

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 - Resonancia Magnética Nuclear: un Método Confiable para Determinar el Volumen Pancreático en Pacientes con Diabetes Tipo 1

Williams A, Chau W, Dayan C, Callaway M

University of Bristol, Bristol, Reino Unido

[Magnetic Resonance Imaging: A Reliable Method for Measuring Pancreatic Volume in Type 1 Diabetes]

Diabetic Medicine 24(1):35-40, Ene 2007

El volumen pancreático puede establecerse de manera confiable con la resonancia magnética nuclear, útil para señalar la historia natural de la atrofia pancreática en la diabetes.

Los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) de larga evolución presentan como característica distintiva la atrofia pancreática, que puede documentarse en la autopsia (peso pancreático y volumen) o por ecografía y tomografía computarizada (TC). A pesar de numerosos estudios, aún queda por definir su historia natural. El modelo actual propone una disminución pancreática por la pérdida del efecto trófico de la insulina debido a la hiperglucemia; no obstante, las autopsias no apoyan este mecanismo y recientemente se postuló que la atrofia puede ser secundaria a la inflamación crónica asociada con la destrucción de las células beta. En consecuencia, los cambios en el tamaño pancreático serían marcadores indirectos de insulinitis y servirían para evaluar la progresión de la enfermedad. Además, son necesarios métodos confiables *in vivo* para controlar el tamaño del páncreas.

La ecografía es un método económico, no invasivo y que depende del operador. El gas duodenal interfiere con las mediciones pancreáticas. Por su parte, la TC sirve para medir los volúmenes pero no es apropiada para realizar determinaciones repetidas en pacientes jóvenes debido a su elevada radiación. La resonancia magnética nuclear (RMN) es un método potencialmente ideal para estimar volúmenes pancreáticos y controlar cambios con el tiempo pero no hay estudios que demuestren esta utilidad. El objetivo de los autores fue promover la medición del volumen pancreático en individuos sanos y pacientes con DBT1 mediante RMN, un método simple, confiable y no invasivo. Por lo tanto, determinaron la secuencia óptima para estimar el volumen pancreático e investigaron la precisión de la técnica para medirlo.

Pacientes y métodos

Fueron incluidos 12 pacientes con DBT1 (edad promedio de 27.5 años) y 12 hombres sanos (edad promedio, 29 años). El índice de masa corporal medio de los pacientes y los controles fue de 25.6 kg/m² y 25 kg/m², respectivamente. La edad promedio al momento del diagnóstico de diabetes fue de 12.5 años y el tiempo medio de duración de la enfermedad, de 13.5 años. Se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud para establecer la DBT1. Los criterios de exclusión abarcaron la presencia de antecedentes de enfermedad pancreática conocida, alcoholismo o colestasis. El estudio fue aprobado por el comité de ética y todos los participantes firmaron el consentimiento informado. Los participantes fueron medidos, pesados e interrogados. Se determinaron los niveles de

glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), péptido C y anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico (GADA) y fosfatasa de la proteína tirosina. Se realizó la RMN 2 veces, luego de 4 horas de ayuno, y se utilizaron 4 secuencias diferentes (T1 estándar, T2, T1 con retención de la respiración y supresión de la secuencia de grasa [T1BHFS] y 3D volumetric interpolated breath-hold examination o VIBE). No se administró sustancia de contraste. Las imágenes del páncreas se tomaron cada 2.5 mm con la secuencia VIBE y cada 6 mm con el resto. Un radiólogo determinó los volúmenes estimativos pancreáticos.

Para evaluar las diferencias entre los distintos volúmenes encontrados se utilizaron distintos métodos y análisis estadísticos. Las diferencias fueron consideradas significativas si los valores de p con 2 colas fueron menores de 0.05. Los análisis se realizaron con el *Statistical Package for the Social Sciences*.

Resultados

Todos los voluntarios y 11 de los 12 pacientes fueron evaluados con todas las secuencias en 2 ocasiones en un tiempo promedio de 14 días. La mejor visibilidad pancreática se obtuvo con las secuencias VIBE y T1BHFS. El páncreas fue identificado en cada participante con un promedio de 34 y 13 cortes, respectivamente. El volumen pancreático promedio de los pacientes (52.4 ml ± 17.1 ml) fue casi la mitad del hallado en los voluntarios sanos (101 ml ± 19.5 ml; p < 0.0001). Estas diferencias se observaron en las secuencias VIBE y en las T1BHFS. Los autores detectaron una buena correlación entre los resultados obtenidos con ambas, pero los promedios de volúmenes pancreáticos obtenidos con las secuencias T1BHFS fueron significativamente menores que los observados con las secuencias VIBE.

No hubo evidencia de sesgo significativo entre los volúmenes estimados en la primera y en la segunda visita con secuencias VIBE, T1 y T2. Los volúmenes pancreáticos promedios calculados y estimativos de las secuencias VIBE y T1BHFS de cada participante fueron similares en ambas visitas, con buena correlación entre los valores (p < 0.001).

La reproducibilidad del volumen estimativo obtenido con las secuencias más confiables fue similar, mientras que el desvío estándar de la diferencia encontrada en cada sujeto entre la primera y segunda visita fue de 9.7 ml y 7.3 ml con la secuencia VIBE y T1BHFS, respectivamente. Como se esperaba, no se encontró relación entre el tamaño pancreático y la edad al momento del diagnóstico o la duración de la diabetes mellitus (p = 0.64). El tamaño pancreático se correlacionó con el peso corporal (p = 0.02). Los pacientes y los controles sanos tuvieron un índice < 1 ml/kg y > 1 mg/kg, en igual orden, al expresar el volumen pancreático como el índice del peso corporal.

El promedio de glucemia en ayunas fue de 11.4 mmol/l en pacientes diabéticos y de 5 mmol/l en controles sanos. Los niveles de HbA_{1c} también se correlacionaron con el antecedente de diabetes (7.8% en comparación con 5.1%). La proporción de pacientes con GADA o IA-2A por encima del percentilo 97.5 (perteneciente a niños en edad escolar) fue la esperada en pacientes con DBT1 de larga evolución. Ningún



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

participante control tuvo niveles GADA o IA-2A por encima de este nivel.

Discusión

Según los autores, la RMN es un método seguro, rápido y confiable para estimar el volumen pancreático en hombres jóvenes. Las secuencias que brindaron la mejor calidad de imagen y permitieron estimar el volumen pancreático fueron VIBE y T1BHFS. Se halló buena relación entre los volúmenes estimados por ambos métodos, aunque los volúmenes estimados con la secuencia T1BHFS fueron 5 ml más pequeños que aquellos verificados con VIBE. La precisión de los volúmenes estimativos obtenidos con ambas secuencias fue similar.

El estudio demostró una reducción notable del volumen pancreático en pacientes con DBT1 de larga data en comparación con los voluntarios sanos con edad y peso similares (52 ml vs. 101 ml). Esta reducción marcada sugiere la eficacia de la RMN para evaluar la atrofia pancreática en pacientes con DBT1 de larga evolución. Los resultados obtenidos por los autores concuerdan con los volúmenes pancreáticos encontrados en autopsias de pacientes con DBT1 de larga evolución. Un estudio japonés utilizó TC para medir el volumen pancreático en pacientes con DBT1 y controles sanos y los resultados obtenidos fueron similares a los del presente estudio (45 ml vs. 92 ml).

Los autores no presupusieron cambios del tamaño pancreático entre la primera y segunda visita y justificaron su postura debido al breve período transcurrido entre ambos momentos. Además, los estudios de autopsias indican el escaso crecimiento en la adultez temprana de individuos sanos, mientras que aquellos con diabetes crónica muestran cambios graduales.

Según los investigadores, la RMN es un método no invasivo de evaluación del páncreas exocrino en pacientes con DBT1 y proponen la medición del volumen pancreático al momento del diagnóstico y durante los primeros meses, dado que puede ser útil para determinar la posible relación entre insulinitis y el volumen del páncreas.

Las limitaciones del estudio fueron el tipo de participantes elegidos (adultos jóvenes sin obesidad), donde la calidad de las imágenes obtenidas puede ser superior a la observada con otro grupo de individuos. Sin embargo, estas características junto con el lento índice de crecimiento pancreático, hace que los adultos jóvenes sean especiales para la investigación de la historia natural de la atrofia pancreática que presentan los pacientes con DBT1. De hecho, esta enfermedad con frecuencia se manifiesta en la adultez y tiene preferencia por el sexo masculino.

En resumen, señalan los autores, las secuencias VIBE o T1BHFS de la RMN pueden utilizarse en la estimación precisa, rápida y no invasiva del volumen del páncreas. También son útiles para confirmar la reducción marcada del volumen pancreático que presentan los pacientes con DBT1 crónica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/88525

3 - La Frecuencia de los Alelos Clase I del *Locus* IDDM2 del Gen de Insulina en Pacientes Japoneses con Diabetes Tipo 1 y su Repercusión sobre la Predisposición a la Enfermedad

Awata T, Kawasaki E, Katayama S y colaboradores

Saitama Medical University, Saitama; Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry, Nagasaki, Japón

[*Insulin Gene/IDDM2 Locus in Japanese Type 1 Diabetes: Contribution of Class I Alleles and Influence of Class I Subdivision in Susceptibility to Type 1 Diabetes*]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
92(5):1791-1795, May 2007

Los hallazgos de la presente investigación demuestran firmemente el papel de la región IDDM2 como locus de susceptibilidad para presentar diabetes mellitus tipo 1 en la población japonesa, especialmente en presencia del haplotipo IC de los alelos clase I.

En los individuos de origen caucásico se determinó la existencia de una región de susceptibilidad para la diabetes mellitus tipo 1 (IDDM2), localizada en el gen que codifica la insulina (*INS*); dicho *locus* contiene un número variable de repeticiones en tándem (VNTR), cuya extensión permite clasificar los polimorfismos como clase I, II o III. Se ha hallado que estos polimorfismos se relacionan con la cantidad de transcritos del gen *INS* en el timo, de modo que cuanto mayor es la expresión de ARN mensajero de insulina, más elevada resulta la resistencia a ésta, ya que induciría la aparición de respuesta autoinmune.

Este trabajo presenta los hallazgos de un estudio multicéntrico cuyo objetivo principal fue clarificar el papel de la región IDDM2 en la predisposición a la diabetes mellitus tipo 1 (DBT1) en la población japonesa, dada la escasez de información respecto de la prevalencia de los polimorfismos del gen *INS* entre los individuos de esa etnia asiática.

Metodología


Se incluyeron en la investigación 1 367 japoneses, entre ellos 661 pacientes con diagnóstico de DBT1 y 706 sujetos de control. Los enfermos tenían una edad promedio de 29.1 años (desviación estándar [DE] 17.1) en el momento de comienzo de la enfermedad, y los controles mostraron un promedio de 36.6 años (DE 13.4).

Entre los diversos polimorfismos próximos al gen *INS* se identificaron aquellos de nucleótidos únicos (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) correspondientes a la variante -23HphI y otros de importancia. Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y electroforesis en gel de agarosa, los investigadores tipificaron los haplotipos del gen mencionado y determinaron su frecuencia.

Además, en un subgrupo de participantes (109 pacientes y 86 controles) se estableció la longitud exacta de los alelos de clase I, de la región VNTR en estudio; estos resultados se correlacionaron con la presentación de los haplotipos IC e ID.

Resultados

Al determinar la frecuencia del genotipo y de los alelos clase I y clase III de VNTR del gen *INS* entre los participantes del estudio, se halló un desequilibrio de ligamiento entre el polimorfismo -23HphI y el genotipo de VNTR en 138 sujetos, en 59 de los cuales fue completo. Acorde con información genética previamente disponible, los investigadores demostraron la presencia del alelo clase I de dicha región en el 99.3% de los pacientes y en el 96.7% de los controles ($p < 10^{-5}$), mientras que los genotipos I/III y III/III se hallaron en 1.4% de los enfermos y 6.4% de los sujetos sanos (*odds ratio* [OR] 0.20, $p < 10^{-5}$).

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

Posteriormente se evaluó la frecuencia de los haplotipos de los SNP en VNTR y del polimorfismo de inserción/delección en la posición +2336. Se halló un haplotipo inusual en un paciente con DBT1, que fue denominado IIIAa' para diferenciarlo de la variante más semejante (IIIAa). Los demás haplotipos mostraron muy baja frecuencia ($< 10^{-7}$).

A partir de ese análisis, se dividieron los alelos clase I y clase III en dos linajes: IC e ID, y IIIA y IIIB, respectivamente. El linaje IC mostró asociación significativa con la presencia de DBT1 ($p = 0.002$), no así el linaje ID. Además, en los individuos con inicio de la enfermedad antes de los 20 años, el tipo IC se relacionó de manera significativa con la aparición de diabetes, mientras que su alternativa lo hizo de modo inverso. Por lo tanto, la distribución de los linajes del alelo clase I difirió notablemente entre los pacientes y el grupo de control ($p = 0.014$) y entre los individuos con enfermedad de comienzo en la juventud y los controles ($p = 0.0001$).

Respecto de la categorización de los alelos clase III, el linaje IIIA se halló más habitualmente que el IIIB en los sujetos sanos, y solamente los haplotipos IIIAa y IIIAb disminuyeron en los pacientes (hallazgo sin significación estadística).

También se calculó la distribución alélica de los diferentes genotipos (IC e ID) del polimorfismo clase I y se determinó que solamente la variante IC/IC se presentaba con frecuencia aumentada entre los diabéticos (OR 1.38). En comparación con los sujetos de control, los pacientes con DBT1 de comienzo temprano eran portadores de ese genotipo y del IC/ID, mientras que la variante ID/ID fue infrecuente. Por lo tanto, la distribución de las subcategorías de los genotipos de clase I difirió significativamente entre los enfermos con trastorno de inicio juvenil y los controles ($p = 0.0003$), aunque no entre todos los pacientes en conjunto y las personas sanas.

Finalmente, las manifestaciones clínicas de la diabetes y la serología para autoanticuerpos no difirieron notablemente entre los diversos genotipos analizados del *INS*. La única variación trascendente se halló al comparar la edad de inicio de la enfermedad, que fue significativamente mayor en los sujetos con los genotipos IC/IC o IC/ID de clase I ($p = 0.028$ y 0.0034 , respectivamente).

Discusión y conclusión

De acuerdo con sus autores, el presente es el primer estudio que cuenta con un tamaño suficiente como para establecer una relación clara entre el polimorfismo del gen *INS* y el riesgo de manifestación de DBT1 en la población japonesa; según los hallazgos descritos, fue posible demostrar que la presencia de alelos de clase I en *VNTR*, en dicho gen, se asocia de manera significativa con susceptibilidad para presentar DBT1, mientras que los alelos clase III confirieron efecto protector ($p < 10^{-5}$). Debido a la baja prevalencia de esta última clase de haplotipo, no fue posible precisar si los distintos genotipos conferían protección diferencial; aunque se ha afirmado que los individuos de origen caucásico portadores del haplotipo IIIB tendrían menor predisposición a la diabetes, el presente estudio halló inferior susceptibilidad en quienes mostraron la variante IIIA (especialmente IIIAa), pero la distribución de los diferentes haplotipos III no difirió de modo significativo entre los grupos.

Respecto de la distribución de los alelos clase I, se hallaron algunas pruebas de que la presencia del haplotipo IC se asociaría con mayor predisposición para padecer DBT1. Un estudio previo, basado también en individuos japoneses, dividió los alelos clase I en 1S, 1M y 1L, y notificó que el 1S y el genotipo 1S/1S eran más frecuentes en los enfermos diabéticos; debido a la estrecha correlación entre IC y 1S, así como entre ID y 1M o 1L, el presente trabajo confirma los hallazgos de esa investigación.

La heterogeneidad del gen *INS*, en relación con la susceptibilidad para la DBT1, fue estudiada también en sujetos de origen caucásico. Aunque se mencionó el efecto de protección diferencial con la transmisión de alelos clase III de

origen paterno, algunos estudios recientes no hallaron correlación entre los haplotipos clase I o III. Por el contrario, el presente trabajo detectó ciertas pruebas acerca de diferente predisposición a la enfermedad en presencia de los haplotipos IC o ID, del polimorfismo clase I. Los autores plantean que es posible que la menor repercusión de los genes de susceptibilidad principales para la DBT1, vinculados con los HLA clase II (DRB1 y DQB1), en la población japonesa, pudo facilitar la evaluación del papel de genes alternativos, no vinculados con dichos antígenos; no obstante, el diseño de casos y controles tiende a estratificar la muestra.

En el presente estudio, la edad de comienzo de la diabetes fue significativamente mayor en los individuos con el genotipo ID/ID, y la asociación entre la aparición de la enfermedad y el haplotipo fue más evidente en los sujetos con DBT1 de comienzo juvenil. Estos hallazgos podrían indicar que la variación en VNTR del gen *INS* afecta la progresión de la enfermedad o, alternativamente, que la etiología de la afección es mucho más heterogénea en el adulto. Se requieren estudios adicionales para determinar la repercusión de los polimorfismos conocidos sobre la edad de presentación de la diabetes.

En resumen, los hallazgos de la presente investigación demuestran firmemente el papel de la región IDDM2 como *locus* de susceptibilidad para presentar DBT1 en la población japonesa. De manera adicional, la división de los alelos clase I indicó que el haplotipo IC podría tener repercusión más notoria que el ID en esa población, hecho que podría representar una prueba de la importancia del polimorfismo de VNTR del gen *INS* en la predisposición para la diabetes asociada con autoanticuerpos, aunque se requieren estudios adicionales al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92557

4 - ¿Existe Relación entre la Resistencia a la Insulina y el Funcionamiento Cognitivo en la Ancianidad?

Isik A, Cankurtaran M, Mas M y colaboradores

Gulhane School of Medicine, Ankara, Turquía

[Is there any Relation between Insulin Resistance and Cognitive Function in the Elderly?]

International Psychogeriatrics 19(4):745-756, Ago 2007

La declinación del índice metabólico y de la utilización de glucosa por la corteza frontal en ancianos sugiere que la resistencia a la insulina puede alterar el funcionamiento ejecutivo y el desempeño cognitivo.

Los factores de riesgo vascular como la hipertensión y la diabetes mellitus están involucrados en la patogenia de la disfunción cognitiva en la ancianidad. Asimismo, la hiperinsulinemia, la hipertensión y la obesidad son factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer. Esta última o la demencia vascular también pueden formar parte del síndrome metabólico o de la diabetes.

Así, se sugirió la importancia de la actividad normal de la vía de señalización de la insulina respecto del mantenimiento del funcionamiento cognitivo en ancianos.

Aún no se comprende totalmente cómo la resistencia a la insulina (RI) afecta el funcionamiento cognitivo. De acuerdo con la declinación del índice metabólico y de la utilización de glucosa por la corteza frontal, asociada con la edad, se sugiere que la RI puede alterar el funcionamiento ejecutivo y no sólo el desempeño cognitivo. En modelos animales se observó que la RI

inducida por la dieta promueve amiloidosis. Es decir, puede influir sobre la síntesis cerebral de beta amiloide.

La insulina, sus receptores y los transportadores de glucosa sensibles a la insulina se expresan en regiones cerebrales temporales medias involucradas en la formación de la memoria. El aumento de la incidencia de RI en pacientes con demencia sugiere que su mejoría se asocia con beneficios terapéuticos en sujetos con enfermedad de Alzheimer. Además, puede ser de utilidad para prevenir la demencia administrar drogas que disminuyan la RI. Por último, existe una relación entre los trastornos afectivos y la enfermedad de Alzheimer. El hipometabolismo regional persistente y los cambios vasculares resultantes de la RI pueden provocar cambios estructurales irreversibles, déficit cognitivo y trastornos afectivos. El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre la RI y el nivel de funcionamiento cognitivo en los pacientes ancianos.

Pacientes y métodos

Fueron evaluados 267 pacientes ambulatorios de clínicas geriátricas. No fueron incluidos los sujetos diabéticos para excluir los efectos de la insulina exógena y de la RI sobre el tratamiento. Se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de glucosa, insulina, colesterol total y asociado a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y péptido C; también se determinó la presencia de RI, síndrome metabólico e hipertensión arterial. La evaluación cognitiva de todos los pacientes se realizó mediante métodos exhaustivos. El estado cognitivo se clasificó según los siguientes grupos: normal, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia mixta. Se aplicaron diferentes criterios para diagnosticar la demencia, incluso los del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. En los casos positivos, se realizó una resonancia magnética nuclear.

Resultados

De acuerdo con las evaluaciones realizadas, el 48% de los pacientes presentó un nivel normal de funcionamiento cognitivo, se verificó deterioro cognitivo leve en el 4% de los casos y se efectuó diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en el 26% de los participantes, en tanto que el 6% y 16% presentó demencia vascular y demencia mixta, respectivamente. El 40.5% de los pacientes con nivel normal de funcionamiento cognitivo presentó síndrome metabólico, en los sujetos con enfermedad de Alzheimer este porcentaje fue del 41.4% y para los pacientes con demencia vascular y mixta, la prevalencia de síndrome metabólico fue de 43.8% y 45.4%, respectivamente. Por último, la prevalencia entre los pacientes con deterioro cognitivo leve fue del 38.6%. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto de la prevalencia de síndrome metabólico.

Discusión

Los datos acerca del efecto de la diabetes sobre el funcionamiento cognitivo son crecientes. Según lo informado en estudios epidemiológicos, la presencia de diabetes se asocia con un aumento significativo del riesgo de enfermedad de Alzheimer, aunque aún no está claro el papel de la insulina y de la RI sobre el funcionamiento cognitivo de los pacientes ancianos no diabéticos. La RI puede disminuir la utilización cortical de glucosa y aumentar el estrés oxidativo, además de favorecer la fosforilación de la proteína tau y la formación de haces neurofibrilares y de agregados de beta amiloide.

A pesar de lo informado sobre la relación entre la RI y el deterioro de la cognición, los resultados del presente estudio no indican una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con diferente nivel de funcionamiento cognitivo. Si el proceso de envejecimiento se relaciona con insulinopenia relativa y RI, es posible que sea el responsable de la RI de manera independiente del nivel cognitivo.

En un estudio anterior se informó que el aumento de los niveles de insulina se asoció con deterioro cognitivo sólo en pacientes de sexo femenino; esto coincide con los resultados del presente

estudio. Además, se halló que las mujeres con enfermedad de Alzheimer presentan niveles plasmáticos más altos de insulina y glucosa e índice de masa corporal más elevado, en tanto que los hombres no muestran estas características. En esta investigación no se observaron diferencias en estos parámetros según el nivel cognitivo; no obstante, la información disponible indica que la RI afecta principalmente a las mujeres. La variabilidad genética de la vía de señalización puede contribuir con el riesgo de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

Se informó que el síndrome metabólico contribuye de manera prospectiva con el déficit cognitivo presente en los ancianos. No obstante, en el presente trabajo, el síndrome metabólico afectó a los pacientes con diferentes niveles cognitivos por igual. Si bien la hiperinsulinemia es un factor causal clave respecto del deterioro cognitivo, los estudios no arrojaron resultados concluyentes.


No se halló que la RI sea un determinante significativo de deterioro cognitivo total. La RI no fue un factor importante luego del diagnóstico de demencia y no difirió entre los grupos, aunque puede representar un campo de investigación sustancial en los primeros estadios de deterioro cognitivo, antes del diagnóstico de demencia.


En un estudio se informó que la infusión de insulina mejora el desempeño cognitivo en sujetos no diabéticos. La glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) es otro objetivo terapéutico potencial.

El problema reside en identificar a los pacientes que se beneficiarán mediante estos tratamientos. Los hallazgos negativos del presente estudio son útiles para definir el papel insignificante de la RI luego del diagnóstico de demencia, en especial en sujetos con cuadros moderados o graves. En estos casos, la enfermedad de Alzheimer es concebida como un estado catabólico, que también puede incluir RI. El inicio temprano del tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer es importante.

Al respecto, es necesario evaluar la conducta y las actividades de la vida diaria y mejorar la RI, lo que puede prevenir la demencia. Además, los datos obtenidos a partir de este estudio sugieren que la RI debe evaluarse durante los estadios previos a la aparición de la demencia y no luego del diagnóstico.

Según los autores, los resultados son muy limitados, lo que impide su generalización; no obstante, el envejecimiento parece ser más importante que la RI. Son necesarios estudios adicionales para demostrar una asociación entre el deterioro cognitivo y la RI.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93520

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

5 - Prevalencia de Resistencia a la Insulina en Trastornos Metabólicos

Bonora E, Kiechi S, Muggeo M y colaboradores

University of Verona Medical School, Verona, Italia; University of Innsbruck Medical School, Innsbruck, Austria

[Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders]

Diabetes 47(10):1643-1649, Oct 1998

La resistencia a la insulina es tan frecuente como la diabetes tipo 2 en presencia de hipertrigliceridemia y niveles reducidos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

La resistencia a la insulina (RI) es un hallazgo frecuente en varios trastornos metabólicos, como la intolerancia a la glucosa (IG), dislipidemia (DLP), hiperuricemia e hipertensión (HT). Este concepto ha surgido fundamentalmente de estudios de casos y controles y, hasta la fecha, no ha sido confirmado por amplios estudios poblacionales. Los pocos trabajos realizados en contextos epidemiológicos se han centrado en la IG o la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). En consecuencia, los conocimientos sobre la prevalencia de RI en la mayoría de los trastornos metabólicos aún resultan insuficientes.

La evaluación precisa de la sensibilidad a la insulina (SI) en un individuo se basa en el empleo de la técnica de *clampeo* de glucosa, el método de referencia. Las formas alternativas tienen varias limitaciones. Cuando se empleó el método de referencia, la SI determinada por formas alternativas presentó una diferencia del 65% (con la prueba corta de tolerancia a la insulina) y de 30% a 50% con la prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa con muestras frecuentes analizadas por el modelo mínimo. Estos métodos alternativos, por su complejidad o elevado costo, tampoco son adecuados para estudios epidemiológicos.

En las 2 últimas décadas, la insulina sérica en ayunas se ha utilizado como índice alternativo de SI en varios estudios epidemiológicos, por considerar la hiperinsulinemia un representante de la RI. Sin embargo, la insulinemia no puede explicar más del 30% a 40% de la diferencia en la SI determinada por el *clampeo* de glucosa.

Una mejor estrategia para determinar la SI o la RI, aunque poco preciso, es el *homeostasis model assessment* (HOMA), basado en un modelo computarizado de concentraciones de glucosa e insulinemia desarrollado por Matthews y col. Estos autores informaron que los puntajes de RI basados en HOMA presentan una fuerte correlación con la SI determinada con el *clampeo* de glucosa. No obstante, la validación fue llevada a cabo en un número escaso de sujetos y los estudios de *clampeo* no se realizaron en conjunto con una infusión de glucosa marcada, por lo que fue imposible cuantificar en forma precisa la eliminación total de glucosa.

De hecho, la producción endógena de glucosa no es inhibida completamente por la hiperinsulinemia fisiológica en todos los casos, en especial en pacientes diabéticos. Por lo tanto, la medición de la glucosa infundida para mantener la euglucemia durante el *clampeo* puede subestimar en forma sustancial la tasa exacta de eliminación de glucosa. Por ello, los autores realizaron un estudio para estimar la SI mediante HOMA en los participantes del estudio Bruneck, un ensayo poblacional de aterosclerosis y sus factores de riesgo. El objetivo fue evaluar la prevalencia de RI en los trastornos metabólicos más frecuentes, como IG, DBT2, DLP, hiperuricemia e HT. En este estudio, los autores incluyeron en forma arbitraria la HT esencial dentro de los trastornos metabólicos para facilitar la presentación y en conformidad con el concepto de que la HT tiene un componente metabólico.

Antes del empleo de HOMA como estimación de la SI, los autores lo validaron con un *clampeo* euglucémico-hiperinsulinémico combinado con la infusión de glucosa tritriada en un grupo de 85 sujetos, de los cuales la mitad presentaba DBT2.

Métodos

El estudio de validación de HOMA incluyó 85 sujetos, 43 de sexo masculino, con una edad promedio de 47 años e índice de masa corporal (IMC) medio de 28 kg/m²; de ellos, 41 presentaban DBT2 y recibían atención en la clínica de diabetes de la Universidad de Verona; 34 eran de sexo masculino, con una edad promedio de 56 años, IMC medio de 26.5 kg/m² y glucemia de 10.2 mmol/l. La DBT fue tratada con dieta sólo en 8 pacientes y con agentes por vía oral, en 33. Fueron excluidos los pacientes que recibían insulina. Los 44 sujetos no diabéticos incluidos (35 de sexo femenino) tenían una media de edad de 39 años e IMC de 29.5 kg/m². La composición corporal se determinó por bioimpedancia y el *clampeo* de glucosa se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito originalmente por De Fronzo y col.

La RI por HOMA (HOMA-RI) fue calculada con la fórmula de insulina sérica en ayunas ($\mu\text{U/ml}$) x GA (mmol/l)/22.5. Los bajos valores de HOMA-RI indicaron SI elevada, mientras que los valores altos mostraron RI. En el presente estudio, la RI se estableció en forma arbitraria en presencia de un valor de HOMA-RI igual o mayor que el nivel inferior del quintilo superior de los valores de distribución de HOMA-RI (2.77) en sujetos sanos (IMC = 25 kg/m² o menor y ausencia de trastornos metabólicos).

Resultados

Validación de HOMA

El coeficiente de correlación de Pearson entre la SI medida por el *clampeo* de insulina (SI verdadera) y la estimada por HOMA fue 0.792 ($p < 0.0001$); por lo tanto, la varianza de la SI verdadera por HOMA fue 65%. La fuerza de la correlación fue casi idéntica en sujetos sin DBT y con esta enfermedad cuando ambos grupos fueron analizados en forma separada. Los análisis de regresión lineal mostraron pendientes (-1.07 frente a -1.16) e intersecciones (4.25 frente a 5.05) similares en ambos grupos. En la muestra total, el coeficiente de correlación de Spearman fue aun mayor.

RI en trastornos metabólicos

La prevalencia de IG fue 9.6% y de DBT2, 7%. Se halló hipercolesterolemia en 28.8% de los sujetos, hipertrigliceridemia en 8.6% y niveles reducidos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en 4.7%. La prevalencia de hiperuricemia, HT y síndrome metabólico fue del 15.4%, 37.3% y 2.4%, respectivamente (casi 1 000 veces más alto que lo esperado si estas enfermedades metabólicas se asociaran sólo por azar). Las tasas de prevalencia de estos trastornos en forma aislada fueron mucho menores que las totales.

La hipertrigliceridemia y los niveles reducidos de HDLc casi no se observaron como trastornos aislados en la población general. Aproximadamente la mitad de la muestra (53.4%) incluía sujetos de peso normal (IMC = 25 o menor), mientras que la otra mitad estuvo compuesta por individuos con sobrepeso (46.6%). De los primeros, 47.5% no presentaba trastornos metabólicos, en tanto que de los últimos, sólo el 22.9% se encontraba libre de estas alteraciones.

La frecuencia de todos los trastornos metabólicos aumentó en los quintiles de HOMA-RI ($p < 0.05$ - 0.001), tanto para el análisis univariado como, en la mayoría de los casos, para el multivariado (luego del ajuste por sexo, edad, IMC, actividad física, consumo de alcohol, tabaquismo y nivel socioeconómico). Se hallaron datos similares luego de la estratificación por sexo, IMC (normal / sobrepeso) y edad (40 a 59 / 60 a 79 años). La DBT2, la hipertrigliceridemia y los niveles reducidos de HDLc se acompañaron de RI en forma más

frecuente que la hipercolesterolemia, la hiperuricemia y la HT. En el primer grupo, la prevalencia de RI fue del 85%, mientras que en el último, la prevalencia de RI varió entre el 30% y 60%.

La prevalencia de RI en IG (IG + DBT2), hipercolesterolemia, hiperuricemia o HT solas fue significativamente inferior que en los trastornos metabólicos combinados. Cuando los investigadores compararon las tasas de prevalencia de RI en trastornos aislados con las observadas en sujetos de peso normal, sin trastornos metabólicos (45 de 225, 20%), observaron que la hipercolesterolemia, la hiperuricemia y la HT presentaban tasas de prevalencia de RI no significativamente mayores que las esperadas por azar.

El síndrome metabólico comprende la coexistencia de 4 trastornos metabólicos –IG, DLP, hiperuricemia e HT– en un individuo y se asoció con prevalencia muy elevada de RI (95%). La RI también presentó una frecuencia proporcional al número de alteraciones metabólicas agrupadas en el mismo individuo. Esto se observó tanto en hombres como en mujeres, en sujetos de menor y mayor edad, y en individuos de peso normal o con sobrepeso.

En 85 sujetos (45 de peso normal y 40 con sobrepeso), los valores de HOMA-RI se encontraron en el quintil superior de la distribución (2.77 o más), pero estos participantes no presentaban trastornos metabólicos. Para el mismo grupo, los autores utilizaron la denominación de RI aislada. Este trastorno tuvo una prevalencia de 9.6% en la población total del estudio (85 de 888). Cuando el exceso de peso no se asoció con ningún trastorno metabólico (sólo sobrepeso, n = 95), la RI se halló en 42% de los casos (40 de 95).

Discusión

Los resultados del presente estudio poblacional indican que la RI es muy frecuente en sujetos con trastornos metabólicos, aunque su prevalencia varía en forma sustancial con diferentes condiciones clínicas. Las tasas más elevadas de RI se hallaron en pacientes con DBT2 e hipertrigliceridemia y en presencia de niveles reducidos de HDLc (85% de los sujetos), mientras que las tasas menores de prevalencia se encontraron con hipercolesterolemia, hiperuricemia e HT (30% a 60% de los casos).

La RI pareció ser menos frecuente con IG que con DBT2. Dado que la IG precede a la DBT2 y se considera que la reducción de la secreción de insulina, más que el aumento de RI, es el evento que conduce de la IG a la DBT2, en principio este resultado no causó sorpresa. No obstante, la mayor prevalencia de RI en la DBT2 podría explicarse por la glucotoxicidad. Por otro lado, la tasa de prevalencia de RI en la DBT2 observada fue similar a lo publicado en el *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*.

La hipertrigliceridemia y los niveles reducidos de HDLc casi nunca aparecieron separados y se asociaron en la mayoría de los casos con RI. Esto concuerda con la alteración del metabolismo de las lipoproteínas de muy baja y alta densidad, por la modificación de la acción de la insulina.

La HT sola no parece ser un estado asociado con RI y la hiperuricemia suele acompañarse de RI cuando se relaciona con otros trastornos metabólicos, pero tampoco es un estado de RI en sí.

Los resultados de este estudio sugieren que la RI podría ser un denominador común, con un efecto patogénico, en varios trastornos metabólicos, como planteara originalmente Reaven.

El 40% de los individuos con sobrepeso sin trastornos metabólicos presentaron RI. Además, una proporción significativa de la población general (9.6%) entre los 40 y 79 años presentó RI, aun en ausencia de un trastorno metabólico grave. El 5% de la población general correspondió a sujetos de peso normal sin trastornos metabólicos que presentaron RI. La prevalencia total de RI en toda la cohorte fue del 45%. Este resultado señala la magnitud del fenómeno dentro de la población general e indica que gran proporción de la población podría ser blanco de medidas preventivas, en especial si se

confirman los datos de informes preliminares que sugieren que la RI es un factor de riesgo cardiovascular independiente.

En este estudio, el HOMA permitió clasificar a los individuos de acuerdo con la SI en forma similar que el *clampeo* de glucosa. En un elevado número de pacientes, los investigadores hallaron una fuerte correlación entre los valores de SI generados por ambas pruebas.

Conclusiones

Los resultados de este estudio poblacional mostraron que la RI es tan frecuente como la DBT2 en presencia de hipertrigliceridemia y niveles reducidos de HDLc, pero es menos habitual con hipercolesterolemia, hiperuricemia o HT; la gran mayoría de los sujetos con múltiples trastornos metabólicos presentan RI y, en la población general, ésta puede encontrarse en ausencia de trastornos metabólicos graves.



Información adicional en
www.siiisalud.com/dato/resiic.php/93612

6 - Las Incretinas y su Papel en el Tratamiento de la Diabetes

Frias J, Edelman S

Animas Corp., West Chester; San Diego Veterans Affairs Medical Center, San Diego, EE.UU.

[*Incretins and their Role in the Management of Diabetes*]

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity
14(4):269-276, Ago 2007

La capacidad de los miméticos de las incretinas para mejorar el control glucémico y reducir el peso corporal es una propiedad única que llena un importante vacío en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2.

La homeostasis de la glucosa depende de múltiples hormonas pancreáticas e intestinales como insulina, glucagón, amilina y péptido 1 similar al glucagón (GLP-1).

La fisiopatología de la diabetes tipo 2 (DBT2) no sólo incluye la resistencia periférica a la insulina y la reducción progresiva de la capacidad secretora de insulina, sino también la alteración de la secreción o acción de las otras hormonas glucorreguladoras. Actualmente están disponibles agentes terapéuticos agonistas del receptor de GLP-1, que imitan las funciones del GLP-1 (miméticos de las incretinas) o que aumentan la acción del GLP-1 endógeno mediante la inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

El efecto incretina del GLP-1

En la década del '60 se observó que la administración enteral de un nutriente provocaba una mayor respuesta secretora de insulina que un estímulo isoglucémico por vía intravenosa. Esto dio lugar al concepto de efecto incretina.

Las investigaciones posteriores identificaron a las hormonas intestinales (incretinas) responsables de este efecto. Las 2 hormonas de tipo incretina, el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y el GLP-1, son secretadas por las células enteroendocrinas intestinales transcurridos minutos de la ingesta alimentaria y aumentan la secreción de insulina estimulada por nutrientes en forma dependiente de la glucosa. Más del 50% de la respuesta insulínica a una comida puede atribuirse a las incretinas.

El efecto incretina está disminuido o ausente en pacientes con DBT2, lo que contribuye en forma significativa a la secreción de insulina anormal. Si bien la secreción del GIP estimulada por nutrientes es normal en pacientes con DBT2, sus acciones insulínicas se encuentran significativamente disminuidas.

Esta resistencia de las células beta a las acciones del GIP limitan su potencial como agente terapéutico para la DBT2. Por otro lado, si bien la secreción de GLP-1 está alterada en pacientes con DBT2, sus acciones insulínótropas están preservadas, lo que permite la restauración del efecto incretina con el reemplazo suprafisiológico de GLP-1.

El GLP-1 es secretado por las células L enteroendocrinas del íleon distal y colon en respuesta a la ingesta de nutrientes. Además de su acción insulínótropa dependiente de glucosa, inhibe la secreción de glucagón, retarda el vaciado gástrico e induce saciedad. Los estudios *in vitro* y en animales han demostrado importantes efectos tróficos y antiapoptóticos del GLP-1 sobre las células beta, con preservación y expansión de la masa de estas células.

El potencial terapéutico del GLP-1 nativo en pacientes con DBT2 se ve limitado por su rápida inactivación por la DPP-4, lo que resulta en una vida media de 1 a 2 minutos. Esto condujo a 2 nuevas clases de agentes antidiabéticos: unos que inhiben a la DPP-4, con la consiguiente prolongación de la vida media del GLP-1, y los agonistas del receptor de GLP-1 resistentes a la inactivación por DPP-4 (miméticos de las incretinas).

Exenatida

La exenatida es una versión sintética de exendina-4, un péptido hallado en la saliva de *Heloderma suspectum*, que comparte muchos de los efectos glucorreguladores de GLP-1 y es resistente a la inactivación por la DPP-4. La exenatida fue aprobada en los EE.UU. para pacientes con DBT2 con control subóptimo con metformina (MET), sulfonilureas (SFU), tiazolidindionas (TZD) o la combinación de MET con SFU o TZD. Los estudios preclínicos han demostrado efectos de la exenatida similares a los del GLP-1. Dada la resistencia a la degradación por la DPP-4, la exenatida tiene una vida media de 2.5 h, lo que conduce a concentraciones plasmáticas detectables hasta 10 h después de la administración subcutánea (SC). Esto permite su administración 2 veces por día.

Los primeros estudios clínicos a corto plazo en pacientes con DBT2 con control subóptimo con agentes orales demostraron que la administración SC de exenatida redujo la glucemia en ayunas y posprandial en forma aguda, y la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) luego de 28 días de aplicación. Aunque la exenatida suprime la secreción posprandial de glucagón, se conserva la respuesta contrarreguladora de éste a la hipoglucemia. La exenatida restaura la primera y segunda fase de secreción de insulina durante la administración intravenosa (IV) de glucosa en sujetos con DBT2.

Los estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con DBT2 con control subóptimo con agentes orales mostraron luego de 30 semanas de tratamiento, una reducción de 1% en la HbA_{1c} con 10 µg de exenatida en comparación con placebo. Esto se acompañó de una disminución de 2 a 3 kg de peso. Recientemente se observaron resultados similares luego de 16 semanas de tratamiento con exenatida junto con TZD (± MET) en pacientes con DBT2.

Los efectos colaterales más frecuentes son los gastrointestinales. Presentaron náuseas 44% de los pacientes con exenatida y 18% con placebo durante un período de 30 semanas de tratamiento. Las náuseas presentaron relación con la dosis, fueron de intensidad leve a moderada y mostraron una tendencia a disminuir con el tiempo. Dada la naturaleza dependiente de la glucosa del efecto insulínótropo de la exenatida, no se observó aumento del riesgo de hipoglucemia en combinación con MET. Se observó un incremento del riesgo de hipoglucemia leve en combinación con SFU.

Varias publicaciones han informado datos a largo plazo (hasta 2 años) de la extensión abierta de estudios controlados con placebo. Se observó una reducción sostenida de HbA_{1c}, pérdida de peso progresiva y mejoría de los biomarcadores hepáticos. A los 2 años, 50% de los pacientes lograron niveles de HbA_{1c} de 7% o menores, y un tercio, menores o iguales a 6.5%. El promedio de peso perdido fue de 4.7 kg. Luego de 82 semanas

de tratamiento con exenatida se observaron beneficios sobre la glucemia y el peso y en los factores de riesgo cardiovascular (aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, y disminución de los triglicéridos y la presión diastólica).

En un estudio multicéntrico en pacientes con DBT2 con control subóptimo con MET + SFU que comparó exenatida con insulina glargina se observó, luego de 26 semanas, una reducción de 1% en la HbA_{1c} en ambos grupos. La exenatida tuvo mayor efecto sobre la glucosa posprandial y la glargina sobre la glucosa en ayunas. La exenatida se asoció con disminución de 2.3 kg y la última con aumento de peso. Las tasas de hipoglucemia fueron similares y la insulina glargina fue la mejor tolerada.

Actualmente se encuentra en fase 3 de desarrollo clínico una formulación de exenatida de liberación prolongada (exenatida-LAR).

Liraglutida

La liraglutida es un análogo del receptor de GLP-1 resistente a DPP-4 con un ácido graso de 16 C unido, que promueve la unión no covalente a albúmina. Esto resulta en una vida media de 10 a 14 h, lo que permite su administración SC en forma diaria.

Los estudios preclínicos han demostrado que liraglutida presenta efectos glucorreguladores similares a los del GLP-1.

Los estudios aleatorizados de fase 2 en pacientes con DBT2 demostraron que la terapia con liraglutida durante 12 semanas (0.75 mg/d) resultó en modificaciones de HbA_{1c} comparables a las observadas con glimepirida y MET.

En un estudio aleatorizado en sujetos con DBT2 con control glucémico subóptimo, 165 pacientes fueron asignados al azar a liraglutida (0.65, 1.25 o 1.9 mg) o placebo. Luego de 14 semanas, el tratamiento con liraglutida resultó en una reducción significativa de la HbA_{1c} y del peso. Aproximadamente 50% de los pacientes con las dosis más altas de la droga alcanzaron valores de HbA_{1c} menores o iguales a 7% frente a 5% de los sujetos que recibieron placebo. El 10% de los pacientes tratados con 1.9 mg presentaron náuseas. No se observó hipoglucemia. La liraglutida se asoció con una mejoría de la función de las células beta. En un subgrupo de 28 pacientes sometidos a prueba de tolerancia a la glucosa IV y clampeo hiperglucémico, la liraglutida mejoró significativamente la capacidad secretora de insulina máxima y la primera fase de secreción de la hormona.

También se evaluó la eficacia y seguridad de liraglutida en combinación con MET. En un estudio de 5 semanas, 144 pacientes con DBT2 tratados con MET fueron asignados al azar a continuar con monoterapia con dicha droga, monoterapia con liraglutida, MET + liraglutida o MET + glimepirida (n = 36 en cada grupo). La dosis de liraglutida fue incrementada gradualmente hasta 2 mg/d. La glucemia en ayunas disminuyó significativamente en el grupo de monoterapia con liraglutida y el de MET + liraglutida. Los pacientes tratados con liraglutida experimentaron reducciones significativas de HbA_{1c} y del peso. En la combinación con MET, la HbA_{1c} disminuyó 0.8% (HbA_{1c} inicial promedio de 9.5%). Esta mejoría del control glucémico se acompañó de una pérdida de 2.9 kg. El efecto colateral más común fueron las náuseas (33% en el grupo MET + liraglutida y 19% en el grupo de esta última sola. No se informó hipoglucemia).

Conclusiones

La DBT2 está caracterizada por la desregulación de múltiples hormonas, incluido el GLP-1. Los miméticos de las incretinas ayudan a restaurar importantes funciones fisiológicas en pacientes con DBT2. Aumentan la secreción de insulina y la inhibición de glucagón dependientes de glucosa, y regulan el vaciado gástrico e inducen saciedad. Estas acciones demostraron mejorar el control glucémico y además se acompañan de pérdida de peso en la mayoría de los pacientes. Estas características convierten a los miméticos de las incretinas en

una opción terapéutica atractiva para ciertos pacientes con DBT2. Recientes estudios a largo plazo con datos de 2 años sobre exenatida indican que sus efectos sobre la glucemia y el peso son perdurables. Datos a corto plazo alentadores fueron publicados recientemente con liraglutida en dosis que parecen ser más eficaces que las de estudios previos. Además, se encuentran en desarrollo clínico formulaciones de acción prolongada más convenientes para los pacientes. Si bien tanto la exenatida como la liraglutida han demostrado mejoría en algunos factores de riesgo cardiovascular todavía deben investigarse sus efectos a largo plazo. Por otro lado, aún no se conocen las implicancias clínicas de los efectos positivos sobre las células beta observados en estudios en animales e *in vitro*.

Un importante interrogante para investigación futura es si los efectos de los miméticos de las incretinas sobre el peso corporal y la salud de las células beta modificarán en forma significativa la historia natural de la intolerancia a la glucosa y la DBT2.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/94138

7 - Terapia Hipoglucemiante en Pacientes Ancianos con Diabetes Tipo 2: Papel Potencial de los Miméticos de las Incretinas y de los Inhibidores de la DPP-4

Mathieu C, Bollaerts K

Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica

[*Antihyperglycaemic Therapy in Elderly Patients with Type 2 Diabetes: Potential Role of Incretin Mimetics and DPP-4 Inhibitors*]

International Journal of Clinical Practice 61 (Supl. 154):29-37, Ago 2007

Los nuevos agentes basados en el aumento de la actividad de tipo incretina pueden ofrecer ventajas particulares en pacientes diabéticos ancianos.

El *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 1999-2002 de los EE.UU. mostró que 20% de los adultos de 65 años o mayores presentan diabetes (DBT). La atención de estos ancianos se complica por la heterogeneidad de su estado clínico y funcional y el tratamiento hipoglucemiante suele ser subóptimo. En ancianos diabéticos es fundamental la prevención de los episodios de hipoglucemia y varias de las medicaciones usualmente empleadas en el tratamiento de la DBT suelen asociarse con riesgo sustancial de hipoglucemia. Afortunadamente, las nuevas clases de agentes antidiabéticos basados en el aumento de la actividad de las hormonas tipo incretina tienen varias características que los hacen aptos para el empleo en estos pacientes. Estos agentes comprenden los miméticos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) o agonistas del receptor como exenatida o liraglutida y los inhibidores orales de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) como sitagliptina y vildagliptina.

Fisiopatología de la DBT en ancianos

El envejecimiento se asocia con alteraciones en la secreción y acción de la insulina y en la producción hepática de glucosa. Además, los ancianos suelen tener comorbilidades y recibir medicaciones que pueden alterar el metabolismo de la glucosa. Mientras que la enfermedad de comienzo más temprano suele implicar resistencia a la disponibilidad de glucosa mediada por insulina, alteración de la producción de insulina dependiente de glucosa y aumento de la producción de glucosa hepática en ayunas, los ancianos pueden no presentar este último

incremento. Los pacientes ancianos obesos muestran mayor déficit de la disponibilidad de glucosa mediada por insulina pero en la mayoría de los ancianos, especialmente los más delgados, predomina el déficit de la secreción de insulina dependiente de glucosa debido a una falla de la función de la célula beta. Típicamente, los pacientes ancianos requerirán drogas que estimulen la célula beta y con frecuencia insulina para alcanzar niveles de glucemia aceptables. La reducción de las respuestas contrarreguladoras a la disminución de los niveles de glucemia asociadas con la edad forma parte del riesgo incrementado de hipoglucemia en ancianos.

Impacto de la enfermedad en ancianos

Los datos recientes del NHANES indican tasas de prevalencia de 15.3% para DBT diagnosticada y 6.9% para DBT no diagnosticada en individuos de 65 o más años. Los ancianos diabéticos presentan tasas más elevadas de enfermedad vascular que aquellos sin DBT. Los sujetos con inicio de la DBT en la mediana edad tienen una prevalencia similar de enfermedad macrovascular pero tasas más elevadas de enfermedad microvascular y peor control glucémico que los individuos con inicio de la enfermedad en la tercera edad. El empleo de hipoglucemiantes fue menos frecuente en pacientes con inicio de la DBT en la ancianidad.

Otros estudios demostraron que los pacientes ancianos con DBT presentan riesgo aumentado de complicaciones micro y macrovasculares e insuficiencia cardíaca en comparación con controles apareados por la edad. La enfermedad cardiovascular también es más frecuente en ancianos diabéticos que en pacientes de menor edad, así como la enfermedad renal terminal, la retinopatía, el deterioro visual y la amputación de miembros inferiores. Los ancianos con DBT también muestran mayor frecuencia de depresión, disminución de la función neuropsicológica y demencia vascular. Estos individuos pueden presentar síndromes como la amiotrofia diabética y caquexia neuropática diabética e hipotermia accidental.

Reducción del impacto de la enfermedad en ancianos

El tratamiento de los ancianos con DBT incluye la mejoría del control glucémico y la reducción de otros factores de riesgo. Las metas terapéuticas dependen del estado funcional de los pacientes y de su expectativa de vida. Varios estudios han demostrado que la reducción de factores de riesgo mediante el tratamiento de la hipertensión y dislipemia mejora la mala evolución en ancianos diabéticos. Las recomendaciones europeas y norteamericanas incluyen el empleo de aspirina en ancianos con DBT sin contraindicaciones. Las normas europeas señalan que la presión arterial (PA) debe reducirse a < 140/80 mm Hg en pacientes relativamente saludables y a < 150/90 mm Hg en ancianos débiles. Las recomendaciones estadounidenses para ancianos con DBT indican una meta de PA < 140/80 (con beneficio potencial con < 130/80 mm Hg) y metas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad > 40 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl.

Una considerable proporción de participantes del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) tenían > 65 años al final del estudio, y suele aceptarse que los beneficios del control glucémico estrecho observado en esta investigación puede extrapolarse a la población de ancianos. Varios estudios mostraron que el mal control glucémico se asocia con una evolución negativa en ancianos. El estudio de DBT de Verona mostró que el coeficiente de variación de la glucemia en ayunas es un predictor independiente de mortalidad.

El tratamiento antidiabético en ancianos debería al menos centrar los esfuerzos en alcanzar el control glucémico que evite las complicaciones agudas de la DBT, incluidas la hiperglucemia sintomática y la hipoglucemia, y no poner a los pacientes en riesgo de efectos adversos graves ni disminuir la calidad de vida. Los individuos mayores suelen no presentar

los síntomas típicos de hiperglucemia. No muestran glucosuria hasta que el aumento de la glucemia es muy marcado y no suelen experimentar polidipsia por deterioro del mecanismo de la sed. Los ancianos tienen mayor probabilidad de complicaciones agudas como el coma hiperosmolar hiperglucémico. El principal efecto adverso del tratamiento farmacológico de la DBT en los sujetos mayores es la hipoglucemia. La mayoría de las clases de hipoglucemiantes presentan como efecto adverso importante la hipoglucemia y muchos ancianos tienen menor conciencia de los síntomas autonómicos de esta última. Los factores de riesgo para hipoglucemia en ancianos con DBT2 comprenden: edad avanzada, polifarmacia, empleo de sulfonilureas o insulina, mala nutrición o ayuno, enfermedad intercurrente, enfermedad hepática, renal o cardiovascular, ejercicio prolongado, alcohol, alteraciones endocrinas, pérdida de la contrarregulación normal y ausencia de conciencia de la hipoglucemia.

Por ello, las autoridades europeas y norteamericanas sugieren basar las metas de glucemia en el estado físico y funcional y en la expectativa de vida. Las guías europeas sugieren una meta de $HbA_{1c} < 6.5\%$ a 7.5% en ancianos relativamente saludables y $> 7.5\%$ a $\leq 8.5\%$ en ancianos débiles. La *American Diabetes Association* (ADA) considera que los ancianos con expectativa de vida suficiente para obtener beneficios del control glucémico (10 años) y que son activos deberían tener la misma meta $< 7\%$ que los más jóvenes.

Hipoglucemiantes

Las sulfonilureas (SFU) presentan un riesgo considerable de hipoglucemia en ancianos, especialmente las de acción prolongada. La glicazida, glipizida y glimepirida se asocian con menor riesgo en comparación con glibenclamida. Además muchas drogas pueden potenciar el riesgo de hipoglucemia por desplazamiento de las SFU de las proteínas plasmáticas, reducción de su metabolismo hepático o disminución de su excreción urinaria. Los secretagogos de acción rápida repaglinida y nateglinida se asocian con riesgo de hipoglucemia, pero menor que el asociado con SFU. Estos agentes pueden ser beneficiosos en ancianos ya que reducen la hiperglucemia posprandial, lo que puede ser un mejor predictor de riesgo para complicaciones diabéticas que la glucemia en ayunas en sujetos de edad. La insulina se asocia con aumento del riesgo de hipoglucemia en ancianos y su empleo en esta población se dificulta por la necesidad de adecuada capacidad visual, motora y función cognitiva para la administración adecuada. Las causas más comunes de hipoglucemia asociadas con insulina comprenden las dosis excesivas y el empleo de combinaciones de insulina inapropiadas, así como saltar comidas o no ajustar la dosis para la actividad física. La insulina también se asocia con una sustancial ganancia de peso.

La metformina (MET), las tiazolidindionas (TZD) y los inhibidores de la alfa-glucosidasa se asocian con riesgo escaso de hipoglucemia cuando se emplean como monoterapia. La MET se recomienda como terapia de primera línea junto con una modificación del estilo de vida en todos los pacientes con DBT2. La MET es neutra respecto al peso o puede reducirlo levemente, pero debe evitarse en ancianos con niveles elevados de creatinina (1.5 mg/dl o mayor en hombres, 1.4 mg/dl en mujeres) o disminución de su depuración, por el riesgo aumentado de acidosis láctica. La MET está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca u otras condiciones asociadas con riesgo aumentado de acidosis láctica. Además, se asocia con alta frecuencia de efectos adversos gastrointestinales, que pueden ser poco tolerados en ancianos.

Las TZD están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad hepática.

Miméticos de las incretinas e inhibidores de la DPP-4

Los efectos de la incretina GLP-1 incluyen la regulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa, el retardo del

vaciado gástrico y la supresión del apetito. Los estudios preclínicos muestran aumento de la masa de células beta. La enzima DPP-4 degrada rápidamente a las incretinas GLP-1 y polipéptido inhibidor gástrico. Los inhibidores de la DPP-4 aumentan los niveles de GLP-1, mientras que los miméticos de las incretinas actúan como agonistas del receptor del GLP-1. Estos agentes mejoran la sensibilidad a la glucosa de las células alfa y beta, promueven la secreción de insulina dependiente de glucosa e inhiben la secreción inapropiada de glucagón y, por lo tanto, la síntesis hepática de glucosa.

Los inhibidores de la DPP-4 no retardan el vaciado gástrico ni disminuyen el peso y se asocian con menor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales.

El mimético de incretinas exenatida se administra 2 veces por día por vía subcutánea como tratamiento adicional a SFU o MET. Reduce la HbA_{1c} un 1% y el peso y la glucemia en ayunas y posprandial, con menor riesgo de hipoglucemia nocturna. Se asocia con una alta frecuencia de efectos adversos gastrointestinales. La liraglutida es un análogo del GLP-1 que puede emplearse una vez por día. La reducción de peso asociada con los miméticos de las incretinas puede ser ventajosa en pacientes ancianos obesos. El aumento del riesgo de hipoglucemia con SFU + exenatida indica que esta combinación debe evitarse en ancianos. La exenatida no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min. Los inhibidores de la DPP-4 se asocian con riesgo mínimo de hipoglucemia solos o en combinación, administrados una vez por día por vía oral, reducción en la glucemia en ayunas y posprandial y un perfil de seguridad similar a placebo. Esto los hace ideales para el empleo en ancianos. La sitagliptina fue aprobada como monoterapia o terapia adicional a MET o TZD.

Conclusiones

El manejo de la DBT2 en la población anciana se ve complicada por los cambios en la fisiología, las comorbilidades y la polifarmacia relacionadas con la edad.

Los nuevos agentes basados en el aumento de la actividad de tipo incretina pueden ofrecer ventajas particulares en estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/94139

8 - Los Tratamientos con Insulina Lispro Subcutánea y Regular Intravenosa son Igualmente Efectivos y Seguros para el Tratamiento de la Cetoacidosis Diabética Leve y Moderada en Pacientes Adultos

Ersöz H, Ukinc K, Karti S y colaboradores

Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon, Turquía

[Subcutaneous Lispro and Intravenous Regular Insulin Treatments are Equally Effective and Safe for the Treatment of Mild and Moderate Diabetic Ketoacidosis in Adult Patients]

International Journal of Clinical Practice 60(4):429-433, Abr 2006

El tratamiento de la cetoacidosis diabética leve a moderada con insulina lispro subcutánea administrada cada hora representa una alternativa segura y efectiva a la terapia convencional con insulina regular intravenosa.

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación aguda de la diabetes (DBT) potencialmente mortal. Se estima que 2% a 8% de todas las internaciones hospitalarias son para tratamiento de la CAD. La tasa global de mortalidad por CAD oscila entre 2% y

10%, una tasa que ha mostrado una leve reducción en los últimos años.

El tratamiento exitoso de la CAD requiere la corrección de la deshidratación, la hiperglucemia y el desequilibrio electrolítico, la identificación de eventos comórbidos precipitantes y, por sobre todo, el monitoreo frecuente y estrecho de los pacientes. La forma más efectiva de administración de insulina durante la CAD es la infusión continua de insulina regular (infusión continua de insulina de bajas dosis). A no ser que el episodio de CAD sea leve, se recomienda la infusión intravenosa (IV) continua con insulina regular. Sin embargo, el costo de este tratamiento suele ser elevado ya que se requiere la internación de los pacientes en una unidad de terapia intensiva para su monitoreo estrecho. La administración de insulina regular subcutánea (SC) puede emplearse en aquellos sujetos con presentación clínica leve. No obstante, el retraso del comienzo de acción y la actividad prolongada de la insulina regular SC parece ser una desventaja para el tratamiento rápido y apropiado de los pacientes. Un abordaje terapéutico alternativo puede ser el empleo de los análogos rápidos de insulina, aunque existen pocos datos en la literatura médica a este respecto.

Por ello, los autores realizaron un estudio abierto prospectivo y aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de la administración SC de insulina lispro cada hora en el tratamiento de la CAD en comparación con el tratamiento estándar con insulina regular IV.

Métodos

Luego de una evaluación física y de laboratorio completa, los pacientes diagnosticados con CAD leve a moderada fueron incluidos en el estudio. El diagnóstico de CAD se realizó en aquellos casos con nivel sérico de glucosa > 250 mg/dl, nivel capilar de beta-hidroxibutirato > 1.6 mmol/l, nivel arterial de pH < 7.30, nivel sérico de bicarbonato < 15 mmol/l y cuerpos cetónicos positivos en orina. No fueron incluidos en el estudio los pacientes con CAD grave (hipotensión persistente, hipotermia, glucemia > 600 mg/dl, pH arterial < 7 o bicarbonato sérico < 10) ni aquellos con una enfermedad concomitante grave.

Los pacientes fueron asignados al azar a 2 grupos. Luego de la inyección IV en bolo de 0.15 U/kg de insulina regular, el grupo L recibió la mitad de esta dosis como insulina lispro SC cada hora mientras que el grupo R fue tratado en forma convencional con infusión IV de insulina regular estándar. La dosis de insulina fue ajustada de acuerdo con los niveles de glucemia y con el pH. Por lo tanto, si la glucemia no se reducía entre 50 y 70 mg/dl en la primera hora, la dosis debía duplicarse cada hora hasta que la glucemia disminuyera en esa cantidad. La terapia de reemplazo hidroelectrolítico se realizó de acuerdo con las recomendaciones de ADA 2002. Ambos tratamientos se continuaron hasta que todos los parámetros de seguimiento se normalizaran. Durante la terapia, los pacientes fueron monitoreados cuidadosamente con control de la glucemia, pH, beta-hidroxibutirato, electrolitos, cuerpos cetónicos en orina y diuresis. La cetoacidosis se consideró resuelta en caso de glucemia < 200 mg/dl, bicarbonato sérico > 18 mmol/l, pH venoso > 7.3, beta-hidroxibutirato capilar < 0.6 mmol/l y cuerpos cetónicos en orina negativos. Los investigadores compararon el tiempo transcurrido hasta la normalización de los parámetros (tiempo hasta la normalización) en ambos grupos. Calcularon la variación de ciertos parámetros durante el seguimiento luego de la normalización para cada paciente. También calcularon la cantidad total de insulina administrada hasta la resolución de la CAD en cada participante.

Resultados

Los participantes fueron 20 (11 de sexo femenino y 9 de sexo masculino), con una edad promedio de 43.8 años. Los pacientes fueron asignados al azar a 2 grupos; un grupo de tratamiento con insulina lispro SC (grupo L) y otro con insulina regular IV

(grupo R). No se observaron diferencias significativas entre ambos respecto de la edad (38.7 años vs. 48.8 años) o la duración de la DBT (3.9 años vs. 4.5 años) en los grupos L y R, respectivamente. Tres pacientes del grupo L y 2 del grupo R no tenían antecedente de DBT, y la CAD fue la presentación clínica inicial.

Con respecto a la evaluación bioquímica, no se observaron diferencias significativas entre los grupos L y R, respectivamente, respecto de la glucemia (512.1 mg/dl vs. 555.7 mg/dl), pH arterial (7.15 vs. 7.18), bicarbonato (11.5 mEq/l vs. 10.8 mEq/l) o beta-hidroxibutirato (4.5 mmol/l vs. 3.9 mmol/l). El tiempo hasta la normalización no difirió entre ambos grupos en cuanto a los parámetros evaluados, que fueron glucemia (9.4 h vs. 12.7 h), pH (8.2 h vs. 6.8 h), beta-hidroxibutirato (11.2 h vs. 15.3 h), bicarbonato (14.8 h vs. 13.2 h) y cetonuria (17.2 h vs. 22.3 h), en el mismo orden.

Los investigadores calcularon la variación intrapersonal de los parámetros evaluados, luego de la normalización de cada uno de ellos, como el desvío estándar y el coeficiente de variación. De acuerdo con este cálculo, las variaciones intraindividuales del potasio sérico, la osmolalidad plasmática efectiva, el pH arterial, nivel de bicarbonato sérico y nivel de glucemia durante el seguimiento luego de la normalización fueron similares entre los grupos L y R.

La cantidad total de insulina administrada hasta la resolución de la CAD no difirió entre los 2 grupos (61.7 unidades vs. 65.2 unidades para los grupos L y R, respectivamente).

Todos los pacientes del grupo L completaron el protocolo de estudio y no hubo necesidad de pasar a tratamiento con insulina regular IV. No se observaron episodios de hipoglucemia en ninguno de los pacientes, ni tampoco fallecimientos o recurrencia de la CAD.

Discusión

Dado que los pacientes con CAD se encuentran en estado de deficiencia de insulina relativa o absoluta, debe administrarse la hormona exógena durante el tratamiento. La insulina regular exógena puede ser administrada por vía IV, SC o intramuscular (IM). Sin embargo, en un estudio publicado por Fisher y col. se observó que cuando la CAD fue tratada con insulina regular por vía IM o SC, 30% a 40% de los pacientes no redujeron el nivel de glucemia un 10% en la primera hora posterior a la inyección de insulina y la concentración de cuerpos cetónicos disminuyó a una velocidad mayor en el grupo con insulina IV en comparación con insulina IM o SC.

En otro estudio, la mayoría de los sujetos tratados con insulina regular SC no alcanzaron una reducción significativa de la glucemia en las primeras 3 horas. Se observó un retraso significativo en alcanzar los niveles circulantes máximos con insulina regular SC. El pico máximo de insulina se alcanza dentro de la primera hora en los pacientes tratados con insulina regular IV en comparación con la segunda o tercera hora de tratamiento en sujetos a quienes se administra la insulina por vía IM o SC. Debido al retraso del inicio de acción y la vida media prolongada de la insulina regular SC, se recomienda la infusión IV continua de insulina. Sin embargo, el costo de este tratamiento suele ser alto, ya que los pacientes deben ser internados en una unidad de terapia intensiva para monitoreo estrecho.

La administración SC de insulina lispro presenta un inicio de acción de 10 a 20 minutos, con un pico a los 30 a 90 minutos y una duración de acción de aproximadamente 3 a 4 horas. Los nuevos análogos rápidos de insulina pueden constituir un abordaje terapéutico alternativo, pero existen datos limitados en la literatura médica al respecto. En un estudio reciente de Umpierrez y col. se comparó la insulina aspártica SC con la insulina regular IV en el tratamiento de la CAD. Ambas terapéuticas resultaron igualmente efectivas y seguras, lo que inició una nueva era para el empleo de análogos rápidos de insulina.

En el presente estudio, los autores compararon la eficacia y seguridad de la insulina lispro SC con la de insulina regular IV en el tratamiento de la CAD leve a moderada. La tasa de disminución de la glucemia, el betahidroxibutirato capilar, la osmolalidad plasmática efectiva y la cetonuria y la duración media de la terapia hasta la corrección de la cetoacidosis fue similar entre los 2 grupos de tratamiento. No se observaron efectos colaterales graves en ninguno de los pacientes. Los autores compararon ambos grupos respecto de las fluctuaciones en los parámetros evaluados luego de la normalización de cada uno de ellos y no encontraron diferencias significativas.

Los autores destacan que en el presente estudio se excluyeron los pacientes con CAD grave (shock hipovolémico, estado hiperosmolar o comatoso o acidosis grave), quienes deben recibir tratamiento convencional con insulina regular IV.

Los investigadores concluyen que el tratamiento de la cetoacidosis diabética leve a moderada con insulina lispro SC cada hora representa una alternativa segura y efectiva a la terapia convencional con insulina regular IV.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/94141

9 - Eliminar las Barreras a la Terapia con Insulina

Peragallo-Dittko V

Diabetes Education Center Winthrop-University Hospital, Mineola, EE.UU.

[Removing Barriers to Insulin Therapy]

Diabetes Educator 33(Supl. 3):60-65, Mar 2007

Los pacientes diabéticos que van a iniciar tratamiento con insulina presentan necesidades psicológicas específicas que deben ser abordadas por los profesionales tratantes a través de la comunicación activa y la provisión de información y apoyo emocional.

El reconocimiento de las necesidades psicológicas de los pacientes es un aspecto fundamental en la práctica de los especialistas en diabetes.

El comienzo de la terapia con insulina en los enfermos con diabetes tipo 2, implementada con el objeto de mejorar el control de la glucemia y la evolución en el largo plazo, debe acompañarse de estrategias dirigidas contra la resistencia psicológica que puede producir dicho tratamiento. En el presente trabajo, la autora describe diez razones por las cuales los pacientes diabéticos se resisten a comenzar el tratamiento con insulina y expone diversas estrategias de ayuda para el proceso de transición.

Resistencia psicológica a la insulina

En el estudio *Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs* (DAWN) se analizaron los aspectos psicosociales asociados con la diabetes en una población de más de 5 000 adultos con diabetes tipo 1 o tipo 2 y casi 4 000 profesionales de la salud. En esa investigación, efectuada en 13 países, los participantes fueron entrevistados con el objeto de identificar sus percepciones con relación a la diabetes y su manejo.

Aproximadamente 3 300 individuos presentaban diabetes tipo 2, de los cuales 1 300 recibían tratamiento con insulina al inicio del estudio. Entre los pacientes sin terapia insulínica, el 57% manifestó preocupación con relación al comienzo de dicho tratamiento, mientras que el 48% relacionaba el inicio de las

inyecciones de insulina con la falta de cumplimiento adecuado de las recomendaciones previas. Es decir, los resultados mostraron que los pacientes asociaban el comienzo de la terapia con insulina con percepciones negativas acerca del manejo de su enfermedad y con sentimientos de angustia y preocupación. Estas percepciones contribuyen a la resistencia psicológica a la terapia con insulina.

El concepto de resistencia psicológica a la insulina

La resistencia psicológica a la insulina comprende la renuencia a comenzar dicho tratamiento, tanto por parte de los pacientes como por parte de los profesionales, aun cuando su implementación sería beneficiosa. Este fenómeno también puede manifestarse en pacientes que ya reciben insulina bajo la forma de negación a intensificar dicho tratamiento. La demora en el inicio de la terapia con insulina o en la intensificación de sus dosis durante períodos significativos de tiempo afecta el control de la glucemia y, como consecuencia, aumenta el riesgo de presentar complicaciones relacionadas con la enfermedad.

La resistencia psicológica a la insulina es frecuente entre los pacientes. En un estudio reciente efectuado en 708 personas con diabetes tipo 2 que no recibían insulina, el 28.2% de la población sostuvo que manifestarían resistencia a dicho tratamiento aún cuando éste les fuese indicado. Los motivos señalados incluyeron la preocupación sobre las restricciones que la insulina podría producir sobre su estilo de vida (45.2%), potenciales trastornos de hipoglucemia (43.3%) y el requerimiento permanente de insulina (40.5%). Sin embargo, la creencia negativa más significativamente asociada con la renuencia a iniciar el tratamiento con insulina fue la relación entre el comienzo de dicha terapia y la percepción de un fracaso personal. Al respecto, más de la mitad de los pacientes manifestaron que el inicio de la terapia con insulina hubiese indicado que ellos no cumplieron adecuadamente su trabajo en el cuidado de su enfermedad.

A pesar de los beneficios de la terapia con insulina, muchos profesionales de la salud manifiestan percepciones y actitudes negativas con respecto a este tratamiento. Tanto los médicos como las enfermeras participantes del estudio DAWN manifestaron que la terapia con insulina en pacientes con diabetes tipo 2 debía demorarse tanto como fuese posible. En dicha investigación, sólo la mitad de los profesionales de la salud creía que la insulina podría presentar un efecto positivo en el cuidado de los pacientes.

Un grupo de investigadores comparó las formas de resistencia a la insulina por parte de profesionales y pacientes. Sus hallazgos demostraron que ambas partes muestran patrones de resistencia notablemente similares. Tanto los profesionales como los pacientes parecen emplear estrategias emocionales como negación, evitación y falta de decisión. Además, cada una de las partes parece evitar la terapia con insulina debido al temor de enajenar a la otra. Por ejemplo, frente a la amenaza de los médicos a sus pacientes acerca de indicar tratamiento con insulina si no bajan de peso o no adoptan cambios conductuales, los pacientes visualizan la insulina como un castigo por haber fracasado en el manejo de la enfermedad. Esta dinámica negativa debe ser reemplazada por un diálogo más abierto y productivo entre las partes destinado a derribar las barreras psicológicas de los pacientes frente al tratamiento insulínico.

Diez razones por las cuales los pacientes evitan la insulina y estrategias para enfrentarlas

Falta de confianza

La falta de conocimiento por parte de los enfermos acerca de la administración de insulina puede generar en ellos ideas erróneas y alarmantes. Estos temores, comúnmente asociados con las agujas, las dosis y las necesidades de conservación, deben ser abordados por los profesionales a partir de la comunicación activa y la provisión de información precisa.

Tabúes culturales y creencias familiares

Las actitudes de los pacientes con respecto a la terapia con insulina difieren significativamente entre países y culturas. Estas diferencias pueden ser abordadas por los profesionales a partir de preguntas específicas que reflejen respeto hacia los pacientes y los inviten a exponer preocupaciones basadas en raíces culturales o familiares.

Temor a las agujas o al dolor por las inyecciones

El dolor asociado con las inyecciones frecuentemente genera preocupación en los pacientes. Al respecto, los profesionales pueden mostrarles las agujas finas disponibles en la actualidad para la aplicación de insulina, así como los dispositivos que esconden las agujas y las lapiceras de insulina, las cuales en general son percibidas como menos dolorosas. Es importante recordarle al paciente que la administración de insulina se asociará con mejor pronóstico, de manera que al contextualizar la terapia ésta sea más aceptable psicológicamente.

Temor a la hipoglucemia

En general, el temor a la hipoglucemia surge como consecuencia de lo que se oye de familiares, amigos u otros pacientes, e incluso de haber visto episodios en películas de ficción. En este sentido, el profesional debe asegurarle al paciente que a pesar de que siempre existe algún grado de riesgo de hipoglucemia con el uso de insulina, éste puede ser minimizado mediante estrategias específicas como el control frecuente de la glucemia, el conocimiento de los momentos de pico de acción de la insulina y el tratamiento oportuno de los síntomas de hipoglucemia.

Temor a la ganancia de peso

El inicio de la terapia insulínica puede producir un moderado incremento de peso. Al respecto, los profesionales deben explicar que esto se debe a que las calorías que antes eran desechadas ahora serán retenidas y que la ganancia de peso podrá controlarse a través de modificaciones en la alimentación y ejercicios físicos. Además, los pacientes deben saber que la actividad física no sólo ayuda a controlar el peso sino que además promueve la captación muscular de glucosa.

Incomodidad asociada a la terapia con insulina

Con frecuencia, los pacientes temen que el tratamiento con insulina afecte su estilo de vida y, en particular, sobre la espontaneidad y el control de sus actividades. En cada caso se deben identificar las preocupaciones para abordarlas con información específica. Debe recordarse que los dispositivos actualmente disponibles para la aplicación de insulina permiten que los pacientes conserven espontaneidad y flexibilidad en sus vidas, a diferencia de lo que ocurría en el pasado.

Se considera que la diabetes ha empeorado

Muchos pacientes creen que la indicación de insulina refleja un empeoramiento de su enfermedad. En este sentido, los profesionales deben explicar que debido a la condición progresiva de la diabetes, es común que con el transcurso del tiempo se requiera más medicación para su control.

Fracaso personal

La asociación entre el inicio de la terapia con insulina y la percepción de fracaso personal es un fenómeno común. Como se sostiene en una sección anterior, esta percepción puede ser reforzada a través de mensajes provistos por los profesionales, en los cuales se presenta el tratamiento con insulina como una amenaza o castigo. El manejo de esta creencia comprende la explicación de la naturaleza progresiva de la enfermedad y de la insuficiencia de las células beta, y la evitación por parte de los profesionales del empleo de un lenguaje que pueda promover tales creencias.

La insulina causa complicaciones

Los escenarios mentales de las complicaciones atribuidas por el paciente al uso de la insulina son factores que contribuyen significativamente a la resistencia psicológica a este tratamiento. Los profesionales deben proveer información precisa acerca de la enfermedad y sus complicaciones, de manera que los pacientes comprendan que es la hiperglucemia y no la insulina el factor causal de lesión vascular.

La terapia con insulina controlará la vida del enfermo debido a las constantes demandas y decisiones

Según los resultados de un estudio reciente, el 61.4% de los pacientes diabéticos cree que una vez que comienzan el tratamiento con insulina éste nunca podrá ser interrumpido. A su vez, más del 50% parece creer que la insulina restringirá sus vidas. Los temores relacionados con el efecto de este tratamiento sobre sus vidas deben ser abordados a través de preguntas abiertas. Además, puede ser de utilidad conocer las experiencias de pacientes que han atravesado la misma situación de transición.

Creación de una cultura receptiva a la insulina

Los profesionales que tratan enfermos diabéticos pueden ayudar a crear una cultura de mayor recepción a la terapia insulínica. Este proceso puede incluir modificaciones a nivel didáctico y en la terminología empleada. Los pacientes que van a comenzar a recibir insulina muestran necesidades especiales que debe ser abordadas. La resistencia psicológica a la insulina es común y se asocia a un simbolismo negativo. Al respecto, los profesionales deben facilitar el proceso de transición a través de la comunicación activa con los pacientes y la provisión de información precisa y apoyo emocional.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92558

10 - Actualización de las Drogas para la Diabetes: Cómo se Acumulan 4 Nuevas Opciones

Taylor J, Campbell K

University of Florida, Gainesville, EE.UU.

[Diabetes Drug Update: How 4 New Options Stack Up]

Journal of Family Practice 56(3):207-215, Mar 2007

Los 3 agentes nuevos para el control de la glucemia comprenden exenatida, sitagliptina y pramlintida, junto con una nueva forma de administración de insulina por vía inhalatoria.

Las principales drogas empleadas para controlar la glucemia comprenden las sulfonilureas, la metformina y la insulina. Recientemente, esta lista se ha ampliado con 4 opciones: 3 nuevas clases de agentes –exenatida, sitagliptina y pramlintida– y una nueva forma de administración de la insulina: por vía inhalatoria. Esta última fue aprobada por la *Food and Drug Administration* en enero de 2006; la exenatida en abril de 2005, la sitagliptina en octubre de 2006 y la pramlintida, en marzo de 2005.

Insulina por vía inhalatoria

Se presenta en polvo seco para inhalación y puede emplearse en lugar de su forma inyectable, de acción rápida o prolongada. La insulina por vía inhalatoria ha sido evaluada en varios estudios clínicos para diabetes tipo 1 (DBT1) y 2 (DBT2). En el primer caso se ha combinado con insulina NPH o ultralenta y se

ha comparado con esquemas subcutáneos de insulina regular con NPH o ultralenta. Estos ensayos mostraron una reducción similar de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y de la glucemia posprandial (GPP) a las 2 horas con los esquemas para aplicación subcutánea o por inhalación. No se han publicado estudios comparativos entre los esquemas con insulina en polvo para inhalación y para administración subcutánea de acción rápida.

Respecto de la DBT2, se ha examinado el polvo de insulina para inhalación en combinación con insulina ultralenta, una sulfonilurea y metformina. En pacientes con DBT2 no controlada con una sulfonilurea o metformina, el agregado de insulina en polvo para inhalación ha demostrado reducir la HbA_{1c} entre 1.9% y 2.3%. En esta misma población, la combinación de este tipo de insulina con la ultralenta causó reducciones de HbA_{1c} similares con esquemas tradicionales de insulina por vía subcutánea.

El polvo de insulina para inhalación se ha asociado con mayor satisfacción de los pacientes, conveniencia y facilidad de uso en individuos con DBT1 y DBT2 en comparación con todos los esquemas de insulina por vía subcutánea.

Los efectos colaterales más frecuentes de la insulina inhalatoria incluyen hipoglucemia, aumento de peso, tos y sabor amargo. El riesgo de hipoglucemia parece ser similar al observado con la administración subcutánea o algo menor. Lo mismo sucede con el aumento de peso, aunque esto en base a datos limitados. Otro factor preocupante incluye la formación potencial de anticuerpos contra la insulina, que es mayor con la de tipo inhalatorio que con la que se administra por vía subcutánea, si bien la relevancia clínica no resulta clara. Otro problema reside en el efecto de la droga sobre la función pulmonar. La insulina en polvo para inhalación no debería emplearse en individuos que fuman (o que han dejado de fumar sólo 6 meses antes) o que presentan enfermedad pulmonar subyacente. El tabaquismo incrementa la absorción de la droga y puede conducir a hipoglucemia. Aún no queda clara la eficacia y seguridad de la insulina inhalatoria en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente. Algunos estudios a corto plazo, en sujetos sin enfermedad pulmonar no mostraron efectos sobre la función pulmonar, mientras que otros trabajos comunicaron su disminución.

El fabricante informó que los estudios de menos de 2 años de duración en pacientes que reciben insulina para inhalación o un agente similar mostraron reducción en la función pulmonar. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) disminuyó al menos 20% en 1.5% de los pacientes tratados con insulina inhalatoria y en 1.3% de aquellos que recibieron otro agente. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) se redujo al menos 20% en 5.1% de los sujetos que recibieron insulina inhalatoria y 3.6% de aquellos en los que se indicó otro agente. Por lo tanto, el fabricante recomienda una espirometría de base y quizás una DL_{CO} y no aconseja el empleo de insulina inhalatoria si el VEF_1 o la DL_{CO} muestran valores $< 70\%$. Luego de 6 meses del empleo de la droga debería evaluarse la función pulmonar del paciente y posteriormente en forma anual. La insulina inhalatoria debe interrumpirse en caso de una reducción mayor o igual al 20% del VEF_1 o de la aparición de síntomas pulmonares. Dos estudios de 4 años de duración no mostraron efecto significativo sobre la función pulmonar.

El polvo de insulina para inhalación se comercializa en dosis de 1 y 3 mg y debe emplearse no más de 10 minutos antes de las comidas. Cada miligramo de insulina para inhalación es equivalente a 2 a 3 unidades para administración subcutánea regular y puede utilizarse en lugar de la de tipo inyectable de acción rápida o corta para el control de la GPP.

Según los autores, los pacientes con DBT1 requieren insulina basal inyectable de acción intermedia o prolongada junto con la insulina inhalatoria. En caso de DBT2, la insulina inhalatoria puede emplearse en combinación con insulina basal o terapia por vía oral. La insulina inhalatoria puede reducir el número diario de inyecciones a 1 o 2 veces, aunque el costo es elevado.

Exenatida

Este agente sintético activa los receptores pancreáticos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) con el consiguiente aumento de secreción de insulina por parte de las células beta en presencia de hiperglucemia, sumado a la inhibición de la secreción de glucagón, el enlentecimiento del vaciado gástrico y la disminución de la ingesta alimentaria. Su empleo se limita a pacientes con DBT2.

Tres amplios estudios controlados con placebo examinaron el empleo de exenatida junto con sulfonilureas o metformina en pacientes con control glucémico inadecuado. Como resultado, la HbA_{1c} se redujo 0.4% a 0.6% con 5 μ g dos veces/día y 0.8% a 0.9% con 10 μ g dos veces diarias.

Un estudio comparó 10 μ g de exenatida 2 veces/día con insulina glargina en dosis ajustadas para obtener un valor de glucemia < 100 mg/dl en pacientes con DBT2 no controlados con una sulfonilurea o metformina. Luego de 26 semanas, la disminución de la HbA_{1c} fue similar en ambos grupos (1.11%).

La exenatida fue más efectiva para reducir la GPP, mientras que la glargina lo fue para la glucemia en ayunas. El peso, en promedio, disminuyó 2.3 kg con exenatida y aumentó 1.8 kg con glargina. Los eventos de hipoglucemia sintomática fueron similares en ambos grupos. En el grupo tratado con exenatida fueron más frecuentes los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea, lo que se asoció con una diferencia significativa en el número de sujetos que abandonaron el estudio (19.4% con exenatida frente a 9.7% con glargina).

Además, la administración de GLP-1 ha resultado en la proliferación y el incremento de la masa de células beta en estudios en animales *e in vitro*. Por lo tanto, la exenatida podría retrasar la progresión de la DBT2, aunque esto debe ser confirmado en estudios a largo plazo.

Las náuseas son el efecto adverso más frecuente y aparecen en hasta 39% de los pacientes tratados con dosis de 5 μ g y en hasta 50% de aquellos que reciben dosis de 10 μ g; no obstante, son transitorias. La exenatida también se asocia con reducción moderada del peso, aunque esto no parece relacionarse con los efectos gastrointestinales. En caso de empleo combinado con una sulfonilurea existe riesgo de hipoglucemia moderada.

Aproximadamente el 6% de los pacientes pueden presentar niveles elevados de anticuerpos, lo que podría determinar una reducción de la respuesta. La exenatida se comercializa como una lapicera inyectable con provisión de droga para 30 días.

La reducción de HbA_{1c} con 10 μ g de exenatida 2 veces/día en estudios clínicos fue de 1% frente a 1% a 2% con fármacos por vía oral. Por lo tanto, esta droga es adecuada en pacientes con HbA_{1c} dentro del 1% de la meta, que no pueden recibir otro agente por vía oral o insulina, y en aquellos con incremento de la GPP.

Sitagliptina

Es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) aprobado para pacientes con DBT2. La enzima DPP-4 degrada rápidamente al GLP-1, por lo que la inhibición de esta enzima incrementa la concentración y prolonga la acción de GLP-1. Los inhibidores de la DPP-4 no parecen asociarse con tasas significativas de náuseas y vómitos, se administran por vía oral, no tienen efecto sobre el vaciado gástrico y ejercen un efecto neutro sobre el peso. Además, podrían mejorar la función de las células beta. Los efectos colaterales comprenden rinitis y faringitis, infección de las vías áreas superiores y cefalea.

En un estudio efectuado con diferentes dosis de sitagliptina, la mayor reducción de la HbA_{1c} se observó con la dosis de 100 mg, una vez por día. Esta es la dosis recomendada, sola o en combinación con metformina o una tiazolidindiona. La dosis debe reducirse en caso de deterioro de la función renal.

Pramlintida

Es un análogo sintético de la amilina humana, una hormona neuroendocrina secretada por las células beta pancreáticas. La amilina actúa en combinación con la insulina para inhibir la

secreción posprandial de glucagón y demorar la absorción de carbohidratos mediante la acción sobre el vaciado gástrico. Como es cosecretada con la insulina, los pacientes con DBT1 presentan déficit absoluto de amilina y aquellos con DBT2, reducción progresiva de la síntesis. Por lo tanto, la pramlintida puede emplearse en ambos tipos de diabetes.

En estudios clínicos produjo reducciones leves de la HbA_{1c} pero disminuciones mayores de la GPP en adultos con DBT1 y DBT2. Además, reduce el aumento de la dosis de insulina y el incremento de peso asociado con la insulina.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen náuseas, vómitos y anorexia. La pramlintida no debe mezclarse con insulina en la misma jeringa, dado que no hay datos suficientes que sustenten su seguridad. Por lo tanto, su empleo puede aumentar el número de inyecciones diarias. Además, puede interferir con los agentes que estimulan la motilidad gástrica y retrasan la absorción de otras drogas (como los analgésicos).

La pramlintida se comercializa en ampollas de 5 ml (0.6 mg/ml). Se administra por vía subcutánea antes de cada comida y su inicio requiere la reducción de la insulina rápida en 50%. Los autores señalan que mientras que la pramlintida constituye una estrategia diferente para la GPP, no parece ofrecer ventajas distintas.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/90714

11- Consecuencias Metabólicas de la Privación del Sueño

Spiegel K, Penev P, Knutson K, Van Cauter E

Université Libre de Bruxelles, Bruselas, Bélgica; University of Chicago, Chicago, EE.UU.

[The Metabolic Consequences of Sleep Deprivation]

Sleep Medicine Reviews 11(3):163-178, Jun 2007

La obesidad y la diabetes son enfermedades de prevalencia creciente que aumentan el riesgo de mortalidad y conllevan un costo económico importante. No obstante, el estilo de vida no permite explicar completamente su origen.

La obesidad y la diabetes son enfermedades de prevalencia creciente que aumentan el riesgo de mortalidad y conllevan un costo económico importante. Los factores relacionados con el estilo de vida no permiten explicar completamente su origen. Durante las últimas décadas se observó una reducción del tiempo de sueño, paralela al aumento de la prevalencia de obesidad y diabetes. En el presente artículo se evaluaron los datos existentes acerca de la relación entre el acortamiento del sueño nocturno, es decir, hasta una duración menor de 7 horas, y el aumento del riesgo de obesidad y diabetes.

Se proponen 3 vías principales como posibles mediadoras del efecto adverso de la disminución del sueño sobre el riesgo de obesidad y diabetes: la alteración del metabolismo de la glucosa, el aumento del apetito y la disminución del gasto energético. La obesidad es un factor de riesgo significativo de diabetes tipo 2. No obstante, la privación de sueño puede aumentar este riesgo en ausencia de aumento ponderal. Además, la disminución del sueño se relaciona con aumento del apetito y mayor disponibilidad de horas para comer. Todo esto puede empeorar ante la presencia de trastornos respiratorios del sueño.

La reducción del sueño y el metabolismo de la glucosa

En general, la glucemia es regulada en forma minuciosa para evitar desequilibrios que afecten la salud. La tolerancia a la

glucosa depende del balance entre la síntesis hepática de glucosa y su utilización por tejidos dependientes de insulina como el músculo y no dependientes como el cerebro. En consecuencia, la tolerancia a la glucosa depende de la capacidad de las células beta del páncreas para secretar insulina y de la capacidad de esta última para inhibir la síntesis de glucosa y aumentar su utilización periférica. La resistencia a la insulina tiene lugar cuando se requieren niveles elevados para disminuir la glucemia luego de administrar glucosa exógena. En los sujetos sanos, la tolerancia a la glucosa varía durante el día. Se observa una reducción vespertina debida a la disminución de la sensibilidad a la insulina y de la secreción de esta hormona ante el aumento de la glucemia. Durante la noche se verifica una disminución aun mayor de la tolerancia a la glucosa, que depende del sueño. De hecho, existen diferentes mecanismos destinados a mantener niveles estables de glucemia durante el ayuno nocturno asociado con el sueño. La utilización de glucosa es mayor durante el despertar y menor durante el sueño no REM. En cambio, su nivel durante el sueño REM es intermedio. Por lo tanto, durante la primera mitad de la noche el metabolismo de la glucosa es bajo y durante la segunda mitad se eleva.

El metabolismo de la glucosa y la reducción del sueño

Según los resultados de estudios anteriores, la resistencia a la insulina se incrementa progresivamente a medida que aumenta la exposición a la privación parcial de sueño. La resistencia a la insulina es un factor de riesgo reconocido para la aparición de diabetes tipo 2. Asimismo, es posible que la resistencia a la insulina favorezca el aumento de la adiposidad y del peso corporal. Debe destacarse que en los estudios mencionados se restringió el sueño significativamente, hasta una cantidad total de 4 horas, por ejemplo. En consecuencia, no queda claro cuál es el resultado de una restricción menor.

Los mecanismos subyacentes a las alteraciones de la homeostasis de la glucosa luego de la restricción parcial recurrente del sueño serían multifactoriales. Se propone, por ejemplo, una disminución del metabolismo cerebral de la glucosa. La menor liberación de insulina se debería al aumento de la actividad simpática sobre las células beta del páncreas. Asimismo, los trastornos del perfil de secreción de la hormona de crecimiento y del cortisol también contribuirían a la alteración de la regulación de la glucemia observada durante la disminución de sueño.

Por último, se postula una participación del aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias, lo cual predispone a la resistencia a la insulina y a la diabetes.

Papel de la duración y calidad del sueño sobre el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2

Se propone la existencia de una relación entre la corta duración del sueño y la gravedad de la diabetes preexistente. Recientemente se realizó un estudio al respecto y se informó que la disminución de 3 horas de sueño por noche se relaciona con un aumento de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) del 1.1%. Asimismo, la HbA_{1c} aumentó un 1.9% ante un incremento de 5 puntos en el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). No se pudo establecer una relación causal entre las variables evaluadas. El control glucémico inadecuado en pacientes diabéticos puede afectar la calidad del sueño. Además, en otros estudios se halló una relación causal opuesta: la mala calidad o duración del sueño afectaría el control glucémico. Por lo tanto, son necesarios estudios adicionales al respecto.

Reducción de las horas de sueño y riesgo de diabetes

En el *Nurses Health Study* se halló un aumento del riesgo de diabetes sintomática ante la disminución de las horas de sueño. En otros estudios realizados en Japón, Suecia y Alemania también se encontró una asociación entre la disminución de la duración o de la calidad del sueño y el aumento del riesgo de diabetes tipo 2. En el *Massachusetts Male Aging Study* se

observó que los hombres sin diabetes que dormían 6 horas o menos por noche presentaban un riesgo doble de presentar la enfermedad. Los resultados fueron similares al tener en cuenta diversas variables como el índice de masa corporal, el tabaquismo y la edad. En los estudios mencionados se incluyeron poblaciones con características diversas. En general, los resultados indicaron sistemáticamente que el acortamiento o la mala calidad de sueño puede aumentar el riesgo de diabetes tipo 2, especialmente en los hombres.

Disminución del sueño y regulación del apetito

La regulación del apetito conlleva una interacción entre señales hormonales y mecanismos neuronales, en la que interviene el núcleo arcuato hipotalámico, el cual tiene un circuito estimulador y otro inhibidor del apetito. Asimismo, participan señales hormonales mediadas por la leptina, que promueve la saciedad, y la grelina, que aumenta el apetito y la ingesta. Del mismo modo, estas hormonas tendrían efectos opuestos sobre el consumo energético. El nivel de leptina aumenta durante la noche, lo cual depende del consumo de alimentos. No obstante, en estudios efectuados mediante nutrición parenteral se halló un aumento independiente de la ingesta, aunque de menor magnitud. En cuanto a la grelina, también se observa un pico nocturno, el cual reflejaría parcialmente un rebote posterior a la ingesta. El nivel disminuye espontáneamente durante la segunda mitad del período de sueño a pesar de la condición de ayuno.

En estudios realizados en modelos animales se halló que el ayuno disminuye la cantidad del sueño y que la privación total de este último provoca una hiperfagia significativa. En el hipotálamo lateral existe un grupo de neuronas que expresan 2 péptidos excitatorios: orexina A y orexina B. Ambos derivan de un precursor común y tienen un efecto estimulante de la ingesta y la vigilia. Este grupo de neuronas proyecta directamente a los centros principales promotores de la vigilia del tronco cerebral y al núcleo tuberomamilar hipotalámico y activa las neuronas promotoras del apetito que contienen el neuropéptido Y y se encuentran en el núcleo arcuato. Asimismo, la actividad orexinérgica se encuentra influenciada por señales centrales y periféricas: mientras que la glucosa y la leptina tienen un efecto inhibitorio, la grelina promueve la activación. En modelos animales se halló que la privación del sueño y el estrés asociado con esta situación aumentan la actividad orexinérgica. Aún no hay datos concluyentes respecto de la privación de sueño en seres humanos bajo condiciones confortables.

Recientemente se informó que las orexinas participan en el control de la recompensa y la motivación. Se propuso que la disminución del sueño puede afectar la calidad y cantidad de la ingesta no homeostática relacionada con factores emocionales y psicosociales. Por otra parte, se halló una asociación entre la disminución de la cantidad de sueño y la ingesta irregular y desequilibrada.

Leptina y grelina durante la disminución del sueño

En pacientes que recibían nutrición parenteral se halló un aumento leve de los niveles plasmáticos de leptina durante la privación del sueño nocturno, con un nivel máximo durante las últimas horas de la noche. La privación total de sueño durante 88 horas con alimentación programada para mantener el peso corporal disminuyó la amplitud de la variación diurna del nivel de leptina sin cambios ponderales. En comparación con lo observado ante un patrón normal de sueño, el aumento nocturno del nivel de grelina disminuyó significativamente durante la privación total aguda de sueño.

En otro estudio se halló que la disminución de la duración del sueño se asocia con una reducción de los niveles de leptina y de su variación diurna, sin relación con la ingesta calórica y la actividad física. En el *Wisconsin Sleep Cohort Study* también se encontró una asociación entre la leptina, la grelina y la duración del sueño. El tiempo total de sueño determinado mediante polisomnografía se asoció negativamente con el nivel de grelina.

En cambio, el tiempo promedio de sueño evaluado mediante un registro confeccionado por los participantes se relacionó en forma positiva con los niveles de leptina, independientemente del índice de masa corporal.

Se halló que los sujetos con una duración normal del sueño tienen índices de adiposidad más bajos y una prevalencia menor de sobrepeso y obesidad en comparación con los sujetos que duermen menos. Además, los niveles de leptina en este último grupo serían significativamente inferiores en comparación con lo pronosticado según el nivel de adiposidad corporal. Se propuso el concepto de resistencia a la leptina para explicar por qué la mayoría de los sujetos obesos presentan niveles elevados de la hormona.

La leptina se une a la proteína C-reactiva (PCR) circulante, lo cual atenúa sus efectos fisiológicos. La obesidad y la privación de sueño se relacionan con un aumento de los niveles de PCR. La disminución de los niveles de leptina y el aumento de la concentración de PCR observados ante la privación del sueño influirían más negativamente sobre el balance energético en comparación con la disminución del nivel de leptina aislada.

En conjunto, los datos disponibles sugieren que la duración del sueño es importante respecto de la regulación de los niveles de leptina y grelina, el hambre y el apetito. La disminución del sueño afectaría la capacidad de la leptina y de la grelina para regular la necesidad calórica, lo cual se traduce en una percepción interna de disponibilidad energética insuficiente. En consecuencia, la disminución del sueño puede provocar aumento de la ingesta.

Duración del sueño e índice de masa corporal

Existiría una asociación negativa entre la duración del sueño y el índice de masa corporal. Esto se observa en sujetos de edades e índices de masa corporal diversos. Se halló una relación significativa entre la obesidad y el acortamiento del sueño. Asimismo, el aumento de la duración del sueño se asocia con una disminución del índice de masa corporal. Resultaría necesario efectuar estudios adicionales prospectivos en los cuales se evalúe objetivamente la duración del sueño y el nivel de adiposidad.

Disminución del sueño y gasto de energía

El gasto energético cumple un papel importante en el control del peso corporal y la adiposidad. Se demostró que la restricción recurrente del sueño se relaciona con aumento de la somnolencia, disminución de la vigilia y alteración neuroconductual. No obstante, no se determinó la asociación entre estos signos y síntomas y la disminución del gasto de energía. Los sujetos con trastornos del sueño o somnolencia diurna significativa refieren una disminución sustancial del nivel de actividad física y energía. En consecuencia, posiblemente exista una asociación directa entre el sueño y el gasto de energía.

La disminución del sueño puede afectar el gasto energético mediante su influencia sobre los niveles de grelina y leptina. En modelos animales se halló un efecto opuesto sobre el gasto de energía para estas hormonas. La leptina aumentaría el gasto energético mediante el incremento de la termogénesis. En diversos estudios se observó la disminución del nivel de leptina ante la reducción del sueño. Es posible que esta disminución de las concentraciones de la hormona se acompañe de un descenso del gasto de energía. Del mismo modo, el aumento del nivel de grelina luego de la restricción parcial del sueño se relacionaría con la disminución de la termogénesis.

Conclusión

La disminución crónica y parcial de la duración del sueño aumentaría el riesgo de obesidad y diabetes mediante diversos mecanismos. Entre éstos se incluye la alteración de la regulación de la glucemia y del control neuroendocrino del apetito, con aumento de la ingesta y disminución del gasto energético.