002.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06808002.htm)

## 7 - Efectos a Largo Plazo de la Terapia con Exenatida durante 82 Semanas sobre el Control de la Glucemia y del Peso en Pacientes con Diabetes Tipo 2 con Sobrepeso Tratados con Metformina

Ratner R, Maggs D, Nielsen L y colaboradores

MedStar Research Institute, Hyattsville; Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, EE.UU.

[Long-Term Effects of Exenatide Therapy over 82 Weeks on Glycaemic Control and Weight in Over-Weight Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes Mellitus]

Diabetes, Obesity and Metabolism 8(4):419-428, Jul 2006

*La exenatida se tolera bien y se asocia con control metabólico y descenso sostenido del peso en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados a pesar de recibir dosis óptimas de metformina.*

La hiperglucemia es el trastorno metabólico que caracteriza a la diabetes tipo 2; es consecuencia de la insuficiencia de las células beta del páncreas para liberar la cantidad necesaria de insulina en combinación con un estado basal de resistencia a la insulina. Las alteraciones son gradualmente progresivas, tal como lo demostró el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS); esto explicaría por qué las diversas estrategias terapéuticas se tornan cada vez menos eficaces. La terapia antidiabética tiene por finalidad mejorar el control de la glucemia para disminuir la incidencia de complicaciones macrovasculares y microvasculares. Sin embargo, este propósito no siempre se logra y no es infrecuente que muchos enfermos tengan valores de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) superiores al 8%. El temor a la hipoglucemia, al aumento de peso y al edema explica en parte el fracaso del tratamiento en muchos casos.

La metformina es una droga habitualmente indicada en enfermos con diabetes tipo 2. El fármaco reduce la salida hepática de glucosa y disminuye la resistencia periférica a la insulina. Se la utiliza aisladamente o en combinación con otros antidiabéticos orales o con insulina. Se asocia con leve descenso del peso y no induce hipoglucemia, sus principales ventajas. La exenatida es un péptido que simula las acciones del péptido 1 similar al glucagón (P1SG), entre ellas, aumento de la secreción de insulina mediada por glucosa, supresión de la secreción inadecuadamente alta de glucagón, enlentecimiento del vaciado gástrico y reducción de la ingesta de alimentos. Además, la exenatida restaura la primera y la segunda fase de secreción de insulina e induce la proliferación de células beta del páncreas a partir de células precursoras *in vitro* y en modelos animales.

Un estudio previo mostró que en enfermos tratados con metformina y con control inadecuado de la glucemia, el agregado de exenatida se asocia con mejoría del control metabólico y con disminución del peso corporal. En esta oportunidad se comunican los resultados de enfermos de dicha investigación que optaron por continuar el tratamiento con metformina y exenatida durante 82 semanas, en una fase de extensión abierta.

## Pacientes y métodos

Los participantes tenían diabetes tipo 2 y habían completado las 30 semanas del estudio controlado con placebo, en el cual se incluyeron enfermos de 16 a 75 años que habían recibido en los 3 meses anteriores 1 500 mg o más por día de metformina y que presentaban una concentración de HbA<sub>1c</sub> de 7.1% a 11%, glucemia en ayunas inferior a 240 mg/dl e índice de masa corporal (IMC) de 27 a 45 kg/m<sup>2</sup>. El peso debía haberse mantenido estable en el transcurso de los 3 meses anteriores a la investigación. Se excluyeron pacientes tratados con meglitinidas, sulfonilureas, tiazolidindionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, drogas para bajar de peso, terapia con insulina, fármacos que afectan la motilidad gastrointestinal y esteroides, entre otros criterios de exclusión.

En un estudio a largo plazo y multicéntrico después de las primeras 30 semanas, los enfermos siguieron expuestos a exenatida durante otras 50 semanas con la finalidad de determinar el efecto prolongado de esta droga sobre la concentración de HbA<sub>1c</sub>, sobre el peso corporal y sobre el perfil de lípidos. Asimismo se analizó el perfil de seguridad. La exenatida se administró por vía subcutánea dos veces por día, en dosis de 10 µg por aplicación, 15 minutos antes del desayuno y de la cena. Durante las primeras 30 semanas del estudio, los enfermos habían recibido 5 o 10 µg de la droga. Al inicio de la fase abierta, todos recibieron 5 µg por día durante 4 semanas y posteriormente fueron tratados con 10 µg durante el resto de la investigación. Todos continuaron el tratamiento con metformina.

Los puntos primarios de evaluación fueron las modificaciones en los niveles de HbA<sub>1c</sub> y en el peso corporal en la población que completó las 82 semanas de estudio (30 semanas a doble ciego y 50 semanas de extensión abierta). Además, se determinó el porcentaje de individuos que logró una concentración de HbA<sub>1c</sub> de 7% o menos. Se registró la frecuencia de efectos adversos.

## Resultados

Después de las 30 semanas iniciales, los pacientes que completaron las 82 semanas de terapia (n = 92) presentaron reducción significativa y sostenida de la concentración de HbA<sub>1c</sub>: -1.3% respecto de los valores basales. En la cohorte global, los cambios desde el inicio hasta las semanas 30 y 82 fueron de -0.7 (p < 0.05) y de -0.8 (p < 0.05), respectivamente. El 46% y 59% de los pacientes, en igual orden, alcanzaron valores de HbA<sub>1c</sub> de 7% o menos. Igualmente, la disminución de la glucemia fue de -23 mg/dl y de -31 mg/dl.

Los cambios de peso en la cohorte completa hasta las semanas 30 y 82 fueron de -2.3 y de -4.3 kg (p < 0.05 en ambos casos), respectivamente. Las reducciones más importantes se registraron en los enfermos que, al inicio, tenían un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o más alto (-6.9 kg) en comparación con aquellos con un IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> (-2.3 kg).

El perfil de lípidos mejoró después de las 82 semanas de tratamiento con exenatida; se registró un descenso en la concentración de apolipoproteína B (Apo B) y de triglicéridos y un aumento en los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). El colesterol total y el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) también se redujeron. Otros parámetros que mejoraron fueron la relación entre el LDLc/HDLc y entre colesterol total/HDLc. A las 82 semanas, la presión arterial sistólica y diastólica también disminuyó significativamente.

No se registró toxicidad cardiológica, pulmonar, hepática o renal. Tampoco se produjeron efectos adversos idiosincrásicos. El 39% de todos los pacientes interrumpió la investigación pero sólo el 7% lo hizo por manifestaciones secundarias. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron náuseas e infecciones del tracto respiratorio superior, habitualmente leves o moderadas en intensidad. Los episodios de hipoglucemia fueron infrecuentes. La frecuencia de náuseas descendió en el transcurso del estudio. La modificación en el peso corporal no fue atribuible a las náuseas.

## Discusión

Durante la investigación aleatorizada y controlada con placebo de 30 semanas de duración, la administración de exenatida en pacientes con diabetes tipo 2 sin control adecuado con metformina se asoció con una reducción del peso de 2.8 kg y de la concentración de HbA<sub>1c</sub> de 0.8%. La persistencia de los efectos contrasta con lo que sucede en individuos que reciben terapia con insulina o con agentes hipoglucemiantes orales; por ejemplo, el UKPDS mostró que en el transcurso del mismo período, el efecto de las sulfonilureas sobre la HbA<sub>1c</sub> revierte y el peso corporal aumenta considerablemente. Posiblemente, la eficacia sostenida de la exenatida sea atribuible a la mejora de la secreción de insulina, a la supresión de la secreción de glucagón y al retraso del vaciado gástrico, fenómenos que se acompañan de disminuciones considerables de las modificaciones en la glucemia posprandial y de la glucemia.


Este efecto tiene consecuencias clínicas importantes; de hecho, varios estudios epidemiológicos mostraron que la reducción de la hiperglucemia posprandial disminuye el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares. La mayoría de las drogas hipoglucemiantes disminuyen la glucosa en plasma al disminuir la glucemia en ayunas; estos agentes tienen poco efecto sobre la glucemia posprandial. En cambio, la exenatida induce reducciones significativas en ambos parámetros.

La mayoría de las terapias antidiabéticas inducen aumento del peso corporal mientras que la exenatida se asocia con disminución sostenida, a lo largo de las 82 semanas del estudio. El efecto probablemente obedezca a la reducción de la incorporación de alimentos: los pacientes no fueron sometidos a ninguna dieta en particular ni a ningún programa especial de actividad física.

La resistencia a la insulina contribuye a la hiperglucemia y a la dislipidemia que, a su vez, representan factores de riesgo cardiovascular. Los agentes orales que mejoran la resistencia a la insulina se asocian con mejora de la dislipemia pero al originar incremento del peso, el beneficio neto se anula. En este estudio se comprobó que la administración de exenatida y metformina durante 82 semanas se asoció con mejoría clínicamente importante de los factores de riesgo cardiovascular, por ejemplo con disminución de la concentración de Apo B y de triglicéridos y con incremento del HDLc. Además, la presión arterial sistólica y diastólica también descendieron con el tratamiento.

Las náuseas fueron el efecto adverso más frecuente, aunque por lo general de intensidad leve o moderada. La manifestación fue más común al inicio de la terapia, en ambas fases de estudio. El peso se redujo progresivamente en el transcurso de las 82 semanas, de manera tal que no obedecería al efecto adverso, añaden los autores. Más aun, la disminución del peso y de la HbA<sub>1c</sub> fue similar en pacientes que presentaron y no presentaron náuseas. En conjunto, los hallazgos de este estudio sugieren que la combinación de exenatida más metformina se acompaña de mejoría sostenida del control metabólico en pacientes con diabetes tipo 2. La hipoglucemia tiene lugar muy infrecuentemente y no se registraron casos graves, concluyen los autores.

 **Información adicional en**  
[www.siicsalud.com/dato/dat049/06808008.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06808008.htm)

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



## 8 - Espesor de la Intima y Media Carotídeas en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 e Intolerancia a la Glucosa: Revisión Sistemática

Brohall G, Odén A, Fagerberg B

Institute of Internal Medicine and Wallenberg Laboratory for Cardiovascular Research, Sahlgrenska University Hospital, Goteborg University, Goteborg, Suecia

[Carotid Artery Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance: A Systematic Review]

*Diabetic Medicine* 23(6):609-616, Jun 2006

*Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen en promedio un espesor de la intima y media (EIM) carotídeas 0.13 mm mayor en comparación con los controles sanos.*

Distintos estudios demostraron que las enfermedades ateroscleróticas macrovasculares se encuentran entre las principales causas de muerte en la población de diabéticos. La diabetes tipo 2 trae aparejado un aumento del riesgo de estas patologías independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares convencionales, riesgos que oscilan entre 2 puntos en los varones y 11 en las mujeres.

La aterosclerosis es un proceso insidioso que se caracteriza por una fase asintomática prolongada y muchos pacientes ya la padecen cuando se les realiza el diagnóstico de diabetes.

La ecografía en modo B de alta resolución es un método que permite realizar estudios cualitativos y cuantitativos del proceso aterosclerótico, al evaluar parámetros como el EIM arteriales y la existencia de la placa aterosclerótica. Una ventaja del método es que no es invasivo y puede utilizarse en las arterias carótidas y femorales, en donde se desarrolla principalmente el proceso aterosclerótico. En los estudios cruzados, el EIM de las carótidas se asoció con enfermedad cardiovascular, aterosclerosis coronaria y factores de riesgo asociados y en estudios prospectivos predijo el curso de la enfermedad cardiovascular.

En este estudio, los autores realizaron una revisión sistemática de los estudios que emplearon el método ecográfico para evaluar las arterias carótidas y establecer si la diabetes mellitus tipo 2 y la intolerancia a la glucosa se asocian con un aumento del EIM carotídeo.

### Pacientes y métodos

Las principales fuentes de identificación de tales estudios fueron las bases de datos Medline, Embase y Cochrane y se identificaron estudios de los últimos 20 años.

Para cada estudio se calcularon las diferencias respecto del EIM carotídeo entre los pacientes con diabetes, con intolerancia a la glucosa y los controles, así como los intervalos de confianza del 95%. Para realizar el metaanálisis se empleó el modelo de efecto del azar, lo que resultó en un cálculo global de la diferencia del promedio (y el intervalo de confianza del 95%) del EIM entre los diabéticos y los controles y entre aquellos con intolerancia a la glucosa y los controles, respectivamente. La homogeneidad se estudió como el promedio ponderado ( $\square$ ) de las diferencias delta, entre los grupos de diabéticos y los controles en  $n$  estudios. Para calcular la suma de cuadrados, se utilizó el error estándar ( $E_e$ ) de la diferencia dentro de cada grupo, el cual, con la hipótesis de la homogeneidad, posee una distribución chi cuadrado con  $n - 1$  grados de libertad. También se consideró el sesgo potencial al crear un gráfico de embudo con la diferencia en el EIM representada en función del número de individuos incluido en cada estudio.

### Resultados

En esta revisión se incluyeron 21 estudios, nueve de los cuales fueron realizados en individuos con intolerancia a la glucosa. En total, los artículos comprendieron 4 019 pacientes

con diabetes (49% mujeres), 1 110 con intolerancia a la glucosa (45% mujeres) y 18 982 controles sanos (56% mujeres). Casi todos los estudios emplearon mediciones de pared y, en veinte, los pacientes diabéticos presentaron un EIM carotídeo mayor que el de los grupos control, diferencias que, excepto en 4 estudios, fueron estadísticamente significativas. La diferencia de los promedios estimada para el EIM calculado para el modelo de efecto de azar fue de 0.13 mm (IC95%: 0.123-0.144).

Las diferencias entre los pacientes diabéticos y los controles fueron similares en ambos sexos [varones 0.07 mm (IC95%: 0.050-0.088), mujeres 0.05 mm (IC95%: 0.045-0.065), respectivamente].

En tres de nueve estudios se observó con significación estadística, que el EIM carotídeo fue más marcado en el grupo con intolerancia a la glucosa en comparación con los individuos controles. La heterogeneidad se demostró al rechazarse la hipótesis nula en la prueba de homogeneidad para los diabéticos y los controles ( $p < 0.001$ ). El gráfico de embudo, en donde los estudios se ordenan según el número de pacientes incluidos, mostró una distribución sesgada con una mayoría de estudios pequeños con diferencias en el EIM más importantes para los pacientes diabéticos en comparación con los controles. De los 14 estudios que incluyeron menos de 500 pacientes, siete incorporaron solamente pacientes con diabetes bien establecida.

En este metaanálisis, solamente cinco estudios incluyeron pacientes con diagnóstico de diabetes reciente, en los que el EIM fue 0.11 mm mayor en comparación con los controles, con una diferencia de 0.13 mm en los 10 estudios que incluyeron pacientes con diabetes establecida. En conjunto, los estudios que determinaron los EIM en el punto más denso mostraron valores mayores de dicho parámetro en los pacientes con diabetes que en los individuos de los grupos control.

### Discusión

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática demuestran que los pacientes con diabetes tipo 2 presentaron, en promedio, un EIM carotídeo 0.13 mm mayor en comparación con los controles sanos. Asimismo, los individuos con intolerancia a la glucosa obtuvieron un EIM 0.04 mm superior, diferencia que fue estadísticamente significativa.

Los autores destacan que, en los estudios que incluyeron menos de 500 pacientes (en comparación con los de más de 500 pacientes), la mayoría mostró EIM más importantes en los pacientes diabéticos que en los grupos control. Si bien este hecho podría constituir un sesgo de publicación, un análisis más detallado reveló que los estudios más pequeños incluyeron frecuentemente más pacientes con diabetes establecida que los estudios epidemiológicos más grandes.

Otra fuente de variabilidad fue el método ecográfico, ya que las determinaciones del EIM en los segmentos de la pared arterial con mayor grosor mostraron las mayores diferencias respecto de este parámetro entre los pacientes con diabetes y los controles. Además, estas mediciones se llevaron a cabo más frecuentemente en estudios pequeños con una mayor proporción de pacientes con diabetes establecida.

En conclusión, este metaanálisis de 21 estudios demuestra que la diabetes tipo 2 se asocia con un aumento del 13% en el grosor de la media e íntima de la arteria carótida en comparación con los grupos controles. Esta diferencia se corresponde con un aumento del 40% del riesgo cardiovascular.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat049/06808011.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06808011.htm)

## 9 - Asociación entre el Control Metabólico y la Enfermedad Macrovascular Prevalente en la Diabetes Tipo 2: El VA Cooperative Study en Diabetes

Kirkman M, McCarren M, Shah J y colaboradores

The Roubush Veterans Affairs Medical Center, Indianápolis; Cooperative Studies Program Coordinating Center, Hines VA Hospital, Hines; Southern Arizona VA Healthcare System, Tucson, EE.UU.

[The Association between Metabolic Control and Prevalent Macrovascular Disease in Type 2 Diabetes: The VA Cooperative Study in Diabetes]

Journal of Diabetes and its Complications 20(2):75-80, Mar 2006

La prevalencia de enfermedad macrovascular se correlacionó con diversas variables sociodemográficas pero no con la concentración de hemoglobina glicosilada.

En comparación con la población general, el riesgo de enfermedad macrovascular (EMV) es considerablemente elevado en los pacientes con diabetes (DBT) tipo 2 que, además, se asocia con numerosos factores de riesgo cardiovascular, entre ellos, obesidad, hipertensión y dislipidemia. Sin embargo, en los modelos que consideran estos factores adicionales, la DBT sigue asociada de manera independiente con mayor riesgo de EMV, un fenómeno que sugiere que la hiperglucemia en sí misma sería un elemento predictivo de enfermedad cardiovascular. El VA Diabetes Trial es un trabajo de 7 años destinado a determinar si el control estricto de la glucemia modifica el riesgo de EMV en pacientes con DBT tipo 2. Debido a que fueron incluidos pacientes con EMV conocida y sin ella fue posible establecer la asociación entre el control metabólico y la EMV prevalente en una amplia cohorte de pacientes.

### Métodos

A partir del año 2000 fueron incluidos 1 792 hombres y mujeres de más de 40 años con DBT y escaso control metabólico (concentración de hemoglobina glicosilada [HbA<sub>1c</sub>] igual a 7.5% o superior) con tratamiento adecuado. También participaron sujetos con antecedente de EMV, con excepción de aquellos con criterios de angina de pecho clase III o IV según la *Canadian Heart Association*, con insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV de la *New York Heart Association* o con gangrena de extremidades inferiores en curso. Los pacientes fueron asignados a control estricto de la glucemia (HbA<sub>1c</sub> < 6%) o a control metabólico convencional (HbA<sub>1c</sub> > 1.5% respecto del otro grupo) y a tratamiento intensivo de los otros factores de riesgo cardiovascular. La concentración de HbA<sub>1c</sub> y de lípidos se evaluó con métodos convencionales. Se consideró que los pacientes presentaban EMV cuando mostraban antecedente de infarto de miocardio, de revascularización coronaria, angina de pecho clase I o II, insuficiencia cardíaca clase I o II, isquemia de miembros inferiores, antecedente de revascularización en extremidades, de accidente cerebrovascular o de revascularización de carótidas.

### Resultados

La media de edad de los participantes fue de 60 años y el 97% era de sexo masculino. El 18% era hispano, el 80% caucásico, el 18% afroamericano y el resto pertenecían a otros grupos étnicos. El 45% mostraba antecedentes de EMV y el 39% sabía que presentaba enfermedad coronaria. La DBT llevaba aproximadamente 11.5 años desde el diagnóstico y la concentración promedio de HbA<sub>1c</sub> era de 9.44%. El 52% recibía insulina como monoterapia o en combinación con agentes orales, mientras que el resto sólo era tratado con hipoglucemiantes orales. La mayoría de los participantes presentaba obesidad: el índice de masa corporal promedio fue

de 31.3 kg/m<sup>2</sup>. El 72% de los pacientes era hipertenso; el 17% fumaba en el momento del estudio y el 56% lo había hecho en el pasado.

Los sujetos con EMV tendieron a ser de más edad, presentaron hipertensión más a menudo, tenían DBT de mayor duración y recibían insulina con más frecuencia. La dosis diaria promedio de insulina y la utilización de metformina fueron parámetros semejantes en ambos grupos; en cambio, menos pacientes con EMV utilizaban sulfonilureas. Además, los sujetos con EMV presentaron concentración más baja de colesterol asociado a lipoproteínas de alta (HDLc) y de baja densidad (LDLc) y niveles más altos de triglicéridos. Según los autores, la relación destacable con el LDLc puede atribuirse a que un mayor porcentaje de pacientes con EMV recibía tratamiento con estatinas.

No se registraron diferencias sustanciales en los niveles de HbA<sub>1c</sub> entre pacientes con EMV o sin ella (9.4% y 9.5%, respectivamente,  $p = 0.221$ ); por su parte, la prevalencia de enfermedad fue similar en todos los cuartiles de HbA<sub>1c</sub>. Asimismo, el *odds ratio* (OR) en el cuartil más elevado de HbA<sub>1c</sub> fue igual al que se observó en pacientes en el cuartil más bajo. Sin embargo, añaden los expertos, numerosas variables, entre ellas, el colesterol total, el LDLc, la prevalencia de tratamiento con insulina y la edad, confundieron la relación observada entre la concentración de HbA<sub>1c</sub> y el riesgo de EMV. Las asociaciones entre la HbA<sub>1c</sub>, los factores conocidos de riesgo cardiovascular, la duración de la DBT y el tratamiento antidiabético pueden enmascarar la correlación entre el control metabólico y la prevalencia de EMV en los modelos que no toman en cuenta estos factores de confusión. Sin embargo, en el modelo de variables múltiples sólo el ajuste por la edad se asoció con un incremento significativo en el OR de EMV en relación con los niveles más altos de HbA<sub>1c</sub>, un fenómeno que sólo se registró en el cuartil más elevado (> 10.2%, OR de 1.3), en comparación con el cuartil más bajo (< 8.3%).

### Discusión

Si duda, señalan los autores, la hiperglucemia prolongada se asocia con mayor probabilidad de aparición de complicaciones microvasculares –nefropatía y retinopatía–. Sin embargo, en pacientes con DBT tipo 2, la principal causa de morbilidad y mortalidad es la EMV. Las enfermedades coronaria, cerebrovascular y vascular periférica no aparecen específicamente en pacientes con DBT y se asocian con parámetros que no se relacionan con la glucemia en sujetos con DBT y sin ella. En coincidencia, los resultados de los trabajos que evaluaron la influencia del control de la glucemia sobre la aparición y evolución de EMV brindaron resultados contradictorios y, a diferencia del notable beneficio que se observa en términos de las complicaciones microvasculares, las ventajas del control estricto de la glucemia en relación con la EMV no pudieron demostrarse categóricamente. Además, algunas investigaciones –como el VA Cooperative Study– hallaron que los pacientes con DBT tipo 2 tratados con insulina y con un control metabólico más estricto mostraban una evolución cardiovascular más desfavorable. En esta oportunidad, los especialistas no encontraron una asociación significativa entre EMV y el control de la glucemia en el modelo sin ajuste. Por su parte, en el modelo que contempló diversas variables de confusión sólo se detectó una correlación débil entre el control muy escaso de la glucemia (HbA<sub>1c</sub> > 10.2%) después del ajuste por la edad y origen étnico.

Si embargo, añaden los expertos, el control estricto de la glucemia no está exento de riesgos: se asocia con aumento considerable del peso corporal y con riesgo sustancial de hipoglucemia; además, según información más reciente, también podría elevar el riesgo de eventos cardiovasculares.

 + Información adicional en [www.siiisalud.com/dato/dat049/06731004.htm](http://www.siiisalud.com/dato/dat049/06731004.htm)