

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 - Estudio Prospectivo sobre Diabetes Tipo 1 y Tipo 2, y Riesgo de Subtipos de Accidente Cerebrovascular

Janghorbani M, Hu F, Rexrode K y colaboradores

Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Irán; Harvard School of Public Health, Boston, EE.UU.

[Prospective Study of Type 1 and Type 2 Diabetes and Risk of Stroke Subtypes]

Diabetes Care 30(7):1730-1735, Jul 2007

La diabetes se asoció con riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en las mujeres, especialmente en aquellas con el tipo 1; además, la presencia de hipertensión arterial potenció la probabilidad de eventos cerebrales agudos en las enfermas con diabetes tipo 2.

En la mayor parte de los estudios epidemiológicos, aunque no en todos, la diabetes mellitus (DBT) ha sido identificada como uno de los factores de predisposición para el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico; no obstante, el riesgo relativo informado varía notablemente entre los diferentes trabajos (desde 1.3 hasta 4.9).

En los individuos diabéticos, la probabilidad de sufrir un evento isquémico se ha relacionado con los cambios fisiopatológicos a nivel de los vasos cerebrales, inducidos por la enfermedad. Por otra parte, la asociación entre la DBT y el riesgo de ACV hemorrágico no ha sido aclarada aún, y tampoco se han comparado las poblaciones de pacientes con DBT tipo 1 (DBT1) o tipo 2 (DBT2), en cuanto a diferencias en la incidencia de ACV.

En el presente artículo se presentan los resultados de un estudio epidemiológico prospectivo, con seguimiento durante 24 años, en el cual se evaluó la incidencia de los diversos tipos de ACV, en relación con el diagnóstico de DBT, en una cohorte de 121 701 mujeres.

Metodología de la investigación

Este trabajo está basado en el *Nurses' Health Study*, aún en curso, el cual comenzó en 1976 con la conformación de una cohorte de 121 701 mujeres, con edades entre 30 y 55 años, matriculadas como enfermeras y residentes en los EE.UU. Las participantes, al ingreso en el estudio, completaron un cuestionario referente a su estado de salud, estilo de vida y hábitos, y nuevamente cada 2 años, para actualizar la presencia de factores de riesgo cardiovascular y el diagnóstico de nuevas enfermedades, incluidos la DBT y el ACV. La tasa de seguimiento superó el 90% en el momento del análisis pertinente a esta publicación.

Los casos de ACV se definieron como el primer evento fatal o no fatal que hubiera ocurrido entre el cuestionario inicial y el 1 de junio de 2002. Acordado con los criterios del *National Survey of Stroke*, se requirió la presencia de déficit neurológico de comienzo repentino, persistente durante más de 24 horas o hasta el fallecimiento del paciente; tal información se obtuvo a partir de la revisión de las historias clínicas o los datos aportados por distintas fuentes. Cuando se trató de casos fatales, la confirmación provino de información de la historia clínica, el certificado de defunción, los resultados de la necropsia, o de allegados a la paciente.

A su vez, el ACV se clasificó como isquémico (trombótico o embólico), hemorrágico (hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa) o de tipo no definido, según las imágenes de la tomografía computarizada, la resonancia magnética nuclear, la angiografía, los hallazgos quirúrgicos o la necropsia. Los estudios

por neuroimágenes estuvieron disponibles en el 89% de las historias clínicas, hecho que permitió distinguir adicionalmente los eventos isquémicos debidos a oclusión de grandes vasos cerebrales, los infartos lacunares y las lesiones trombóticas no clasificadas.

Los cuestionarios de seguimiento de las participantes permitieron identificar los casos de DBT, cuyo diagnóstico se confirmó mediante la aplicación de los criterios del *National Diabetes Data Group* y de la *American Diabetes Association* a partir de 1997. Un estudio paralelo a esta investigación basado en el cotejo de las historias clínicas corroboró el diagnóstico en 98.4% de las participantes, lo que permitió analizar las subpoblaciones de mujeres con DBT1 o DBT2.

Se analizaron las siguientes covariables: la edad, el índice de masa corporal (IMC), el consumo de aspirinas, alcohol o cigarrillos, el grado de actividad física, los antecedentes de hipercolesterolemia, hipertensión arterial (HTA) o coronariopatía, y la utilización de terapia de reposición estrogénica.

El análisis estadístico de los datos incluyó el cálculo de la tasa de incidencia de ACV (número de casos por cada 100 000 personas/año), del riesgo relativo (RR) basado en la tasa mencionada corregida según la edad y del cociente de riesgo (modelo multivariado).

Resultados

En el análisis de este trabajo se incluyeron los datos referidos a 105 247 mujeres no diabéticas (90.5% de la cohorte), 303 participantes con DBT1 (0.3%) y otras 10 766 con DBT2 (9.2%). En las enfermas diabéticas se halló mayor frecuencia de HTA, hipercolesterolemia y coronariopatía.

La edad promedio de las pacientes que sufrieron un ACV durante el período considerado fue de 67.8 años entre quienes no eran diabéticas, de 63.4 años para aquellas con DBT1 y de 67.6 años para las que tenían diagnóstico de DBT2.

Durante los 2.87 millones de personas/año de seguimiento de este estudio, ocurrieron 3 463 nuevos ACV (3.0%), 744 de los cuales fueron fatales. La incidencia global de ACV fue de 106 casos cada 100 000 personas/año (intervalo de confianza [IC] del 95%: 103-110). Entre las 303 mujeres con DBT1, 33 presentaron un evento cerebral agudo (475/100 000 personas/año), incidencia que resultó superior a la observada entre las participantes con DBT2 (240/100 000 personas/año).

Luego de corregir los datos según la edad, el riesgo general de ACV fue 6 veces más elevado en las mujeres con DBT1 (RR 5.9, IC del 95%: 4.2-8.3) y 2 veces mayor en aquellas con DBT2 (RR 2.3, IC del 95%: 2.1-2.6) que en las mujeres no diabéticas. A su vez, en las pacientes con DBT1 y con DBT2, la probabilidad de sufrir un evento trombótico superó 8 veces (RR 8.0, IC del 95%: 4.9-13.1) y 3 veces (RR 3.2, IC del 95%: 2.8-3.6), respectivamente, el correspondiente a las participantes sin esa entidad clínica.

Además, los investigadores hallaron asociación entre el antecedente de DBT1 y el riesgo de ACV hemorrágico (RR 4.5, IC del 95%: 1.4-14.1), no así en relación con la DBT2 (RR 1.1).

Al controlar la presencia de las covariables, sólo la HTA mostró repercusión sobre la incidencia de ACV. Se detectó una tendencia a que las pacientes diabéticas con enfermedad de mayor tiempo de evolución mostraran un incremento del riesgo de eventos cerebrales, comparadas con aquellas sin tal diagnóstico.

Como dato de interés, no se halló asociación entre la incidencia de ACV isquémico y el IMC en las mujeres diabéticas, ya que la presencia o ausencia de obesidad (IMC > 30) no afectó de manera notable el RR de eventos cerebrales (1.8 y 1.9, respectivamente).

Respecto de la clasificación de las lesiones según los estudios por neuroimágenes, no hubo ninguna variación significativa entre los diversos subtipos de ACV isquémico y la clase de DBT.

Discusión y conclusiones

En el presente estudio, con seguimiento durante 24 años, ambos tipos de DBT se asociaron con riesgo significativamente incrementado de ACV en las mujeres, especialmente en aquellas con DBT1. Además, la presencia simultánea de HTA potenció la probabilidad de eventos cerebrales agudos en las enfermas con DBT2.

Muy pocos estudios epidemiológicos, generalmente en muestras de pequeño tamaño y con resultados contradictorios, han evaluado el riesgo de ACV en las personas con DBT1. Un ensayo multinacional halló incremento de la mortalidad secundaria al ACV en los individuos con DBT1 o DBT2, pero con variación entre los diferentes países. Recientemente, un estudio de cohorte, realizado en el Reino Unido, indicó que la mortalidad por ACV era 4.8 veces mayor en las mujeres con DBT1, en comparación con aquellas no diabéticas. De acuerdo con los hallazgos de este trabajo, el diagnóstico de DBT1 eleva marcadamente el riesgo de ACV de cualquier tipo en las personas de sexo femenino. Las enfermas con DBT1 mostraron una probabilidad 6.3 veces mayor de sufrir un ACV isquémico, 4 veces superior de presentar un evento hemorrágico y 7 veces más elevado de lesiones de grandes vasos o lacunares que las mujeres sin DBT, luego de corregir los resultados según la edad, el IMC y otros factores de riesgo cardiovascular.

Respecto del riesgo de ACV hemorrágico en las personas con DBT2, los resultados publicados han sido contradictorios, aunque en su mayoría señalan que no existe asociación positiva entre ambas variables. En la presente investigación epidemiológica, si bien no se detectó un riesgo significativamente elevado de lesiones cerebrales hemorrágicas en el grupo de pacientes con DBT2, hubo un incremento de entre el 40% y el 60% en la probabilidad de ACV. De acuerdo con los datos del *Honolulu Heart Program* y del *Framingham Stroke Study*, la incidencia de ACV isquémico en los sujetos diabéticos supera 2 veces la correspondiente a la población general, mientras que la tasa de eventos hemorrágicos no difiere notablemente entre ellos; no obstante, el segundo estudio mencionado halló un incremento importante de dicho riesgo en los varones. Por otra parte, un estudio ha demostrado que la comorbilidad consistente en DBT e HTA intensifica la necrosis fibrinoide de las arteriolas cerebrales, hecho que puede predisponer a la hemorragia intraparenquimatosa.

El hallazgo de una elevada frecuencia de infartos lacunares en este trabajo coincide con otras publicaciones y se correlaciona con la afección de los vasos de pequeño calibre, a nivel sistémico, como consecuencia de la DBT.

La fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular no se ha aclarado completamente en los enfermos diabéticos, y afecta tanto a los vasos de pequeño como de gran calibre. Algunos de los mecanismos propuestos incluyen: excesiva glucosilación, disfunción endotelial, aumento de la agregación plaquetaria, alteración de la fibrinólisis y resistencia a la insulina. Por consiguiente, la disminución del riesgo de ACV debe incluir el tratamiento de la DBT, HTA, dislipidemia y disfunción plaquetaria. La incidencia más elevada de eventos cerebrovasculares en las mujeres con DBT1 podría relacionarse con la menor edad de comienzo de la enfermedad, la deficiencia de insulina, la presencia de HTA secundaria a nefropatía diabética y los trastornos de los sistemas de coagulación y fibrinólisis.

En este estudio, la obesidad no incrementó el riesgo de ACV isquémico en las personas diabéticas, pero sí lo hizo la asociación con HTA.

En resumen, de acuerdo con este estudio epidemiológico basado en el seguimiento de una cohorte de mujeres durante 24 años, la probabilidad de sufrir un ACV isquémico fue mayor en quienes presentaron DBT1 o DBT2, en tanto que la de presentar un evento hemorrágico fue más elevada en quienes padecían DBT1. Además, el riesgo de ACV se incrementó con la duración de la DBT y en presencia de HTA. Puesto que la prevalencia de DBT muestra un aumento en todo el mundo, deben realizarse mayores esfuerzos para reducir la futura incidencia de lesiones cerebrales asociadas.

3 - Alta Prevalencia de Isquemia, Infección y Comorbilidad Grave en Pacientes con Pie Diabético en Europa

Prompers L, Huijberts M, Schaper N y colaboradores

University Hospital Maastricht, Maastricht, Países Bajos

[High Prevalence of Ischaemia, Infection and Serious Comorbidity in Patients with Diabetic Foot Disease in Europe]

Diabetologia 50(1):18-25, Ene 2007

Un considerable número de pacientes con úlceras de pie diabético presentaron condición grave, las úlceras no plantares fueron las más frecuentes y la mayor comorbilidad se asoció con gravedad creciente de la enfermedad del pie.

Uno de cada siete pacientes con diabetes (DBT) presentará una úlcera de pie durante su vida. Muchas de estas úlceras requerirán manejo intensivo e incluso internación, con tratamientos prolongados y, en ciertos casos, amputación.

En la formación de las úlceras de pie diabético se hallan involucrados varios mecanismos: neuropatía, aumento del estrés biomecánico, trauma externo y enfermedad arterial periférica (EAP). Estas úlceras suelen complicarse con infección.

El *European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity* (Eurodiale) es una red colaborativa de 14 centros europeos, creada originalmente para estimular la investigación multidisciplinaria en el área del pie diabético. Uno de los principales objetivos del grupo Eurodiale es la obtención de información sobre la evolución clínica de pacientes con diferentes fenotipos de úlceras y gravedad de la enfermedad para aportar datos de referencia internacionales sobre la tasa y el tiempo de curación y además sobre evolución adversa como ausencia de curación, amputación y muerte. La identificación de los principales determinantes de la evolución fue un objetivo importante del estudio.

Este grupo multidisciplinario –que incluyó diabetólogos, cirujanos vasculares y traumatólogos– inició la recolección prospectiva de datos iniciales y a los 12 meses de seguimiento de todos los pacientes tratados en dichos centros por una nueva úlcera de pie. A continuación se describen las características basales de la cohorte Eurodiale para mostrar la gravedad de esta enfermedad en un paciente europeo promedio con una úlcera de pie diabético.

Pacientes y métodos

Fueron incluidos en el estudio 1 229 sujetos que consultaron, entre 2003 y 2004, por una úlcera de pie en uno de 14 centros de pie diabético de 10 países europeos. Los pacientes fueron seguidos hasta la curación, amputación mayor o durante un período máximo de 1 año. Las visitas de seguimiento se realizaron cada 4 semanas. En total debían registrarse al inicio 80 puntos para describir los factores individuales y de la enfermedad más importantes que podrían influir en el abordaje y la evolución.

La úlcera de pie fue definida como aquella situada por debajo del tobillo. Los criterios de exclusión comprendieron: tratamiento para una úlcera en el mismo pie durante los 12 meses previos y una expectativa de vida < 1 año. El número promedio de pacientes por centro fue 88 (entre 40 y 126). El 37% de los participantes habían sido derivados por un especialista y el resto por un médico general o consultaron por su cuenta.

Las características registradas de los pacientes incluyeron comorbilidades, condiciones de vida y tratamiento previo. Fue definida como comorbilidad incapacitante, la presencia de compromiso visual grave (incapacidad de leer el diario luego de la corrección), enfermedad renal terminal, insuficiencia cardíaca o angina de pecho clase III o IV (NYHA) o incapacidad para pararse o caminar sin ayuda.

En el presente estudio todos los pacientes fueron examinados de acuerdo con el sistema PEDIS, que clasifica a las úlceras de pie en 5 categorías: perfusión, extensión, profundidad, infección y sensibilidad. Este sistema fue elaborado por el *International*

Consensus on the Diabetic Foot. La perfusión fue estudiada mediante la evaluación de la presencia de pulsos pedios y medición del índice de presión tobillo-humeral (ITH) con un aparato Doppler manual. La presencia de EAP fue definida por un ITH < 0.9 o ausencia de pulsos en el pie. El ITH < 0.5 fue clasificado como isquemia grave de miembros. La extensión fue determinada multiplicando el diámetro mayor por el segundo diámetro mayor perpendicular al primero. Se consideraron úlceras superficiales las lesiones cutáneas que no pasaran a la capa subcutánea y profundas a aquellas que sí lo hicieran. La infección se diagnosticó en presencia de al menos 2 de los siguientes signos: secreción purulenta, incremento de temperatura local, eritema, linfangitis, edema, dolor, fiebre y mal olor. La neuropatía se evaluó con la prueba del monofilamento (sensibilidad a la presión), sensibilidad táctil mediante algodón sobre el dorso del pie), sensibilidad vibratoria (128 Hz sobre el dorso del *hallux*) y discriminación filoso/no filoso. La neuropatía fue diagnosticada con 2 resultados anormales de dichas pruebas como mínimo. Además, se determinó el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y creatinina.

Las úlceras de pie fueron clasificadas en 4 estadios de acuerdo con la presencia o ausencia de infección y EAP: estadio A (sin infección ni EAP) 24%, estadio B (infección) 27%, estadio C (EAP) 18% y estadio D (con infección y EAP) 31%. Con esta clasificación se informaron tasas de curación de 90% en el estadio A, 89% en el B, 69% en el C y 36% en el D.

Resultados

Al inicio del estudio, 27% de los participantes fueron internados. El 63% habían sido tratados previamente en el ámbito de la atención primaria o no habían recibido tratamiento. Las características generales de los pacientes fueron similares en todos los centros: media de edad 65 años, 64% de hombres, 49% con HbA_{1c} > 8.4%, 70% con más de 10 años de duración de la DBT y 32% con comorbilidad incapacitante (15% con alteración visual grave, 6% con enfermedad renal terminal, 11% con insuficiencia cardíaca o angina de pecho NYHA III/IV y 10% con incapacidad para deambular sin ayuda). El 60% de los pacientes tenían un familiar que los ayudaba en el cuidado diario personal, 18% no tenían trabajo, 19% trabajaban y 64% estaban retirados.

Entre los pacientes con patología subyacente, 49% presentaban EAP, lo que podría ser una subestimación dado que 32% de los ITH fueron > 1.2 y, por tanto, no confiables. La EAP se observó con mayor frecuencia en sujetos de mayor edad (en 71% de los pacientes > 70 años) y en pacientes con comorbilidad incapacitante (60%). La isquemia grave de los miembros, definida por un ITH < 0.5, se observó en 12% de los pacientes. Se diagnosticó neuropatía diabética en 86% y otros trastornos neurológicos asociados con pérdida de la función sensorial o motora (accidente cerebrovascular) en 7%.

En la primera evaluación, 58% de las úlceras estaban infectadas. De los pacientes internados, 82% presentaban infección. En los sujetos con EAP se diagnosticó infección con mayor frecuencia (63% frente a 53%, $p < 0.05$).

El 52% eran úlceras no plantares. La localización más frecuente fue la zona dorsal o interdigital (32%). La clásica úlcera plantar de la parte anterior o media del pie se observó en 22% de los pacientes. El 45% presentó úlceras profundas que comprometían tendones, músculo o hueso. El tamaño de las úlceras osciló entre 1 y 5 cm² en 52% de los pacientes y fue > 5 cm² en 11%. La duración de la úlcera al momento del ingreso al estudio fue < 1 semana en 16% de los pacientes, de entre 1 semana y 3 meses en 57% y > 3 meses en 27%.

Presentaban estadio D (infección y EAP) 31% de los pacientes. Las úlceras en estos sujetos fueron predominantemente profundas (64% frente a 20% en estadio A; $p < 0.001$) y > 5 cm² (20% frente a 4% en estadio A, $p < 0.001$). Las úlceras en estadio D fueron con mayor frecuencia no plantares (65% frente a 36% en estadio A, $p < 0.001$). La mayor gravedad de la enfermedad se asoció con la edad (56% en estadio D frente a 22% en estadio A eran > 70 años, $p < 0.001$) y con la prevalencia de comorbilidad incapacitante (38% en estadio D frente a 23% en estadio A, $p < 0.001$).

Discusión

Este estudio refleja lo observado en la práctica clínica diaria en Europa. Los principales hallazgos fueron que un considerable número de sujetos se encuentra en condición grave (presencia de infección y EAP en un tercio de los pacientes), que las úlceras de pie no plantares son más frecuentes que las plantares, especialmente en individuos con enfermedad grave, y que la comorbilidad grave aumenta significativamente con la gravedad creciente de la enfermedad del pie.


La EAP y la presencia de infección son factores pronósticos conocidos en el pie diabético. En el presente estudio, la EAP se registró en 49% de los pacientes, pero osciló entre 22% y 73% en los diferentes centros. Esta variación podría estar relacionada con diferencias en la prevalencia de EAP o en la organización de la atención de la salud con diferentes patrones de derivación.

En sujetos no diabéticos, la medición del ITH es el pilar para la evaluación de EAP. Sin embargo, en los pacientes diabéticos puede observarse falta de compresibilidad de las arterias de miembros inferiores como resultado de calcificación de la media (esclerosis de Mönckeberg), que produce una elevación falsa del ITH. En el presente estudio esto se observó (ITH > 1.2) en 32% de los pacientes. Los valores de ITH < 0.9 son claramente indicativos de EAP tanto en sujetos no diabéticos como diabéticos. Las técnicas alternativas para el diagnóstico de EAP – como las mediciones de la presión sistólica de la punta del pie o explorador dúplex de la pierna – no estaban disponibles en todos los centros. Además, los investigadores hallaron una tasa relativamente alta de infección (58%).

Los resultados del presente estudio indican claramente que las úlceras y las características de los pacientes con EAP e infección difieren de lo observado en aquellos sin EAP ni infección. En los primeros, las úlceras son principalmente no plantares (65%) y se asocian con más pérdida tisular y mayor profundidad y extensión. Estos sujetos son más viejos y más frágiles, con mayor comorbilidad. El estudio también muestra que los pacientes con peor estado de salud presentan mayor gravedad de la lesión del pie y requieren terapia más intensa.

Conclusión

Muchos individuos con úlceras de pie diabético se encuentran gravemente enfermos y esto se refleja por la enfermedad subyacente más grave y la presencia de comorbilidad incapacitante. Un tercio de los pacientes presentaban tanto EAP como infección, las úlceras de pie no plantares fueron más frecuentes, en especial en sujetos con enfermedad más grave, y la mayor comorbilidad se asoció con gravedad creciente de la enfermedad del pie.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07815001.htm

4 - La Exenatida Bloquea JAK1-STAT1 en Células Beta Pancreáticas

Couto F, Minn A, Shalev A y colaboradores

University of Wisconsin, Madison, EE.UU.

[Exenatide Blocks JAK1-STAT1 in Pancreatic Beta Cells]

Metabolism: Clinical and Experimental 56(7):915-918, Jul 2007

La exenatida podría ser beneficiosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pues podría proteger a las células beta de la muerte celular inducida por citoquinas mediante la inhibición de la vía JAK1-STAT1.

La exenatida es un agente antidiabético que ha sido aprobado en forma reciente para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Es un potente estimulador del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). La exenatida, a diferencia del GLP-1, no es

sustrato de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) –enzima que interviene en el clivaje de GLP-1– por lo que tiene mayor vida media y, por ende, puede ser de utilidad como agente terapéutico.

Tanto el GLP-1 como la exenatida incrementan la masa de células beta en modelos de diabetes mellitus tipo 1 en ratas con pancreatectomía parcial o tratadas con estreptozotocina. Esto se logra mediante el aumento de la proliferación y neogénesis y la disminución de la apoptosis de células beta, aunque no se conocen los mecanismos exactos por los cuales esto sucede. Si bien la activación del receptor de GLP-1 afecta la transcripción de varios genes incluidos el de insulina y *PDX-1*, sus efectos sobre la expresión génica global no se conocen.

Por tanto, los autores realizaron un estudio para investigar las modificaciones de la expresión génica de islotes pancreáticos de seres humanos tratados con exenatida.

Materiales y métodos

Los islotes fueron aislados de donantes de órganos con muerte cerebral. Fueron incubados durante 24 horas con exenatida (100 nmol/l) o sin ella –2 500 islotes en cada condición– en un medio adecuado, con 11.1 mmol/l de glucosa, ya que el GLP-1 y la exenatida sólo son efectivos con niveles elevados de glucosa.

Las células beta INS-1 de insulinoma de rata fueron también incubadas durante 24 horas con o sin exenatida (100 nmol/l).

Los investigadores analizaron las vías afectadas por exenatida en islotes pancreáticos de seres humanos mediante tecnología de análisis de micromatrices con oligonucleótidos. Para ello, extrajeron ARN total de islotes pancreáticos humanos tratados con exenatida y no tratados con ésta, del mismo donante. Lo mismo se realizó con las células INS-1.

El ARN fue convertido a ADN complementario y se realizó transcripción inversa de la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) cuantitativa en tiempo real con 8 secuencias de oligonucleótidos. Todos los cebadores fueron evaluados previo a su empleo.

Resultados y discusión

En el presente estudio, los investigadores identificaron 521 genes en islotes pancreáticos humanos tratados con exenatida en comparación con controles no tratados.

Para analizar más profundamente las interacciones biológicas y las vías afectadas por la exenatida, los autores emplearon un *software* apropiado e identificaron la vía JAK1-STAT1 como nuevo blanco de la droga. La expresión de *JAK1* y *STAT1* se redujo por la acción de la exenatida, 5 veces y 3 veces, respectivamente. La expresión de insulina, que se sabe aumenta por acción de la droga, de hecho aumentó más de 40% en respuesta al tratamiento con exenatida.

La RT-PCR cuantitativa confirmó los resultados del análisis de micromatrices en islotes humanos así como en células beta INS-1 de insulinoma de rata. Este método mostró una reducción del doble o más en la expresión de ARNm de *JAK1* y *STAT1*.

Actualmente se están llevando a cabo estudios para confirmar los cambios observados en el ARNm de *JAK1-STAT1* también a nivel proteico. Si bien en estudios *in vitro* se emplea ampliamente la concentración de exenatida de 100 nmol/l, la inhibición de *JAK1-STAT1* se mantuvo aun con 50 pmol/l, que refleja los niveles circulantes de exenatida en pacientes tratados con dicha droga.

La vía de señalización JAK1-STAT1 es la vía principal que media los efectos transcripcionales del interferón gamma, que desempeña un papel crítico en la apoptosis de células beta en la diabetes mellitus tipo 1. Si bien intervienen varias citoquinas, se requiere interferón gamma para la apoptosis de la célula beta inducida por el factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 1 beta. Dicho efecto del interferón gamma está mediado por STAT1. Los ratones transgénicos carentes de *STAT1* (-/-) son parcialmente resistentes a la diabetes inducida por estreptozotocina y sus células beta se encuentran protegidas contra la apoptosis inducida por la combinación de interferón gamma e interleuquina 1 beta. En conjunto, esto sugiere que la reducción de la expresión de STAT1 podría ser un objetivo terapéutico para proteger a las células beta de la destrucción autoinmune. Los hallazgos de los autores parecen señalar que la exenatida podría conferir este tipo de protección.

De hecho, los estudios con células INS-1E y células beta de rata purificadas han demostrado que el tratamiento con exenatida causa una reducción significativa de la apoptosis inducida por citoquinas. Si bien se ha propuesto a la vía dependiente de Akt1 como mecanismo para este efecto, los resultados de los investigadores sugieren que la disminución de la expresión de JAK1-STAT1 mediada por la exenatida también podría estar implicada. Por tanto, el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 1 con exenatida podría preservar la masa de células beta mediante el bloqueo de los efectos del interferón gamma. No obstante, podría ser necesaria una terapia inmunosupresora adicional para bloquear el efecto de otras citoquinas. Esta hipótesis está sustentada por 2 estudios recientes en ratones NOD diabéticos, en los cuales el tratamiento con exenatida resultó en remisión de la diabetes, sólo con la inmunosupresión concomitante.

Conclusión

En resumen, la exenatida reduce la transcripción de *JAK1-STAT1* en islotes pancreáticos humanos y, por lo tanto, bloquea la vía de señalización clave del interferón gamma. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con exenatida podría ser también beneficioso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, en cuyo caso podría proteger a las células beta de la muerte celular inducida por citoquinas, al menos en parte, mediante la inhibición de *JAK1-STAT1*.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat053/07815003.htm

5 - Evaluación de la Sustitución de Insulina por Exenatida en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Tratados con Insulina Combinada con Agentes Hipoglucemiantes Orales

Davis S, Johns D, Brodows R y colaboradores

Vanderbilt University, Nashville; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[Exploring the Substitution of Exenatide for Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Insulin in Combination with Oral Antidiabetic Agents]

Diabetes Care Jun 2007

Se presentan los hallazgos de un estudio piloto, cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad de la sustitución de la insulina por la exenatida, usadas en combinación con hipoglucemiantes orales, en pacientes con diabetes tipo 2.

La fisiopatología de la diabetes (DBT) se caracteriza por pérdida progresiva de la cantidad y la función de las células beta de los islotes pancreáticos. La insulina constituye el tratamiento de elección cuando la dieta, los ejercicios y los agentes hipoglucemiantes orales no logran el control adecuado de la glucemia. Sin embargo, cuando se requiere insulino terapia más intensiva, el aumento de peso y los episodios de hipoglucemia limitan el adecuado manejo de la enfermedad.

La exenatida es el primer compuesto de un nuevo tipo de medicamentos, los miméticos de la incretina, cuyo uso ha sido autorizado para el tratamiento de la DBT, junto con metformina o con sulfonilureas, pero no aún para sustituir a la insulina. Este agente estimula la secreción endógena de insulina, dependiente de la glucemia, inhibe la producción de glucagón, retarda el vaciado gástrico y reduce la ingesta de alimentos. Los estudios iniciales demostraron que, combinada con la insulina, es eficaz para mejorar el metabolismo de la glucosa sin producir aumento del peso corporal.

El principal objetivo de este trabajo fue estudiar la seguridad del reemplazo de la insulina por exenatida, en un grupo de

sujetos con DBT tipo 2 (DBT2) quienes recibían tratamiento con hipoglucemiantes orales combinados con insulina.

Diseño y metodología del estudio

El ensayo fue de grupos paralelos, abierto y tuvo lugar durante 16 semanas en 5 centros de los EE.UU.

Se seleccionó una población de pacientes con edades comprendidas entre los 30 y 75 años y diagnóstico de DBT2 realizado al menos 2 años antes, quienes se encontraban en tratamiento con insulina NPH 2 veces por día, insulina glargina 1 vez al día, insulina ultralenta 1 o 2 veces diarias, o una combinación de diversas clases de insulina. Todos los participantes utilizaban fármacos hipoglucemiantes orales (metformina de liberación inmediata o prolongada, o una sulfonilurea), los cuales no fueron interrumpidos, aunque se redujo su dosis acorde a la presentación o la sospecha de episodios de hipoglucemia. De manera aleatoria, los pacientes fueron asignados a continuar con el tratamiento con insulina o sustituirla por la exenatida. El nuevo compuesto se administró por vía subcutánea en dosis fija de 5 mg, 2 veces en el día (antes del desayuno y de la cena), durante 4 semanas, y de 10 mg, 2 veces por día, durante el resto del estudio.

Los investigadores requirieron, como criterios de selección adicionales, la presencia de niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) menor o igual a 10.5%, índice de masa corporal (IMC) $> 27 \text{ kg/m}^2$ y $< 40 \text{ kg/m}^2$, y peso corporal estable.

Las variables fisiológicas controladas durante este estudio incluyeron la HbA_{1c} , la glucemia y el péptido C en ayunas, el perfil de lípidos plasmáticos y las determinaciones metabólicas habituales. Se controlaron los signos vitales y el peso de los pacientes quienes, además, monitorearon su concentración plasmática de glucosa 5 veces por día.

Por su parte, el monitoreo de los eventos adversos (EA) se llevó a cabo durante cada visita de seguimiento, y aquellos relacionados con la investigación se definieron como la presentación de cualquier episodio clínico no deseado, independientemente de la demostración de relación causal con el fármaco en estudio. Los episodios de hipoglucemia correspondieron a cualquier instancia en que los enfermos presentaran signos o síntomas clínicos compatibles o se constatará glucemia $< 3.4 \text{ nmol/l}$ (60 mg/dl).

Los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar (ITT) e incluyeron a todos los participantes que hubieran recibido al menos una dosis de exenatida. Se consideró que los pacientes habían logrado adecuado control de la glucemia cuando no presentaron elevación de la HbA_{1c} clínicamente trascendente (0.5% o mayor) en los puntos temporales de análisis. También se consideró ese resultado en los casos en que se logró el descenso de dicho parámetro fisiológico por debajo de los límites previamente definidos, pero la medicación se interrumpió después de la octava semana por razones independientes del control de la glucemia. El principal planteo de los investigadores respecto de la eficacia de la exenatida fue si el fármaco permitiría mantener el control metabólico de la glucemia en el 60% o más de los participantes del ensayo.

Resultados

En total, 51 individuos fueron asignados al azar (en proporción 2:1) a recibir exenatida o continuar con el régimen de insulina, junto con los agentes hipoglucemiantes orales.

Los análisis por ITT incluyeron 29 sujetos a quienes se administró exenatida y 16 que continuaron con insulina. Las características demográficas de los integrantes de ambos grupos fueron similares, con edad promedio de 54 años y 52 años, valor medio de HbA_{1c} de 8.0% y 8.3% y utilización de la insulina durante 10.4 años y 11.9 años en promedio, respectivamente.

Los individuos tratados con el nuevo compuesto que obtuvieron adecuado control de la glucemia ($n = 18$) tenían, en conjunto, enfermedad de duración más breve, niveles de péptido C más elevados antes del estudio y requerían dosis inferiores de insulina.

Análisis de la eficacia del fármaco

El cambio promedio en los valores de HbA_{1c} no difirió de modo significativo entre ambos grupos de estudio ($+0.3\% \pm 1.5\%$

entre quienes recibieron exenatida y $-0.1\% \pm 0.7\%$ para los sujetos que continuaron con insulina).

Más del 60% de los participantes que sustituyeron la insulina por exenatida (18/29) mantuvieron el control de la glucemia acorde con los objetivos predefinidos (variación promedio de la HbA_{1c} $-0.5\% \pm 0.7\%$, $p = 0.003$), resultado que validó el planteo principal del estudio. Por su parte, en el 81% de los sujetos que continuaron usando insulina los parámetros metabólicos se mantuvieron dentro de aquellos preestablecidos.

La mayor parte de los pacientes del grupo de exenatida completó las 16 semanas de tratamiento y mostró valores plasmáticos menores de HbA_{1c} con relación al inicio del ensayo. Por otra parte, en los 11 sujetos de dicho grupo que no mantuvieron un control metabólico apropiado (cambio promedio de la HbA_{1c} $+1.6\% \pm 1.5\%$) se observó un incremento de la glucemia en ayunas a las 2 semanas de la sustitución de la insulina, que se acentuó hacia las 8 semanas del estudio y motivó el retiro del ensayo de 5 participantes.

De acuerdo con el análisis de regresión logística, los niveles de péptido C ($p = 0.024$) y el peso corporal ($p = 0.088$) previos al inicio del estudio predijeron el control exitoso de la glucemia.

La mayoría de los individuos tratados con exenatida (27/29, 93%) presentó reducción de peso durante el estudio, comparados con menos de la mitad de aquellos del grupo de referencia (6/16, 38%). La comparación entre ambos grupos del cambio promedio del peso corporal al final del estudio mostró significación estadística ($p < 0.001$; -4.2 kg cuando se empleó exenatida y $+0.5 \text{ kg}$ con la insulina).

Finalmente, acorde con los controles personales de la glucemia, los pacientes que continuaron con insulina mostraron valores inferiores antes del desayuno, mientras que en los enfermos que la sustituyeron por exenatida el perfil de la glucemia fue mejor después de esa comida ($p < 0.05$ en ambas circunstancias).

Valoración del perfil de seguridad

Se notificaron EA relacionados con el tratamiento en el 79% de los participantes tratados con exenatida y en el 56% de aquellos del grupo de comparación, la mayor parte de los cuales fue de intensidad leve o moderada.

Los EA posiblemente relacionados con la exenatida correspondieron fundamentalmente al tracto gastrointestinal: náuseas (incidencia de 48.5%), vómitos, diarrea, dolor abdominal y síntomas de reflujo gastrointestinal. Cinco de los sujetos que recibieron el nuevo compuesto interrumpieron el tratamiento debido a los efectos indeseables. Además, se notificaron dos EA graves, ambos en el mismo paciente, quien presentó dolor torácico y un episodio de hiperglucemia que requirió internación y la suspensión del medicamento.

La incidencia de hipoglucemia fue de 39% y 38% entre los pacientes que recibieron exenatida o insulina, respectivamente. La tasa de tales episodios correspondió a 1.72 y 0.97 eventos/paciente-año en los grupos mencionados y, aunque fue algo mayor entre los individuos que lograron control más estricto de la glucemia, ningún caso requirió atención médica. De los 13 sujetos que refirieron hipoglucemia, 10 empleaban simultáneamente una sulfonilurea.

Discusión y conclusión

En este estudio piloto la sustitución de la insulina por exenatida en pacientes con DBT2 careció de repercusión negativa sobre el control de la glucemia en el 62% de los sujetos estudiados, mientras que en el restante 38% los resultados fueron insatisfactorios, de acuerdo con la observación de incremento de la HbA_{1c} al término de las 16 semanas de tratamiento o de la elevación de la glucemia en ayunas, incluso tan temprano como a partir de las 2 semanas del reemplazo de la insulina. Aunque los valores de la HbA_{1c} no aumentaron en la mayoría de los enfermos tratados con exenatida, un porcentaje importante de ese grupo (69%) no logró cifras $< 7.0\%$, que constituye uno de los objetivos del tratamiento de la DBT. Por otra parte, la pérdida de peso representó un beneficio adicional para algunas de las personas que mantuvieron adecuado control metabólico.

El perfil de EA presentado por los participantes que utilizaron el nuevo fármaco coincidió con el descrito en otros ensayos, con


mayor incidencia de los trastornos gastrointestinales. La frecuencia de hipoglucemia fue similar en ambos grupos de comparación del estudio y los autores mencionan el hecho de que la mayoría de los pacientes tratados con exenatida que refirieron tales episodios recibían simultáneamente alguna sulfonilurea, combinación que podría predisponer a su manifestación.

El diseño de este trabajo presentó algunas limitaciones; sería interesante examinar los resultados de la adición de la exenatida a la insulina, en lugar de su reemplazo, y valorar más detalladamente los parámetros metabólicos, que no constituyeron el objetivo principal de esta investigación.

Debido a que la exenatida ejercería su efecto hipoglucemiante, principalmente, mediante la estimulación de la secreción endógena de insulina, y dado que la DBT es una enfermedad crónica en la cual la función de los islotes pancreáticos disminuye progresivamente, es posible que la respuesta de los pacientes con enfermedad de mayor tiempo de evolución sea menos adecuada. En el presente trabajo, los individuos en quienes el control metabólico de la glucemia fue menos satisfactorio fueron aquellos con DBT de curso más prolongado, requerimiento de dosis más elevadas de insulina, mayor duración de la insulino terapia y valores de péptido C más bajos antes del estudio. Se requiere evaluar una población de mayor tamaño para establecer conclusiones respecto de esta cuestión de la eficacia.

Varios estudios han señalado que el empleo de exenatida, como monoterapia o combinada con diversos hipoglucemiantes orales, se acompaña de pérdida de peso, progresiva en el tiempo, y modificación del riesgo cardiovascular de los pacientes. Sin embargo, se desconocen los mecanismos participantes. La temprana variación en el peso corporal de los participantes de este trabajo pudo relacionarse con la acción de la exenatida o con la suspensión de la insulina.

En resumen, de acuerdo con los hallazgos de esta investigación, el reemplazo de insulina por exenatida en un grupo de enfermos con DBT2 permitió mantener un adecuado control de la glucemia en la mayoría de los casos, aunque muchos de ellos no alcanzaron los objetivos terapéuticos óptimos. Se observó deterioro de los parámetros metabólicos de la glucosa en una proporción de enfermos, por lo que se requieren estudios adicionales para definir la población de diabéticos que podrían obtener máximo beneficio con la indicación de exenatida.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07815002.htm

6 - Insulina Lispro: Revisión de su Uso en el Tratamiento de la Diabetes Mellitus

Simpson D, McCormack P, Keating G, Lyseng-Williamson K

Wolters Kluwer Health, Auckland, Nueva Zelanda

[*Insulin Lispro: A Review of its Use in the Management of Diabetes Mellitus*]

Drugs 67(3):407-434, 2007

La insulina lispro es el análogo de insulina recombinante humana que más semeja la respuesta fisiológica de la insulina endógena a la ingestión de comida.

La insulina lispro (IL) es uno de los tres análogos de insulina recombinante disponibles. Difiere de la insulina sólo en 2 aminoácidos y tiene igual potencia que la insulina humana regular (IHR) pero con inicio de acción más rápido y menor duración de la acción hipoglucemiante. Por tanto, remeda más estrechamente la respuesta fisiológica de la insulina endógena a la ingestión de comida.

Farmacodinamia

Los aminoácidos prolina y lisina de las posiciones 28 y 29 de la cadena beta se encuentran invertidos respecto de la insulina humana. Esto conduce a que se encuentre en solución en forma monomérica lo que le otorga mayor velocidad de absorción y menor duración de acción que la IHR. A nivel celular, las acciones de la IL son esencialmente las mismas que las de la IHR. La IL tiene igual, o levemente menor, potencia que la IHR en la unión al receptor de insulina y es apenas más potente en la unión al receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1). La potencia mitogénica de IL es menor que la de la IHR, lo que señala baja propensión a la generación de tumores.

La actividad sobre la reducción de la glucemia de la IL tiene un inicio de acción más rápido (15 minutos), alcanza el pico más temprano y actúa menos tiempo que la IHR, lo que refleja la absorción y eliminación más rápida. Tiene una duración de acción de 2 a 5 horas.

El momento óptimo para administrar la IL es desde 15 minutos hasta inmediatamente antes de la ingestión de una comida. No obstante, en pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) con hiperglucemia preprandial es preferible suministrarla en forma más temprana: 15 a 30 minutos antes de la comida. Además, también confiere buen control glucémico en sujetos con DBT1 si se administra 15 a 20 minutos luego del inicio de la comida. Dada su corta duración de acción requiere la suplementación con una insulina de acción prolongada para un óptimo control glucémico. La administración de IL se asoció con significativamente menor glucemia posprandial (PP) que la IHR en pacientes con DBT1 tratados con insulina NPH (INPH) a la hora de acostarse. Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) no difirieron entre los tratamientos.

Las formulaciones premezcladas que combinan insulinas de acción rápida y prolongada suelen emplearse debido a su conveniencia. Las mezclas de IL e INPH son estables cuando se mezclan en la jeringa pero resultan inestables durante el almacenamiento prolongado. Las propiedades farmacodinámicas de la IL no se modifican cuando se mezcla con insulina neutra protamina lispro (INPL), de mayor duración de acción.

La IL no pierde efectividad luego del empleo prolongado. No se observaron diferencias significativas entre IL e IHR en las respuestas de hormonas contrarreguladoras a la hipoglucemia aguda en pacientes con DBT1.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de la IL subcutánea (SC) parecen ser similares en voluntarios sanos y en pacientes con DBT1 y DBT2. La concentración sérica máxima de insulina (C_{max}) luego de la administración SC de IL es significativamente mayor que la de la IHR y el tiempo hasta C_{max} es sustancialmente más corto. Las concentraciones séricas de insulina vuelven al nivel basal más rápidamente con IL que con IHR.

El volumen de distribución y el metabolismo de la IL son idénticos a los de la IHR.

Eficacia terapéutica

En los estudios clínicos con IL su administración intensiva antes de las comidas (2 o 3 veces/día) se acompañó del suministro basal de insulina. Las metas de glucemia de los estudios fueron < 7-8 mmol/l para la glucemia en ayunas (GA) preprandial y < 10 mmol/l para la glucemia PP (GPP).

IL en pacientes con DBT1

Los datos clínicos de IL en comparación con IHR como terapia intensiva antes de las comidas en DBT1 se basan en varios estudios multicéntricos aleatorizados de 3 a 12 meses de duración.

En pacientes con DBT1 tratados con insulina, la administración intensiva de IL antes de las comidas redujo los niveles de GPP (2 horas) en relación con IHR, pero los niveles de GA y preprandiales fueron similares para ambas insulinas. El control glucémico a largo plazo fue semejante con las dos insulinas. El riesgo de hipoglucemia no fue mayor con IL que con IHR y fue significativamente inferior en algunos estudios.

IL en pacientes con DBT2

La IL también fue efectiva en individuos con DBT2. En pacientes con DBT2 temprana que no emplearon insulina previamente, la IL logró una reducción significativamente mayor en las oscilaciones de la GPP (2 horas) frente a glibenclamida. La adición de IL a un esquema con hipoglucemiante oral (HGO) o con INPH fue efectiva para el control glucémico (reducción de GPP y HbA_{1c}) en pacientes que habían fracasado con un HGO. Los pacientes con DBT2 que se encontraban recibiendo tratamiento con insulina presentaron GPP u oscilaciones de la glucemia con IL significativamente menores que con IHR. El control glucémico (HbA_{1c}) y la incidencia de episodios de hipoglucemia no difirieron significativamente entre IL y otros tratamientos.

IL premezclada

En pacientes con DBT1 y DBT2, la IL premezclada logró un control glucémico similar al de la mezcla de IL e INPH o IHR e INPH mezcladas o premezcladas, con un riesgo de hipoglucemia semejante.

En pacientes con DBT2, la IL Mix25 dos veces por día y la IL Mix50 tres veces por día mostraron mayor eficacia –es decir, niveles significativamente menores de HbA_{1c} y de GPP– que la insulina glargina, una insulina de acción prolongada administrada antes de acostarse.

La IL Mix25 administrada 2 veces por día mostró similar eficacia que la insulina aspártica bifásica (IAB) suministrada 2 veces diarias. En pacientes con DBT2 con control previo inadecuado de la glucemia con una sulfonilurea, la IL Mix25 logró un control glucémico significativamente superior que la glibenclamida oral. No obstante, la tasa de episodios de hipoglucemia fue mayor en el grupo con insulina que en el tratado con glibenclamida.

Infusión SC continua de IL

La eficacia de la IL en infusión SC continua (ISC) mediante una bomba externa ha sido comparada con el esquema de inyecciones diarias múltiples (IL antes de las comidas e INPH basal) y con la ISC de IHR o insulina aspártica en estudios aleatorizados de pacientes con DBT1. En un estudio en sujetos con DBT2, la eficacia de la IL en ISC fue comparada con un esquema de inyecciones diarias múltiples.

Como resultado, la ISC de IL en pacientes con DBT1 mejoró el control glucémico a una dosis más baja de insulina y con menos episodios de hipoglucemia. En pacientes con DBT2 logró un control glucémico similar. Al comparar insulinas administradas mediante ISC, la IL logró un control glucémico similar o mejor que la IHR y un control glucémico semejante al de la insulina aspártica. La IL en ISC fue utilizada con resultados exitosos en niños.

IL en diferentes poblaciones de pacientes

Niños y adolescentes. La eficacia de la IL en niños prepúberes y en adolescentes con DBT1 tratados previamente con insulina fue examinada en estudios aleatorizados.

Los niños tratados con IL alcanzaron niveles de GPP similares o inferiores a los logrados con IHR, con similar control glucémico general y riesgo de hipoglucemia semejante.

Los adolescentes que recibieron IL presentaron niveles de GPP significativamente inferiores y menor tasa de hipoglucemia que los tratados con IHR, pero el control glucémico general fue similar en ambos grupos.

La IL SC es una opción terapéutica para niños y adolescentes con cetoacidosis diabética. En un estudio de 60 episodios en niños, se observó resolución con IL SC cada 2 horas o ISC de IHR, aunque la última se asoció con una recuperación más rápida que la IL (0 a 6 horas frente a 6 a 12 horas).

Embarazo. Los datos acerca del empleo de IL en mujeres embarazadas con DBT1, DBT2 o DBT gestacional provienen de pequeños estudios prospectivos y retrospectivos.

La eficacia de la IL para reducir la glucemia durante el embarazo parece ser al menos similar a la de IHR. Los resultados de los estudios mostraron que el control glucémico y la evolución materna y fetal con IL fueron similares a los observados con IHR.

Calidad de vida relacionada con la salud

En estudios cruzados de gran magnitud, los pacientes con DBT1 prefirieron la flexibilidad o conveniencia de IL en comparación con la IHR. Los trabajos realizados en sujetos con DBT2 no mostraron diferencias en la satisfacción con el tratamiento entre la IL y la IHR pero los pacientes prefirieron el empleo de mezclas de IL frente a glibenclamida.

Tolerabilidad


La tolerabilidad de las insulinas de acción rápida se relaciona esencialmente con los episodios de hipoglucemia. Los estudios más grandes realizados en pacientes adultos con DBT1 o DBT2 mostraron significativamente menor tasa de hipoglucemia –incluidos episodios nocturnos– en pacientes tratados con IL que en aquellos que recibieron IHR. En la mayoría de los estudios restantes, la incidencia de hipoglucemia en pacientes de todas las edades tratados con insulina fue similar o inferior en comparación con IHR.

La frecuencia de eventos adversos en estudios clínicos fue similar para IL e IHR. Los efectos adversos potenciales asociados con el empleo de cualquier tipo de insulina son la lipodistrofia, hipopotasemia, hipersensibilidad local o alergia sistémica o prurito. Los datos de estudios en adultos con DBT1 y DBT2 no mostraron diferencias entre IL e IHR para eventos individuales.

Los datos en un elevado número de embarazadas expuestas a IL no indican efectos adversos sobre la madre ni sobre el feto.

Conclusiones

La IL está indicada para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes diabéticos de muchos países del mundo. Es un análogo de insulina humana recombinante, idéntica a la insulina humana endógena con excepción de 2 aminoácidos. La IL tiene un inicio de acción más rápido y menor duración de acción que la IHR y su perfil de acción temporal remeda la respuesta fisiológica de la insulina humana endógena a la ingesta de alimento. En pacientes diabéticos, incluidos niños y ancianos, se ha demostrado un control glucémico PP similar o superior con IL en comparación con IHR, sin riesgo incrementado de hipoglucemia. En algunos estudios, el riesgo de hipoglucemia –incluidos los episodios nocturnos– fue menor en los sujetos tratados con IL que en aquellos que recibieron IHR. La IL sola o premezclada puede administrarse inmediatamente antes o después de las comidas. Este esquema de administración conveniente y flexible permite a los pacientes, incluso a aquellos con hábitos alimentarios o de actividad física no predecibles, lograr un control glucémico estrecho –de forma tal de minimizar las complicaciones a largo plazo de la DBT– y satisfacción con el tratamiento.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/dat053/07815004.htm



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

7 - Relación entre HbA_{1c} y los Índices de Tolerancia a la Glucosa Derivados de una Prueba Estandarizada de Tolerancia Alimentaria en Sujetos con Diagnóstico Reciente de Diabetes Tipo 2 sin Antecedentes de Tratamiento

Peter R, Luzio S, Owens D y colaboradores

Llandough Hospital, Penarth, Reino Unido

[Relationship Between HbA_{1c} and Indices of Glucose Tolerance Derived from a Standardized Meal Test in Newly Diagnosed Treatment Naive Subjects with Type 2 Diabetes]

Diabetic Medicine 23(9):990-995, Sep 2006

Si bien la relación entre la hemoglobina glicosilada, la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas es compleja, su comprensión es importante tanto para los pacientes como para los profesionales para entender la asociación entre dichos parámetros y el control glucémico adecuado.

La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) es el método de referencia para monitorear el control glucémico en los sujetos diabéticos. La glucosilación es proporcional a la concentración de glucosa y a la vida media del eritrocito, la cual promedia los 120 días. La HbA_{1c} permite estimar los niveles de glucemia durante los 120 días previos. Se debe tener en cuenta que el 50% de dichos niveles corresponde al mes anterior.

Se ha informado que la HbA_{1c} predice la aparición y progresión de las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes. La glucemia en ayunas y posprandial son factores de riesgo importantes para la aparición de dichas complicaciones. Asimismo, la glucemia posprandial se propuso como un factor de riesgo independiente de aterosclerosis. Los mecanismos contribuyentes serían el aumento del flujo de la vía de los polioles, el incremento de la glucosilación avanzada, la activación de la proteína quinasa C y de la vía de la hexosamina. La producción excesiva de ion superóxido sería la vía final común de los mecanismos mencionados. Además, el desequilibrio entre la producción de radicales libres y las defensas antioxidantes contribuye a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. No obstante, la glucemia posprandial y el pico plasmático de glucosa estarían más relacionados con las complicaciones macrovasculares.

Los estudios previos acerca de la relación entre la HbA_{1c} y los índices de tolerancia a la glucosa arrojaron resultados heterogéneos. Por ejemplo, se halló una asociación significativa entre la HbA_{1c} y la glucemia en ayunas. Sin embargo, también se informó la asociación de la HbA_{1c} con la glucemia posprandial. La obtención de valores normales de HbA_{1c} depende del empleo apropiado del tratamiento destinado a disminuir la glucemia posprandial o en ayunas. El propósito del presente estudio fue evaluar la relación entre la HbA_{1c} y los índices de tolerancia a la glucosa y la contribución relativa de la glucemia posprandial y de la hiperglucemia en ayunas al exceso de hiperglucemia.

Pacientes y métodos

Participaron 262 pacientes con diabetes tipo 2, 196 hombres y 66 mujeres, recientemente diagnosticados, que aún no habían recibido tratamiento y no presentaban trastornos significativos a nivel renal, hepático o cardiovascular. La diabetes se diagnosticó según los resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa y los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se llevó a cabo una prueba de tolerancia al alimento luego de un ayuno nocturno de 10 horas de duración. Se procedió a la obtención de 2 muestras de sangre en ayunas. Luego, los pacientes ingirieron un desayuno balanceado y se tomaron nuevas muestras de sangre durante el lapso posterior de 4 horas. Se calculó la glucemia en ayunas y la glucemia general y máxima durante toda la prueba.

Los participantes fueron clasificados en los grupos 1, 2 y 3 según el nivel de HbA_{1c}: menor o igual a 7%, de 7.1% a 9% y mayor de 9%, respectivamente. También se evaluó la relación

entre el control general de la glucosa determinado mediante la HbA_{1c} y otros parámetros obtenidos durante la prueba de tolerancia. Por último, se calculó la contribución relativa de la glucemia posprandial y en ayunas al exceso de hiperglucemia según el valor basal de glucosa plasmática y la HbA_{1c}.

Resultados

La cantidad de integrantes de los grupos 1, 2 y 3 fue 104, 80 y 78, respectivamente. La mayor proporción de pacientes era de sexo masculino. Los valores medios generales de edad, peso corporal, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, HbA_{1c} y glucemia en ayunas fueron de 54.3 ± 9.4 años, 92.5 ± 16.8 kg, 31.8 ± 5.5 kg/m², 103.8 ± 14.9 cm, 8 ± 2% y 9.9 ± 3.1 mmol/l, respectivamente. La única diferencia significativa fue la mayor edad en el grupo 1 en comparación con el grupo 3.

La HbA_{1c} se correlacionó con los valores generales de glucemia, área bajo la curva de glucemia a medida que transcurrió el tiempo, hiperglucemia en ayunas, glucemia posprandial máxima y exposición a la glucosa posprandial. De acuerdo con los criterios de la OMS, las contribuciones de la exposición a la glucosa posprandial disminuyeron a medida que aumentaba el valor de HbA_{1c} en los 3 grupos. En cambio, las contribuciones de la hiperglucemia en ayunas aumentaron con el incremento de la HbA_{1c}. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al respecto entre los grupos 1 y 2 y entre los grupos 2 y 3. Al tener en cuenta los criterios de la *American Diabetes Association*, los resultados fueron similares. No obstante, las diferencias fueron significativas entre los grupos 2 y 3 pero no entre los grupos 1 y 3 al considerar la glucemia en ayunas o la posprandial.

Discusión

Tradicionalmente se consideraba que el monitoreo óptimo del control glucémico en los sujetos con diabetes tipo 2 se correspondía con los valores de HbA_{1c} y de glucemia en ayunas. No obstante, actualmente se sabe que dichos parámetros no explican totalmente el aumento del riesgo de complicaciones macrovasculares. Asimismo, se demostró que la glucemia posprandial es un factor de riesgo cardiovascular independiente. De acuerdo con los resultados del presente estudio, existe una correlación significativa entre la HbA_{1c}, la glucemia prandial, el área bajo la curva de glucemia, la glucemia plasmática y la glucemia posprandial máxima. La correlación con la exposición glucémica posprandial fue débil.

Se propusieron diferentes métodos para estimar la contribución relativa de la glucemia en ayunas y posprandial a la HbA_{1c}. Si bien la glucemia en ayunas brinda una estimación adecuada del control glucémico general, los informes al respecto son contradictorios. En el presente estudio se halló una contribución significativa de la glucemia en ayunas ya que el control glucémico disminuyó ante un valor de HbA_{1c} mayor o igual a 7% y dicha contribución llegó al 70% en los sujetos con menor control glucémico. En cambio, en los individuos con mejor control glucémico se observó una contribución mayor para la glucemia posprandial.

Los resultados del presente trabajo coinciden con lo informado en estudios previos en los cuales se halló que la glucemia posprandial contribuye en mayor proporción que la glucemia en ayunas a la HbA_{1c}. La relación entre la HbA_{1c}, la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas es compleja. Sin embargo, su comprensión es importante tanto para los pacientes como para los profesionales para entender la asociación entre dichos parámetros y el control glucémico adecuado. Este control ayudará a prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes. En los pacientes con un control glucémico inadecuado, el primer objetivo debe ser corregir la hiperglucemia en ayunas. En cambio, en aquellos con un buen control glucémico la disminución de la glucemia posprandial conducirá a una disminución de la HbA_{1c}. Con valores de 7%, la glucemia en ayunas y posprandial contribuyen equitativamente; en consecuencia, los niveles de HbA_{1c} deben tenerse en cuenta para escoger la mejor estrategia terapéutica según el estado fisiopatológico del paciente diabético.