

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 - Exenatida en Comparación con Insulina Glargina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 con Control Subóptimo

Heine R, Van Gaal L, Brodows R y colaboradores

VU University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; University Hospital of Antwerp, Amberes, Bélgica; Lilly Research Laboratories, Indianapolis, EE.UU.

[Exenatide Versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes]

Annals of Internal Medicine 143(8):559-569, Oct 2005

La exenatida es tan efectiva como la insulina glargina para mejorar el control glucémico global en pacientes con diabetes tipo 2, con beneficios adicionales respecto del peso, de la glucemia posprandial y de la hipoglucemia nocturna.

Los defectos principales de la diabetes tipo 2 (DBT2) son la progresiva disfunción de las células beta del páncreas y la resistencia a la insulina, que conducen a hiperglucemia y a complicaciones microvasculares y cardiovasculares. Cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes para mantener las metas de glucemia suelen administrarse hipoglucemiantes orales (HGO). No obstante, la efectividad a largo plazo de estas drogas puede ser poco satisfactoria debido a la corta eficacia, efectos adversos e incapacidad para detener la progresiva disfunción de las células beta. Cuando la hiperglucemia no puede ser controlada con más de un HGO suele indicarse insulina basal. El empleo de insulina, sin embargo, puede asociarse con falta de mejoría de la hiperglucemia posprandial (PP) o con hipoglucemia, además de requerir complicados esquemas de ajuste de dosis o provocar aumento de peso, que puede agravar la obesidad preexistente y la resistencia a la insulina.

Un avance reciente en la insulino terapia fue la introducción de la insulina glargina, un análogo de la insulina humana con prolongada duración de acción y menor incidencia de hipoglucemia que la insulina NPH. No obstante, la insulina glargina mantiene los inconvenientes de la insulino terapia, como necesidad de ajuste de dosis, hipoglucemia, ganancia de peso y persistencia de oscilaciones de la glucemia PP.

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), una incretina, interviene en la homeostasis de la glucosa. Sus acciones incluyen incremento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y regulación de la secreción de glucagón y de la tasa de vaciado gástrico, con la consiguiente reducción de la hiperglucemia. Además, el GLP-1 mejora la función de las células beta y promueve la saciedad, con menor ingesta calórica y reducción de peso. Es rápidamente inactivado por la dipeptidil peptidasa IV, con vida media de 1 o 2 minutos. El GLP-1 administrado por vía exógena presenta, por tanto, corta duración de acción, lo que limita su empleo terapéutico.

Los miméticos de la incretina son una clase emergente de compuestos con acciones glucorreguladoras similares a las del GLP-1. La exenatida es un péptido de 39 aminoácidos que comparte efectos glucorreguladores, sobre las células beta y el peso corporal similares a los del GLP-1. Esta droga, en cambio,

es resistente a la degradación por la dipeptidil peptidasa IV y tiene un perfil farmacocinético compatible con la administración prolongada. La exenatida fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) como terapia complementaria para mejorar el control glucémico en pacientes con DBT2 que toman metformina, sulfonilureas, o la combinación de ambas, pero que no alcanzaron un adecuado control glucémico.

En estudios clínicos controlados de fase III de 30 semanas la exenatida mejoró el control glucémico (reducciones estadísticamente significativas de la glucemia en ayunas y PP y de la hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}]) y disminuyó el peso corporal en comparación con placebo en pacientes con DBT2 mal controlada.

Por ello, los autores realizaron un estudio para comparar los efectos de la adición de exenatida o insulina glargina a esquemas terapéuticos de HGO de pacientes con niveles de glucemia inadecuadamente controlados.

Métodos

El objetivo primario del presente estudio clínico abierto aleatorizado de fase III fue comparar los efectos de la exenatida y la insulina glargina sobre el control glucémico (definido por la disminución de los niveles de HbA_{1c}) durante 26 semanas en pacientes con DBT2 que no lograron el control de la glucemia con metformina y sulfonilureas en dosis máximas. Al esquema terapéutico de cada paciente se agregó exenatida (antes del desayuno y la cena) o insulina glargina (al momento de acostarse).

Un grupo de pacientes recibió exenatida en una dosis fija de 5 µg dos veces por día durante 4 semanas y esta dosis fue aumentada a 10 µg dos veces por día durante el resto del estudio. Un segundo grupo fue asignado a recibir insulina glargina en una dosis inicial de 10 U/d y luego se ajustó la dosis con incrementos de 2 U cada 3 días para alcanzar una meta de glucemia en ayunas < 100 mg/dl. Los pacientes asignados al azar a exenatida no debían realizar monitoreo diario de glucemia, a diferencia de los asignados a insulina glargina.

En caso de producirse hipoglucemia, se recomendó la reducción del 50% de la dosis de sulfonilureas. Se consideró hipoglucemia sintomática a valores < 60 mg/dl o hipoglucemia más síntomas como sudoración, temblor, taquicardia, o confusión. Se consideró hipoglucemia grave en caso de necesidad de asistencia por otra persona con niveles < 50 mg/dl o con pronta recuperación luego de la administración oral de carbohidratos o de la inyección de glucagón o insulina intravenosa.

El estudio se realizó entre junio de 2003 y abril de 2004 en 82 sitios de 13 países. Los participantes fueron 551 pacientes de entre 30 y 75 años. Los criterios de inclusión fueron: HbA_{1c} entre 7% y 10%, índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 45 kg/m² y antecedentes de peso corporal estable (no más del 10% de variación durante los 3 meses previos por lo menos).

Los criterios de exclusión comprendieron: más de 3 episodios de hipoglucemia grave en los 6 meses anteriores, enfermedades malignas, insuficiencia cardíaca clase III o IV (NYHA), creatinina > 1.5 mg/dl (hombres) o > 1.2 mg/dl (mujeres), enfermedad hepática, tratamiento con glucocorticoides, drogas para perder peso, insulina, tiazolidindionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa o meglitinidas.

Resultados

Los pacientes eran en general de mediana edad y tenían sobrepeso (IMC promedio 31 kg/m²) y presentaban control glucémico subóptimo con enfermedad avanzada (duración



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

media entre 9 y 10 años). De los 551 pacientes, 19.4% de los tratados con exenatida y 9.7% de los que recibieron insulina glargina abandonaron el estudio. Lo hicieron por eventos adversos, 9.5% del grupo con exenatida frente a 0.7% del grupo con insulina glargina.

En la semana 26, la dosis promedio de insulina glargina fue de 25 U/d (n = 244).

La muestra por intención de tratar (ITT) para HbA_{1c} comprendió 275 pacientes en el grupo con exenatida y 260 pacientes en el grupo con insulina glargina. El nivel de HbA_{1c} se redujo 1.11% hacia la semana 26 en ambos grupos de tratamiento. En la muestra por protocolo la modificación fue de -1.16% con exenatida y -1.14% con insulina glargina. El porcentaje de pacientes que alcanzó un nivel de HbA_{1c} ≤ 7% en la semana 26 fue similar en ambos grupos: 46% para exenatida y 48% para insulina glargina.

El valor promedio de la glucemia en ayunas basal fue de 182 mg/dl en el grupo tratado con exenatida y de 187 mg/dl en el grupo que recibió insulina glargina. La reducción fue significativamente mayor en los pacientes tratados con insulina glargina. La exenatida redujo los niveles de glucemia 25.7 mg/dl en comparación con 51.5 mg/dl con glargina, con una diferencia de 27 mg/dl. Alcanzaron niveles de glucemia en ayunas menores de 100 mg/dl 21.6% de los pacientes con insulina glargina y 8.6% de los tratados con exenatida.

El peso corporal medio fue de 87.5 kg en el grupo con exenatida y de 88.3 kg en el grupo con insulina glargina. Los sujetos que recibieron esta última aumentaron de peso durante el estudio, en contraposición con los pacientes tratados con exenatida, que disminuyeron de peso. La diferencia del peso se evidenció a partir de la segunda semana. La modificación media ajustada del peso en la semana 26 fue -2.3 kg con exenatida y 1.8 kg con glargina; diferencia -4.1 kg.

Respecto del automonitoreo de la glucemia, los pacientes de ambos grupos presentaron perfiles similares de base (184 mg/dl con exenatida y 182 mg/dl con glargina) con inadecuado control de la glucemia PP. Hacia la semana 26, el automonitoreo diario promedio no difirió entre los grupos: 146 mg/dl con exenatida frente a 144 mg/dl con glargina (diferencia 2.9 mg/dl). Los pacientes tratados con insulina glargina presentaron menores niveles de glucemia en ayunas, antes de las comidas y a las 3 de la madrugada, pero mayores valores luego del desayuno y de la cena en comparación con aquellos tratados con exenatida. Este fármaco redujo las oscilaciones de la glucemia PP en comparación con la insulina glargina.

Los enfermos tratados con exenatida presentaron una mayor incidencia, estadísticamente significativa, de efectos adversos gastrointestinales que los pacientes tratados con insulina glargina, como náuseas, vómitos y diarrea. Los eventos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con exenatida fueron náuseas (57%) y vómitos (17%). Durante las primeras 8 semanas del estudio, 55% de los que recibieron exenatida presentaron al menos un episodio de náuseas, y durante las últimas 8 semanas lo padeció el 13%.

La frecuencia global de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento: 7.3 eventos/años-paciente en el grupo con exenatida frente a 6.3 eventos/años-paciente con insulina glargina (diferencia 1.1 eventos/años-paciente). La hipoglucemia nocturna tuvo lugar con menor frecuencia con exenatida: 0.9 eventos/años-paciente frente a 2.4 eventos/años-paciente (diferencia -1.6 eventos/años-paciente).

Discusión

La exenatida fue tan efectiva como la insulina glargina para mejorar el control glucémico global (modificación de la HbA_{1c}) en pacientes con DBT2 con control subóptimo con HGO combinados. La exenatida produjo beneficios adicionales respecto del peso, el control de la glucemia PP y de la hipoglucemia nocturna, aunque se asoció con mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales en comparación con la insulina glargina. El tratamiento con insulina glargina resultó en menor glucemia en ayunas y mayor número de pacientes que

lograron valores menores de 100 mg/dl, así como menor número de episodios de hipoglucemia durante el día. Ambos tratamientos redujeron la HbA_{1c} un 1%.

Los autores concluyen que estos hallazgos apoyan la posibilidad del empleo de exenatida como alternativa a la adición de insulina basal en pacientes con DBT2 con control subóptimo con terapia combinada con HGO.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07305017.htm

3 - Diabetes Tipo 1 y Enfermedad Coronaria

Orchard T, Costacou T, Kretowski A, Nesto R

University of Pittsburgh, Pittsburgh; University of Colorado Health Sciences Center, Aurora; Lahey Clinic Medical Center, Burlington, EE.UU.

[Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease]

Diabetes Care 29(11):2528-2538, Nov 2006

En pacientes con diabetes tipo 1 existe un riesgo considerablemente más alto de enfermedad coronaria y cardiovascular general. Aunque se atribuyó a la hiperglucemia un papel fundamental en esta asociación, participarían otros múltiples determinantes de riesgo.

Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen más riesgo de enfermedad cardiovascular temprana por razones que todavía no se comprenden por completo. Aunque se le atribuyó a la hiperglucemia un papel patogénico esencial en dicha asociación, los mecanismos parecen ser más complejos y variados. El trabajo *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)* mostró que la reducción de la hiperglucemia se acompaña de descenso de la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV).

Sin embargo, la información epidemiológica en conjunto sugiere que la asociación entre la hiperglucemia y la enfermedad coronaria (EC) no es tan fuerte. En este artículo, los autores analizan los motivos que podrían explicar esta aparente paradoja y establecen los elementos determinantes en la aparición de enfermedad coronaria (EC) en pacientes con diabetes tipo 1.

La magnitud del problema

Desde la década del '70 se sabe que los pacientes con diabetes tipo 1 tienen mayor riesgo de EC y de muerte por eventos cardiovasculares. Un estudio de 1984 demostró un incremento del riesgo en 10 veces o más en la mortalidad cardíaca en comparación con la mortalidad esperable en la población general de los Estados Unidos. Se observó que hacia los 55 años, los enfermos con diabetes tipo 1 tenían un riesgo acumulado de muerte por EC 6 veces más alto, respecto de los datos observados en el estudio *Framingham*. Asimismo, el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy (WESDR)* encontró un índice de mortalidad normalizado (*standardized mortality ratio*, SMR) por enfermedad isquémica cardíaca de 9.1 en hombres y de 13.5 en mujeres con diagnóstico de diabetes tipo 1 antes de los 30 años de edad.

El *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC)* y el *Eurodiab* confirmaron los resultados de estudios anteriores: la incidencia de eventos coronarios fue del 16% en el transcurso de 10 años y del 9% a los 7 años, respectivamente. En el EDC, la incidencia global de EC fue de más del 2% por año en los pacientes de 35 años o más. Por su parte, una investigación más reciente con 12 años de seguimiento refirió un índice anual de eventos mayores (infarto de miocardio [IAM], EC fatal o

necesidad de revascularización) del 0.98% en enfermos con diabetes de 20 a 30 años de duración. La frecuencia fue semejante en pacientes de ambos sexos; se suprimió la “protección” que se constata en mujeres en términos de mortalidad por EC.

En el *Diabetes UK*, que abarcó 23 751 enfermos con diabetes insulino dependiente diagnosticada antes de los 30 años se observaron índices semejantes de mortalidad en hombres y mujeres. En pacientes de 20 a 29 años, el SMR de mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica fue de 11.8 en hombres y de 44.8 en mujeres; en enfermos de 30 a 39 años, el SMR fue de 8.0 y de 41.6, respectivamente. También se observó un aumento en la frecuencia de otras formas de ECV tales como hipertensión, enfermedad valvular, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. El EDC no encontró diferencias en la incidencia acumulada de EC según la duración de la diabetes; en cambio se constató una declinación importante en la mortalidad y en la frecuencia de insuficiencia renal. El mejor tratamiento de la diabetes, en cambio, no parece haber disminuido la mortalidad por EC.

Once años después de finalizado el DCCT se observó que los enfermos que habían sido sometidos a tratamiento intensivo de la hiperglucemia presentaron menor progresión del espesor de la íntima y media (EIM) a pesar de que el control metabólico había sido semejante en los dos grupos, después de la finalización del estudio. Los resultados de esta investigación generaron la propuesta de la teoría de la “impronta” del control de la glucemia: los cambios vasculares tempranos parecen inducir trastornos estructurales de larga duración.

La mayor calcificación de las coronarias (CC) en pacientes con diabetes tipo 1 en comparación con los sujetos no diabéticos avala la idea de que en los primeros hay aterosclerosis acelerada en estos vasos; sin embargo, es difícil precisar si la presencia de calcio en las arterias obedece a aterosclerosis o a calcificación de la pared (esclerosis de Mockenber), un hallazgo frecuente en individuos con diabetes tipo 1. Empero, los resultados del EDC favorecen la hipótesis de que la CC es un reflejo de la aterosclerosis, ya que se observó una fuerte correlación entre la EC, la enfermedad clínica y los factores de riesgo cardiovascular. Los estudios en conjunto sugieren que el riesgo de CC parece elevarse en aproximadamente un 50%.

Por último, mencionan los autores, diversos estudios angiográficos y *post mortem* sugirieron trastornos más importantes en los individuos con diabetes respecto de los no diabéticos. Por ejemplo, un trabajo de Noruega, con ultrasonografía vascular reveló que los 29 enfermos con diabetes tipo 1 tenían engrosamiento importante de la íntima de las coronarias. Los cambios estructurales y funcionales vasculares tienen lugar desde los primeros años de la enfermedad metabólica.

Factores de riesgo de EC en pacientes con diabetes tipo 1

Cuando se evalúa este punto, existen tres interrogantes principales. En primer lugar es importante establecer la relevancia de los factores convencionales de riesgo en estos enfermos; en segundo lugar debe determinarse si existen factores de riesgo adicionales y, finalmente, cuál o cuáles son los factores que explican el exceso de mortalidad por EC.

En relación con el primer punto, los resultados del EDC indicaron que los lípidos (colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad [no HDL]), la hipertensión, el hábito de fumar y algún marcador de inflamación predicen la frecuencia de eventos por EC, con algunas variaciones según el episodio vascular. Así, la depresión parece predecir más la aparición de angina mientras que la nefropatía y la sensibilidad a la insulina se relacionan más con eventos coronarios mayores. Asimismo, la nefropatía parece ser un fuerte factor predictivo de

riesgo, especialmente en los varones, mientras que la relación entre la circunferencia de cintura y de cadera (CCC) y la hipertensión son factores predominantes en las mujeres. Llamativamente, la hiperglucemia no representó un elemento de riesgo de EC.

El *Eurodiab*, un estudio de 8 años de seguimiento, confirmó estos hallazgos, con algunas diferencias en relación con el sexo: mostró que la proteinuria es un factor predictivo independiente de EC en pacientes de ambos sexos y que la relación entre la CCC era predictiva en hombres. Nuevamente, la concentración de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) no anticipó eventos coronarios ni hipertrofia ventricular izquierda.

En relación con el segundo interrogante es importante recordar que los pacientes con diabetes presentan factores de riesgo particulares. Por ejemplo, la nefropatía es un fuerte parámetro predictivo de evolución. No obstante, incluso en pacientes sin nefropatía se registra mayor incidencia de EC. La neuropatía autonómica es otro factor a tener en cuenta. En pacientes con diabetes tipo 1 de larga data la respuesta del flujo del miocardio a la estimulación simpática en regiones con compromiso de la inervación simpática está comprometida; en estas zonas hay alteración de la vasodilatación de los vasos de resistencia. Asimismo, los trastornos vasculares autonómicos se asocian fuertemente con la aparición de nefropatía. Otros factores que parecen participar en individuos con diabetes incluyen la anomalía en la capacidad vasomotora; los cambios en la función sistólica y diastólica y las arritmias.

La concentración de HDLc se asocia inversamente con la mortalidad por EC en diabetes tipo 1; sin embargo, los niveles de HDLc son alrededor de 10 mg/dl más altos en los enfermos diabéticos respecto de los individuos de la población general, tal vez por mayor actividad de la lipoproteína lipasa y por menor función de la lipasa hepática. Aunque la hiperglucemia sólo parece asociarse levemente con el riesgo de eventos coronarios, representa un fuerte factor predictivo de enfermedad arterial periférica, amputación y accidente cerebrovascular. En opinión de los autores este fenómeno podría atribuirse a que si bien la hiperglucemia incrementa el riesgo de aterosclerosis en general, los pacientes con diabetes tienen, en proporción, menos placas vulnerables (la ruptura de estas placas es habitualmente el factor que motiva la aparición de IAM o la muerte). Por el contrario, la ruptura de estas placas tiene poca influencia en la enfermedad arterial periférica.

En el contexto de esta teoría de “estabilización por la glucosa”, la hiperglucemia estaría más relacionada con manifestaciones de enfermedad aterosclerótica crónica y estable (accidente cerebrovascular oclusivo y enfermedad de miembros inferiores) que con eventos coronarios agudos, tales como IAM y angina de pecho (en estas circunstancias, la ruptura de la placa es un hallazgo esencial). Más aun, varias complicaciones comunes de la diabetes –glomeruloesclerosis, enfermedad proliferativa del ojo y trastornos articulares y del tejido conectivo– obedecen a un proceso de engrosamiento o de esclerosis, probablemente asociado con la formación de productos avanzados de glucosilación. Además, en la diabetes hay enfermedad coronaria difusa que refleja una mayor cantidad de lesiones concéntricas que pueden inducir reducción de la luz del vaso; en cambio, la frecuencia de placas vulnerables excéntricas es menor. A diferencia de lo que ocurre en la población general, en la cual los síndromes coronarios agudos son desencadenados fundamentalmente por la ruptura de las placas, en pacientes con diabetes obedecerían fundamentalmente a la erosión. A pesar de estas diferencias, dos estudios recientes sugirieron que las placas de carótida y de coronarias de enfermos con diabetes tipo 2 tienen más hallazgos compatibles con inflamación, respecto de las lesiones en personas no diabéticas.

Si bien la hiperglucemia no parece asociarse directamente con el riesgo, el seguimiento a 17 años del DCCT reveló que el control intensivo de la glucemia durante los 6 años de investigación se acompañó de una reducción considerable del riesgo de eventos coronarios en comparación con el grupo con tratamiento convencional.



Cómo interpretar los datos del DCCT/EDIC y las observaciones epidemiológicas anteriores

En opinión de los autores, los estudios epidemiológicos pueden ser erróneos ya que sólo consideran una concentración aislada de HbA_{1c}; este fenómeno en cambio no es aplicable al EDC, que utilizó una medición acumulada.

Numerosos trabajos mostraron una asociación entre la glucemia y los indicadores de aterosclerosis (por ejemplo, EIM, producción de óxido nítrico) en vez de eventos clínicos y por lo tanto no serían tan “opuestos” a los resultados de estudios epidemiológicos más recientes. Asimismo, las poblaciones evaluadas en cada investigación no son homogéneas, especialmente en términos de duración de la diabetes y de la exclusión de sujetos con obesidad, hipertensión o hipercolesterolemia.

Por ejemplo, en el DCCT/EDIC se incluyeron pacientes relativamente sanos con diabetes de reciente inicio y con bajo riesgo cardiovascular. Las diferencias también podrían explicarse por los valores de glucemia alcanzados con el tratamiento (HbA_{1c} de 7.4% en el grupo de terapia agresiva, en comparación con el 9.1% en pacientes con tratamiento convencional); un fenómeno que parece indicar que los beneficios asociados con el descenso de la glucemia sólo se presentan cuando se logran valores muy bajos. La microalbuminuria podría ser otro factor responsable de las diferencias encontradas entre los estudios.

Así, en el EDC, el 71% de los pacientes con EC tenía microalbuminuria o una alteración mayor al inicio del estudio y un 11% adicional presentó la anomalía durante del evento coronario o antes; por lo tanto, alrededor del 80% de los casos parece asociado con enfermedad renal. Debido a que la resistencia a la insulina es un fuerte factor predictivo de EC y de enfermedad renal podría representar el mecanismo patogénico esencial en la mayoría de los enfermos. Un subgrupo de individuos con diabetes tipo 1 podría tener genes de diabetes tipo 2 o de resistencia a la insulina y por lo tanto, mayor riesgo coronario.

Nuevos factores predictivos de riesgo

Cada vez hay más indicios de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria. La oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL_{ox}) y la reacción inmune contra ellas serían elementos importantes en este sentido. De hecho, se observó una asociación entre los anticuerpos contra las LDL_{ox} y los eventos coronarios. Los complejos de anticuerpos y LDL_{ox} pueden inducir la formación de células espumosas y daño del endotelio con compromiso de la acción fisiológica del óxido nítrico y citotoxicidad celular vascular. Se vio que la concentración de selectina E es un fuerte factor predictivo independiente de enfermedad cardíaca en pacientes con diabetes tipo 1.

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), la interleuquina (IL) 6 y la IL-1 beta también regulan la expresión de las moléculas de adhesión. En el *Eurodiab* se observó una diferencia significativa entre los niveles de dichas citoquinas y de la proteína C-reactiva entre los enfermos con EC y sin EC, después del ajuste por sexo, edad, concentración de HbA_{1c}, duración de la diabetes y presión arterial sistólica. Por su parte, el receptor soluble de la IL-2, un marcador de activación de células T, se asocia con la progresión de la CC en diabetes tipo 1; la mayor expresión del ligando de CD40 también participaría en la activación de las células endoteliales y en el reclutamiento de monocitos.

La adiponectina, una citoquina producida por el tejido adiposo, recibió gran atención en los últimos años. Inhibe la adhesión celular inducida por el FNT-alfa; tiene acción antiinflamatoria y antiaterogénica. Los estudios que evaluaron los niveles de esta citoquina en pacientes con diabetes dieron resultados confusos; sin embargo, en general los niveles altos de adiponectina parecen asociarse con un riesgo sustancialmente más bajo de EC, después del ajuste según otros factores de riesgo.

Estudios genéticos

El gen del receptor de los productos avanzados de glucosilación se ubica en el cromosoma 6p21.3 en la región III del sistema mayor de histocompatibilidad. Está involucrado en la patogenia de la enfermedad vascular durante la hiperglucemia crónica. El genotipo AA de la región promotora, en cambio, se asocia con menor riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 1.

El polimorfismo de inserción y deleción (I/D) del gen de la enzima convertidora de angiotensina es responsable de un porcentaje sustancial de la variabilidad en los niveles plasmáticos y titulares de la enzima; según algunos estudios participaría en el riesgo de microalbuminuria persistente y de nefropatía grave en enfermos con diabetes tipo 1. Sin embargo, la relación entre este polimorfismo y la EC es mucho más compleja. De hecho, el alelo I se asocia con resistencia a la insulina mientras que el alelo D se relaciona con nefropatía.

El polimorfismo Leu7Pro del gen del neuropéptido Y, localizado en el cromosoma 7p15.1 podría contribuir en la susceptibilidad genética a EC en pacientes con diabetes tipo 1 tal vez mediante la regulación del control de la glucemia y del metabolismo de los lípidos.

El polimorfismo en el gen de la lipasa hepática (480C/T o 514C/T) es una variante que influye en la actividad de la enzima y se asoció con mayor frecuencia de CC, independientemente de los niveles de HDLc. La apolipoproteína A-IV es una glicoproteína estructural de los quilomicrones, de las partículas de alta densidad y de las moléculas de muy baja densidad; interviene en el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos a las células hepáticas. Un polimorfismo común (histidina por glutamina en la posición 360) ocasiona dos isoformas, la ApoA-IV1 y la ApoA-IV2; esta última se asoció con un riesgo sustancialmente mayor de progresión de la EC subclínica en enfermos con diabetes tipo 1 y de IAM en pacientes con diabetes tipo 2. Finalmente, el polimorfismo del factor de Von Willebrand (Thr789Ala) se asocia con mayor riesgo de EC en enfermos con diabetes tipo 1 de larga duración. Por su parte, el factor, un portador del factor VIII de la coagulación, es un elemento de riesgo de IAM en la población general. Los estudios futuros deberán determinar la influencia de polimorfismos en otros genes involucrados en el metabolismo de la glucosa y en la aparición de resistencia a la insulina, por ejemplo, el gen de la adiponectina.

Conclusiones y consecuencias clínicas

La relación entre la glucemia y la evolución clínica es muy compleja y todavía se requiere mayor investigación para establecer el nexo entre ambas. El *Heart Protection Study* sugirió que la simvastatina podría ser beneficiosa en enfermos con diabetes tipo 1 y las recomendaciones globales de la *American Diabetes Association* y de la *American Heart Association* hacen hincapié en la necesidad de lograr un control estricto de la glucemia, del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) –que debería ser inferior a los 160 mg/dl o por debajo de los 130 mg/dl cuando el perfil de riesgo cardiovascular es desfavorable– y de la presión arterial (las cifras deberían estar por debajo de los 130/80 mm Hg). Asimismo, en el futuro debería establecerse con precisión la utilidad del rastreo con estudios de imágenes para evaluar el riesgo cardiovascular en la totalidad de los enfermos con diabetes tipo 1. Mientras tanto, en el ámbito clínico debe intentarse un control estricto de la glucemia, de la hiperlipidemia y de la hipertensión, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07307000.htm

4 - Comparación entre Exenatida dos Veces por Día e Insulina Aspártica Bifásica en Pacientes con Diabetes Tipo 2 con Control Subóptimo con Sulfonilureas y Metformina: Estudio de no Inferioridad

Nauck M, Duran S, Trautmann M y colaboradores

Diabetes Center, Harz, Alemania; Valme Hospital, Sevilla, España; Lilly Research Laboratories, Hamburgo, Alemania

[A Comparison of Twice-Daily Exenatide and Biphasic Insulin Aspart in Patients with Type 2 Diabetes who Were Suboptimally Controlled with Sulfonylurea and Metformin: A Non-Inferiority Study]

Diabetologia 50(2):259-267, Feb 2007

El tratamiento con exenatida, un mimético de la incretina, produjo una reducción de la hemoglobina A_{1c} similar a la de la insulina aspártica bifásica, con mejor control posprandial y reducción del peso.

Los miméticos de la incretina son compuestos capaces de mejorar el control glucémico a través de vías similares a las de las hormonas naturales (incretinas). El primer mimético de la incretina es la exenatida, que comparte varias acciones glucorreguladoras con el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), una incretina. Dichas acciones comprenden aumento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, supresión de la secreción inadecuadamente elevada de glucagón posprandial (PP), reducción de la ingesta alimentaria y enlentecimiento del vaciado gástrico. Además, tanto la exenatida como el GLP-1 incrementaron la masa de células beta pancreáticas en modelos animales.

En varios estudios el tratamiento con exenatida de pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) con control subóptimo con hipoglucemiantes orales (HGO) se asoció con mejoría significativa del control glucémico con beneficio adicional de reducción de peso sostenida. La *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. aprobó la exenatida para el tratamiento de la DBT2 en pacientes adultos que no alcanzan el control glucémico a pesar del tratamiento con metformina, sulfonilureas o ambos.

Los autores llevaron a cabo el presente estudio para comparar los efectos de la exenatida con un análogo de insulina para el control de la glucemia basal y PP. El objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de la exenatida con la de la insulina aspártica bifásica 30/70 (IAB 30/70) en pacientes con DBT2 que no alcanzan las metas terapéuticas con dosis efectivas de metformina y sulfonilureas.

Pacientes y métodos

Participaron en este estudio 13 países, entre 2003 y 2005. Los investigadores eligieron un diseño de no inferioridad ya que la IAB 30/70 (30% de insulina aspártica de rápido inicio de acción) resulta adecuada para compararla con la exenatida debido a que ambos agentes se inyectan dos veces por día e influyen sobre la glucemia en ayunas (GA) y la glucemia PP (GPP). No obstante, la dosis de IAB, a diferencia de la exenatida, puede ajustarse hasta los niveles deseados. El margen de no inferioridad para la diferencia de modificación de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) entre los tratamientos fue predefinido como 0.4%. Este valor se eligió por la presunción de que las diferencias en los niveles de HbA_{1c} menores de 0.3% son de relevancia clínica cuestionable y el beneficio de la reducción de peso puede representar un adicional de 0.1% de diferencia de HbA_{1c}.

Los pacientes fueron asignados al azar a recibir exenatida o IAB. El grupo de exenatida empleó una lapicera multiuso para inyectarse por vía subcutánea (SC) 15 minutos antes del desayuno y de la cena una dosis de 5 µg durante 4 semanas y 10 µg durante el resto del estudio. Los pacientes podían reducir la dosis a 5 µg

dos veces por día en caso de náuseas diarias de más de 1 semana de duración.

Los pacientes del grupo IAB debían inyectarse la insulina premezclada por vía SC antes del desayuno y de la cena. Los investigadores contactaron a los pacientes a intervalos regulares para discutir el control glucémico y ajustar las dosis de insulina para lograr un equilibrio óptimo entre el control glucémico y el riesgo de hipoglucemia.

Para guiar la intensificación de la insulino terapia los expertos tenían varias opciones, como el automonitoreo y una guía de ajuste de dosis con metas mínimas para GA (< 126 mg/dl) y GPP (2 horas) (< 180 mg/dl). Los pacientes mantuvieron las dosis previas de metformina y sulfonilureas y, en caso de hipoglucemia, los investigadores debían reducir aproximadamente 50% la dosis de sulfonilureas en los pacientes tratados con exenatida o ajustar la dosis de insulina en aquellos con IAB.

Los participantes eran pacientes de entre 30 y 75 años con control glucémico subóptimo con HGO por al menos 3 meses. Los criterios de inclusión fueron: HbA_{1c} entre 7% y 11%, índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 40 kg/m² y antecedente de peso estable (menos del 10% de variación por 3 meses o más).

Los criterios de exclusión comprendieron: más de 3 episodios de hipoglucemia en los 6 meses anteriores, empleo de drogas para reducir el peso en los 3 meses previos, antecedente de tratamiento con insulina, tiazolidindionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa o meglitinidas > 2 semanas durante 3 meses.

Resultados

De 641 pacientes, 501 cumplieron los criterios de inclusión en la muestra por intención de tratar (ITT: pacientes que recibieron al menos una dosis de la droga en estudio y tuvieron por lo menos una medición de HbA_{1c}) y 446 completaron al menos 12 semanas de estudio. La tasa de abandono fue de 21.3% (54/253) para exenatida y de 10.1% (25/248) para IAB. Una mayor proporción de pacientes en el grupo con exenatida abandonó el estudio debido a eventos adversos en comparación con el grupo con IAB (20/253 frente a 0/248).

Al inicio, los participantes presentaban en general sobrepeso (IMC medio 30.4 kg/m²) con una larga historia de DBT (10 ± 6 años) y control glucémico subóptimo (HbA_{1c} 8.6% ± 1%).

Al final del estudio, 80% de los pacientes tratados con exenatida estaban utilizando la dosis de 10 µg dos veces por día. La dosis media de IAB aumentó de 15.7 ± 9.5 U/d en la semana 2 hasta 24.4 ± 15.6 U/d en la semana 52. Aproximadamente 33% de los pacientes tratados con exenatida y 5% de los que recibieron IAB redujeron la dosis de sulfonilureas durante el estudio. Durante el año de la investigación, 25% de los pacientes con exenatida y 25% con IAB fueron tratados con drogas hipolipemiantes y 40% y 33%, respectivamente, recibieron tratamiento antihipertensivo.

Con referencia al control glucémico, se cumplió el objetivo primario del estudio, ya que la exenatida demostró no inferioridad a la IAB respecto de la modificación de los niveles de HbA_{1c}. Además, los pacientes de ambos grupos mostraron reducciones significativas de los niveles de GA entre el inicio y la semana 52. La diferencia entre grupos para el logro de la meta de HbA_{1c} por debajo del 7% fue estadísticamente significativa: exenatida 32% e IAB 24%, p = 0.038. Las características demográficas basales (sexo, edad e IMC) no mostraron asociación significativa con las modificaciones de HbA_{1c} y GA. Las reducciones observadas de HbA_{1c} fueron similares en los pacientes que recibieron exenatida con dosis estables y reducidas de sulfonilureas.

Con ambos tratamientos se observó disminución significativa de la glucemia en todas las valoraciones. En la semana 52, el grupo tratado con IAB presentó valores medios de glucemia significativamente más bajos en el desayuno, antes del almuerzo y a las 3 de la madrugada. Los pacientes tratados con exenatida presentaron menor glucemia 2 horas después del desayuno y de la cena. Además, los pacientes tratados con exenatida tuvieron reducciones significativamente mayores de las oscilaciones de la glucemia PP (diferencia entre niveles preprandiales y posprandiales) luego del desayuno, almuerzo y cena en comparación con aquellos tratados con insulina premezclada.



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

Respecto del peso corporal, los valores iniciales fueron 86 ± 16 kg en el grupo con exenatida y 83 ± 16 kg en el grupo con IAB. Los pacientes tratados con exenatida experimentaron una disminución sostenida del peso mientras que los que recibieron IAB aumentaron de peso durante el estudio. Ya hacia la segunda semana se observó una diferencia estadísticamente significativa entre grupos en el peso y progresó hacia una diferencia de 5.5 ± 0.2 kg en la semana 52.

Los pacientes tratados con exenatida mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la función de las células beta pancreáticas puesta de manifiesto por el modelo HOMA-B (*homeostasis model assessment of beta cell function*), que aumentó desde una media de $48.8 \pm 2\%$ al inicio hasta una media de $67.6 \pm 3.2\%$. Respecto de la sensibilidad a la insulina, el modelo HOMA-S (*homeostasis model assessment of insulin sensitivity*) no presentó variaciones significativas en los pacientes tratados con exenatida.

La incidencia de eventos adversos gastrointestinales fue mayor con exenatida que con insulina premezclada. Las náuseas (incidencia de 33% durante 52 semanas) y los vómitos (incidencia de 15%) fueron predominantemente de intensidad leve a moderada. En total abandonó el estudio el 5.1% de los pacientes, por efectos adversos gastrointestinales.

La presencia de anticuerpos contra la exenatida se observó en 45% de los pacientes. Los eventos adversos asociados al tratamiento no tuvieron relación con las reacciones inmunes a los anticuerpos antiexenatida y no se observó asociación entre la presencia de estos anticuerpos y la modificación de los valores de HbA_{1c} o de GA.

El colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) aumentó en mayor medida en el grupo con IAB. Se observó una reducción media estadísticamente significativa tanto en la presión arterial sistólica como diastólica (5 ± 15 mm Hg y 2 ± 10 mm Hg, respectivamente) en el grupo con exenatida. La presión arterial no se modificó significativamente en los pacientes tratados con IAB.

Las tasas de hipoglucemia fueron similares entre los grupos y no se informó ningún episodio de hipoglucemia grave durante el estudio. Aunque la incidencia de hipoglucemia nocturna fue significativamente inferior en el grupo con exenatida (17%) que en el grupo con IAB (25%), el análisis de las tasas ajustadas por la HbA_{1c} de base y el país mostró que ni las tasas de hipoglucemia diurnas ni nocturnas fueron significativamente diferentes entre los grupos. Las tasas globales de hipoglucemia disminuyeron luego de la reducción de la dosis de sulfonilureas en los pacientes tratados con exenatida.

Discusión

El presente estudio comparativo demostró que la administración de exenatida 2 veces por día presenta similar efecto sobre la glucemia que la IAB, de acuerdo con la reducción de los valores de HbA_{1c}. Además se observó disminución progresiva del peso con exenatida frente a incremento del peso con IAB.

De acuerdo con estos resultados, la exenatida parece ser una alternativa posible al inicio de la utilización de insulina en pacientes con DBT2 con inadecuado control glucémico con HGO y además posee propiedades que difieren de las de la insulina. La exenatida mejoró significativamente la glucemia luego del desayuno y de la cena, lo que señala un mejor control PP. El control de glucemia PP contribuye con el control glucémico global y con el riesgo de complicaciones diabéticas. Las insulinas premezcladas cubren tanto la GA como la GPP. Estos resultados sugieren que la exenatida es tan efectiva como la insulina premezclada para el control de la GA pero superior respecto de la GPP. La pérdida de peso inducida por la exenatida podría deberse a la restricción de energía por un mecanismo similar al del GLP-1. Los autores concluyen que la exenatida puede ser una alternativa al inicio de la insulino terapia cuando los HGO no son suficientes, ya que confiere un control glucémico comparable al de la insulina premezclada, con el beneficio adicional de la reducción de peso.

5 - Insulina Lispro Antes de las Comidas más Insulina NPH por la Noche o Insulina NPH dos Veces por Día en Pacientes con Diabetes Tipo 2: Efectos Agudos Posprandiales y Crónicos sobre el Control de la Glucemia y los Factores de Riesgo Cardiovascular

Ceriello A, Del Prato S, Malone J y colaboradores

University of Udine, Udine; University of Pisa, Pisa, Italia; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[*Premeal Insulin Lispro plus Bedtime NPH or Twice-Daily NPH in Patients with Type 2 Diabetes: Acute Postprandial and Chronic Effects on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors*]

Journal of Diabetes and its Complications 21(1):20-27, Ene 2007

El tratamiento con insulina lispro antes de las comidas más insulina NPH por la noche se asocia con mejor control de la glucemia posprandial y con modificaciones favorables sobre parámetros lipídicos y cardiovasculares de riesgo.

La morbilidad y la mortalidad entre los pacientes con diabetes tipo 2 son sustancialmente más elevadas que en la población general; se estima que alrededor del 80% de los individuos con diabetes fallece por eventos cardíacos. La hiperglucemia y la hiperlipidemia posprandial parecen ser factores de importancia decisiva en la progresión de la aterosclerosis en estos enfermos. Dichos trastornos se asocian con mayor estrés oxidativo, daño endotelial progresivo y aterogénesis. Se vio que numerosas alteraciones en el perfil de lípidos, entre ellas el aumento de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox), de ácidos grasos libres (AGL) y de triglicéridos (TG), se asocian con disfunción del endotelio. La elevación de los TG después de las comidas aumenta particularmente el riesgo cardiovascular. Por su parte, la hiperglucemia posprandial ocasiona daño del endotelio a través de la producción de radicales superóxido y participa en la concentración de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), un marcador importante de riesgo de mortalidad cardiovascular.

La insulina lispro es un análogo de insulina humana con acción más rápida que esta última. Diversos estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 mostraron que la insulina lispro se asocia con niveles más bajos de glucemia 2 horas después de la ingesta sin un riesgo más alto de hipoglucemia.

Sin embargo, se conoce poco el efecto de este tipo de insulina sobre el perfil posprandial de lípidos en pacientes con diabetes tipo 2. Un trabajo con 12 pacientes, que comparó la insulina aspártica con la insulina bifásica humana, demostró una disminución importante en la concentración posprandial de TG. El estudio actual tuvo por finalidad comparar los efectos posprandiales y crónicos sobre marcadores de estrés oxidativo, parámetros de la coagulación y marcadores de inflamación de dos esquemas de tratamiento con insulina: uno con insulina lispro antes de las comidas (tres veces por día) más insulina neutra protamina Hagedorn (NPH) por la noche (IL/NPH) y otro régimen que sólo incluye insulina basal (NPH dos veces por día, NPH). También se comparó el efecto de ambos tratamientos en el control de la glucemia y en la incidencia de enfermedad cardiovascular en enfermos con diabetes tipo 2.

Pacientes y métodos

Se estudiaron 30 pacientes de 61 años en promedio con diabetes tipo 2 de alrededor de 15 años de duración asistidos en cuatro centros de Italia, con control inadecuado de la glucemia y tratados con hipoglucemiantes orales (con excepción de tiazolidindionas) o con insulina (aisladamente o en combinación con agentes orales) durante los últimos 30 días antes del estudio. Se excluyeron enfermos con un índice de masa corporal de más de 35 kg/m², con TG por encima de los 400 mg/dl, con antecedente de hipoglucemia en los 6 meses previos a la investigación, con tratamiento crónico con corticoides o con antecedente de alcoholismo o adicción a las drogas. El estudio

tuvo 24 semanas de duración y fue de diseño abierto, aleatorizado, multicéntrico y de grupos transversos.

Antes del comienzo de la investigación los enfermos completaron una fase de preinclusión de 8 semanas, período durante el cual recibieron tratamiento con NPH dos veces por día. En las dos semanas previas se efectuó un perfil de los valores de glucemia (antes de las comidas, 2 horas después de cada comida y a las 3 de la mañana) en 3 días separados. Después de estos 2 meses iniciales, los pacientes fueron aleatoriamente asignados a una de dos secuencias de terapia: un grupo recibió durante 12 semanas IL/NPH y, en las 12 semanas siguientes, tratamiento con NPH; el otro grupo fue tratado con la secuencia inversa.

La insulina lispro se administró en el transcurso de los 5 minutos antes de cada comida principal (3 veces por día). La dosis de la insulina NPH se ajustó para lograr una concentración adecuada de glucemia en ayunas y antes de la cena de 6 mM o menos, mientras que la dosis de la insulina lispro se ajustó empíricamente para lograr una glucemia a las 2 horas de la ingesta de 8 mM o más baja, sin mayor riesgo de hipoglucemia. Al final de las 12 semanas, los participantes realizaron una prueba con una ingesta estándar (50% de carbohidratos, 40% de grasas y 10% de proteínas).

Se tomaron muestras seriadas de sangre para conocer la concentración de glucosa y de insulina antes y después de la prueba y para determinar los niveles de AGL, lípidos, factor VII, protrombina (fragmentos 1 y 2), proteína C-reactiva (PCR), nitrotirosina y glucitol D antes y hasta 300 minutos después de la ingesta. Los parámetros clínicos se determinaron con técnicas convencionales de análisis.

Resultados

En total, 25 de los 30 enfermos completaron las dos fases de la investigación. La glucemia basal (alrededor de 8.5 mM) se elevó gradualmente en todos los pacientes poco después de la ingesta, pero fue discordante hacia los 30 minutos, según el grupo de tratamiento. En comparación con los enfermos tratados con NPH, la insulina lispro se asoció con glucemia posprandial inferior y con una concentración pico más rápida (10.2 mM a los 60 minutos en comparación con 13.1 mM a los 90 minutos); la vuelta a los valores basales también fue más rápida. Más aun, durante el tratamiento con NPH, la glucemia no volvió a las cifras basales en ningún momento durante la prueba de la ingesta. En conjunto, la insulina lispro se asoció con reducción sustancial de las oscilaciones de la glucemia luego de la ingesta.

Las fracciones de colesterol se modularon después de 12 semanas de tratamiento con insulina. En condiciones basales, el colesterol, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y la relación entre el LDLc y el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) fueron aproximadamente 6%, 9% y 10% más bajos después del tratamiento con IL/NPH. Durante la prueba de la ingesta, este esquema se asoció con una elevación más rápida de estos parámetros 5 horas después, en comparación con el régimen con sólo insulina NPH. Sin embargo, la relación entre LDLc/HDLc a las 5 horas no difirió entre los tratamientos. No se registraron diferencias entre los grupos en relación con el tamaño de las partículas de LDL o las LDLox.

La administración de insulina lispro se asoció con reducción más rápida de los niveles de AGL; los niveles de TG fueron más planos en relación con el tratamiento con dicha insulina. No se observaron diferencias sustanciales en la concentración posprandial de nitrotirosina, glucitol D, PCR, factor VII y remanentes de quilomicrones.

A largo plazo, el tratamiento con IL/NPH se asoció con una reducción significativa de la concentración de HbA_{1c} y de la glucemia posprandial. Los niveles de glucitol D, un marcador que se relaciona inversamente con las oscilaciones en la glucemia, se elevó significativamente después del tratamiento con insulina lispro. Esta forma de insulina también se asoció con niveles sustancialmente más bajos de colesterol en ayunas y de LDLox. El peso y la concentración de HDLc y de AGL fueron semejantes en los dos grupos de tratamiento.

Tampoco se registraron diferencias entre los grupos en términos de efectos adversos e incidencia de hipoglucemia.

Ningún paciente tuvo hipoglucemia grave. En conjunto, los efectos adversos más frecuentes fueron las artralgias (en 5 enfermos del grupo IL/NPH y en 1 paciente tratado con NPH).

Discusión

Cada vez hay más información que sugiere que la hiperglucemia y la hiperlipidemia posprandial representan factores importantes de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Un estudio reciente mostró que la reducción de la hiperglucemia posprandial se asocia con regresión del espesor de la íntima y media de carótida. Asimismo, la elevación posprandial anormal de glucosa y de lípidos se acompaña de un estado de estrés oxidativo que a su vez induce daño endotelial y mayor riesgo cardiovascular.

La dislipidemia de los enfermos con diabetes se caracteriza por elevación de los TG y de las LDLox. Este patrón es sumamente aterogénico. Estudios anteriores mostraron que la insulina lispro es eficaz en el período agudo posprandial y en el control de la glucemia a largo plazo. En este trabajo se constata que el esquema que incluye IL/NPH mejora significativamente los marcadores asociados con el control agudo y a largo plazo de la glucemia. La oscilación de la glucosa posprandial fue 22.7% más baja, el glucitol D fue 40.8% más alto y la concentración de HbA_{1c} fue 7.1% inferior.

La nitrotirosina y las LDLox, marcadores del estrés oxidativo, tuvieron modificaciones diferentes. De hecho, el nivel de nitrotirosina no fue distinto según el tratamiento, mientras que la administración de insulina lispro se acompañó de una disminución del 14% en la concentración de LDLox. Debido a que las LDLox parecen representar un factor independiente de riesgo de aterosclerosis, el tratamiento con insulina lispro podría tener consecuencias clínicas favorables a largo plazo.

En conclusión, la administración durante 12 semanas de IL/NPH se asoció con HbA_{1c} sustancialmente más baja, sin mayor riesgo de hipoglucemia y sin necesidad de dosis más altas de insulina, en comparación con el esquema de insulina NPH. La insulina lispro también se acompañó de reducciones considerables en las fluctuaciones de la glucemia después de la ingesta, con una modulación favorable del perfil posprandial de lípidos y con niveles más bajos de LDLox.

Los efectos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos podrían afectar positivamente el riesgo de eventos cardiovasculares, en pacientes con diabetes tipo 2, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07307003.htm

6 - Proinsulina: un Autoantígeno Especial que Desencadena Diabetes Autoinmune

You S, Chatenoud L

Université René Descartes Paris 5, INSERM U580, Hôpital Necker-Enfants Malades, París, Francia

[Proinsulin: A Unique Autoantigen Triggering Autoimmune Diabetes]

Journal of Clinical Investigation 116(12):3108-3110, Dic 2006

El concepto de amplificación del epítipo explica la respuesta autoinmune asociada con diabetes tipo 1 a partir de una reacción inicial donde la proinsulina actúa como autoantígeno principal. Luego, otros péptidos, adquieren antigenicidad y se amplifica la respuesta.

Los trastornos autoinmunes surgen a partir de respuestas inflamatorias desencadenadas por alteraciones en los mecanismos normales de reconocimiento inmunitario. Cuando estas alteraciones se vuelven crónicas hay destrucción irreversible

de los órganos o tejidos afectados. La diversificación de la respuesta autoinmune, proceso conocido con el nombre de amplificación del epítipo, es uno de los mecanismos principales en la cronificación de las respuestas inmunes.

El concepto de amplificación del epítipo fue introducido por Eli Sercarz en 1990 para describir cómo una respuesta autoinmune inducida por un único péptido o epítipo podía extenderse e incluir otros epítopos dentro de la misma molécula o en moléculas vecinas. Estudios posteriores confirmaron la existencia de este fenómeno en algunas enfermedades del sistema nervioso provocadas por virus (encefalitis alérgica experimental) y en la diabetes tipo 1.

Amplificación del epítipo en diabetes autoinmune

Un interrogante central es si existe un autoantígeno que desencadena la agresión inicial y que causa la liberación de otros autoantígenos que amplifican la respuesta inflamatoria e inmune. Esta cuestión fue analizada por Krishnamurthy y col. mediante el empleo de sofisticadas herramientas experimentales en un modelo animal (ratones) de diabetes autoinmune.

Según estos investigadores el proceso de amplificación del epítipo tiene un papel clave en la cronicidad de las respuestas. Los resultados de la investigación ofrecen pruebas contundentes que indican que la proinsulina cumple el papel de autoantígeno primario.

El trabajo analiza dos autoantígenos importantes en la diabetes tipo 1, la proinsulina 2 y la subunidad catalítica de la glucosa 6-fosfatasa específica del islote (IGRP). En la variedad de ratones NOD (no obesos diabéticos), que presentaban diabetes tipo 1 espontáneamente, se encontró un número significativo de células T específicas para estos dos antígenos en los islotes pancreáticos. Estas células tienen propiedades diabetogénicas, que se corrobora por su eficiente capacidad para transmitir la enfermedad a ratones singénicos trasplantados inmunocompetentes.

Se estudiaron dos grupos de ratones NOD modificados, un grupo que sobreexpresaba en sus células presentadoras de antígeno el autoantígeno proinsulina y otro grupo que sobreexpresaba en estas células el autoantígeno IGRP. El grupo de ratones que sobreexpresaba proinsulina no presentó diabetes ni insulinitis ni células T reactivas para IGRP. El grupo de ratones que sobreexpresaba IGRP no estuvo protegido contra la enfermedad a pesar de tener tolerancia contra IGRP, como lo demuestra la ausencia total de células T citotóxicas CD8⁺ específicas para IGRP. En este grupo de ratones se observó una respuesta antiproinsulina autorreactiva que fue idéntica a la observada en ratones modificados en forma convencional. Estos resultados indican que las respuestas inmunes a IGRP dependen de una respuesta inmune anterior contra la proinsulina.

Un estudio previo de Eisenbarth y col. mostró por primera vez que en los ratones NOD parte de la secuencia de la cadena B de la insulina constituye un blanco específico de la respuesta inmune. Los ratones NOD que no tenían genes nativos de insulina y que llevaban un transgén mutado de proinsulina no presentaron autoanticuerpos contra la insulina ni insulinitis ni diabetes. Por el contrario, las respuestas autoinmunes aparecieron en los ratones que portaban aunque fuese una copia única del gen de insulina nativa.

Factores que contribuyen a la amplificación de la respuesta

Tres factores condicionan la amplificación de la respuesta: la naturaleza del determinante antigénico, las citoquinas presentes en el medio y el tipo de célula presentadora de antígeno involucrada. Un aspecto importante del fenómeno de amplificación del epítipo es que epítopos subdominantes o crípticos, usualmente ocultos para el sistema inmune, se hacen visibles y participan de la respuesta autoinmune.

El tipo de citoquina presente en el medio es un factor importante. Los elevados niveles de interferón gamma producidos por las células T CD4⁺ estimulan la inmunogenicidad de las células blanco al aumentar la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad en la superficie de las células presentadoras de antígeno y somáticas.

Además de las células dendríticas, otras células adquieren la capacidad de presentar antígenos. Por ejemplo, en modelos de encefalomiелitis alérgica experimental inducida por el virus Theiler,

las células de la microglia del SNC funcionan como eficaces células presentadoras de antígeno y son capaces de activar los linfocitos T y de contribuir al fenómeno de amplificación del epítipo. En modelos de miastenia gravis, los mioblastos pueden presentar epítopos del receptor de acetilcolina y así extender la respuesta inmune.

Se sabe también que las células B autorreactivas están involucradas en la diversificación de las respuestas autoinmunes de las células T. Esto se aprecia en modelos de tiroiditis autoinmune donde autoanticuerpos antitiroglobulina alteran el procesamiento de antígenos al favorecer la presentación de epítopos patogénicos subdominantes. Además, los linfocitos B pueden capturar –por intermedio de inmunoglobulinas de superficie– autoantígenos de las células beta del páncreas y presentarlos a las células T como forma de perpetuar la respuesta inmune.

A manera de resumen, las células presentadoras de antígeno clásicas –células dendríticas– se necesitan para iniciar la reacción autoinmune y para presentar y procesar en forma adecuada el autoantígeno primario a las células T vírgenes autorreactivas. Una vez iniciado el proceso se crea un ambiente proinflamatorio que altera la función de otros tipos celulares que pasan a adquirir la capacidad de presentar antígenos.

El modelo experimental descrito por Krishnamurthy y col. representa una interesante herramienta para profundizar el conocimiento sobre los procesos moleculares que intervienen en la amplificación de las respuestas patogénicas.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat052/07307001.htm

7 - Exenatida: Efecto del Tiempo de la Inyección sobre la Glucosa Posprandial en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Linnebjerg H, Kothare P, Trautmann M y colaboradores

Eli Lilly & Company Limited, Windlesham, Reino Unido; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.; Lilly Forschung GmbH, Hamburgo, Alemania

[Exenatide: Effect of Injection Time on Postprandial Glucose in Patients with Type 2 Diabetes]

Diabetic Medicine 23(3):240-245, Mar 2006

La administración de exenatida dentro de los 60 minutos previos a la comida produjo mayor reducción de la glucemia posprandial en comparación con su aplicación luego de la comida.

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es una hormona natural, una incretina, que está siendo estudiada debido a sus múltiples mecanismos glucorreguladores, como el incremento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, inhibición de la secreción de glucagón dependiente de glucosa, enlentecimiento de vaciado gástrico y disminución de la ingesta alimentaria. Además, el GLP-1 parece restaurar la respuesta de la célula beta pancreática a la glucosa en seres humanos y tiene un efecto trófico sobre el páncreas en modelos animales mediante la regulación del tamaño de los islotes y estimulación de la neogénesis de células beta.

El GLP-1 tiene una vida media corta, ya que es rápidamente degradado por la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV). Esto representa una limitación para su empleo terapéutico.

Por ello, se está investigando un mimético de la incretina, la exenatida, que se une al receptor pancreático del GLP-1 *in vitro* y que presenta muchas de las propiedades glucorreguladoras del GLP-1. A diferencia de la incretina natural, la exenatida es resistente a la degradación por la DPP IV, por lo que presenta mayor vida media y duración de acción. Un importante aspecto

de sus efectos glucorreguladores es la atenuación de la elevación de la glucemia posprandial (PP).

Se realizaron estudios controlados de larga duración con exenatida y placebo en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) con mal control glucémico con metformina o sulfonilureas (SU). Los resultados señalaron una disminución del 0.9% de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y, a diferencia de la mayoría de los hipoglucemiantes orales (HGO), la mejoría de la glucemia se acompañó con reducción del peso corporal. Los eventos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (náuseas) de intensidad leve a moderada, cuya incidencia disminuyó con el paso del tiempo. En la mayoría de los estudios, los pacientes debían administrarse la exenatida 15 minutos antes del desayuno y de la cena. Dadas las acciones dependientes de glucosa de la exenatida, existe el potencial de una ventana de administración más flexible. Por ello, los autores realizaron este estudio para investigar los efectos de diferentes momentos de inyección de exenatida en relación con una comida estandarizada sobre la respuesta glucémica posprandial en pacientes con DBT2.

Métodos

Participaron pacientes con DBT2 controlados con dieta y ejercicio o HGO; los criterios de exclusión fueron niveles de HbA_{1c} de 9.5% o mayores 4 semanas antes del estudio o tratamiento con SU de acción prolongada o medicación que afectara la motilidad gástrica.

Ningún paciente tenía antecedente de hipoglucemia. Antes del inicio del estudio los pacientes completaron un período de 7 días de reposo farmacológico durante el que se interrumpieron los HGO, excepto la metformina, para reducir el potencial de hipoglucemia durante el estudio. Durante este período, fueron excluidos los pacientes que presentaron glucemia en ayunas (GA) > 15 mmol/l en 3 ocasiones o más.

Fue un estudio abierto, aleatorizado, controlado con placebo, transversal, para evaluar el efecto del tiempo de inyección de exenatida en relación con un desayuno estandarizado (694 kcal; 55% de hidratos de carbono; 15% de proteínas y 30% de grasas) sobre la glucemia PP, su seguridad y tolerabilidad en pacientes con DBT2.

Cada paciente fue asignado al azar a una de 6 secuencias de tratamiento. Por la mañana se administró una única inyección subcutánea (SC) de placebo o de 10 μ g de exenatida en un tiempo prefijado (placebo: -15 min; exenatida: -60, -15, 0, +30, +60 min) en relación con el desayuno durante 6 días consecutivos. Se tomaron muestras de sangre seriadas (2 ml) desde 60 minutos antes hasta 6 horas después de la merienda para mediciones de concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina.

La hipoglucemia se definió a partir de los valores < 2.8 mmol/l asociados con síntomas como mareos, desfallecimiento, sudoración y náuseas.

Se calculó el área bajo la curva (ABC) de la glucosa plasmática PP hasta 6 horas posteriores a la comida (ABC_{0-6} incremental).

El criterio de valoración primario fue el ABC_{0-6} incremental; los criterios de valoración secundarios, las concentraciones plasmáticas de glucosa PP máxima (C_{max}) y mínima (C_{min}) por hasta 6 horas luego de la comida.

Resultados

Los participantes fueron 18 pacientes (16 de sexo masculino) con DBT2 con un promedio de edad de 58 años, índice de masa corporal (IMC) de 29.2 kg/m², HbA_{1c} basal de 6.8% y GA de 8.6 mmol/l. Los tratamientos empleados por los pacientes antes del ingreso al estudio fueron: metformina sola (n = 7), metformina y SU (n = 5), metformina, SU y acarbosa (n = 1); metformina, SU y tiazolidindiona (n = 1) y dieta y ejercicio (n = 4).

El promedio de glucosa inicial antes de la comida de la población en estudio fue de 7.5 mmol/l y no se modificó en forma significativa entre los tratamientos.

Con la administración de placebo, las concentraciones plasmáticas de glucosa se elevaron 5.8 mmol/l, alcanzando un pico a los 60 minutos posteriores a la comida. Las concentraciones de glucosa retornaron a los niveles basales en aproximadamente 180 minutos y la menor concentración de glucosa (C_{min}) se observó a los 360 minutos luego de la comida.

Todos los tratamientos con exenatida resultaron en una reducción global de la ABC_{0-6} incremental, en comparación con placebo, con un inicio de la actividad glucorreguladora dentro de 15 a 30 minutos de la administración. Los diferentes patrones dependieron del tiempo de administración en relación con la comida.

Todos los tratamientos antes de las comidas (-60, -15 y 0 min) resultaron en perfiles de glucosa plasmática PP que persistieron relativamente planos durante el período de observación de 360 minutos. La administración de exenatida -60 min y -15 min antes de la comida redujo la GA media en 1.5 mmol/l antes de la elevación PP. En comparación con placebo, la exenatida redujo significativamente la C_{max} en 76% (4.4 mmol/l) con el tratamiento a los -60 min; 73% (4.3 mmol/l) a los -15 min y 68% (3.9 mmol/l) a los 0 min. Las concentraciones más bajas de glucosa (5.3, 5.1 y 4.4 mmol/l, respectivamente) se observaron a aproximadamente 120 a 150 minutos luego de la comida.

Por el contrario, los perfiles de glucosa PP para los tratamientos a los +30 min y +60 min posteriores a la comida se caracterizaron por fluctuaciones con picos elevados que fueron 21% (1.24 mmol/l) y 11% (0.62 mmol/l), respectivamente, inferiores al placebo. La fluctuación PP a los +60 min no fue estadísticamente diferente del placebo. El nadir medio de glucosa (4.1 mmol/l a 4.4 mmol/l) se alcanzó a aproximadamente 180 minutos luego de la comida.

Respecto de la respuesta insulínica PP, luego de la administración de placebo las concentraciones de insulina se elevaron a 380 pmol/l, con un pico a los 90 minutos de la comida. La administración de exenatida -60 min, -15 min y 0 min antes de la comida se asoció con reducción significativa de las fluctuaciones de insulina en comparación con placebo. La C_{max} de insulina se redujo en 51%, 40% y 39%, respectivamente. La administración de exenatida luego de la comida se asoció con picos más altos de insulina (20% para el tratamiento a +30 min y 20% para +60 min) en comparación con placebo.

No hubo eventos adversos (EA) graves. Los EA más frecuentes relacionados con la exenatida fueron: cefalea (44%) y trastornos gastrointestinales (náuseas, 33%; dispepsia, 22% y vómitos, 22%). De los 85 EA informados, 75% eran leves, 22% moderados y 2% graves. En general, la aparición de EA ocurrió en los días iniciales de administración, con posterior disminución de la incidencia. Sólo ocurrió un caso de hipoglucemia sintomática (2.7 mmol/l) 1h 50 min después de la dosis de exenatida (grupo +30 min), con resolución espontánea.

La revisión de los datos farmacodinámicos puso de manifiesto 12 episodios sintomáticos de hipoglucemia en 8 pacientes; 2 durante tratamientos antes de la comida (-60 y -15 min), y el resto, luego del tratamiento posterior a la comida (+30 y +60). En todos los casos, los episodios se manifestaron 1 y 2.5 horas luego de la dosis y resolvieron sin intervención.

Discusión

En la mayoría de los estudios realizados con exenatida hasta la fecha, se recomendó a los pacientes inyectar la droga 15 minutos antes del inicio de la comida ya que esto se asoció con reducción significativa de la glucosa PP. Sin embargo, debido a la dependencia de la glucosa de las acciones insulínótropicas de la exenatida, no parece requerirse un intervalo estricto entre inyección y comida. El presente estudio no sólo confirmó que la exenatida previene la elevación de la glucosa PP cuando se administra 15 minutos antes de la comida, sino que además mostró reducción de la glucosa PP con la administración de la droga en cualquier momento dentro de los 60 minutos previos a la comida.

Debe existir hiperglucemia para que la exenatida tenga un efecto importante sobre la secreción de insulina. Cuando la exenatida se administra en ayunas se observa una marcada reducción de la glucosa PP pero los niveles de insulina no se modifican. En este



caso, el principal contribuyente al control glucémico parece ser el entretencimiento del vaciado gástrico con mínima contribución de la acción de la insulina. En contraste, las inyecciones de exenatida luego de la comida se asociaron con aumento de los picos de insulina, mayor número de valores de glucemia baja y menor efecto sobre la glucemia PP, por lo que no se recomienda la administración de exenatida durante el período PP.

En conclusión, el presente estudio demostró que la exenatida puede administrarse dentro de los 60 minutos previos a la comida para producir una marcada reducción de las fluctuaciones de glucosa PP.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07307004.htm

8 - Mejoría del Autocontrol en Adultos Tratados con Insulina que Participan en un Programa de Educación para la Diabetes. El Papel de la Sobreprotección de la Pareja

Hagedoorn M, Keers J, Sanderman R y colaboradores

University of Groningen, Groningen, Países Bajos

[Improving Self-Management in Insulin-Treated Adults Participating in Diabetes Education]

Diabetic Medicine 23(3):271-277, Mar 2006

La sobreprotección se asocia negativamente con la mejoría del autocontrol, especialmente en las mujeres. Por lo tanto, los programas educativos deben estar destinados a disminuir la sobreprotección.

Uno de los puntos más importantes en pacientes con diabetes es el autocontrol. Se estima que sólo un 16% de los enfermos logra las cifras deseadas de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) de menos del 7%; además, alrededor del 25% tiene un control inadecuado (HbA_{1c} de más del 10%). Los problemas psicosociales también son frecuentes en los pacientes diabéticos. La motivación que el enfermo presenta para cumplir con la terapia y el entorno familiar son otros puntos que influyen en el control de la enfermedad, ya que afectan directamente la adopción de medidas favorables en términos de hábitos de vida. La participación de la pareja del enfermo es crucial en este contexto; se vio que puede ejercer un papel muy beneficioso pero también desfavorable.

Una investigación anterior reveló que las familias menos conflictivas y que brindan apoyo permiten un mejor control de la enfermedad. Por el contrario, la protección excesiva, la ayuda innecesaria y la restricción de las actividades del paciente por subestimar su capacidad suelen ser factores desfavorables. Sin embargo, todavía no existen suficientes estudios prospectivos al respecto para poder establecer conclusiones definitivas. Algunos trabajos pusieron de manifiesto que los factores familiares se asocian con algunas mediciones pero no con otras. Por ejemplo, en un estudio se observó que la presencia de conflictos sin resolución se asocia con escaso cumplimiento de la dieta pero no con la calidad de vida relacionada con la diabetes, con la actividad física ni con el distrés. En otra investigación se constató que la satisfacción de la pareja se relaciona con la calidad de vida y con el distrés pero no con el estado de ánimo, con el cuidado personal o con la concentración de HbA_{1c} . Sin embargo, la mayoría de los estudios al respecto abarcaron pacientes con diabetes de por lo menos un año de duración y, en la mayoría de los casos, de más tiempo, de manera tal que cabe la posibilidad de que los enfermos hayan adquirido una rutina estable (asociada con un buen control o con un control subóptimo de la enfermedad).

En este trabajo longitudinal, en cambio, se incluyen adultos con diabetes con problemas persistentes, especialmente motivados a modificar ciertos aspectos asociados con el autocontrol. Específicamente se trata de determinar la relación entre la protección excesiva por parte de la pareja y los cambios en el comportamiento de los enfermos con diabetes insulino dependiente. En opinión de los autores es posible que al no lograr el control adecuado con el cuidado convencional obtengan beneficio a partir de programas específicamente destinados a mejorar este aspecto.

El *Multidisciplinary Intensive Education Programme* (MIEP) intenta que los enfermos aprendan a manejar mejor su enfermedad. Uno de los puntos que considera es el reconocimiento y la modificación de obstáculos relacionados con la actitud y la motivación. Además, se pretende que el enfermo encuentre satisfacción al lograr las pautas establecidas (médicas y psicológicas). Se trabaja particularmente sobre la "protección excesiva"; se vio que las mujeres sufren especialmente las consecuencias de este patrón de conducta por parte de sus compañeros de vida.

Pacientes y métodos

Se evaluaron 157 pacientes que iniciaron el MIEP entre 2001 y 2003. El personal de enfermería y los psicólogos efectuaron una entrevista metódica en el centro de rehabilitación con el objetivo primordial de definir los problemas del enfermo. Los pacientes incorporados en el MIEP debían tener indicios de un mal autocontrol de la diabetes (por ejemplo, una concentración de HbA_{1c} de más de 8%; 10 o más episodios mensuales de hipoglucemia y un evento o más de hipoglucemia grave por mes). También se incluyeron enfermos con distrés importante asociado con la enfermedad de por lo menos un año de duración.

Los participantes tenían entre 18 y 75 años y no presentaban enfermedades físicas o mentales graves. Los enfermos que se derivan al MIEP, añaden los autores, son sujetos con problemas persistentes a pesar de la atención intensiva regular en los centros de tratamiento. Tres meses después de la entrevista basal los enfermos fueron contactados nuevamente.

El MIEP incluye 10 sesiones semanales de un día y dos visitas más en las semanas 6 y 12, después de completado el módulo central. El objetivo esencial es enseñar y motivar al paciente para que adopte las medidas necesarias de autocontrol, para lo cual el MIEP aplica una secuencia de aprendizaje de cuatro fases que hacen hincapié en la importancia de la actitud que adopta el enfermo, la dieta, la actividad física, el cuidado de los pies, las actividades cotidianas, el trabajo, los aspectos psicológicos y las estrategias de comportamiento destinadas a un mejor abordaje global del problema.

En primer lugar se introduce un tópico; en la segunda fase se realiza una discusión en grupo mientras que en la fase siguiente los enfermos establecen sus propios propósitos y plantean cómo incorporar algún aspecto particular en sus vidas cotidianas. En la cuarta fase se evalúan los resultados obtenidos. Los grupos están integrados por 6 a 9 pacientes y un equipo multidisciplinario a cargo de la educación. El cuestionario basal (T1) se completó durante el día en el cual los enfermos tuvieron la entrevista de inclusión, alrededor de una semana antes del comienzo del MIEP. A los 3 meses (T2), después de completar el módulo central, se les envió el cuestionario de seguimiento.

Los parámetros que se analizaron especialmente fueron: 1) la sobreprotección, la cual se valoró con una escala que habitualmente se utiliza en parejas en las cuales algún miembro sufre una enfermedad crónica. 2) El foco interno de control (FIC), determinado con una subescala del instrumento, propuesto por Waltson y col.; las 6 secciones permiten conocer cómo percibe el paciente la relación entre la enfermedad y su comportamiento –los autores recuerdan que las creencias en términos de salud pueden modificarse con la experiencia, especialmente si los enfermos son expuestos a situaciones particulares–; el puntaje de la escala va de 0 a 30 puntos. 3) El distrés asociado con la enfermedad, evaluado con la escala *Problem Areas in Diabetes* (PAID) de 20 dominios (el puntaje más alto sugiere mayor compromiso). 4) El control de la glucemia según los niveles de la HbA_{1c} .

Resultados

El 88% de los 138 enfermos que comenzaron el MIEP completó el programa; el 91% (n = 126) participó en la investigación actual. El 71% de los sujetos incluidos compartía la vivienda con su pareja; el 6% tenía pareja con distinta residencia y el 23% no tenía pareja. Se seleccionaron 67 enfermos casados o que vivían con su pareja desde por lo menos un año atrás que cumplieron el T1 y el T2.

La muestra estuvo integrada por 32 hombres y 35 mujeres de 45.4 años en promedio; todos recibían tratamiento con insulina. La duración promedio de la relación era de 21 años; alrededor del 9% había completado la escuela primaria, el 22%, la educación secundaria. Los enfermos con diabetes tipo 1 (67%) eran más jóvenes y presentaban diabetes de mayor duración respecto de los pacientes con diabetes tipo 2. Los primeros referían mayor nivel educativo.

La percepción de sobreprotección descendió entre T1 y T2; el distrés asociado con la enfermedad y la concentración de HbA_{1c} también se redujeron. El FIC no aumentó entre los dos momentos.

Los pacientes de sexo masculino percibieron mayor sobreprotección y refirieron un FIC más fuerte respecto de la población femenina. Estas fueron las únicas diferencias encontradas entre hombres y mujeres. Con excepción del sexo, ninguno de los parámetros médicos o demográficos considerados se relacionó con la sobreprotección ni con las tres mediciones de evolución. Por lo tanto, estas variables no se incluyeron en el análisis de regresión. Sólo se constató una correlación positiva entre la sobreprotección y el FIC en T1.

El primer modelo de regresión reveló una interacción entre el sexo y la sobreprotección inicial sobre el FIC durante el seguimiento, después del ajuste según los registros basales de este último parámetro. Las mujeres presentaron aumento menor del FIC cuando percibían que su pareja era relativamente sobreprotectora. La sobreprotección no se asoció con cambios en el FIC de los varones.

En cambio, no se registró una interacción entre el sexo y la sobreprotección en relación con el distrés asociado con la enfermedad; independientemente del sexo, cuanto mayor era la percepción de sobreprotección, menor declinación en términos de distrés. Los resultados mostraron una interacción entre el sexo y la sobreprotección en la modificación de los valores de HbA_{1c}: las mujeres (no así los hombres) que refirieron sobreprotección tuvieron un descenso menos marcado de los niveles de HbA_{1c}. La disminución del distrés se asoció significativamente con el aumento del FIC; sin embargo, la asociación entre la sobreprotección y la mejoría del distrés no estuvo mediada por un incremento del FIC. Los cambios favorables en el FIC y en los niveles de HbA_{1c} no se relacionaron entre sí, un fenómeno que sugiere que el control interno no influye en los niveles de HbA_{1c}. Por último, el descenso del distrés asociado con la enfermedad no se relacionó con los niveles de HbA_{1c}.

Discusión

La sobreprotección por parte de la pareja se asocia negativamente con la mejoría del autocontrol, especialmente en las mujeres. Las mujeres que refirieron tener una pareja sobreprotectora tuvieron menor incremento del FIC y descensos menos importantes en la concentración de HbA_{1c}. Asimismo, los enfermos de ambos sexos que percibían un estado de sobreprotección tuvieron menor disminución del distrés asociado con la diabetes. Los estudios venideros deberán evaluar si los programas destinados a reducir la sobreprotección o a modificar su percepción pueden mejorar el control de la patología por parte de los enfermos que participan en modelos de educación, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07308023.htm

9 - ¿La Falta de Vecinos es un Factor de Riesgo de Diabetes Mellitus Gestacional?

Janghorbani M, Stenhouse E, Jones R, Millward B

Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Irán; Universities of Exeter and Plymouth, Plymouth, Reino Unido

[Is Neighbourhood Deprivation a Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus?]

Diabetic Medicine 23(3):313-317, Mar 2006

La presente investigación sugiere falta de relación entre el vecindario donde viven embarazadas y el riesgo de padecer diabetes mellitus gestacional.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) tiene lugar durante el embarazo y se asocia con riesgo aumentado de complicaciones obstétricas, DMG en embarazos subsiguientes y eventual diagnóstico de diabetes tipo 2. Los trastornos de hipertensión durante el embarazo y luego de éste son más prevalentes en mujeres con DMG. La prevalencia de DMG varía desde < 1% hasta > 10%. En los Estados Unidos, entre 1% y 14% de las mujeres embarazadas evolucionan a DMG.

Los factores de riesgo más frecuentes son edad materna avanzada, peso y número de hijos, parto de bebés macrosómicos, historia familiar de diabetes y raza. Las mujeres que presentan DMG tienen 17% a 63% de riesgo de padecer diabetes en los siguientes 5 a 16 años. La posible asociación entre la disparidad socioeconómica y el riesgo de padecer diabetes tipo 2 o sus complicaciones está bien establecida y estudiada en los países desarrollados.

Una encuesta italiana señaló mayor prevalencia de DMG en mujeres con menor nivel de educación. Otras investigaciones demostraron asociación entre el síndrome metabólico y el menor nivel de educación de las mujeres. No obstante, se desconoce si la falta de vecinos podría ser un factor de riesgo para DMG.

Los autores evaluaron la relación entre la falta de vecinos y la prevalencia de DMG.


Pacientes y métodos

Se estudiaron 3 933 mujeres caucásicas evaluadas en búsqueda de DMG entre enero de 1996 y diciembre de 1997 en Plymouth, sureste de Inglaterra. Todas las mujeres de Plymouth son incluidas en el programa de detección sistemática de DMG mediante análisis bioquímicos entre las semanas 24 y 28 de gestación. Si la glucemia es de 6.5 mmol/l o más se realiza la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Si la embarazada tiene factores de riesgo conocidos para DMG (hijos macrosómicos, antecedentes familiares de diabetes en parientes de primer grado, índice de masa corporal > 25 kg/m², elevado número de hijos, pertenece a una raza de "riesgo elevado") se realiza directamente la PTOG. Solamente las mujeres que vivían en el área de influencia del *Primary Care Trust* (PCT) fueron incluidas en el estudio.

La autoridad de salud local mantuvo reuniones con los residentes para crear una clasificación que reflejase tanto la comprensión de los vecinos acerca del estudio como los datos del censo. En cada barrio vivían 5 500 personas. La PCT cubre 43 barrios.

La falta de vecinos fue calculada mediante el puntaje de privación de Townsend y abarcó valores entre -5.0 y 8.1. Los puntajes más altos señalaban mayores niveles de privación. Los puntajes de Townsend fueron divididos en terciles.

Este trabajo contó con la aprobación ética del Comité de Ética e Investigación del Sureste de Devon. Se aplicaron distintas pruebas estadísticas como la *t* de Student, la exacta de Fisher o chi cuadrado. La correlación entre las variables continuas fue medida con el coeficiente de Pearson. Todas las pruebas de significado estadístico fueron pruebas con dos colas y nivel de significación < 0.05.

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

Resultados

Las embarazadas con DMG (65) tuvieron valores de glucemia promedio de 6.2 mmol/l en comparación con 4.9 mmol/l de mujeres sin DMG, fueron mayores (30.1 años vs. 27.6 años; $p < 0.01$), tuvieron hijos con más peso (3.47 kg vs. 3.33 kg; $p < 0.05$) y menor puntaje de Townsend que sugería que vivían en áreas prósperas. El sexo del bebé no se asoció con DMG. Las mujeres mayores de 35 años tuvieron mayor riesgo de presentar DMG comparadas con las menores de 25 años. Las madres que vivían en barrios con menos vecinos tuvieron menos probabilidades de tener DMG en comparación con aquellas que vivían en barrios con más vecinos.

Los autores utilizaron un modelo de regresión logística binaria progresiva para determinar cuatro variables independientes predictivas asociadas con DMG (edad materna, puntaje de Townsend, peso al nacer y sexo del bebé). La variable dependiente fue DMG. Los autores no encontraron una interacción significativa entre la edad materna y el puntaje de privación de Townsend. El puntaje de Townsend, el peso al nacer y el sexo del bebé no tuvieron asociación significativa independiente con DMG cuando se consideraron las otras covariables.

Discusión

A pesar de la falta de estudios que relacionen la DMG y la falta de vecinos, es de suponer que las mujeres que viven sin vecinos tienen mayor riesgo de DMG. Los autores no encontraron tal relación.

Asimismo, encontraron una prevalencia de DMG del 1.7% de una muestra representativa de Plymouth en un período de 2 años. Luego de ajustar por otros factores de riesgo, las mujeres con edad avanzada tuvieron mayor probabilidad de presentar DMG, pero la falta de vecinos y el peso al nacer no influyeron sobre el riesgo de DMG. Una limitación del estudio fue la falta de registro de peso de todas las participantes. El vecindario no tuvo impacto sobre el riesgo de DMG, luego de ajustar por otros factores de riesgo mediante análisis multifactorial.

Los hallazgos de los autores no concuerdan con otro estudio italiano que mostró una asociación significativa entre DMG y bajo nivel educativo. Las discrepancias entre los resultados pueden deberse a diferencias en el diseño de la investigación, métodos de detección y definición de nivel socioeconómico. No queda claro por qué los autores no encontraron una asociación entre la falta de vecinos y la DMG, pero quizá la íntima relación entre menor edad y la falta de vecinos de la región estudiada pueda haber sido una variable de confusión.

Otra limitación fue la falta de detección de pequeñas diferencias significativas. Las embarazadas que se mudaron pudieron haber sido mal clasificadas respecto del vecindario. No obstante, se cree que la mudanza fue a vecindarios con similar nivel socioeconómico. Los hallazgos no pueden ser generalizados debido a pequeñas diferencias entre el peso de los bebés y la edad materna de las participantes y la población general de embarazadas.

En resumen, el presente estudio no encontró asociación alguna entre el vecindario en el que viven las embarazadas y el riesgo de presentar DMG. Los autores son los primeros en investigar la asociación entre vecinos y riesgo de DMG y resaltan la necesidad de más estudios para identificar subpoblaciones en riesgo.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07308024.htm

10 - Una Dieta Baja en Grasas Mejora la Sensibilidad Periférica a la Insulina en Pacientes con Diabetes Tipo 1

Rosenfalck A, Almdal T, Hilsted J y colaboradores

Department of Endocrinology, Hvidovre University Hospital, Copenhagen, Dinamarca

[A Low-Fat Diet Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Patients with Type 1 Diabetes]

Diabetic Medicine 23(4):384-392, Abr 2006

En pacientes con diabetes tipo 1, una dieta baja en grasas durante 3 meses mejoró significativamente la sensibilidad a la insulina, aunque sin mejoría del control glucémico.

Si bien el defecto principal de la diabetes tipo 1 (DBT1) es la falta de función de las células beta del páncreas, algunos pacientes presentan cierto grado de resistencia a la insulina (RI), cuyo mecanismo no se comprende por completo. El control glucémico podría tener importancia ya que se demostró una relación inversa entre los valores de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y la sensibilidad a la insulina (SI). Sin embargo, podrían intervenir otros factores ya que la RI está incrementada también en pacientes con DBT1 con adecuado control glucémico. En personas sin diabetes, la composición corporal y la SI presentan una correlación: disminución de la SI especialmente en quienes tienen obesidad visceral.

Estudios longitudinales con personas no diabéticas mostraron una asociación significativa entre la SI y la ingesta diaria de grasas. Es posible mejorar la SI tanto en pacientes no diabéticos como en aquellos con diabetes tipo 2 con obesidad o sin ella mediante la modificación de la dieta por una baja en grasas o la pérdida de peso.

Los autores realizaron un estudio aleatorizado para comparar el efecto de una dieta baja en grasas e isocalórica estándar para DBT1 durante dos períodos de 3 meses. Los criterios de valoración fueron la composición corporal, la SI y el control glucémico.

Pacientes y métodos


Participaron 13 pacientes con DBT1, 6 hombres y 7 mujeres, que presentaban una duración media de su enfermedad de 9.6 ± 9.3 años. El estudio tuvo lugar en Dinamarca. Durante su desarrollo, 3 participantes lo abandonaron. Como grupo control participaron 10 sujetos no diabéticos apareados por sexo, edad e índice de masa corporal (IMC). Dos de los pacientes presentaban microalbuminuria, con una excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/d y ambos recibieron tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Todos los pacientes tenían niveles normales de creatinina y de presión arterial. Un sujeto tenía antecedente de retinopatía y otro de tratamiento con láser por retinopatía proliferativa. Dos de las pacientes diabéticas fueron tratadas con anticonceptivos orales.

Durante el estudio no se realizaron modificaciones farmacológicas, excepto respecto de la insulina. Con referencia al control glucémico durante el año previo al estudio, 11 pacientes presentaron una variación de $HbA_{1c} < 1\%$, y 2 sujetos, entre 1.3% y 1.6%.

El diseño del estudio fue abierto, aleatorizado, longitudinal. Los pacientes fueron asignados al azar a dos regímenes alimentarios durante los dos períodos de 3 meses siguientes.

Uno de ellos era un régimen estándar para diabetes para mantener el peso, con una distribución de macronutrientes (en porcentaje del consumo total de energía) de 55% de carbohidratos, 30% de grasas y 15% de proteínas.

La otra era una dieta isoenergética para diabetes, baja en grasas, con 55% de carbohidratos, 25% de grasas y 20% de proteínas. Los pacientes fueron evaluados al inicio y al final de cada uno de los dos períodos mediante registro alimentario de

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

7 días, composición corporal, SI y excreción de albúmina en orina de 24 horas. Durante los 6 meses del estudio, los pacientes continuaron con sus actividades habituales, incluyendo las actividades deportivas. Cada mes se examinaba la dieta, el peso y los valores de HbA_{1c}, sumado al ajuste de la dosis de insulina.

El grupo control fue evaluado en una sola ocasión mientras consumía su dieta usual.

Para asegurar el adecuado acceso a productos bajos en grasas durante la dieta con 25% de grasas, todos los productos crudos como carne, pescado, lácteos y aceites fueron provistos a los pacientes cada 2 semanas desde la cocina del hospital. La ingesta dietaria fue controlada por los registros alimentarios de 7 días. La composición y cantidad de energía y nutrientes consumidos fueron calculados mediante una base de datos de Dinamarca.

La composición corporal fue estimada por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) a nivel de la columna lumbar y corporal total. Esta última mide el contenido mineral óseo (CMO) corporal total, la densidad mineral ósea corporal total, la masa tisular magra (MM) y la masa grasa (MG). Además se determinó la composición corporal regional para la cabeza, brazos, piernas y tronco.

El peso corporal fue calculado mediante DEXA por la suma de CMO + MM + MG. La SI periférica fue evaluada mediante técnica de clampeo euglicémico hiperinsulinémico (CEH).

Resultados

El peso corporal relativo fue 109% del peso ideal en los pacientes con DBT1. No se produjeron cambios en el peso corporal durante el estudio.

No se observaron diferencias en la composición corporal (MM y MG) al inicio entre los pacientes con DBT1 y los controles. Durante ambos periodos de intervención la MG total disminuyó 0.5 kg. El incremento correspondiente de la MM no resultó estadísticamente significativo.

Los controles informaron un consumo diario de energía considerablemente mayor (11 184 kJ) que los pacientes con DBT1 (8 090 kJ), $p = 0.035$. El consumo de energía diario no se modificó durante el estudio.

Al inicio, los pacientes con DBT1 informaron un mayor consumo proteico que los controles (16.7% frente a 14.3%, respectivamente; $p = 0.06$). Durante el período de la dieta baja en grasas, la proporción de consumo diario proteico aumentó en 26% pero disminuyó durante la dieta para diabetes estándar. Esto determinó una diferencia significativa entre ambos tratamientos ($p = 0.0049$).

Respecto del consumo de grasas, al inicio los pacientes con DBT1 refirieron un consumo promedio de 29.8%; comparable con el de los controles (29.4%, $p = 0.88$). Durante la dieta baja en grasas, el consumo diario de grasas se redujo en un 12% ($p = 0.039$), con una disminución significativa del consumo de ácidos grasos saturados e insaturados. No obstante, no hubo diferencias entre el porcentaje de ácidos grasos saturados e insaturados entre pacientes diabéticos y controles.

El porcentaje del consumo de energía total como carbohidratos no difirió entre los pacientes con DBT1 y el grupo control. Con la dieta baja en grasas, el porcentaje de carbohidratos aumentó de 48.9% a 51.4%, sin efecto significativo del tratamiento.

No se observaron diferencias respecto del consumo diario de alcohol entre pacientes y controles. Los pacientes diabéticos informaron un mayor consumo de fibras que los controles ($p = 0.08$), sin modificaciones durante la intervención dietética. Respecto del control glucémico, durante el estudio se produjo un empeoramiento, con incremento de los niveles de HbA_{1c} desde $8.5 \pm 1\%$ hasta $8.8 \pm 1.1\%$ al final del período correspondiente a la dieta estándar y hasta $9.4 \pm 1.3\%$ luego del período con dieta baja en grasas; sin diferencias entre los tratamientos ($p = 0.38$). La dosis media de insulina fue de 0.65 ± 0.2 UI/kg al inicio, y 0.64 ± 0.2 UI/kg luego de la dieta estándar y 0.63 ± 0.2 UI/kg luego de la dieta baja en grasas ($p = 0.69$).

Entre los pacientes diabéticos, la glucemia inicial era significativamente superior que la del grupo control, permaneció más elevada durante la primera parte del CEH pero se estabilizó en 5 mmol/l.

Durante los 45 últimos minutos del CEH no hubo diferencia significativa entre los controles y los pacientes con diabetes. Durante la primera parte del CEH el nivel de insulina era inferior en los controles, luego se elevó gradualmente aun que permaneció 25% a 30% más bajo en comparación con los niveles de los pacientes con DBT1 durante la última parte del CEH. No hubo diferencias significativas entre los niveles de insulina en los 3 días de estudio para los pacientes diabéticos.

La SI se redujo significativamente en pacientes con DBT1 en comparación con los controles: 5.51 ± 2.44 mg glucosa/kg/min y 10.66 ± 3.67 mg glucosa/kg/min, respectivamente. En los pacientes con DBT1, la SI presentó correlación significativa con el IMC y la MG del tronco. Los resultados del CEH luego de la dieta estándar fueron idénticos a los obtenidos al inicio (5.52 mg/kg/min), mientras que se observó un aumento significativo de la SI luego de la dieta baja en grasas (7.06 mg/kg/min). El índice de SI también fue significativamente más bajo en los pacientes con DBT1 que en los controles, al inicio. La dieta baja en grasas determinó un incremento de dicho índice.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto de los ácidos grasos libres (AGL). La dieta baja en grasas redujo su nivel basal, que fue significativamente más bajo en comparación con la dieta estándar para DBT. No hubo diferencias en los parámetros lipídicos entre los grupos.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran la presencia de RI en pacientes con DBT1, con un 45% de reducción de la acción insulínica en comparación con los controles. El grado de RI presentó correlación con la obesidad, especialmente la MG del tronco. La dieta baja en grasas durante 3 meses mejoró significativamente la RI frente a la dieta estándar para diabetes.

Varios estudios mostraron que un porcentaje de pacientes insulinodependientes con peso normal y con inicio de la diabetes en forma temprana presentan RI. El deterioro de la acción de la insulina en pacientes con DBT1 está causado por una disminución de la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, especialmente el músculo esquelético. Estudios *in vivo* demostraron una reducción de aproximadamente 30% de la unión de la insulina por disminución del número de receptores en el tejido adiposo y una reducción del 50% al 70% de la oxidación de la glucosa.

En personas sin diabetes un importante determinante de la SI es la composición corporal y se demostró una relación inversa entre la MG relativa (visceral) y la SI. Esto también se observó en el presente grupo de pacientes con DBT1. La dieta tiene influencia significativa sobre el metabolismo de la glucosa. Varios estudios mostraron una correlación significativa entre el consumo creciente de grasa (especialmente saturada) y la RI. En este estudio, la dieta baja en grasas disminuyó los niveles de AGL, lo que podría contribuir en parte a la mejoría de la SI. Otro posible mecanismo comprende la modificación de la composición de fosfolípidos de la membrana celular, que parece asociarse con la acción de la insulina mediante la alteración del número de receptores de insulina, la afinidad de la insulina por el receptor y el incremento del transporte de glucosa de la membrana.

En conclusión, la reducción de la SI observada en pacientes con DBT1 presentó correlación con el grado de obesidad central. Una dieta baja en grasas tuvo efecto positivo sobre la SI, pero no tuvo influencia sobre el control glucémico.

11 - Impacto de la Diabetes Tipo 2 sobre la Sensibilidad Miocárdica a la Insulina a la Captación y Perfusión de Glucosa en Pacientes con Enfermedad Coronaria

Søndergaard H, Böttcher M, Bøtker H y colaboradores

Departments of Cardiology, Clinical Pharmacology and Endocrinology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca

[Impact of Type 2 Diabetes on Myocardial Insulin Sensitivity to Glucose Uptake and Perfusion in Patients with Coronary Artery Disease]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

91(12):4854-4861, Dic 2006

La resistencia miocárdica a la insulina a la captación de glucosa no es una característica inherente a pacientes con diabetes tipo 2 con contractilidad miocárdica conservada, independientemente del compromiso epicárdico y la resistencia corporal total a la insulina.

La resistencia a la insulina (RI) generalizada caracteriza la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). La sensibilidad miocárdica a la insulina en pacientes con DBT2 no está bien definida. Algunos trabajos afirman que la resistencia miocárdica a la insulina (RMI) en pacientes con DBT2 no es un componente inherente a la diabetes sin la concomitante enfermedad coronaria. Otros, señalan probable existencia de RMI en pacientes con DBT2 y enfermedad coronaria. Recientemente, se investigó la captación miocárdica de glucosa (CMG) y se encontró una posible asociación entre DBT2 y RMI independientemente de la enfermedad coronaria.

La alteración de la captación de glucosa dependiente de insulina involucra varias vías metabólicas responsables de la captación celular de glucosa y la vasodilatación secundaria a sistemas vasculares dependientes del endotelio. La insulina promueve vasodilatación de la microvasculatura del músculo esquelético, si bien el efecto en el miocardio es menor. La disponibilidad intracelular de glucosa es vital en pacientes con enfermedad coronaria para recuperar la contractilidad luego de la isquemia.

Los autores consideraron una posible alteración en la perfusión (estimada por insulina) y captación miocárdica de glucosa en regiones con motilidad conservada en pacientes con DBT2 y enfermedad coronaria. Consecuentemente, compararon la perfusión regional basal estimulada por insulina y la captación miocárdica de glucosa en regiones irrigadas por coronarias estenóticas y no estenóticas en pacientes con enfermedad coronaria, con y sin DBT2 y función ventricular izquierda conservada.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 27 pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada por angiografía. Todos los pacientes debían tener un área cardíaca irrigada por arterias estenóticas (estenosis > 70%) y otra área irrigada por arterias no estenóticas. Doce participantes tuvieron enfermedad coronaria y DBT2 con niveles de glucemia en ayunas de 7 mmol/l o más (DBT2+EC). Por otra parte, 15 tuvieron enfermedad coronaria sin diabetes mellitus (EC). Ambos grupos fueron apareados según el grado de enfermedad coronaria, edad y sexo. Ningún participante presentó hipertrofia del ventrículo izquierdo por ecocardiograma y la función ventricular izquierda estuvo conservada en todos (fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 50%).

Los investigadores determinaron la perfusión esquelética y miocárdica y la captación esquelética y miocárdica de glucosa mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) luego de 12 horas de ayuno. Los participantes no debían fumar ni ingerir metilxantinas (incluido café) al menos 24 horas antes del estudio. Durante el primer día se realizó un protocolo basal con determinación de la perfusión miocárdica (PM) y la perfusión

del músculo esquelético. Al segundo día se determinó la PM de insulina y la CMG.

Los autores también realizaron estudios de clampeo euglicémico hiperinsulinémico para determinar la sensibilidad a la insulina. La captación miocárdica de glucosa fue cuantificada mediante PET y un marcador de glucosa, ¹⁸F]fluorodesoxiglucosa. La perfusión miocárdica se cuantificó mediante PET marcada con amoníaco (¹³N). Los niveles plasmáticos de insulina y los ácidos grasos libres fueron analizados mediante la técnica de ELISA.

Los resultados fueron presentados como promedio ± desvío estándar. Se publicaron valores absolutos de perfusión, presión arterial media (PAM) e índice mínimo de resistencia vascular (MRV). Los valores promedios de ambos grupos se compararon a través de las pruebas de suma de rangos de Wilcoxon y la t de Student. La relación entre las variables metabólicas, el índice de masa corporal y la captación de glucosa del músculo esquelético (CGME) fueron evaluadas a través de análisis de regresión lineal múltiple. El tamaño del grupo fue determinado por el cálculo de poder estadístico con una fuerza deseada de 0.8 y nivel de significación de 0.05.

Resultados

La edad, el índice de masa corporal y el hábito de fumar fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias respecto de la localización de lesiones ateroscleróticas, antecedentes de hipertensión, infarto de miocardio previo o hipercolesterolemia en los grupos. Tampoco hubo diferencias respecto de los medicamentos que utilizaban, con excepción de los hipoglucemiantes.

Características hormonales y metabólicas

Los niveles plasmáticos basales de glucemia estuvieron significativamente elevados en el grupo DBT2+EC y descendieron durante la primera hora de hiperinsulinemia. El equilibrio estacionario fue alcanzado a la segunda hora de infusión de insulina. El índice de infusión de glucosa requerido para mantener euglicemia durante el clampeo estuvo elevado significativamente en el grupo EC ya que necesitó 1.5 a 6.8 veces más glucosa que los pacientes del grupo DBT2+EC ($p < 0.05$) durante todo el estudio.

Al inicio, no hubo diferencias significativas en los niveles de ácidos grasos libres (AGL) entre los grupos. Luego del clampeo los niveles de AGL disminuyeron casi completamente en ambos grupos. Durante todo el estudio los niveles de AGL del grupo EC permanecieron reducidos en niveles inferiores a los observados en el grupo DBT2+EC ($p < 0.05$). Los niveles de insulina basal fueron similares en ambos grupos. Durante la infusión de insulina, los niveles de insulina aumentaron y se mantuvieron estables durante el estudio en ambos grupos. La captación total de glucosa estuvo reducida en el grupo DBT2 independientemente del índice de masa corporal, en comparación con el grupo EC ($p = 0.63$).

Mediciones hemodinámicas durante la realización de la PET

Ambos grupos tuvieron valores similares de presión arterial, frecuencia cardíaca, PAM y MRV_i en reposo y durante la hiperemia inducida por dipiridamol. Durante la infusión de insulina no hubo cambios en los parámetros hemodinámicos.

Captación miocárdica de glucosa

La CMG estimulada por insulina fue similar en las regiones estenóticas y no estenóticas de pacientes con DBT2+EC y EC. Los autores no encontraron correlación entre la captación de glucosa corporal total y la CMG en regiones con estenosis o sin ella ($p = 0.67$).

Captación de glucosa por el músculo esquelético

La CGME estimulada por insulina fue significativamente menor en los pacientes con DBT2+EC que en aquellos con EC ($p = 0.02$). Los autores notaron una significativa correlación entre la captación de glucosa corporal total y la CGME ($p < 0.001$). Los índices de CGME fueron independientes del índice de masa corporal.

Perfusión del músculo miocárdico

La perfusión basal fue similar en regiones cardíacas con y sin estenosis de pacientes con DBT2+EC y EC. El dipiridamol produjo un aumento similar de la PM en regiones con y sin estenosis de pacientes con DBT2+EC y EC ($p = 0.20$). El flujo de reserva ($PM_{\text{dipiridamol}}/PM_{\text{en reposo}}$) se redujo en las regiones estenóticas de ambos grupos en comparación con las regiones no estenóticas. La estimulación con insulina no modificó la reserva de flujo en ningún grupo (DBT2+EC con regiones no estenóticas, DBT2+EC con regiones estenóticas, EC sin regiones estenóticas, EC con regiones estenóticas). La estimulación con insulina no modificó la PM en reposo en pacientes con DBT2+EC con regiones estenóticas y sin ellas. Tampoco se registraron cambios de la PM luego de inducir hiperemia con dipiridamol.

Perfusión del músculo esquelético

La insulina aumentó la perfusión del músculo esquelético en pacientes con EC ($p = 0.02$). Sin embargo, los investigadores no encontraron diferencias significativas entre la perfusión basal y la perfusión estimulada por insulina en pacientes con DBT2+EC ($p = 0.75$).

Discusión

El presente trabajo muestra que la RMI no es inherente a pacientes con DBT2, EC y función del ventrículo izquierdo conservada, a pesar de tener elevada resistencia corporal total a la insulina en comparación con pacientes con EC sin DBT2. A diferencia del músculo esquelético, en el músculo cardíaco no coexisten la resistencia vascular a la insulina y la resistencia insulínica a la captación de glucosa. La perfusión miocárdica y de reserva en regiones irrigadas por coronarias estenóticas y no estenóticas fue similar en pacientes con DBT2 y sin ella. La insulina no produjo vasodilatación de vasos coronarios en ningún grupo e indica que la RI no compromete necesariamente con la misma magnitud el músculo esquelético y el cardíaco.

La RMI a la captación de glucosa puede ser un mecanismo racional presente en pacientes con insuficiencia cardíaca, DBT2 y EC. Si la RI generalizada a la captación de glucosa se asocia con insuficiencia cardíaca también involucra al corazón y el desarreglo metabólico podría comprometer el metabolismo cardíaco y la RI vascular podría alterar la perfusión de regiones isquémicas y no isquémicas. Ambos mecanismos conducirían a la disfunción miocárdica. La aterosclerosis coronaria y sistémica se asocia con un estado generalizado de RI. Sin embargo, los autores notaron que pacientes con EC y DBT2 no añaden *per se* RMI a la RI generalizada. Estos hallazgos podrían apoyar la idea de que la hiperglucemia observada en pacientes diabéticos no alteraría la función vascular.


Los autores consideran que fueron muy cuidadosos al aparear los pacientes de ambos grupos para obtener resultados válidos y no agregar mayor confusión al respecto.

Las medidas de perfusión señalaron un incremento estimulado por insulina en el músculo esquelético de pacientes con EC pero no en pacientes con DBT2+EC, y confirman la asociación de RI vascular en el músculo esquelético con RI generalizada a la captación de glucosa en pacientes con DBT2+EC. Este patrón fue diferente en el corazón. No se encontraron diferencias significativas en la captación de glucosa estimulada por insulina ni en la perfusión en reposo ni hiperémica en pacientes con DBT2 y sin DBT2, ya sea en regiones con estenosis o sin ella.

Los pacientes con EC y DBT2 presentan disfunción endotelial caracterizada por una débil respuesta a la insulina. Este tipo de RI origina un desequilibrio entre los efectos vasoconstrictores y vasodilatadores derivados del endotelio. La insulina desempeña un papel importante en el normal funcionamiento vascular y se cree que la RI vascular estaría involucrada en la aparición de aterosclerosis en las coronarias.

En ambos grupos, la respuesta vascular a la insulina fue similar en regiones irrigadas por arterias con y sin estenosis e indica que el grado de RI no explica las diferencias en la reactividad vascular dependiente de insulina observada en arterias coronarias de pacientes con y sin DBT2.

Las principales limitaciones del estudio fueron la falta de individuos sanos con quienes comparar los pacientes, imposibilidad de aparear completamente los pacientes según el grado y tipo de arteria estenosada y la falta de sensibilidad de la PET para detectar cambios en la captación y perfusión de la glucosa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07308026.htm

12 - Obesidad y Diabetes en el Mundo en Desarrollo: un Desafío Creciente

Hossain P, Kawar B, El Nahas M

University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido

[Obesity and Diabetes in the Developing World - A Growing Challenge]

New England Journal of Medicine 356(3):213-215, Ene 2007

Durante la década pasada, la obesidad se ha unido a la desnutrición y a las enfermedades infecciosas como principales trastornos de salud que amenazan a los países en desarrollo.

La prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles está aumentando a una velocidad alarmante a nivel mundial. Cada año, fallecen aproximadamente 18 millones de personas por enfermedad cardiovascular, cuyos factores predisponentes incluyen la diabetes y la hipertensión. La creciente prevalencia de sobrepeso y obesidad contribuye al aumento de casos de diabetes y de hipertensión. Durante la década pasada, la obesidad se ha unido a la desnutrición y a las enfermedades infecciosas como principales trastornos de salud que amenazan a los países en desarrollo.

Actualmente, más de 1 100 millones de adultos en el mundo presentan sobrepeso y 312 millones son obesos. Más aun, de acuerdo con el Grupo de Trabajo Internacional de Obesidad, al menos 155 millones de niños en el mundo padecen sobrepeso u obesidad. Este grupo de trabajo, junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS), modificó la definición de obesidad para ajustar las diferencias étnicas. Esta definición más amplia podría reflejar una prevalencia aun mayor, con 1 700 millones de personas clasificadas dentro de la categoría de sobrepeso en todo el mundo.

En los últimos 20 años, las tasas de obesidad se triplicaron en los países en desarrollo que adoptaron el estilo de vida occidental. Este estilo de vida comprende menor grado de actividad física sumado al consumo excesivo de comidas económicas ricas en energía. Esto también ha afectado a los niños de estos países: la prevalencia de sobrepeso oscila entre 10% y 25% y la de obesidad, entre 2% y 10%. La mayor amenaza la enfrentan Oriente Medio, las islas del Pacífico, el Sudeste de Asia y China.

La relación entre obesidad y pobreza es compleja. Los países más pobres del mundo son aquellos con un producto bruto nacional per cápita menor de 800 dólares por año. Ser pobre en estos países se asocia con bajo peso y desnutrición. En contraste, ser pobre en los países con ingresos medios, con un producto bruto nacional per cápita de 3 000 dólares por año, se asocia con un incremento del riesgo de obesidad. En algunos países en desarrollo, se observa la paradoja de familias con niños con bajo peso y adultos con sobrepeso. Esto ha sido atribuido al retraso del crecimiento intrauterino, lo que conduce a bajo peso al nacer. Esto aparentemente confiere predisposición a la obesidad en momentos más avanzados de la vida mediante la adquisición de un fenotipo "de ahorro" (*thrifty phenotype*) que, cuando se acompaña de una ganancia

de peso acelerada durante la niñez, favorece la aparición de resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

Los costos económicos y humanos de la obesidad también están en aumento. Se demostró que un mayor índice de masa corporal (peso/talla²) representa hasta 16% del impacto global de enfermedad, expresado como porcentaje de años de vida ajustados por discapacidad. En el mundo desarrollado, 2% a 7% de los costos totales relacionados con la atención de la salud se atribuyen a la obesidad. En EE.UU. la combinación de costos directos e indirectos de la obesidad durante 2001 alcanzó 123 000 millones de dólares. En 2004, en las islas del Pacífico, las consecuencias económicas de enfermedades no transmisibles –principalmente obesidad y diabetes– ascendieron a 1.95 millones de dólares; aproximadamente 60% del presupuesto de atención de la salud de Tonga.

La creciente prevalencia de diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer se asocia con exceso de peso. El impacto de estas enfermedades es particularmente elevado en países de medianos ingresos de Europa del Este, Latinoamérica y Asia, donde la obesidad constituye la quinta causa más frecuente de enfermedad y se ubica justo por debajo del peso insuficiente. El elevado riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular asociado con obesidad en asiáticos puede deberse a predisposición a la obesidad abdominal, que puede derivar en síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa.

El incremento de la prevalencia de diabetes tipo 2 presenta estrecha relación con el aumento de la obesidad. Aproximadamente 90% de los casos de diabetes tipo 2 se atribuyen a exceso de peso. Más aun, aproximadamente 197 millones de personas en el mundo presentan intolerancia a la glucosa, frecuentemente debido a obesidad y al síndrome metabólico. Se espera un incremento de esta cifra a 420 millones hacia 2025.

En las comunidades de países en desarrollo donde se preserva el estilo de vida tradicional, la presencia de diabetes es infrecuente, como demuestran encuestas poblacionales realizadas en 75 comunidades de 32 países.

En contraste, ciertas comunidades árabes, chinas, e hispanicas de EE.UU., que se occidentalizaron, presentan riesgo aumentado. En estas poblaciones, la prevalencia de diabetes oscila entre 14% y 20%. Además, la mayor parte del crecimiento poblacional en el mundo en desarrollo tiene lugar en las zonas urbanas.

En consecuencia, la diabetes se transformó en un problema sanitario que amenaza alcanzar niveles de pandemia hacia el año 2030. Se estima que el número de casos de diabetes en todo el mundo alcanzará los 366 millones en el 2030 (desde 171 millones en el año 2000). Este aumento será más evidente en los países en desarrollo, donde el número de personas con diabetes podría aumentar desde 84 millones hasta 228 millones.

De acuerdo con la OMS, el sudeste de Asia y la región del Pacífico occidental se encuentran actualmente al frente de la epidemia de diabetes. India y China enfrentan el mayor desafío. En estos países, la incidencia y prevalencia de diabetes tipo 2 en niños también se encuentra en incremento a una velocidad alarmante, con consecuencias potencialmente devastadoras.

El riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor en personas obesas, las que tienen 5 veces mayor incidencia de hipertensión que las personas de peso normal. Por tanto, el sobrepeso y la obesidad contribuyen con el incremento global de la hipertensión. En el año 2000, mil millones de personas padecían hipertensión y se espera que esta cifra se eleve a 1 560 millones hacia el 2025. Este incremento tendrá un efecto desproporcionado en los países en desarrollo, donde la

prevalencia de hipertensión ya es superior que en los países desarrollados y donde la enfermedad cardiovascular presenta una tendencia a aparecer en forma más temprana en las personas afectadas.

El efecto de la diabetes sobre las complicaciones de la enfermedad cardiovascular es también más grave entre miembros de la mayoría de los grupos étnicos minoritarios de los países occidentales, donde una relación cintura-cadera aumentada constituye un fuerte predictor de enfermedad cardíaca isquémica e ictus. El riesgo estimado de enfermedad cardiovascular es más elevado entre los asiáticos del sur que entre occidentales de raza blanca o africanos. Esta diferencia puede atribuirse al inicio más temprano y a la detección más tardía de la diabetes y a cifras más elevadas de presión arterial.

Asimismo, la epidemia de enfermedades relacionadas con el tabaco está exacerbando la mortalidad relacionada con obesidad, diabetes e hipertensión.

Los riñones también se ven afectados por la obesidad, la diabetes y la hipertensión. Un tercio de los pacientes con diabetes sufren nefropatía diabética y su incidencia está en marcado aumento en el mundo en desarrollo, con afección más grave en la región de Asia-Pacífico. Un estudio publicado en 2003 mostró que la nefropatía diabética era la causa más frecuente de enfermedad renal terminal en 9 de 10 países asiáticos, con una incidencia que aumentó de 1.2% de la población global con enfermedad renal terminal en 1998 a 14.1% en 2000. En China, la proporción de casos de enfermedad renal terminal por nefropatía diabética aumentó desde 17% en la década del '90 hasta 30% en el 2000. En India, se espera la aparición de nefropatía diabética en 6.6 millones de los 30 millones de pacientes diabéticos.

El compromiso renal tiene un efecto multiplicador sobre las tasas de complicaciones de la enfermedad cardiovascular asociadas con diabetes. Un estudio mostró correlación entre la presencia de proteinuria y aumento de riesgo de muerte por nefropatía crónica o enfermedad cardiovascular, así como de muerte por todas las causas.

Las modificaciones del estilo de vida que conducen a pérdida de peso reducen la incidencia de diabetes e hipertensión. La prevención de la obesidad, diabetes e hipertensión requiere cambios sociales y políticos, con iniciativas de Salud Pública para aumentar la disponibilidad de alimentos saludables y facilitar la práctica de actividad física.

En 2003, la *World Health Assembly* adoptó la Estrategia Global sobre Dieta, Actividad Física y Salud, que apunta a modificaciones del estilo de vida que puedan combatir el incremento de enfermedades no transmisibles. La OMS emitió objetivos para los países en desarrollo respecto de las comidas escolares y la vida saludable. Algunos países como Brasil, India y China iniciaron programas de monitoreo relacionados con la obesidad y la nutrición. Muchas de estas iniciativas deberán enfrentarse con una fuerte oposición de las industrias alimentarias y otros obstáculos para poder implementar estrategias aceptables para frenar el aumento de la obesidad, la diabetes y la hipertensión.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07307002.htm