

Artículos seleccionados

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 - La Liberación de GLP-1 y Grelina, y no de GIP y CCK, por la Glucosa Depende de la Longitud Expuesta del Intestino Delgado

Little T, Doran S, Feinle-Bisset C y colaboradores

University of Adelaide Department of Medicine, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia; Department of Gastroenterology, University Hospital, Utrecht, Países Bajos

[The Release of GLP-1 and Ghrelin, but not GIP and CCK, by Glucose is Dependent upon the Length of Small Intestine Exposed]

American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 291(3):647-655, May 2006

El aumento de la longitud del intestino delgado expuesto a la glucosa estimula la liberación de GLP-1 y suprime la secreción de grelina, pero carece de efectos sobre el GIP y la CCK.

Los péptidos de regulación intestinales se distribuyen a lo largo del intestino delgado. Por ejemplo, el polipéptido inhibitorio gástrico (GIP) se secreta por las células endocrinas K y la colecistoquinina (CCK) por las células endocrinas I del intestino delgado proximal. Por otra parte, el péptido YY (PYY) y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) se secretan por las células endocrinas L del intestino delgado distal. En las ratas, la infusión intravenosa del GIP estimula la secreción de GLP-1. En los perros, se demostró que la CCK se libera equipotentemente si los ácidos grasos contactan con el intestino delgado proximal o distal y que la liberación de PYY dependió parcialmente del estímulo de la CCK por las grasas confinadas al intestino delgado proximal. Recientemente se concluyó que, en humanos, la CCK se libera únicamente ante el contacto de los ácidos grasos en el intestino delgado proximal y que el PYY se secreta significativamente ante el estímulo de los ácidos grasos en el intestino delgado distal, en comparación con los del yeyuno.

Debido a que los péptidos GIP y GLP-1 (denominados también «incretinas») son moléculas importantes en la homeostasis de la glucosa (pacientes sanos y diabéticos), es necesario establecer cómo la liberación de cada uno está controlada por la glucosa y si, en los humanos, el GLP-1 se libera ante el contacto yeyunal local, distal o ileal con la glucosa, cuando el vaciado gástrico de los carbohidratos supera la capacidad de absorción del yeyuno proximal y éstos contactan más con el intestino delgado distal. Las observaciones de Schirra y col. en 1996 sugieren que, en los humanos, a diferencia de lo que sucede en las ratas, la liberación de GLP-1 depende del contacto directo de la glucosa con las células endocrinas L.

El objetivo de este estudio fue comparar el resultado de limitar la glucosa a los 60 cm proximales («infusión del segmento corto») del intestino delgado durante la infusión duodenal o permitir el acceso de esta carga duodenal al yeyuno excediendo los 60 cm («infusión del segmento largo»). En base a las observaciones de Schirra, los autores postularon que la liberación del GIP sería similar durante la perfusión de los segmentos corto y largo y que la secreción del GLP-1 se observaría solamente durante la infusión del segmento largo.

La secreción del péptido orexígeno grelina por parte de la mucosa oxíntica del *fundus* gástrico se inhibe ante la ingesta de nutrientes. En los animales, esta supresión depende de la exposición de estos nutrientes al intestino delgado distal. En los humanos, el tiempo relativamente prolongado que se requiere

para suprimir la grelina plasmática ante la glucosa de administración enteral o la que sigue al *bypass* gástrico en Y de Roux, sugiere que es necesaria la exposición al intestino distal.

La glucosa se infundió a una tasa de 3.5 kcal/min en el duodeno de 8 varones sanos durante 60 minutos (primer día) en un segmento aislado de 60 cm del intestino delgado proximal («infusión del segmento corto») y la misma cantidad de glucosa expuesta al intestino delgado total («infusión del segmento largo») (segundo día). Se determinaron los niveles de GLP-1, GIP, insulina, CCK, grelina y la presiones antropilóricas.

Resultados

Glucemia

Hubo una interacción significativa entre el tiempo y el tratamiento ($p < 0.05$) y un efecto del tiempo ($p < 0.001$) pero no se observó un efecto del tratamiento para la glucosa plasmática. Si bien la glucemia se incrementó progresivamente en los dos días, la magnitud del aumento fue mayor durante la infusión del segmento largo entre los 15 y 60 minutos. No hubo efectos del tratamiento sobre el área bajo la curva (ABC) de la glucosa plasmática.

Insulina

Se observó una interacción significativa entre el tiempo y el tratamiento ($p < 0.001$) y un efecto del tiempo ($p < 0.001$) pero no se detectaron efectos del tratamiento para la insulina plasmática. Si bien la glucemia se incrementó progresivamente en los dos días del experimento, la magnitud del aumento fue mayor durante la infusión del segmento largo, entre los 15 y 60 minutos. Hubo una tendencia significativa del ABC a ser mayor para la insulina plasmática durante la infusión del segmento largo.

GIP

Se registró un efecto del tiempo ($p < 0.001$) y no del tratamiento y no se observaron interacciones entre este último y el tiempo para las concentraciones plasmáticas del GIP. En ambas condiciones experimentales, el GIP plasmático aumentó rápidamente a los 10 minutos y los niveles se estabilizaron aproximadamente a los 30 minutos. No hubo efecto del tratamiento sobre el ABC para el GIP plasmático.

GLP-1

Hubo una interacción significativa entre el tiempo y el tratamiento ($p < 0.05$) y un efecto del tiempo ($p < 0.001$) pero no se observaron efectos del tratamiento para el GLP-1 plasmático. Durante la infusión del segmento corto las concentraciones plasmáticas del GLP-1 no se modificaron en relación al inicio, pero aumentaron progresivamente durante la infusión del segmento largo. Hubo una tendencia del ABC a ser mayor durante la infusión del segmento largo.

CCK

Se registró un efecto del tiempo ($p < 0.001$) y no del tratamiento y no se observaron interacciones entre éste y el tiempo para las concentraciones plasmáticas de la CCK. En ambas condiciones experimentales, la CCK plasmática aumentó rápidamente a los 5 minutos y los niveles se estabilizaron luego de 20 minutos. No hubo efecto del tratamiento sobre el ABC para la CCK plasmática.

Grelina

Con relación a las concentraciones plasmáticas de grelina, hubo una tendencia hacia un efecto del tratamiento ($p = 0.06$) y no se observaron efectos del tiempo ni la interacción entre el tiempo y el tratamiento. La grelina plasmática tendió a disminuir durante la infusión del segmento

largo. Se observó un efecto del tratamiento sobre el ABC para la grelina plasmática ($p < 0.05$).

Presiones antrales y pilóricas

El número de ondas de presión antrales fue mayor durante la infusión del segmento corto entre los 30 y 60 minutos ($p < 0.05$). No hubo efectos sobre la amplitud de las ondas de presión antrales. La presión pilórica basal se incrementó entre los 20 y 60 minutos durante la infusión del segmento corto. Por el contrario, el número de las ondas de presión pilóricas aisladas aumentó entre los 20 y 60 minutos en ambos días. No hubo efectos sobre la amplitud de estas últimas.

Discusión

En este estudio, los autores demostraron que se requiere la exposición de más de 60 cm de intestino delgado a la glucosa y la supresión de la grelina para la liberación del GLP-1, pero no la secreción de GIP y CCK. La secreción de insulina también fue mayor durante la infusión del segmento largo, lo que probablemente pueda deberse a las concentraciones más elevadas de glucosa. Esta infusión también se asoció con la supresión de las ondas de presión antrales.

En los humanos, el GLP-1 se detecta en el duodeno, el cual se extiende unos 30 cm desde el píloro. En el yeyuno (segmento que abarca aproximadamente 30-80 cm desde el píloro) se observan concentraciones moderadas y en el íleon (> 80 cm), elevadas. Si bien se postuló que la elevación temprana del GLP-1 plasmático luego de una carga de glucosa se debería a la liberación del primero por las células L duodenales, los resultados de este estudio sugieren lo contrario.

El hecho de que la liberación de incretinas por la glucosa dependa del contacto directo del nutriente con la mucosa duodenal o yeyunal rica en GIP o GLP-1, respectivamente, es congruente con las observaciones de Schirra y col. Es importante comprender, a juicio de los autores, en qué forma la liberación de las hormonas gastrointestinales está regulada por las interacciones entre la ingesta, la tasa de vaciamiento gástrico y la longitud del intestino delgado, debido a que son fundamentales para determinar la modulación del vaciamiento gástrico y el consumo de energía. Por otra parte, las acciones del GIP y GLP-1 son muy importantes para la regulación de la glucemia posprandial y la insulinemia.

El aumento de la glucemia observado durante la infusión del segmento largo podría estar mediado por la supresión de la grelina. Los estudios también demostraron que en los humanos la hiperinsulinemia disminuye las concentraciones plasmáticas de grelina en condiciones de euglucemia, hipoglucemia o hiperglucemia, lo que sugiere que la insulina puede mediar la supresión de insulina independientemente de la glucosa.

La motilidad antral se suprimió solamente durante la infusión del segmento largo mientras que las ondas de presión pilóricas aisladas y el tono del píloro fueron estimulados en forma equivalente mientras la glucosa se confinara al segmento proximal de 60 cm o si se permitía el acceso a los segmentos > 60 cm. Los péptidos CCK y GLP-1, cuando se administran en forma exógena, suprimen significativamente las ondas de presión antrales y estimulan las presiones pilóricas fásicas y tónicas. Por lo tanto, la liberación adicional del GLP-1 puede potenciar la supresión de las ondas de presión antrales durante la infusión del segmento largo.

En conclusión, los autores demostraron que el aumento de la longitud del intestino delgado expuesto a la glucosa estimula la liberación del GLP-1 y suprime la secreción de grelina, pero carece de efectos sobre el GIP y la CCK. Estos procesos son fundamentales para la regulación del vaciamiento gástrico, la glucemia posprandial, el apetito y el consumo de energía.

3 - Drogas Antidiabéticas y Riesgo de Insuficiencia Cardíaca en Pacientes con Diabetes Tipo 2 en el Marco de la Atención Primaria en el Reino Unido

Maru S, Koch G, Stender M y colaboradores

Departments of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.

[Antidiabetic Drugs and Heart Failure Risk in Patients With Type 2 Diabetes in the U.K. Primary Care Setting]

Diabetes Care 28(1):20-26, Ene 2005

Los factores que condicionan la mayor gravedad de la enfermedad y no las drogas utilizadas son los responsables de la elevada incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2.

Los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) tienen un riesgo aumentado de padecer insuficiencia cardíaca (IC) pues no sólo la enfermedad en sí sino también las estrategias utilizadas para su tratamiento son capaces de inducir cambios estructurales y funcionales a nivel miocárdico.

El efecto del tratamiento antidiabético, ya sea con reemplazo insulínico o con drogas hipoglucemiantes, sobre la función ventricular es motivo de controversia y existen trabajos que muestran que estas maniobras pueden tener un impacto negativo sobre la función ventricular en tanto que otros demuestran lo opuesto.

El objetivo del presente estudio fue estimar la incidencia de IC en pacientes con DBT2 recientemente diagnosticada y evaluar el efecto de las drogas antidiabéticas sobre el riesgo de falla cardíaca.

Métodos

Un registro generado con propósitos de investigación (*General Practice Research Database* [GPRD]) y alimentado con información proveniente de los médicos generales del Reino Unido a cuya consulta habían accedido más de 5 millones de individuos desde 1987 sirvió como fuente de los datos.

Este archivo tenía incorporada información que incluía las características de los pacientes, su estilo de vida, el diagnóstico clínico (codificado de acuerdo al *Oxford Medical Information System* [OXMIS]), las drogas que utilizaba y su acceso a interconsultas e internaciones. También constaban los detalles de las prescripciones efectuadas, cantidad, instrucciones para su cumplimiento, etc. La cohorte del estudio consistió en 25 690 pacientes con DBT2 de reciente diagnóstico entre los años 1988 y 1999.


Fueron incluidos los pacientes con diabetes del adulto; DBT2 y coma; DBT2 con complicaciones, de edad > 35 años, y se excluyeron quienes recibieron exclusivamente insulina durante los 3 primeros meses posteriores al diagnóstico, los probables ingresos duplicados en la base de datos y quienes habían sido diagnosticados con IC antes del diagnóstico de diabetes.

Se tomó en cuenta por individuo el primer diagnóstico de IC ingresado cuya definición contemplaba diversos sinónimos (falla cardíaca, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda, asma cardíaca, etc.)

Fue calculado el tiempo de exposición a los fármacos y se determinó la utilización de tratamiento combinado. Se tomó en cuenta el registro diagnóstico, por parte del médico, de la presencia de infarto de miocardio, enfermedad valvular, angina de pecho, procedimientos coronarios, o enfermedad vascular aterosclerótica desde el momento en que se diagnosticó DBT2 o al comienzo del tratamiento de esta última en caso de haber existido.

Las variables explicativas se categorizaron en 5 grandes grupos: uso de fármacos antidiabéticos, historia de factores de riesgo para IC, antecedente de enfermedad vascular aterosclerótica, presencia de factores de riesgo para dicha patología y duración de la DBT2.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06o09007.htm

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

Las distintas categorías de drogas fueron clasificadas en 7 grupos: insulina, sulfonilureas (SU), metforminas, y otros hipoglucemiantes orales (HO) como acarbose, tratamiento combinado que incluía insulina, terapia combinada sin insulina, triple terapia con insulina o sin ella.

La exposición a los fármacos se cuantificó según intervalos, definiendo como tal al tiempo desde el comienzo de la exposición a una droga hasta el inicio de la próxima exposición o hasta que el dato quedara censurado en términos estadísticos. Las variables temporales se categorizaron en diferentes intervalos de tiempo: uso de una droga específica (7 categorías), duración de la DBT2 (10 categorías), edad (10 categorías), historia de infarto agudo de miocardio, enfermedad valvular, angina de pecho, entre otras.

Se utilizó el método de regresión de Cox y se aceptaron como significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

Los 25 690 pacientes presentaron 43 390 intervalos de exposición a drogas y fueron evaluados durante un período de 2.5 años, 1 409 de ellos presentaron IC. La monoterapia con SU fue la más comúnmente prescrita (n: 11 350) seguida de la terapia con metformina (n: 4 579) y combinaciones con HO (n: 4 107). El hábito de fumar fue menos frecuentemente observado en quienes no recibían tratamiento o en quienes recibían monoterapia con SU, en tanto que el grupo que recibía metformina presentó una mayor prevalencia de obesidad y la hipertensión fue más habitual en los individuos en monoterapia con metformina o combinaciones con HO.

Se observó IC en los intervalos con monoterapia con SU (4.7%) seguidos por aquellos intervalos sin tratamiento (2.9%) o con metformina (2.8%). Analizando el período total de seguimiento, la aparición de IC fue mayor durante la monoterapia con SU (26.6 por 1 000) seguida por el tratamiento combinado conteniendo insulina (247.3%) en tanto que la incidencia de IC en el grupo sin tratamiento tendió a acrecentarse con el transcurso del tiempo.

Las mujeres, en comparación con los hombres, presentaron una menor incidencia de IC en todos los rangos de edad (0.87/1 000 vs. 2.38/1 000 en el de 35-44 años, hasta 48.45/1 000 vs. 50.48/1 000 en los > 75 años).

Conclusiones

En este estudio se observó que la frecuencia de las distintas modalidades de tratamiento para la DBT2 concuerda con la habitualmente informada. Además es de destacar que, al igual que sucede en la población general del GRPD, la incidencia de IC fue menor en mujeres que en varones, en todos los intervalos de edades considerados.

Por otro lado, la incidencia global de IC en los pacientes con DBT2 de este estudio fue de 20.8/1 000 por año; más baja que la informada en un estudio en sujetos recientemente dados de alta del hospital (30.33/1 000 por año) pero mayor que la resultante del estudio Framingham (7.6/1 000 por año en hombres y 11.4/1 000 por año en mujeres).

El tipo de droga utilizada no pareció tener demasiada asociación con frecuencias diferenciales en la prevalencia de IC ni se observó, contra lo anticipable, un mayor riesgo en pacientes que recibían insulina. Esta última es prescrita a sujetos con un estado clínico habitualmente más comprometido y con una mayor duración del estado diabético.

En un estudio donde se evaluaron pacientes y se ajustaron las variables duración de la diabetes y los niveles de HbA_{1c}, se observó un *odds ratio* de 1.66 (intervalo de confianza del 95% de 1.26-2.20) para el riesgo de IC en quienes recibían insulina.

Los autores admiten que el estudio tiene debilidades y limitaciones. El relativamente corto tiempo de seguimiento y de intervalos de exposición a drogas pudo limitar la capacidad para detectar los efectos de los fármacos. De la misma manera, la falta de un consenso preestablecido o de un criterio de referencia para confirmar la presencia de IC en todos y cada uno de los casos pudo resultar en diagnósticos por demás heterogéneos.

También es de señalar que la reducida información acerca de factores de interés como los niveles de HbA_{1c}, la presencia de dislipidemia, insuficiencia renal, hipertrofia ventricular izquierda e hipoglucemia o incluso de datos sobre el peso y la talla pudo contribuir a limitar el alcance de los resultados y la dirección de las conclusiones.

Los autores advierten, asimismo, que les resultó imposible estudiar los efectos de las glitazonas debido a que al momento de la investigación éstas no habían ingresado en el mercado europeo.

Concluyen señalando que en base a los resultados de este estudio se podría asegurar que la gravedad de la diabetes, la duración de su etapa preclínica y la necesidad de tratamiento, más que este último, explicarían la presencia de IC en los pacientes con DBT2.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat05/06o11002.htm

4 - Costo-Eficacia de las Intervenciones Preventivas en la Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisión Sistemática de la Literatura

Vijgen S, Hoogendoorn M, Baan C y colaboradores

Department for Prevention and Health Services Research, National Institute of Public Health and Environment (RIVM), Bilthoven, Países Bajos

[Cost Effectiveness of Preventive Interventions in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Literature Review]

Pharmacoeconomics 24(5):425-441, 2006

Revisión de las intervenciones preventivas de la diabetes tipo 2. Una de las medidas más importantes señaló al control estricto de la presión arterial como la intervención más costo-efectiva.

La diabetes mellitus (DBT) abarca un grupo heterogéneo de alteraciones cuya característica común reside en los niveles elevados de glucosa en sangre. La forma más frecuente es el tipo 2, que afecta del 80% al 90% de todos los pacientes con DBT. Otras formas son la DBT tipo 1 y la gestacional. La incidencia y prevalencia de la enfermedad ha aumentado en las décadas recientes y se espera que este incremento continúe.

Existen 3 estrategias para la prevención de la DBT: primaria, secundaria y terciaria. El objetivo de la primera consiste en evitar la enfermedad en individuos de alto riesgo o en la población en general. El objeto de la prevención secundaria (pesquisa) reside en la detección precoz y el tratamiento subsiguiente de los pacientes con DBT no diagnosticada. Por último, la prevención terciaria busca obtener el mantenimiento de la salud al demorar o aun detener la aparición de las complicaciones mediante el seguimiento intensivo y el tratamiento de los pacientes con DBT diagnosticada.

Los autores presentan una revisión sistemática de las evaluaciones económicas de intervenciones preventivas en la DBT tipo 2, comunicadas entre enero de 1990 y mayo de 2004. El objetivo residía en responder las siguientes preguntas: 1) ¿qué estrategias de prevención han sido evaluadas económicamente y cuáles fueron sus resultados? y 2) ¿qué estrategias necesitan mayor investigación? Esta revisión se centró sólo en estudios que investigaron las complicaciones macrovasculares o una combinación de éstas con las microvasculares, debido a que el costo de las primeras es mucho mayor.

Método de la revisión

Se buscó en las bases de datos de *Medline*, *Embase*, *SciSearch*, *IPA*, *Heclinnet*, *International Health Technology*

Assessment, Social SciSearch, Cochrane y Ecolit estudios sobre los 3 tipos de prevención.

La calidad de los artículos se evaluó mediante los criterios del *British Medical Journal*, que se concentran en una presentación completa y de calidad metodológica. Uno de los criterios reside en la sensibilidad o «incertidumbre», análisis utilizado para registrar la firmeza del estudio.

Fueron excluidos aquellos trabajos que combinaban 2 o más de las siguientes características: 1) sin grupo control, 2) tamaño de la muestra inferior a 50 pacientes, y 3) seguimiento menor de 12 meses en el estudio de efectividad, y 4) puntaje de chequeo de calidad inferior al 25%. Los primeros 3 puntos representan los estudios de efectividad de buena calidad y el último describe la mínima calidad para ensayos de evaluación económica. Las investigaciones se clasificaron de acuerdo con el tipo de prevención (primaria, pesquisa o prevención de las complicaciones).

Hallazgos generales

La búsqueda produjo más de 1 000 referencias con resúmenes. Luego de aplicar los criterios de exclusión se obtuvieron 78 copias con texto completo, de las que fueron dejadas de lado 46 debido a que no se referían a diabetes o sólo al tipo 1, no tenían una evaluación económica general o del costo de la enfermedad, se trataba de un estudio incompleto o con un puntaje menor del 25% o porque no se incluyó a la población que no pertenecía a la raza blanca.

Los estudios fueron clasificados según utilizaran un modelo primario o secundario o estuvieran basados en extrapolación de información (*extrapolation trial data*). Cada intervención se comparó con una de referencia respecto de su costo-eficacia. Con frecuencia, la intervención de referencia se denominó como «cuidado estándar», «cuidado usual» o «tratamiento convencional».

Prevención primaria

Sólo se seleccionaron 2 estudios respecto de la prevención primaria: Segal y col. comunicaron que los costos por año de vida (AV) ganado de las 4 intervenciones sobre el estilo de vida para la reducción de peso se encontraron por debajo de los \$A 5 000 en comparación con el cuidado estándar; la cirugía para reducir el peso tuvo mayor costo por AV ganado, aproximadamente \$A 12 300 en relación con el cuidado estándar. Por su parte, Palmer y col. evaluaron 2 intervenciones para reducir el riesgo de DBT tipo 2 en pacientes con deterioro de la tolerancia a la glucosa: una comparó la metformina con el cuidado estándar y la otra los cambios intensivos en el estilo de vida con el cuidado estándar. Ambas parecieron dominantes. No se incluyeron los costos de la identificación de los pacientes con tolerancia alterada a la glucosa.

Prevención secundaria

Se contó con un único estudio que informó que, en todas las edades, la relación costo-eficacia fue más favorable para la pesquisa de DBT concentrada en las personas con hipertensión que para el rastreo en la población general. La pesquisa resultó más costo-eficaz para el grupo de entre 55 y 75 años que para los individuos más jóvenes.

Prevención terciaria de las complicaciones macrovasculares

Respecto de las medidas basadas en la educación, sólo se encontró un estudio que comunicó un costo por AV ganado de SwF 2 583 *versus* el cuidado estándar. Por su parte, las intervenciones dirigidas a la pérdida de peso, mejoría de la dieta y actividad física produjeron beneficios en el control de la glucemia, la hipertensión y la actividad física.

Un estudio que comparó el orlistat con la dieta hipocalórica comunicó una relación de costo-eficacia de 23 522 euros por AV ganado para pacientes con DBT y obesidad sin otro factor de riesgo. En otro trabajo se cotejó la combinación de orlistat, un antidiabético oral y el control del peso *versus* los 2 últimos en conjunto; aquí la relación costo-eficacia incremental fue \$US 8 327 por AV ganado.

Una investigación publicó una relación de \$Can 7 000 por AV ganado de glibenclamida comparada con la dieta y el ejercicio y de \$Can 52 000 por AV ganado para la pioglitazona en comparación con metformina. También se comunicaron beneficios de la combinación de troglitazona y glibenclamida respecto de este último agente solo, de la nateglinida y metformina en comparación con metformina sola y de pioglitazona y metformina respecto de esta última droga sola. El tratamiento intensivo con insulina *versus* la medicación oral estándar produjo una relación de 16 900 euros por AV ganado, mientras que la pioglitazona junto con metformina ocasionó una relación de 47 636 euros por AV ganado respecto de una sulfonilurea más metformina; también se comunicó que la pioglitazona junto con una sulfonilurea generó una relación de 19 745 euros por AV ganado respecto de metformina más una sulfonilurea. Por su parte, el control intensivo de la glucemia produjo una relación de \$US 41 384 en calidad de vida ajustada por AV ganados respecto del cuidado estándar.

Se hallaron 3 estudios aleatorizados sobre tratamiento antihipertensivo en pacientes con DBT tipo 2 con el objetivo de alcanzar un valor de presión arterial determinado. Se observó que la combinación de tratamiento con control estricto resulta costo-efectivo en comparación sólo con el control menos ajustado, que aumentó al agregarse doxazosina a la combinación. Tres trabajos demostraron que la medicación administrada en forma estricta para reducir la dislipidemia resultó costo-efectiva respecto de un control menos ajustado. En cuanto a los fármacos para reducir el peso y la hiperglucemia, la metformina fue menos costosa que el tratamiento farmacológico convencional.

Discusión

Los objetivos de esta revisión consistieron en presentar los resultados de las evaluaciones económicas para intervenciones preventivas de la DBT tipo 2 e identificar aquellas que necesitan mayor investigación.

La prevención primaria parece ser altamente costo-efectiva pero, lamentablemente, estos hallazgos se basan sólo en 2 estudios. El primero se concentró en la reducción del peso, el factor de riesgo más importante para la DBT, y se demostró que los cambios profundos en el estilo de vida son importantes respecto del cuidado estándar. Como la intervención dirigida a los factores de riesgo para DBT también afectará otras enfermedades crónicas, el control en esta área quizá resulte costo-efectivo.

Con respecto a la prevención secundaria, la pesquisa de individuos con hipertensión fue más costo-efectiva que el rastreo en la población general.

El estudio UKPDS informó acerca de la efectividad de la prevención de las complicaciones macrovasculares a través del control de los factores de riesgo en pacientes con diagnóstico de DBT. Sin embargo, en este trabajo la efectividad del tratamiento intensivo respecto de las complicaciones macrovasculares es menos concluyente en comparación con las afecciones microvasculares.

La combinación de dieta y medicación (orlistat) para el control del peso pareció relativamente costo-eficaz en comparación con la dieta sola. Por su parte, la evaluación de los fármacos para reducir la hiperglucemia incluyó diferentes combinaciones: en general, la relación de costo-eficacia del tratamiento fue baja, excepto para las drogas nuevas, como pioglitazona y nateglinida. El control estricto de la administración de fármacos para la reducción de los valores de presión arterial parece ser costo-eficaz; sin embargo, se necesitan más estudios para establecer la droga o la combinación de ellas que resulte más costo-efectiva.


En los pocos estudios que evaluaron el tratamiento de la dislipidemia, las relaciones difieren de manera considerable y los trabajos no pudieron compararse fácilmente. En algunas evaluaciones de la medicación fue difícil diferenciar entre los efectos de la droga y los de las intervenciones adicionales en el estilo de vida, y aún más complejo establecer cuáles de estas

últimas se deberían considerar cuidado estándar y cuáles cuidado adicional. Por esta razón, la comparación internacional de evaluaciones económicas es complicada, sólo la reducción de las conclusiones de países diferentes a una moneda común no es suficiente para hacer que los resultados sean completamente comparables; por lo tanto, los autores expresaron la información en la moneda original en la que se realizaron los estudios.

Conclusiones

En resumen, las conclusiones acerca de la costo-eficacia parecen favorecer el control estricto de la presión arterial, con un número relativamente alto de estudios que comunicaron relaciones de costo-efectividad favorables. La medicación para reducir el peso y la hiperglucemia simultáneamente también parece ser costo-efectiva en comparación con el tratamiento convencional, aunque estos hallazgos se basan sólo en 3 estudios. Por último, las relaciones de costo-eficacia de los fármacos para reducir la hiperglucemia en general fueron bajas, excepto para las drogas nuevas. Respecto de las otras intervenciones (incluidas la prevención primaria y la pesquisa) se requiere más información, debido a los pocos estudios de buena calidad que existen o a sus resultados discordantes.

Dada la carga elevada y absoluta que significan para la enfermedad las complicaciones macrovasculares, las intervenciones costo-efectivas que potencialmente produzcan beneficios sustanciales pueden resultar en una inversión significativa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06919001.htm

5 - El Tabaquismo, la Diabetes y el Colesterol Plasmático Difieren en sus Asociaciones con la Aterosclerosis Subclínica: *Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*

Sharrett AR, Ding J, Criqui M y colaboradores

Department of Epidemiology, The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore; Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem; University of California, La Jolla, EE.UU.

[Smoking, Diabetes, and Blood Cholesterol Differ in their Associations with Subclinical Atherosclerosis: The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA)]

Atherosclerosis 186(2):441-447, Jun 2006

El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad puede ser fundamental en la iniciación y vulnerabilidad a la ruptura de la placa. El tabaquismo puede relacionarse con lesiones más fibrosas y la diabetes contribuye a la rigidez arterial.

El nivel de colesterol, el tabaquismo y la diabetes se asocian significativamente con la aterosclerosis. Sin embargo, algunos estudios han informado que el tabaquismo y la diabetes contribuyen mucho más a la enfermedad arterial obstructiva de las extremidades inferiores (o arteriopatía periférica) que a la aterosclerosis en otros lechos arteriales.

Una publicación del *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* proporcionó una comparación cuantitativa de la contribución de los factores de riesgo a las distintas etapas de la aterosclerosis, por medio de la utilización de un novedoso método analítico no afectado por las diferencias en la precisión de las mediciones entre diversos factores de riesgo

ateroscleróticos. Se midieron todas las asociaciones de factores de riesgo respecto de la relación con el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). El efecto de un factor de riesgo se cuantificó por su «LDLeq» o equivalente de LDLc en mg/dl asociado con el mismo efecto.

Los autores utilizaron la misma metodología en el *Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*, lo que proporciona una caracterización de aterosclerosis adicional. La hipótesis de este trabajo fue que el tabaquismo, la diabetes y los niveles de colesterol estarían asociados tanto con las etapas iniciales como con las avanzadas del grosor parietal íntima-media (GIM) carotídeo, pero que comparado con el colesterol, el primero mostraría una asociación más fuerte con un GIM más avanzado. El tabaquismo presentaría una asociación aun más fuerte con la aterosclerosis obstructiva, incluida la arteriopatía periférica y la estenosis carotídea. Los autores también compararon la fuerza de asociación del colesterol, el tabaquismo y la diabetes con las características carotídeas (distensibilidad y densidad ecográfica de la placa).

Material y métodos

El MESA reclutó una población multiétnica de 6 814 personas de uno y otro sexo, de 45 a 84 años, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Luego de la exclusión de 430 sujetos por falta de datos sobre algunas de las variables analizadas, un total de 6 384 participantes permanecieron en el estudio y se abstuvieron de fumar previo a su evaluación. El GIM se midió entre las interfaces lumen-íntima y media-adventicia de las paredes proximal y distal de la carótida común y en la arteria carótida interna. Se estandarizó un GIM máximo para cada uno de esos segmentos y se utilizó su promedio para el análisis. Se definió aterosclerosis subclínica mínima o moderada de acuerdo con los valores del índice GIM menor o mayor que los valores del percentilo 75 para cada sexo (de 0.95 y 1.18 mm en la carótida común e interna en mujeres, y de 1.00 y 1.38 mm en hombres, respectivamente), sin arteriopatía periférica ni estenosis carotídea mayor del 50%. La presencia de arteriopatía periférica o estenosis carotídea superior al 50% se clasificó como enfermedad más grave. Las placas se clasificaron por su densidad ecográfica como ecoluculentas, isodensas o ecogénicas (incluida la calcificación cuando se observó sombra acústica). Las personas con más de una placa se caracterizaron por la placa de mayor densidad.


La distensibilidad de la carótida común se midió como una relación entre el cambio de diámetro durante el ciclo cardíaco en relación con la presión de pulso de la arteria humeral. Se computó el índice tobillo-brazo (ITB) en forma separada para cada pierna. Se definió arteriopatía periférica como un ITB menor de 0.9.

Resultados

Los miembros de los grupos con lesiones moderadas y más graves fueron mayores que los del grupo con aterosclerosis mínima, además tuvieron niveles más elevados de LDLc y mayor incidencia de tabaquismo y diabetes. Los factores de riesgo también estuvieron asociados con placas de ecolucencia variable.

En el grupo con enfermedad mínima, para investigar la asociación entre los factores de riesgo y el índice estandarizado de GIM, se empleó el análisis de regresión lineal múltiple. El coeficiente para la asociación del LDLc fue 0.0009, lo que indica el efecto independiente de 1 mg/dl de aumento del LDLc sobre el valor del índice estandarizado de GIM. El coeficiente de tabaquismo fue 0.036, y la división por el coeficiente de LDLc mostró que el efecto del tabaquismo sobre el GIM es equivalente al de una diferencia de LDLc de 40 mg/dl. Este valor es el LDLeq del tabaquismo para el GIM. El LDLeq correspondiente para diabetes fue 115 mg/dl.

Los *odds ratios* para el LDLc, el tabaquismo y la diabetes para las lesiones ateroscleróticas moderada y más grave comparadas con el grupo con lesiones mínimas, fueron todos significativos y positivos. El LDLeq para el tabaquismo aumentó

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

de 40 mg/dl en la aterosclerosis mínima a 85 mg/dl en la moderada y 238 mg/dl en la más grave. Para la diabetes, el LDL_{eq} para la aterosclerosis más grave fue mayor que para las enfermedades mínima y moderada (178 vs. 115 y 117 mg/dl), pero las diferencias no fueron significativas.

La distensibilidad arterial, medida en la carótida común, se correlacionó negativamente con el GIM en dicha arteria. El módulo de Young (un índice de rigidez arterial) no se correlacionó con el GIM. En el grupo total, y en forma separada en mujeres y hombres, el tabaquismo se relacionó con rigidez arterial reducida (valor negativo para el módulo de Young y valores positivos para la distensibilidad), y la diabetes se asoció al aumento de la rigidez.

Discusión

El LDLc, el tabaquismo y la diabetes se asociaron con el GIM carotídeo y con arteriopatía periférica, pero se observaron diferencias manifiestas. En comparación con el colesterol, la asociación con el tabaquismo aumentó con la mayor gravedad de la aterosclerosis subclínica, desde los niveles más leves a los más graves, con la arteriopatía periférica y con estenosis carotídea, en hombres y mujeres, y en ambos grupos de edad. El tabaquismo, respecto del colesterol, tuvo un mayor efecto sobre la ecogenicidad de la placa que sobre la ecolucencia, en ambos sexos y en ambos grupos de edad. La diabetes se asoció con el aumento de la rigidez arterial, mientras que el tabaquismo lo hizo con la mayor distensibilidad.

El LDLc, comparado al tabaquismo, es un determinante más importante del estadio más temprano de aterosclerosis. El más bajo LDL_{eq} del tabaquismo que se observó para las lesiones ecolucientes *versus* las ecogénicas sugiere que el LDLc se asocia preferentemente con lesiones cargadas de lípidos, núcleos ricos en macrófagos con una capa fibrosa fina. Tales placas son vulnerables a la ruptura y predicen eventos cardiovasculares. De este modo, el LDLc puede ser el factor de riesgo predominante tanto para el ateroma inicial como para su sucesor, la placa con una capa delgada, que es clínicamente importante.

El LDL_{eq} del tabaquismo aumenta de manera progresiva desde la lesión mínima a la moderada y de ésta a la lesión más grave de estenosis aterosclerótica subclínica. La asociación entre tabaquismo y gravedad de la placa y densidad ecográfica es apoyada por estudios patológicos. Se ha comunicado que el tabaquismo se asoció con una mayor gravedad, pero particularmente con la aparición de una capa fibrosa, por lo que los investigadores concluyen que primariamente facilita la progresión del ateroma al fibroateroma.

El patrón de LDL_{eq} observado no diferencia claramente la contribución de la diabetes a la gravedad de la placa o a la ecolucencia de la proveniente del colesterol o del tabaquismo.

En opinión de los autores, la relación del tabaquismo con la rigidez reducida es sorprendente en vista de su asociación con lesiones más graves y ecogénicas. Sin embargo, las correlaciones entre el GIM de la carótida y su distensibilidad fueron débiles. Además, el tabaquismo predice aneurismas aórticos y de otras arterias. Por el contrario, la diabetes se asoció con una mayor rigidez arterial.

Conclusiones

Los hallazgos de este estudio agregan información sobre la contribución de los factores de riesgo a los diversos estadios de la aterosclerosis. El LDLc, el tabaquismo y la diabetes tienen papeles aterogénicos únicos.

La información referida a que el LDLc contribuye tanto a la iniciación de la placa como a su vulnerabilidad puede ser particularmente importante. Los hallazgos de la progresión relacionada con el tabaquismo y la rigidez asociada a la diabetes pueden ser de utilidad en la investigación sobre los procesos ateroscleróticos específicos más allá de la formación del núcleo.

6 - Comparación de Insulina Lispro Mezcla 25/75 con Insulina Glargina durante una Prueba de Ingesta Alimentaria de 24 horas en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Roach P, Malone J

Indiana University School of Medicine; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[Comparison of Insulin Lispro Mixture 25/75 with Insulin Glargine during a 24-h Standardized Test-Meal Period in Patients with Type 2 Diabetes]

Diabetic Medicine 23(7):743-749, Jul 2006

La insulina lispro 25/75 junto con hipoglucemiantes por vía oral se asoció con menor glucemia posprandial media y de 24 horas y mayor hipoglucemia leve en comparación con glargina más agentes por vía oral.

Las nuevas opciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DBT2) comprenden análogos de la insulina, sus mezclas y nuevos hipoglucemiantes por vía oral. La terapia con insulina constituye el paso posterior de tratamiento cuando la combinación de modificaciones del estilo de vida e hipoglucemiantes por vía oral no logra un adecuado control glucémico. Para simular la secreción normal de insulina se emplea insulina rápida antes de las comidas junto con administración de insulina basal. Muchos pacientes con DBT2 pueden lograr un control glucémico aceptable con inyecciones de insulina menos frecuentes en combinación con uno o más hipoglucemiantes. En general, en la DBT2 se emplean mezclas elaboradas con insulinas de acción rápida e intermedia y el análogo de insulina de acción prolongada glargina en combinación con hipoglucemiantes por vía oral.

La insulina lispro 25/75 –compuesta por 25% de insulina lispro y 75% de suspensión de insulina lispro protamina– suele administrarse 2 veces por día, antes del desayuno y la cena. El componente de acción rápida provee insulina para las comidas en las que se aplica la mezcla y el de acción intermedia administra insulina basal durante 24 horas y cierto grado de cobertura para el almuerzo. Por su parte, la aplicación de insulina glargina una vez por día provee insulina basal durante 24 horas sin picos.

Aún no se ha informado una comparación farmacodinámica de mezclas de análogos y glargina en combinación con hipoglucemiantes por vía oral durante 24 horas. Por esto, los autores realizaron un estudio comparativo entre 2 esquemas de insulina para evaluar el control de la glucemia posprandial (GPP) y el control glucémico global en pacientes con DBT2 mal controlada. El objetivo consistió en investigar si la insulina lispro 25/75 dos veces por día en combinación con metformina o sulfonilureas reduce el promedio de GPP a las 2 horas (GPP-2h) en comparación con glargina una vez por día a la hora de acostarse junto con los mismos hipoglucemiantes por vía oral durante un período de 24 horas de prueba alimentaria luego de 12 semanas de tratamiento. Otras variables de eficacia evaluadas incluyeron la dosis de insulina, glucemia antes de las comidas, glucemia media de 24 horas, hipoglucemia (< 3.5 mmol/l) y área bajo la curva (ABC) para glucemia global (24 horas) y GPP (0 a 4 horas posteriores a una comida), triglicéridos (TG) y ácidos grasos libres (AGL).

Pacientes y métodos

Los participantes, con edades comprendidas entre 21 y 80 años, presentaban un control glucémico inadecuado –hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) > 7% pero < 12% dentro de las 4 semanas de ingreso– con hipoglucemiantes por vía oral (metformina, sulfonilureas, meglitinidas o inhibidores de la alfa-glucosidasa) o insulina una o 2 veces por día o la combinación de agentes por vía oral e insulina al menos durante 3 meses previos al estudio. Los criterios de exclusión comprendieron el empleo de tiazolidindionas 3 meses previos



al estudio, embarazo o enfermedad sistémica grave o disfunción de órganos, que incluyera enfermedad renal o hepática.

Este estudio aleatorizado, abierto y cruzado de 24 semanas de duración comparó el efecto de insulina lispro 25/75 y glargina –ambas junto con hipoglucemiantes por vía oral– en pacientes con DBT2 mal controlada. Los pacientes fueron asignados a tratamiento con insulina lispro 25/75 antes del desayuno y de la cena junto con hipoglucemiantes por vía oral durante 12 semanas seguido de glargina a la hora de acostarse, también más hipoglucemiantes por vía oral durante 12 semanas, o la secuencia inversa.

Durante el período de optimización se ajustaron las dosis de insulina de acuerdo con la autoevaluación para alcanzar una glucemia en ayunas y antes de las comidas < 6 mmol/l. Los pacientes que recibían metformina o sulfonilureas al ingreso al estudio continuaron con esta medicación, mientras que aquellos que no recibían hipoglucemiantes por vía oral iniciaron con 500 mg/d de metformina hasta alcanzar 1 500 a 2 550 mg/d, luego del aumento de 500 mg/d cada 5 a 7 días. Finalizada la etapa de optimización, los pacientes fueron internados en un centro de investigación clínica para medir la glucemia, los niveles de TG y AGL cada una a dos horas por 24 horas, durante las cuales cumplieron una dieta estandarizada y recibieron dosis de insulina optimizadas. Al final de cada período de tratamiento se realizaron determinaciones de la HbA_{1c} y del peso para evaluar el control glucémico y las modificaciones, respectivamente.

Los pacientes recibieron educación alimentaria respecto del consumo diario adecuado de calorías y se les aconsejó ingerir diariamente 50% de carbohidratos, 20% de proteínas y 30% de grasas. En la mitad de cada período de tratamiento, los participantes se reunieron con el nutricionista para evaluar su dieta. Varios días previos a la prueba alimentaria realizaron un registro de 24 horas, que se empleó para efectuar la distribución calórica para las pruebas alimentarias durante la internación. Estas pruebas se aproximaron al porcentaje de calorías totales diarias consumidas en cada comida; por ejemplo, si el antecedente dietario mostraba una distribución de calorías diarias de 20% en el desayuno, 35% en el almuerzo y 45% en la cena, las comidas durante la internación se repartirían de igual forma. Se empleó la ecuación de Harris-Benedict para determinar la cantidad total de calorías que debería aportar la prueba alimentaria. Los pacientes podían realizar una colación a la hora de acostarse (22 horas) de aproximadamente 10% de las calorías diarias si solían hacerlo antes del estudio.

La insulina lispro 25/75 se administró en jeringas prellenadas de 3 ml y la insulina glargina, en ampollas de 10 ml (100 U/ml).

Resultados

Fueron incluidos 29 pacientes con DBT2 mal controlada, de los cuales 20 completaron ambos períodos de tratamiento. Estos participantes tenían una media de edad de 53.5 años; 10 eran de sexo femenino. El 20% eran afroamericanos y el resto de raza blanca; el peso medio era de 108 kg, el índice de masa corporal 36.7 kg/m² y la HbA_{1c} 8.4%. Durante la prueba alimentaria, los pacientes recibieron de 1 800 a 2 700 calorías totales y 5 de ellos realizaron una colación a la hora de acostarse. En el mismo período, las dosis medias de insulina lispro 25/75 junto con hipoglucemiantes por vía oral fueron de 23 U (0 a 72 U) antes del desayuno y 37 U (11 a 88 U) antes de la cena y 44 U (14 a 100 U) de insulina glargina a la hora de acostarse.

Durante el tratamiento con insulina lispro 25/75, 3 pacientes no emplearon insulina en el desayuno.

Los hipoglucemiantes por vía oral utilizados incluyeron metformina (n = 9), sulfonilurea (n = 4), glimepirida (n = 2), glibenclamida (n = 1), glipizida de liberación prolongada (n = 1), metformina + sulfonilureas (n = 7), metformina + glimepirida (n = 3), metformina + glibenclamida (n = 2), metformina + glipizida (n = 1) y metformina + glipizida de liberación prolongada (n = 1).

La GPP-2h combinada del desayuno y la cena no difirió entre los grupos de tratamiento, mientras que las posteriores al almuerzo y la cena fueron inferiores con insulina lispro 25/75 más agentes por vía oral en comparación con insulina glargina más hipoglucemiantes. La GPP-2h posterior a la combinación de desayuno, almuerzo y cena fue inferior con insulina lispro 25/75 que con glargina. Los valores de la glucemia en ayunas, antes del almuerzo y previa a la cena no difirieron entre los tratamientos; no obstante, el nivel a la hora de acostarse (22 horas) fue significativamente más bajo durante el tratamiento con insulina lispro 25/75 en comparación con glargina. El promedio de la glucemia de 24 horas y su ABC resultaron significativamente menores para insulina lispro 25/75 más hipoglucemiantes por vía oral. El valor de M también fue inferior para el mismo esquema durante la prueba alimentaria.

Las ABC de la GPP luego del almuerzo y la cena resultaron individualmente reducidas durante la terapia con insulina lispro 25/75 más agentes por vía oral; lo mismo sucedió con el ABC de 4 horas con el mismo esquema cuando se combinaron todos los períodos luego de las comidas. No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos respecto del ABC de 24 horas o posprandial para TG o AGL durante las pruebas alimentarias de 24 horas.

No se informaron casos de hipoglucemia grave durante el período de optimización y la prueba alimentaria. En total, 8 y 3 pacientes presentaron hipoglucemia leve (< 3.5 mmol/l) con insulina lispro 25/75 y glargina, respectivamente. En general, los episodios de hipoglucemia aparecieron entre las 21 y las 4 horas y 6 episodios fueron sintomáticos. De los participantes que experimentaron hipoglucemia, 5 recibían insulina lispro 25/75 y 3 glargina y, además, eran tratados con sulfonilureas.

La HbA_{1c} fue inferior con insulina lispro 25/75 más agentes por vía oral en comparación con glargina más estos últimos luego de 12 semanas de tratamiento (6.9% ± 0.52% frente a 7.3% ± 0.81%, p = 0.035). No se observaron diferencias entre las terapéuticas respecto del peso, que resultó sustancialmente inferior al inicial.

Discusión

El tratamiento con insulina lispro más hipoglucemiantes por vía oral se asoció con menor GPP-2h para todas las comidas combinadas, menor glucemia global de 24 horas y variabilidad diaria de glucemia, mayor incidencia de hipoglucemia leve y HbA_{1c} más baja. Las concentraciones de TG y AGL de 24 horas y posprandial no difirieron entre los tratamientos.

Las diferencias en la GPP a favor de la insulina lispro 25/75 más hipoglucemiantes por vía oral se observaron luego del almuerzo y la cena en lugar de después del desayuno y la cena. Los autores sugieren que una mayor dosis de insulina lispro 25/75 antes del desayuno podría haber determinado un mejor control de la GPP en el presente estudio, aunque esto también hubiera incrementado la frecuencia de hipoglucemia durante el día.

La dosis basal total diaria de insulina en el presente trabajo fue casi idéntica en ambos grupos: 45 U de lispro-protamina entre las 2 inyecciones de insulina lispro 25/75 frente a 44 U de insulina glargina. Si bien la HbA_{1c} fue más baja con insulina lispro 25/75 junto con agentes por vía oral, este valor podría no reflejar el control glucémico del estado estable.

Conclusiones

Durante una prueba alimentaria de 24 horas realizada en 20 pacientes, la insulina lispro 25/75 con el agregado de hipoglucemiantes por vía oral se asoció con menor GPP media y glucemia de 24 horas, más episodios de hipoglucemia leve y similares niveles de TG, AGL y glucemia en ayunas en comparación con insulina glargina.



Información adicional en
www.siiicalud.com/dato/dat050/06o09006.htm

7 - Inhibidores de la ECA, Antagonistas de los Receptores de Angiotensina e Incidencia de Diabetes de Reciente Comienzo

Aguilar D, Solomon S

Division of Cardiology, Baylor College of Medicine, Houston; Cardiovascular Division, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

[ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Antagonists and the Incidence of New-Onset Diabetes Mellitus]

Drugs 66(9):1169-1177, 2006

Diversos subanálisis de estudios que evaluaron el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de angiotensina sugieren que éstos reducirían el riesgo de aparición de diabetes.

La prevalencia de diabetes tipo 2 se elevó y sigue en considerable aumento. Se estima que alrededor de uno de cada tres sujetos nacidos en los Estados Unidos en el año 2000 presentará diabetes en algún momento de su vida. La mayor edad en la población y el incremento de la prevalencia de obesidad son dos factores que parecen participar de la tendencia epidemiológica señalada. La diabetes se asocia con consecuencias clínicas importantes agudas y crónicas y de allí la necesidad de maximizar los esfuerzos en términos preventivos y terapéuticos. No existen dudas acerca del beneficio asociado con las modificaciones en el estilo de vida, en la dieta y en la actividad física para la prevención de la enfermedad. Además, varios estudios demostraron que ciertas intervenciones farmacológicas (por ejemplo, metformina, acarbose y troglitazona) reducen la incidencia de diabetes. Por otra parte, los hallazgos de varios trabajos clínicos indicaron que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) podrían evitar o demorar la aparición de la enfermedad, un hecho de enorme importancia clínica dada la indudable interacción patológica entre la diabetes, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. En esta revisión se analiza la información disponible en este contexto.

Estudios clínicos

IECA

El *Captopril Prevention Project* (CAPPP) fue una de las primeras investigaciones que demostró la menor incidencia de diabetes en asociación con el uso de un IECA, en comparación con un diurético o un betabloqueante (BB). El diagnóstico de diabetes se basó en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1985 que requieren la presencia de por lo menos dos valores anómalos de glucemia en ayunas (por encima de los 140 mg/dl) o una prueba anormal de tolerancia a la glucosa.

Entre los 10 413 pacientes hipertensos no diabéticos, el uso de captopril redujo en un 14% el riesgo de aparición de diabetes (riesgo relativo [RR] de 0.86) en comparación con la terapia convencional. Sin embargo, por aquel entonces no se comprendía si el beneficio observado con el IECA era atribuible a un efecto favorable del captopril o si obedecía a la acción negativa del BB y del diurético sobre la tolerancia a la glucosa.

El *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) también reveló una disminución en la incidencia de diabetes de reciente inicio en relación con la terapia con el IECA lisinopril. En este trabajo se incluyeron 33 357 hombres y mujeres de 55 años o más con hipertensión y por lo menos un factor adicional de riesgo cardiovascular. Los participantes fueron aleatorizados para recibir lisinopril, clortalidona o amlodipina. No se registraron diferencias entre los grupos en términos de prevención de eventos coronarios, pero en los pacientes asignados a lisinopril se constató alrededor de un 30% menos de riesgo de aparición de diabetes.

En virtud del efecto de confusión de los diuréticos y de los BB sobre la aparición de resistencia a la insulina y diabetes, era necesaria una comparación entre IECA y placebo para establecer conclusiones definitivas. Este fue el objetivo del *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) que comparó la acción del ramipril con placebo en la prevención de eventos cardiovasculares en 9 297 pacientes de riesgo alto, 5 720 de los cuales no tenían diabetes. En la investigación, el tratamiento con ramipril se asoció con una reducción del 34% en el riesgo de diabetes. El *Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition* (PEACE) confirmó estos hallazgos: el trandolapril disminuyó sustancialmente el riesgo de diabetes (en un 17%) respecto del placebo en pacientes con enfermedad coronaria estable.

Un subanálisis de pacientes con insuficiencia cardíaca evaluados en el *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) demostró que el enalapril reducía muy marcadamente el riesgo de diabetes en comparación con placebo (*hazard ratio* [HR] de 0.22, $p < 0.0001$). Los efectos del enalapril fueron más notorios en los sujetos con alteración de la glucemia en ayunas: sólo el 3.3% de estos pacientes tratados con enalapril presentó diabetes en comparación con el 48% de los del grupo placebo. Los hallazgos de este trabajo sugieren que el beneficio de los IECA sería mayor en el estado de resistencia a la insulina de la insuficiencia cardíaca en comparación con el que se observa en sujetos sin el problema cardíaco.

ARA

Los trabajos con ARA también revelaron menor riesgo de aparición de diabetes. Las primeras observaciones favorables surgieron del *Losartan Intervention For Endpoint reduction* (LIFE), un trabajo aleatorizado y controlado que comparó las eficacias del losartán y el atenolol en pacientes de 55 a 80 años con hipertensión e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los sujetos asignados a losartán presentaron una disminución del 25% del riesgo de aparición de diabetes. Nuevamente no pudo determinarse si la diferencia fue atribuible a un efecto neto favorable del ARA o a una acción metabólica adversa del BB.

El *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) determinó si el valsartán reducía más que la amlodipina la morbilidad y la mortalidad cardíacas, en pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular elevado. No se registraron diferencias en términos de evolución cardiovascular pero en comparación con amlodipina, un agente metabólicamente neutro, el tratamiento con valsartán se acompañó de una reducción del riesgo de aparición de diabetes del 23%.

El *Candesartan in Heart Failure-Assessment Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM) también encontró una disminución en la incidencia de diabetes de reciente inicio (22%) en los pacientes del grupo activo, en comparación con los del grupo placebo. El beneficio pareció mayor en los sujetos que utilizaban simultáneamente IECA (HR de 0.71), en comparación con los que recibían estas drogas (HR de 0.88). Por último, en el *Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation* (ALPINE) se comparó el efecto de la terapia con un diurético aisladamente o en combinación con un BB y candesartán solo o combinado con felodipina. El 4.1% de los participantes asignados al diurético y el 0.5% de los tratados con candesartán presentaron diabetes.

Posibles mecanismos de acción

No se conoce el mecanismo exacto por el cual estos fármacos disminuyen el riesgo de aparición de diabetes. Sin embargo, es muy probable que participen múltiples efectos sobre la secreción y sobre la sensibilidad de insulina.

La angiotensina II tiene acción vasoconstrictora en los vasos del páncreas, un efecto que puede comprometer el flujo sanguíneo y la función de las células beta. Además, la activación del sistema renina-angiotensina en el páncreas y en los islotes puede asociarse con mayor expresión de enzimas y receptores que comprometen la arquitectura normal de los

islotos y producen cambios fibróticos. Los IECA y los ARA preservarían las células beta pancreáticas y mejorarían la sensibilidad a la insulina. La inhibición del sistema renina-angiotensina, mediante efectos locales en los cuales participa la bradiquinina y el óxido nítrico, mejora el flujo sanguíneo en el músculo esquelético con lo cual aumenta la sensibilidad a la insulina y la disponibilidad de glucosa. En modelos animales se vio que la administración de IECA o ARA aumenta la expresión del transportador 4 de glucosa (GLUT-4) en el músculo esquelético y el miocardio, con lo cual mejora la utilización de glucosa. Asimismo, el sistema puede incrementar la sensibilidad a la insulina al modificar la morfología y la función de las células adiposas. Se sabe que la angiotensina II inhibe el pasaje de preadipocitos a células adiposas maduras, un efecto que puede favorecer el depósito de lípidos en otros tejidos como músculo, hígado y páncreas, con lo cual se genera un estado de resistencia a la insulina.

Por último, se ha visto que los ARA estimulan a los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR) gamma, los cuales se expresan en células adiposas, macrófagos y células musculares; su función es la de controlar el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos. Las tiazolidindionas, un grupo de agonistas del PPAR gamma, son eficaces en el tratamiento de la diabetes y además evitan la aparición de la enfermedad en mujeres con resistencia a la insulina. Algunos estudios recientes mostraron que ciertos ARA inducen la expresión de PPAR gamma, un mecanismo que parece independiente del bloqueo de los receptores de angiotensina. La activación de los PPAR gamma sería uno de los mecanismos involucrados en el aumento de la secreción de adiponectina que se observa en el tratamiento con ARA.

Perspectivas

Cabe destacar que los trabajos clínicos que demostraron beneficio de los IECA o ARA en la prevención de la diabetes fueron análisis *post hoc*; asimismo, los puntos primarios de análisis no incluyeron específicamente la incidencia de diabetes. Además, en cada uno de los trabajos se aplicó una definición particular de diabetes, lo que complica aun más la interpretación de los estudios. La metodología tampoco fue uniforme, de manera tal que no es posible por el momento saber si el beneficio sobre la prevención es un efecto de clase de los IECA y ARA o si existen diferencias entre los diferentes fármacos de cada clase. En este contexto, los distintos efectos de los ARA sobre el sistema de los PPAR gamma sugieren que podría haber un efecto individual y no de clase. Aunque este sea el caso, la magnitud del beneficio parece similar con todas estas drogas. Los estudios futuros también deberán determinar si el uso combinado de IECA y de ARA induce un efecto favorable más marcado en comparación con la monoterapia.

El *Diabetes Reduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications* (DREAM) incluye alrededor de 5 000 personas con alteración de los niveles de glucemia en ayunas o con intolerancia a la glucosa asignadas a ramipril o placebo y a rosiglitazona aisladamente o en combinación con ramipril.


El *Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR) tiene la intención de determinar si el valsartán o la nateglinida demoran o evitan la aparición de diabetes en alrededor de 9 000 pacientes con intolerancia a la glucosa, aterosclerosis o múltiples factores de riesgo cardiovascular. El *ONGOING Telmisartan Alone or in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) incluye aproximadamente 22 400 sujetos con riesgo cardiovascular elevado asignados a telmisartán, ramipril o su combinación en la prevención de enfermedad cardiovascular. En forma secundaria se determinará el efecto de las distintas terapias sobre la aparición de diabetes.

Un punto importante a tener en cuenta que surgió de los estudios ALLHAT y VALUE es que si bien se observó un descenso en la incidencia de diabetes no se produjo simultáneamente una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, a lo largo del período de observación. En función de estos hallazgos, el *Joint National Committee on*

Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure recomienda que debido a que los diuréticos del grupo tiazida son igual de eficaces que los IECA pero más económicos, deberían considerarse la terapia antihipertensiva de primera línea. Otros grupos sostienen, además, que los trabajos mencionados no tuvieron una duración suficiente como para determinar con precisión el efecto preventivo de las drogas sobre la aparición de diabetes. No obstante, en opinión de los autores, si bien muchos pacientes con resistencia a la insulina seguramente requerirán múltiples medicaciones para lograr el control de la presión arterial, la prevención de la progresión a diabetes en sujetos de alto riesgo mediante el uso de IECA o ARA debería tenerse particularmente en cuenta al inicio de la terapia.

Conclusión

Los análisis de muchos estudios clínicos mostraron que el tratamiento con IECA o ARA reduce considerablemente el riesgo de aparición de diabetes, por mecanismos que todavía no se comprenden por completo. No obstante, no existen dudas de que el sistema renina-angiotensina desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa. Las investigaciones futuras y los estudios actualmente en marcha serán de gran utilidad para esclarecer los numerosos interrogantes aún pendientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06o11008.htm

8 - La Exenatida Inhibe la Apoptosis de las Células Beta al Disminuir la Proteína que Interactúa con la Tiorredoxina

Chen J, Couto F, Minn A, Shalev A

Department of Medicine, University of Wisconsin, Madison, EE.UU.

[Exenatide Inhibits Beta-Cell Apoptosis by Decreasing Thioredoxin-Interacting Protein]

Biochemical and Biophysical Research Communications
346(3):1067-1074, Ago 2006

El tratamiento con exenatida en las fases tempranas de la diabetes tipo 2 constituye una alternativa eficaz para proteger la masa celular beta y prevenir la progresión de la enfermedad.

La exenatida es un fármaco recientemente aprobado para el tratamiento de la diabetes, y que pertenece a la clase de las incretinas. Se cree que su mecanismo de acción principal es la estimulación de la secreción de insulina endógena y que tendría efectos beneficiosos sobre la masa de células beta del páncreas.

Esta droga es un péptido de 39 aminoácidos aislado originalmente de las secreciones salivales del lagarto de Gila y actúa como un agonista del receptor de la hormona digestiva humana llamada péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). El GLP-1 se codifica en el gen del proglucagón y se sintetiza por las células L intestinales, las cuales lo secretan en respuesta a la ingesta. En la célula beta pancreática, el GLP-1 se une a su receptor e induce la secreción de insulina pero solamente en presencia de niveles aumentados de glucosa. En humanos sanos y con diabetes mellitus tipo 2 el péptido es un potente secretagogo, pero su vida media muy corta descartó cualquier utilidad terapéutica de la molécula. Por el contrario, la exenatida posee *in vitro* una duración de acción significativa en comparación con el GLP-1 y puede administrarse terapéuticamente en dos dosis diarias subcutáneas en los pacientes con diabetes tipo 2 que no logran controlar la enfermedad con los hipoglucemiantes orales.

Se demostró que tanto el GLP-1 como la exenatida inducen la transcripción del gen de la insulina y promueven la proliferación de las células beta, además de reducir su apoptosis. Las acciones antiapoptóticas de la exenatida se describieron en el contexto experimental de la diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) en ratones y la muerte celular inducida por citoquinas en el insulinoma INS-1 de las células beta de las ratas.

En este estudio, los autores analizaron si la exenatida podía inhibir la apoptosis de las células beta causada por el estrés oxidativo. Se puso particular énfasis en demostrar la hipótesis de que la proteína que interactúa con la tiorredoxina (TXNIP), un factor proapoptótico de las células beta y un mediador potencial de la toxicidad glucídica y del estrés oxidativo sobre estas células, desempeña un papel fundamental en los efectos protectores de la exenatida.

La TXNIP se une a la tiorredoxina y la inhibe, de manera tal que puede modular el estado redox celular e inducir el estrés oxidativo.

Resultados

La exenatida previene la apoptosis beta inducida por el estrés oxidativo

Para determinar si la exenatida inhibía la apoptosis de las células beta inducida por el estrés oxidativo se trataron células INS-1 con 100 nM del fármaco durante un período de 24 horas antes de exponerlas al peróxido de hidrógeno. Si bien se observó un incremento significativo de la apoptosis –cuantificado mediante pruebas realizadas con la detección de núcleos apoptóticos (TUNEL, por su sigla en inglés)– en respuesta al peróxido de hidrógeno en las células no tratadas, el tratamiento con la exenatida previno este efecto. Cuando las células no fueron pretratadas y se añadieron simultáneamente exenatida y peróxido de hidrógeno, este efecto protector no se observó. Esto sugiere que la exenatida podría alterar la expresión de otro factor que mediase dicho efecto.

La exenatida reduce la TXNIP y los factores antiapoptóticos en las células INS-1 y los islotes aislados en ratones y humanos

Dado que la TXNIP fue identificada recientemente como un factor que induce el estrés oxidativo y la apoptosis de las células beta además de participar en la resistencia a la insulina y la diabetes, los autores analizaron la posibilidad de que la exenatida redujera la expresión de dicha proteína. Para ello, durante 24 horas incubaron las células INS-1 en presencia o ausencia de 100 nM de exenatida y cuantificaron la expresión de TXNIP mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real e inmunoelectrotransferencia (*Western blotting*). Estos estudios demostraron que, en efecto, la exenatida disminuyó la expresión de la TXNIP paralelamente a la reducción de los factores apoptóticos de la caspasa-3 y Bax.

La administración in vivo de exenatida reduce la expresión de TXNIP y los factores apoptóticos de los islotes pancreáticos del ratón

Nuevamente, los autores cuantificaron una disminución significativa de la expresión de TXNIP en los ratones tratados con exenatida en comparación con los que recibieron una inyección salina, reducción que se asoció significativamente con el decremento de la expresión de la caspasa-3 y Bax. Debido a que la glucosa regula la expresión de la TXNIP, se analizó si las inyecciones de exenatida alteraron los niveles de glucosa en los ratones tratados. En los animales diabéticos la droga disminuyó los niveles de glucosa y en los ratones normoglucémicos no, mientras que permanecieron estables en los animales tratados con exenatida y solución salina. Estos datos sugieren firmemente que los efectos observados de la exenatida no se encuentran mediados por alteraciones de la glucosa.

La sobreexpresión constitutiva de la TXNIP disminuye la reducción de los factores apoptóticos mediada por la exenatida

La TXNIP se sobreexpresó en las células INS-1 (CMV-hTXNIP) y se analizaron los efectos de la exenatida sobre estas últimas

en comparación con las células INS-1 control (CMV-LacZ INS-1). La sobreexpresión constitutiva de la TXNIP humana fue capaz de anular los cambios mediados por la exenatida en la TXNIP endógena de la rata en las células CMV-hTXNIP, lo que resultó en el mantenimiento de la expresión total de TXNIP cuantificada por la PCR en tiempo real con cebos que detectaron las TXNIP humana y de la rata. Por el contrario, mediante la utilización de los mismos cebos, la exenatida redujo nuevamente la TXNIP de las células CMV-LacZ control. Si bien la disminución de la TXNIP se acompañó de reducciones significativas en los niveles de caspasa-3 y Bax en las células control, la exenatida no modificó significativamente la expresión de estos factores apoptóticos en las células CMV-hTXNIP que sobreexpresaron TXNIP. Esto sugiere que la reducción de TXNIP es fundamental para los efectos inducidos por la exenatida sobre la caspasa-3 y Bax.

Los efectos antiapoptóticos de la exenatida requieren la reducción de la TXNIP

Para analizar si los efectos antiapoptóticos de las células beta inducidos por la exenatida dependían de la disminución de TXNIP, se utilizaron nuevamente las células CMV-hTXNIP que sobreexpresaron constitutivamente TXNIP y se compararon con las CMV-LacZ. Los investigadores las trataron previamente con exenatida antes de exponerlas al estrés oxidativo inducido por el peróxido de hidrógeno y cuantificaron la apoptosis mediante el método TUNEL. En las células CMV-LacZ el peróxido de hidrógeno indujo significativamente la apoptosis, efecto que se previno mediante la administración de exenatida. Por otra parte, la sobreexpresión de TXNIP abolió completamente el efecto protector de la incretina en las células CMV-hTXNIP. Estos resultados sugieren que la reducción de la TXNIP es esencial para los efectos antiapoptóticos inducidos por la exenatida.

Discusión

La TXNIP induce el estrés oxidativo y la apoptosis de la célula beta pancreática. La expresión de esta molécula está aumentada en los islotes de los pacientes con diabetes tipo 2. Con la observación de que la exenatida reduce la expresión de TXNIP e inhibe la apoptosis beta desencadenada por el estrés oxidativo, se podría especular que la administración de este fármaco detendría la progresión de la diabetes tipo 2 al preservar la masa celular beta. Efectivamente, esto fue demostrado en los modelos animales de diabetes (ratones db/db y ratas fa/fa Zucker).


Los estudios *in vitro* llevados a cabo por los autores mostraron que los efectos antiapoptóticos de la exenatida se reflejaron en ausencia de cualquier contribución por mejorar la homeostasis de la glucosa.

En los ratones normoglucémicos se observó que, con sólo una semana de tratamiento con exenatida, se redujo significativamente la expresión de TXNIP y de los factores antiapoptóticos caspasa-3 y Bax sin afectar los niveles de glucemia. Estos datos demuestran claramente que la exenatida inhibe la apoptosis beta independientemente de sus efectos sobre la homeostasis de la glucosa.

Con anterioridad, muchos estudios habían indicado que la exenatida aumentaba la replicación, neogénesis y diferenciación de las células beta. Estos efectos parecen estar mediados, a juicio de los autores, por el factor de transcripción pancreático duodenal *homebox-1* (PDX1). Recientemente se comunicó que dos procesos son fundamentales para la proliferación compensatoria de la masa de células beta inducida por la exenatida: la señalización del sustrato 2 de receptor de insulina (IRS2) y la fosforilación Akt.

Los efectos antiapoptóticos de la exenatida plantean el interrogante acerca de los beneficios potenciales de comenzar anticipadamente el tratamiento con este fármaco en los sujetos con diabetes tipo 2, antes de que el estrés oxidativo y la toxicidad mediada por la glucosa induzcan la apoptosis beta y los pacientes no respondan a los hipoglucemiantes orales. Esto prevendría el deterioro inevitable de la masa de células beta que conlleva la dependencia a la insulina.

En conclusión, estos estudios demostraron que la exenatida disminuye la expresión *in vitro* e *in vivo* de la TXNIP y que esta reducción es crítica para la inhibición de la apoptosis de las células beta inducida por el fármaco. El tratamiento con exenatida en las fases tempranas de la diabetes tipo 2 constituye una alternativa eficaz para proteger la masa celular beta y prevenir la progresión de la enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06o10006.htm

9 - Insuficiencia Cardíaca y Diabetes

Thierer J

Sección de Insuficiencia Cardíaca, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

[Insuficiencia Cardíaca y Diabetes]

Revista Argentina de Cardiología 74(1):60-67, Ene 2006

La diabetes aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca debido a los trastornos metabólicos, y la última puede generar diabetes por la hiperactividad simpática y el efecto del tratamiento.

Las prevalencias de la insuficiencia cardíaca (IC) y de la diabetes (DBT) continúan su crecimiento. En adultos, la prevalencia de IC es del 1% al 2% y aumenta con la edad (10% en mayores de 75 años), y la de DBT varía entre 4% y 6% aunque, debido al subregistro, podría ser en realidad del 10%. Ambas enfermedades están estrechamente relacionadas y se observa una mayor prevalencia de DBT en los pacientes con IC.

Por cada incremento del 1% de la hemoglobina glicosilada, la incidencia de IC puede aumentar de 8% a 16%. En los registros de internación por dicha enfermedad, entre el 25% y el 45% de los pacientes presentan DBT. Además, como reveló el estudio Framingham, esta última es un factor de riesgo independiente para IC: la presencia de DBT aumentó 2.5 veces el riesgo en hombres y 5 veces en mujeres. Asimismo, si los pacientes con IC tienen DBT, presentan peor evolución.

DBT

Se caracteriza por hiperglucemia crónica, puede ser de tipo 1 –insulinodependiente– o de tipo 2 (DBT2), no insulinodependiente (80% a 90% de los pacientes). El primer caso, que suele comenzar antes de la adultez, se caracteriza por déficit absoluto de insulina; en cambio, en la DBT2, éste es relativo y la característica es la resistencia a la insulina (RI), es decir que existe resistencia al efecto de la insulina en el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado, por lo que se encuentra disminuido el ingreso de glucosa.

Para compensarlo, aumenta la secreción de insulina que coexiste con hiperglucemia asintomática durante un tiempo. Por último, se produce un déficit relativo de insulina con la aparición de DBT2. De los pacientes con RI, 5% evolucionan a DBT2.

La glucemia < 110 mg/dl en ayunas y < 140 mg/dl en la prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa (POTG) se considera normal de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud y de la Asociación Norteamericana de Diabetes. Se consideran pacientes diabéticos aquellos que presentan glucemia en ayunas (GA) ≥ 126 mg/dl en varias determinaciones o ≥ 200 mg/dl en la POTG. Los sujetos con GA entre 110 mg/dl y 126 mg/dl presentan alteración de la GA. Los pacientes con glucemia entre 140 mg/dl y 200 mg/dl en una POTG tienen disminuida la tolerancia a la glucosa.

Los factores de riesgo para DBT incluyen características étnicas y genéticas, la edad, antecedentes familiares, aumento del índice de masa corporal, tabaquismo, sedentarismo, dieta reducida en fibras y grasas poliinsaturadas y rica en hidratos de carbono, obesidad abdominal y RI.

Las complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía) se relacionan con el grado de hiperglucemia y las macrovasculares (coronariopatía, ictus y vasculopatía periférica) son las causas principales de morbimortalidad.

Relación entre DBT e IC

La fuerte asociación entre DBT e IC puede deberse a varios factores: mayor frecuencia de factores de riesgo para IC, como hipertensión e hipertrofia ventricular en pacientes diabéticos; mayor incidencia y prevalencia de enfermedad coronaria (EC) en sujetos con DBT; procesos fisiopatológicos comunes en la DBT y la IC, como activación neurohormonal, disfunción endotelial y estrés oxidativo; cardiopatía secundaria a la DBT independiente de la presencia de EC; mayor IC en pacientes con DBT con peor control metabólico y menor indicación de betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en sujetos que presentan DBT.

Coronariopatía en el paciente diabético

El aumento de la prevalencia de coronariopatía en los sujetos con DBT explica en parte la mayor incidencia de IC.

La DBT y la enfermedad aterosclerótica comparten muchas características: son típicamente occidentales, representan enfermedades de larga evolución y suelen manifestarse en la mitad de la vida o en edad avanzada. Sin embargo, existen diferencias entre ambas, como la predisposición genética y el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Esto último constituye un factor de riesgo para enfermedad aterosclerótica pero no para DBT.

En la población general, la prevalencia de DBT es del 3% al 5% y un 20% de los pacientes coronarios también presentan DBT; la EC es 2 veces más frecuente en los individuos con DBT que en los no diabéticos. Además, en los sujetos que presentan DBT la mortalidad por coronariopatía es 2 a 4 veces mayor. La mitad de los pacientes diabéticos mueren por EC y los eventos coronarios en ellos se asocian con una mortalidad mayor que en los no diabéticos. Sin embargo, los factores de riesgo tradicionales son responsables sólo del 25% al 50% del aumento del riesgo de coronariopatía en pacientes con DBT. Los mecanismos por los que la DBT potencia la aterosclerosis se relacionan con el perfil lipídico y el metabolismo de los hidratos de carbono.

En la DBT2, la RI, la hiperglucemia y el incremento de los ácidos grasos libres (AGL) generan disfunción endotelial por disminución de la producción de óxido nítrico y aumento del estrés oxidativo. La hiperglucemia y la hiperinsulinemia aumentan la endotelina 1 y se observa incremento del inhibidor del activador tisular del plasminógeno y aumento de la expresión de los receptores plaquetarios para las glicoproteínas Ib y IIb-IIIa.

En la DBT2 y la RI, la disminución del efecto antilipolítico de la insulina aumenta el ingreso de AGL al músculo y al hígado, lo que favorece la dislipidemia. La disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa favorece la formación de partículas de LDL pequeñas y densas.

Las LDL oxidadas incrementan la producción de moléculas proinflamatorias y disminuyen el óxido nítrico, que favorece la disfunción endotelial.

La hiperglucemia y los productos glicosilados terminales también intervienen en la progresión de la enfermedad aterosclerótica. La hiperglucemia genera disfunción endotelial, alteraciones del perfil lipídico, de los factores de coagulación y puede conducir a hipertensión. Los productos glicosilados terminales –formados por la unión de aminoácidos y glucosa– aumentan la generación de radicales libres y potencian la cascada inflamatoria, y se han vinculado no sólo a la patología de la aterosclerosis sino también a la

enfermedad de Alzheimer, la cardiopatía diabética y el envejecimiento.

Los pacientes diabéticos presentan alteración de la función del músculo liso vascular debido a la disminución del óxido nítrico, el aumento de endotelina 1 y angiotensina II y la activación simpática.

La angiotensina II incrementa el estrés oxidativo y, junto con la hipertensión, contribuye a la aparición de lesiones fibrosas. Las placas ateroscleróticas de los pacientes diabéticos son más susceptibles a la formación de trombos (por aumento de la actividad plaquetaria y de la coagulación) y a la ruptura.

En resumen, los individuos con DBT muestran una serie de factores asociados con aterosclerosis acelerada y placas más vulnerables y, por ende, mayor probabilidad de presentar síndromes coronarios agudos.

Miocardio en el paciente diabético

La mayor incidencia de falla de bomba en pacientes diabéticos se debe no sólo a la EC sino también a las alteraciones del músculo cardíaco. Del 70% al 80% del consumo de energía miocárdica proviene de la oxidación de los AGL; sin embargo, 20% a 30% del aporte energético de los hidratos de carbono es fundamental, dado que requiere menos oxígeno por mol de ATP que la oxidación de ácidos grasos.

En condiciones de isquemia, sobrecarga de presión o hipoxia, la glucosa y el lactato se hacen proporcionalmente más importantes, con consumo preferencial de glucosa en el miocardio hibernado.

En el corazón diabético, la menor entrada de glucosa favorece la glucólisis anaerobia con aumento del ácido láctico y alteración del metabolismo del calcio. Esto, sumado a alteraciones en la ATPasa y miosina, puede deprimir la función ventricular aun en ausencia de isquemia. Además, el incremento de la captación de AGL por el miocardio conduce a lipotoxicidad, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y disfunción contráctil.

Por último, en la DBT existe un incremento del catabolismo proteico y los aminoácidos se transforman en una fuente adicional de energía. En la presencia de esta enfermedad también se produce un aumento de la actividad de la proteinquinasa C que se asocia con disfunción endotelial y formación de radicales libres.

La hiperglucemia y el aumento de AGL pueden generar remodelación, con alteración de las proteínas estructurales y enzimáticas, hipertrofia, reducción de la función contráctil, disminución del almacenamiento de energía y alteración del manejo del calcio.

Sumado a esto, en la génesis de la IC en los pacientes con DBT intervienen la disminución de la sensibilidad barorrefleja, la disfunción endotelial que genera hipertensión y aterosclerosis y la RI con aumento de la fibrosis, de la actividad del sistema renina-angiotensina y del factor de necrosis tumoral.

La primera manifestación de la cardiopatía diabética es la disfunción diastólica y una respuesta anormal al ejercicio con disminución del aumento normal de la fracción de eyección.

Tratamiento

En los pacientes diabéticos con IC deben evitarse las tiazidas –que alteran el metabolismo hidrocarbonado– y la metformina, por el mayor riesgo de acidosis láctica. Respecto de las glitazonas, si bien no están contraindicadas en la IC, no se recomienda su empleo en pacientes con clase funcional III-IV. Por otro lado, los IECA disminuyen la incidencia de DBT y de IC y, en el estudio COMET, el carvedilol redujo la incidencia de nuevos casos de DBT en un 22% frente al metoprolol en un seguimiento de 5 años.

Relación bidireccional IC-DBT

La IC puede generar la aparición de DBT por diversos factores. Muchos pacientes con IC presentan RI que puede seguir, a largo plazo, por la disminución de las células beta.

Además, la hiperactividad simpática en la IC es un factor de riesgo para DBT y puede aumentar el estrés oxidativo. Los betabloqueantes no selectivos incrementan el riesgo de DBT, los selectivos generan reducciones menores de la RI y los vasodilatadores pueden mejorar la sensibilidad a la insulina.

Conclusión

La relación entre la DBT y la IC no es un camino de una sola vía y la presencia de mecanismos fisiopatológicos comunes conlleva posibilidades terapéuticas compartidas. La comprensión profunda de la interacción de los factores metabólicos, inflamatorios y hormonales permitirá vislumbrar las conductas adecuadas en pacientes cada vez más complejos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06o11000.htm



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.