



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC)  
Elías N. Abdala, Miguel Aievato,  
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,  
Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †,  
Alfredo Buzzi, Rafael Castro del  
Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo,  
Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques,  
Blanca Diez, Bernardo Dosoretz,  
Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart,  
Miguel Falasco, Germán Falke,  
Pedro Figueroa Casas †, Juan  
Gagliardi, Jorge García Badaracco,  
J.G. de la Garza, Estela Giménez,  
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo  
Hirshon Prado, Rafael Hurtado,  
León Jaimovich, Silvia Jovtis †,  
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,  
Olindo Martino, Carlos Mautalén,  
Pablo Mazure, José María Méndez  
Ribas, Alberto Monchablón Espinoza,  
Oscar Morelli, Amelia Musacchio de  
Zan, Roberto Nicholson,  
Domingo Palmero, Omar J. Palmieri,  
Rodolfo Sergio Pasqualini,  
Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu,  
Eduardo Pro, María Esther Río de  
Gómez del Río, Gonzalo Rubio,  
Ariel Sánchez, Amado Saúl,  
Elsa Segura, Fernando Silberman,  
Artun Tchoulajman, Norberto  
Terragno, Roberto Tozzini,  
Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi,  
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,  
Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

**SIIC**, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad  
Intelectual en trámite. Hecho el  
depósito que establece la ley  
Nº 11.723. Los textos que en esta  
publicación se editan expresan la  
opinión de sus firmantes o de los  
autores que han redactado los  
artículos originales. Trabajos  
Distinguidos/Trabalhos  
Destacados y Temas Maestros son  
marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por  
la Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica. Prohibida la  
reproducción total o parcial por  
cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la  
Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie

# Diabetes

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

### Comité de Expertos

(en actualización)

Carlos Allami  
Marta Barontini,  
Oscar Bruno,  
Enzo Eugenio Devoto  
Conessa,  
Mirtha Guitelman,  
Mauricio Jadzinsky,  
Oscar Levalle,

Mirta Beatriz Miras,  
Hugo Niepomnische,  
Oswaldo Obregon Abenante,  
Patricia Otero,  
Eduardo Pusiol,  
Maximino Ruiz,  
Ariel Sánchez,  
Isaac Sinay.

### Fuentes Científicas

Acta Obstetricia et Gynecologica  
Scandinavica  
Agencia Sistema de Noticias Científicas  
(aSNC-SIIC)  
American Journal of Clinical Nutrition  
American Journal of Medicine  
Annales d'Endocrinology  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Atherosclerosis  
BMC Endocrine Disorders  
Boletín Médico del Hospital Infantil de  
México  
British Journal of Nutrition  
British Journal of Obstetrics and  
Gynaecology (BJOG)  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Medical Association Journal  
(CMAJ)  
Ceylon Medical Journal  
Chinese Medical Journal (CMJ)  
Clinical Diabetes  
Clinical Endocrinology  
Clinical Geriatrics  
Clinical Nutrition  
Clinical Therapeutics  
Diabetes  
Diabetes Care  
Diabetes Educator  
Diabetes Reviews  
Diabetes, Nutrition & Metabolism  
Diabetes, Obesity and Metabolism  
Diabetic Medicine  
Diabetologia  
Digestive and Liver Disease  
Drugs  
Drugs & Aging  
Eating and Weight Disorders  
Ecology of Food and Nutrition  
Endocrine Reviews  
Endocrinology  
European Journal of Clinical Nutrition  
European Journal of Endocrinology  
European Journal of Obstetrics &  
Gynecology and Reproductive Biology  
Fertility and Sterility

Gynecological Endocrinology  
Hypertension  
International Journal of Fertility  
International Journal of Obesity  
Journal of Applied Physiology  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Endocrinological Investigation  
Journal of Endocrinology and Metabolism  
Journal of Internal Medicine  
Journal of International Medical Research  
Journal of Nutrition  
Journal of Nutrition, Health and Aging  
Journal of Perinatal Medicine  
Journal of Postgraduate Medicine  
Journal of the American College of Nutrition  
Journal of the American Dietetic Association  
Journal of the American Medical Association  
(JAMA)  
Journal of the American Society of Nephrology  
(JASN)  
Journal of the Formosan Medical Association  
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)  
Lancet  
Mayo Clinical Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Medicina Clínica  
Metabolism  
Molecular Endocrinology  
Nephron  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Nutrition  
Nutrition Clinique et Métabolisme  
Obstetrics & Gynecology  
Postgraduate Medical Journal  
Proceedings of the Nutrition Society  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Iberoamericana de Fertilidad  
Revista Panamericana de Salud Pública  
Salud(i)Ciencia - SIIC  
São Paulo Medical Journal  
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory  
Investigation  
Science & Medicine  
Southern Medical Journal  
Thrombosis and Haemostasis  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Treatment Issues  
Treatments in Endocrinology

## Artículos distinguidos

(<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relacionen sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

### A - Uso de Insulina U-500 en Pacientes con Resistencia Grave a la Insulina



Elaine Cochran, Columnista Experta  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Nurse Practitioner, National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

**Página de la autora:** [www.siiisalud.com/dato/autor.php/90553](http://www.siiisalud.com/dato/autor.php/90553)

 Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

#### Abstract

*Glycemic control is essential in the management of diabetes. The goal of therapy is to achieve hemoglobin A1C levels as close to normal as possible while minimizing hypoglycemia. However, these therapeutic targets are often not achieved. This is particularly problematic in patients with severe insulin resistance. Part of the reason for this, may be patients are on insufficient doses of insulin. Severe insulin resistance is defined as insulin requirements greater than 200 units/kg/day or greater than 3 units/kg/day in pediatric patients. It is difficult to use U-100 forms of insulin when requirements exceed 200 units/kg/day, because of the volume of insulin required to administer subcutaneously. Using a more concentrated form of insulin is effective, and our experience is mainly with U-500 regular human insulin, manufactured by Eli Lilly and Company. This form of insulin has unique properties, and the practical aspects of the delivery of this form of insulin will be discussed.*

Artículo completo en inglés: [www.siiisalud.com/dato/expertoingles.90553](http://www.siiisalud.com/dato/expertoingles.90553)

Los estudios *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT)<sup>1</sup> y *Stockholm Diabetes Intervention Study*,<sup>2</sup> en pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1), y *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)<sup>3,4</sup> y *Kumamoto Study*,<sup>5</sup> en la diabetes tipo 2 (DBT2), han establecido el beneficio del tratamiento de ambos tipos de diabetes con concentraciones de glucemia tan próximas a la normalidad como sea posible. Estos estudios han formado la base de los blancos terapéuticos establecidos en las pautas más recientes de la *American Diabetes Association* (ADA).<sup>6</sup>

Existe un subgrupo de pacientes clasificados por la ADA como "otros tipos específicos de diabetes" que representan un desafío terapéutico importante en términos de lograr los objetivos de glucemia.<sup>7</sup> Estos pacientes con "otros tipos específicos de diabetes" presentan formas más extremas de resistencia a la insulina que los pacientes con DBT2 típicos y muchos presentan distintas características sindrómicas.<sup>8</sup> Además, a los fines de esta explicación incluimos pacientes con hiperinsulinemia endógena extrema o pacientes hiperglucémicos que necesitan dosis de insulina exógena

#### Resumen

En el manejo de la diabetes, el control de la glucemia es esencial. El objetivo del tratamiento es lograr que los niveles de hemoglobina A<sub>1c</sub> sean lo más próximos a los normales como sea posible y minimizar la hipoglucemia. Sin embargo, con frecuencia no se llega a estas metas terapéuticas. Esto es particularmente relevante en pacientes con resistencia grave a la insulina. En parte, la razón para que esto suceda podría ser que los pacientes reciban dosis insuficientes de insulina. La resistencia grave a la insulina se define por los requerimientos de insulina mayores de 200 U/kg/día en adultos o de 3 U/kg/día en los pacientes pediátricos. Debido al volumen de insulina requerida para ser administrada por vía subcutánea, resulta dificultoso utilizar las presentaciones de 100 unidades cuando los requerimientos exceden las 200 U/kg/día. Usar una forma de insulina más concentrada es efectivo; nuestra experiencia es principalmente con la insulina corriente humana 500 UI. Como esta presentación de insulina tiene propiedades únicas, se discutirán aspectos prácticos de su administración.

mayores de 200 unidades por día o, en pacientes pediátricos, dosis mayores de 3 U/kg/día. Esto incluye un subgrupo de pacientes obesos con DBT2. También pueden presentarse formas extremas de resistencia a la insulina como un estado transitorio con el embarazo, endocrinopatías y bajo distintas condiciones de estrés como una infección o con el uso de esteroides exógenos.<sup>9</sup> La cuestión práctica del tratamiento con insulina es esencialmente la misma en todas estas categorías de pacientes.

#### Papel de la terapia con insulina en la resistencia a la insulina

Aunque hemos definido las formas más extremas de resistencia a la insulina cuyos requerimientos son superiores a 200 U/día, es claramente una definición arbitraria. Actualmente, el objetivo de alcanzar valores adecuados de glucemia, tanto en la DBT2 como en los "otros tipos específicos de diabetes", generalmente no se cumple.<sup>10</sup> Una encuesta sobre cuidados en la diabetes, que se basó en los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* y el *Behavioral Risk Factor Surveillance System* observó que sólo el 42% de los individuos con diabetes tenían concentraciones de hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) < 7%, porcentaje que ha variado poco de acuerdo con las encuestas llevadas a cabo 10 años antes.<sup>11</sup> Parte de la razón de ello puede ser el hecho de que los pacientes reciban dosis insuficientes de insulina. Parece existir

**Participó en la investigación:** Phillip Gorden, National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

**Agradecimiento:** Al Dr. Chris Chamberlain y al Departamento de Farmacia del Centro Clínico, por su ayuda en la formulación del análisis de costos.

cierta renuencia al uso de dosis mayores de insulina, por distintas razones.<sup>12,13</sup> Esta renuencia se basa en parte en el conocimiento de que después de 200 U/día, se atenúa la respuesta de la dosis a la nueva administración de insulina (Figura 1). Sin embargo, este rango de respuesta reducido no indica que las dosis de insulina extremadamente altas carecen de otros efectos. El rechazo adicional también se genera con la actual dificultad física para administrar dosis mayores de insulina, ya que esto aumenta el volumen de la inyección subcutánea o la cantidad de inyecciones en un tiempo de dosificación dado. Los efectos adversos potenciales de la insulino terapia incluyen el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso. En este momento no existe ninguna forma de evitar totalmente la hipoglucemia o el aumento de peso con la insulino terapia.<sup>14</sup> Si bien estos problemas son importantes, no deben impedir que se aumente la dosificación de insulina del paciente.

Antes de conversar con el paciente sobre las dosis mayores de insulina, es importante reiterar que la dieta y el ejercicio, así como los agentes orales que aumentan la sensibilidad a la insulina, pueden tener valor como formas auxiliares de tratamiento con insulina.<sup>15-20</sup> En la hiperglucemia asociada a la obesidad es esencial enfatizar el control y la modificación de la dieta. Es difícil o imposible determinar de forma adecuada las dosis de insulina y los regímenes apropiados cuando no se controla la dieta.

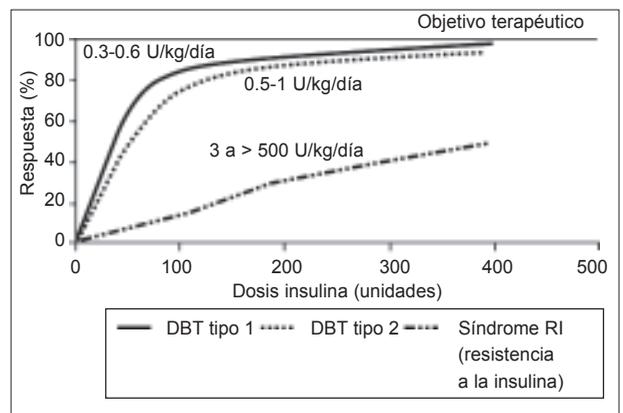
La dieta y los agentes orales tienen un valor más limitado en muchas de las formas sindrómicas de la resistencia extrema a la insulina donde la obesidad habitualmente no es un problema. Los agentes orales que producen sensibilidad a la insulina pueden tener valor en las formas graves de resistencia extrema a la insulina, cuando se combinan con insulino terapia. De hecho, en la mayoría de los casos se utilizan agentes orales en primer lugar y se agrega insulino terapia en un intento por alcanzar los blancos terapéuticos.<sup>20</sup>

Para la mayoría de los pacientes con DBT2 es posible alcanzar los objetivos adecuados de glucemia con dosis de insulina de 0.5 a 1 U/kg/día. Cuando el requerimiento excede esta cantidad, el volumen puede convertirse en un problema importante, y cuando las dosis exceden 2 U/kg/día es difícil, desde el punto de vista técnico, administrar el volumen de insulina. La cuestión del volumen se resuelve en parte mediante el uso de una preparación de insulina más concentrada. Nuestra experiencia ha sido con insulina U-500 elaborada por Eli Lilly and Company.

#### Terapia con insulina U-500 en la resistencia extrema a la insulina

Nuestra experiencia ha sido en gran parte en el tratamiento de las formas sindrómicas de resistencia a la insulina pero pensamos que los mismos principios se aplican a un subgrupo más grande de pacientes con "otros tipos específicos de diabetes". Tratamos a 54 pacientes con insulina U-500.<sup>21-27</sup> La mayoría de ellos tenían formas sindrómicas de resistencia a la insulina como síndrome de resistencia a la insulina tipo A y tipo B, lipodistrofia generalizada congénita y adquirida, síndrome de hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans y síndrome de Rabson-Mendenhall. Recientemente agregamos otros 6 pacientes obesos (Tabla 1). Las dosis de insulina variaron desde 1.5 U/kg/día hasta más de 566 U/kg/día y esto incluye tanto los casos pediátricos como los adultos.

Se publicaron muchos estudios que establecen la eficacia del tratamiento de pacientes con resistencia grave a la insulina



**Figura 1.** Curva teórica de dosis-respuesta corporal total de la administración de insulina. Cada curva es la composición de la captación corporal total de glucosa y la supresión de la producción hepática. Se muestran los rangos de dosis representativos de la administración diaria de insulina para lograr los objetivos, es decir, 0.3-0.6 U/kg/día en la DBT1; 0.5-1 U/kg/día en la DBT2, y 3 a > 500 U/kg/día en la resistencia a la insulina sindrómica. Obsérvese que en la DBT2 y los síndromes de resistencia a la insulina las dosis-respuesta en los niveles blanco están muy atenuadas. Por lo tanto, se necesitan dosis mucho mayores para lograr o alcanzar los objetivos. Los valores de DBT1 y DBT2 se obtuvieron de la literatura y los valores en las formas sindrómicas se tomaron de nuestra propia experiencia.

con U-500 en comparación con los regímenes de insulina U-100.<sup>28,29,32,36</sup> Nuestra experiencia en el tratamiento de los pacientes con resistencia grave a la insulina y U-500 es parte de una investigación mayor en el estudio de los tratamientos novedosos en la resistencia grave a la insulina. Nuestra intención no es estudiar mejor la eficacia de las formas de insulina U-500 y U-100, sino elaborar un algoritmo para la administración de U-500 que ayude a los médicos en el diseño de regímenes con insulina U-500. Hemos diseñado el algoritmo que se muestra en la Figura 2.

Aunque es posible que no se puedan alcanzar los objetivos terapéuticos en estos pacientes, las dosis grandes de insulina mejoran la hiperglucemia extrema, su estado catabólico asociado y la pérdida de peso. La terapia también debe mejorar las complicaciones microvasculares de la hiperglucemia en un 37% y debe reducir en un 21% en el riesgo de cualquier criterio de valoración o muerte relacionado con la diabetes con una reducción en los niveles de HbA<sub>1c</sub> del 1%.<sup>2,3</sup> Para lograr los objetivos terapéuticos en estos pacientes sindrómicos con resistencia a la insulina, se están introduciendo nuevas formas de terapia agregadas a la insulina, como la leptina humana metionilica recombinante.<sup>25</sup>

#### Consideraciones especiales sobre el uso de insulina U-500

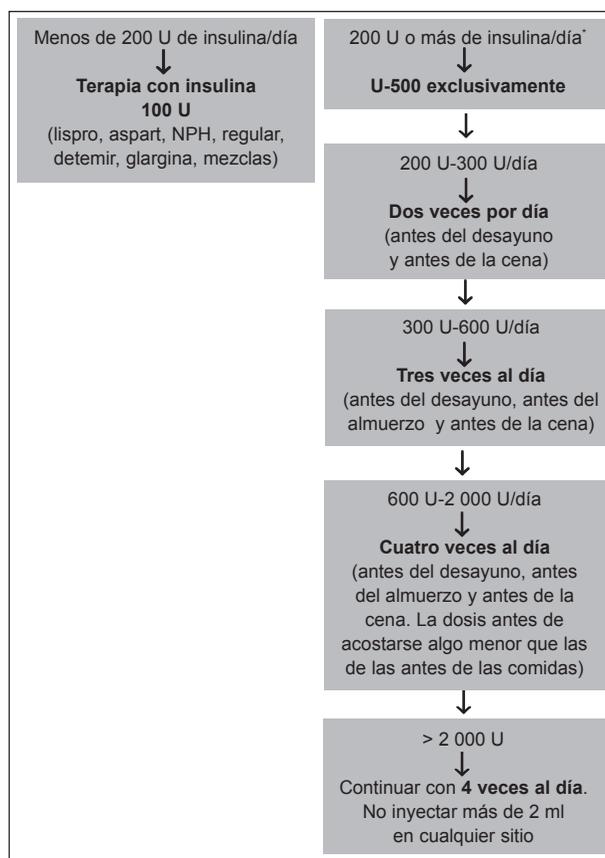
La insulina U-500 sólo se encuentra disponible en una forma de insulina corriente. La absorción de la insulina humana después de la administración subcutánea es el paso limitante de la velocidad de la actividad de la insulina. La mayor parte de la variabilidad de la absorción de la insulina se correlaciona con las diferencias de flujo sanguíneo que dependen del sitio de la inyección. La insulina U-500 parece tener menor variación diaria en las tasas de absorción y también menos variación de la absorción en diferentes regiones del cuerpo (véase también el prospecto del envase de insulina U-500 de Eli Lilly).<sup>30</sup>

El inicio, el pico y la duración del efecto son las diferencias clínicas más importantes entre las formas disponibles de

insulina. La insulina U-100 corriente tiene un efecto pico 2-4 horas después de la administración, y su duración de acción es de 5-7 horas. La U-500 tiene un perfil farmacocinético que simula más estrechamente a la insulina NPH que a la insulina U-100 corriente. La insulina U-500 no tiene nada agregado en el preparado en relación con la insulina U-100 que modifique el inicio de su acción, pero presenta una duración de acción más prolongada, de hasta 24 horas, en comparación con otras insulinas corrientes.<sup>30</sup> En los pacientes que presentan anomalías en el receptor de la insulina la duración es incluso más prolongada debido a la deficiencia en la degradación de la insulina.

La farmacodinámica de los distintos tipos de insulina –corriente, NPH y lenta– es afectada particularmente por el volumen de la dosis.<sup>30,31</sup> Las dosis más grandes pueden producir una demora en el pico y un aumento de la duración de la acción. Por ejemplo, la inyección de 4 unidades de NPH tiene un perfil de tiempo-acción significativamente diferente en comparación con 30 unidades de NPH.

El uso clínico de la insulina U-500 exige administrar las inyecciones al menos dos veces al día, es decir, antes del desayuno y antes de la cena. El objetivo de la terapia es alcanzar los objetivos establecidos por la ADA para la HbA<sub>1c</sub>. Con relación al automonitoreo de la glucemia, la hipoglucemia no es un problema importante en los pacientes con resistencia extrema a la insulina. Sin embargo, cuando tiene lugar, es muy probable que se produzca por la mañana después de un ayuno de toda la noche. El objetivo del automonitoreo matinal de la glucemia es 70-120 mg/dl. Si los valores se encuentran por debajo de 70 mg/dl, se debe ajustar para abajo la dosis previa a la cena (o la última dosis del día). Cuando los valores son altos entonces se deben ajustar todas las dosis. No se debe utilizar este método para determinar cada dosis de insulina inyectada sino durante varios días, para determinar un patrón. El automonitoreo de la glucemia antes del desayuno y antes de la cena suele ser suficiente. Con dosis > 30 U/día, es ideal realizarlo tres veces al día. Cuando la hipoglucemia matinal es un problema, es necesario reducir la dosis de U-500 a la hora de la cena y puede justificarse realizar el automonitoreo de la glucemia al acostarse y a las 3 de la mañana hasta lograr la dosis correcta a la hora de la cena. Una automonitorización intensiva de la glucemia y el recuento de los hidratos de carbono no determinan la dosis individual, que es la práctica más convencional. Cuando la dosis diaria total de insulina es de 300 U/día o mayor, recomendamos dividir la dosis en tres inyecciones diarias. En un régimen de tres veces al día, asignaríamos la mayor parte de la dosis diaria total al desayuno y al almuerzo, y una cantidad menor en la cena. Por ejemplo, si la dosis diaria total es 450 U/día, administraríamos 200 U en el desayuno, 150 U en el almuerzo y 100 en la cena. Ballani y col. informaron buenos resultados con inyecciones diarias dos veces al día, con dosis de hasta 650 U/día.<sup>32</sup> Cuando la dosis diaria total es superior a 600 U/día, el médico que realiza la prescripción debe considerar el agregado de una dosis de insulina U-500 al acostarse. La cantidad de esta dosis debe ser menor que las tres dosis previas para reducir al mínimo la hipoglucemia matinal. Las dosis diarias totales de 2 000 U o mayores pueden justificar el uso de jeringas distintas de las de insulina, que permitirán la inyección de más de 1 ml de insulina por vía subcutánea, pero tomando precauciones en no inyectar más de 2 ml por esa vía (Figura 2).<sup>33-35</sup>



**Figura 2.** Algoritmo de la terapia con insulina sobre la base de las unidades de insulina administradas por dosis.

Cada uno de estos enfoques podría combinarse con un agente oral (es decir, metformina o tiazolidindionas) o incretina.

\* Dosis para pacientes pediátricos mayores de 3 U/kg/día.

Los estados de resistencia extrema a la insulina a veces son transitorios, por lo que puede estar justificado reducir la dosis de insulina U-500 y pasar nuevamente a insulina U-100. Se puede seguir el algoritmo en sentido inverso, excepto en los pasos finales. Nosotros hemos tenido el mayor éxito sostenido al volver a los pacientes a insulina corriente U-100 desde insulina U-500 cuando la dosis diaria total es de 175 U o menor. Nuevamente esto parece estar relacionado con el volumen.

#### Dispositivos para la administración de insulina U-500

Un inconveniente importante que se debe tener en cuenta es la jeringa para la administración de insulina U-500. Al contrario de la insulina U-100, la administración de insulina U-500 no es equivalente a las unidades de una jeringa típica para insulina. Por ejemplo, si un paciente necesita 150 U de insulina tres veces al día, y el médico desea utilizar insulina U-500, la forma correcta de redactar la prescripción es la siguiente: "Insulina corriente U-500, 150 U, inyéctese 0.3 ml por vía subcutánea, tres veces al día, antes de las comidas". Al utilizar este ejemplo surge la confusión, porque al paciente se le dirá que "cargue 30 unidades de insulina" y los diabéticos suelen creer que su dosis de insulina es 30 U, en lugar de 0.3 ml de insulina U-500 o 150 U. Para evitar esta confusión, se puede utilizar una jeringa de tuberculina, que sólo tiene marcas de volumen. Sin embargo, esto sólo se puede aplicar en el contexto hospitalario. No es fácil que el paciente pueda adquirir una jeringa de tuberculina en su farmacia local. El reembolso del seguro para las jeringas de insulina está más

protocolizado que para las de tuberculina porque las primeras se consideran parte de los suministros para diabéticos. Por lo tanto es fundamental, cuando se utiliza una jeringa para insulina U-100, explicar la cantidad que se debe cargar tanto en términos de dosis como de volumen.

Las bombas de insulina son dispositivos de administración de insulina U-500.<sup>33,34,37</sup> El mejor uso de estos dispositivos es con dosis diarias totales de entre 200-300 U/día (dosis pediátricas de 3 a 4.5 U/kg/día). Es mejor administrar dosis mayores que ésta con varias inyecciones diarias a causa del volumen de insulina inyectado en el catéter, que habitualmente se deja colocado durante 2-3 días. Otra preocupación muy importante en relación con la bomba de insulina es que este dispositivo está ideado para formas de insulina de acción rápida. Las características del bolo de la bomba son compatibles con la cinética del fármaco de los análogos de la insulina de acción rápida. El uso de estas características con la insulina U-500 puede aumentar la probabilidad de hipoglucemia y de "acumulación" de insulina U-500. Otra preocupación es que en las bombas de insulina las dosis se hallan establecidas en unidades. Esto podría causar que las cantidades de insulina se incrementen 5 veces cuando se utiliza insulina U-500, situación que puede presentarse si el paciente no recibe previamente instrucciones firmes. Incluso así, la preocupación de que se cometan errores existe.

Otra cuestión que a menudo nos consultan es si existe insulina U-500 disponible en lapiceras. La respuesta actualmente es negativa en los EE.UU. En otros países se comercializan cartuchos vacíos de lapiceras de insulina. En ese caso el paciente podría llenar el cartucho con insulina U-500 y administrarla a través de un dispositivo no descartable. El fabricante de insulina U-500 no recomienda su aplicación mediante una lapicera.

#### Análisis de costo y disponibilidad de insulina U-500

Knee y col.<sup>33</sup> comunicaron un ahorro en el costo de la insulina U-500 comparada con la insulina lispro (Tabla 2).

A pesar de que la insulina U-500 cuesta más por mililitro, hay una reducción en el volumen de insulina en la insulina U-500, lo que se traduce en un costo reducido por unidad de insulina, comparado con otras formas de insulina. Esto tampoco tiene en cuenta el ahorro adicional de costos cuando se necesitan menos jeringas para inyectar los volúmenes menores de insulina o menos cambios de cartuchos de la bomba si se utiliza una forma concentrada de insulina en una bomba de insulina. Además, la insulina U-500 se utiliza sola, lo que representa un ahorro adicional en el precio, ya que habitualmente los pacientes reciben otras formas de reposición de insulina cuando utilizan insulina corriente U-100 e insulina lispro U-100. En los EE.UU., la insulina U-500 es fabricada por Eli Lilly, Inc. Se comercializa en frascos ampolla de 20 ml y se distingue de otras formas de insulina por el frasco ampolla de mayor tamaño, juntamente con tiras anaranjadas que cruzan diagonalmente la caja y por el nombre impreso en la etiqueta del frasco ampolla. Es poco probable que la insulina U-500 se encuentre disponible de inmediato en

**Tabla 1.** Pacientes del NIH patients tratados con insulina U-500

Síndrome	Pacientes Número	Rango de dosis U/kg/día	Rango de edad Años	Peso* (kg)	Referencia
Tipo A	5	6-566	18-35	58.2	24, 27
Rabson-Mendenhall	3	10-80	11-27	36	23, 24
Tipo B	27	3-416	10-54	76.1	22
Lipodistrofia	11	3-28	12-23	59.2	21, 25, 26
HAIR-AN™	2	1.6	33-54	120	No publicado
Diabetes mellitus tipo 2/obesidad	6	1.5-5.6	36-52	116	No publicado

\* Representa el peso medio de cada grupo.

\*\*Hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans.

**Tabla 2.** Análisis de costos de la insulina

Insulina/potencia	Unidad de producto	Precio por frasco ampolla (en dólares estadounidenses)	Precio por unidad (en dólares estadounidenses)
Insulina regular	500 U/ml 20 ml	219.46	0.02
Insulina regular	100 U/ml 10 ml	37.70	0.04
Insulina lispro	100 U/ml 10 ml	87.89	0.09
Insulina aspart	100 U/ml 10 ml	95.71	0.10
Insulina NPH	100 U/ml 10 ml	37.70	0.04
Insulina glargina	100 U/ml 10 ml	84.20	0.08
Insulina detemir	100 U/ml 10 ml	90.31	0.09

la mayoría de las farmacias como ocurre con los preparados de insulina más convencionales. Sin embargo, si se realiza un arreglo previo apropiado con la farmacia habitualmente se la puede obtener en 24 o 48 horas. Garg y col. comunicaron que han obtenido insulina U-500 tanto de Eli Lilly Inc., como de Novonordisk.<sup>38</sup> A través de una comunicación personal con este autor y otros profesionales de asistencia de la salud de Europa, el proceso para obtener estas formas concentradas de insulina es muy difícil y puede ser necesario el contacto de un representante de esos laboratorios en su país para obtener la insulina.

#### Sinopsis

Mediante el uso de la tecnología actual y los preparados de insulina disponibles parece que se ha progresado en el tratamiento de la DBT1 y se están alcanzando los blancos terapéuticos con rangos de dosis de insulina desde 0.3 a 0.6 U/kg/día. En "otros tipos específicos de diabetes" y en un subgrupo de DBT2 no parece ser así. Está claro que por lo menos el 40% de todos los pacientes diabéticos necesitarán terapia insulínica para lograr los objetivos terapéuticos.<sup>12,13,39,40</sup> Cuando no se cumplen los objetivos del tratamiento, se señala una cantidad insuficiente de pacientes tratados con insulina o que las dosis de insulina no son suficientes.

En los pacientes que reciben insulina, una limitación puede ser el volumen necesario para lograr una dosis capaz de alcanzar el objetivo del tratamiento. Hemos presentado un algoritmo a partir de nuestra experiencia en el tratamiento de las formas sindrómicas de resistencia a la insulina, y varios casos de resistencia grave a la insulina, obesidad y DBT2. El uso de insulina U-500 puede ser otra opción terapéutica que ayuda a los pacientes con DBT2 con resistencia grave a la insulina a alcanzar los objetivos terapéuticos deseados.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 25/5/2007 - Aprobación: 6/9/2008

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

# Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Relación entre los Niveles Plasmáticos de Homocisteína, la Enfermedad Vascular Aterosclerótica y los Marcadores de Inflamación en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Akalın A, Alatas O y Colak O

Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turquía

[Relation of Plasma Homocysteine Levels to Atherosclerotic Vascular Disease and Inflammation Markers in Type 2 Diabetic Patients]

European Journal of Endocrinology 158(1):47-52, Ene 2008

*En los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad vascular aterosclerótica hay estado de inflamación y aumento de los niveles séricos de homocisteína. La conexión entre ambos tendría que ver con la funcionalidad renal; sólo los niveles del factor de necrosis tumoral alfa se correlacionan directamente con la concentración de homocisteína.*

La enfermedad aterosclerótica ocasiona importante morbimortalidad en los pacientes con diabetes (DBT). El incremento del riesgo cardiovascular es atribuible principalmente a la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la hipertensión, el tabaquismo, la disfunción endotelial y los trastornos en la coagulación y de las plaquetas.

Se considera que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio; se ha observado que la concentración de los marcadores de inflamación se asocia con riesgo vascular tanto en individuos sin DBT como en aquellos con esta enfermedad. Sin embargo, hasta el momento los factores que desencadenan este proceso inflamatorio no se identificaron con precisión. La proteína C reactiva, la interleuquina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) son mediadores importantes en la inflamación. La homocisteína (HC) podría contribuir al daño vascular y tal vez a la aterosclerosis de los pacientes con DBT. De hecho, varios estudios mostraron que los niveles de HC están aumentados en esta población.

En este trabajo, los autores analizaron la correlación entre los marcadores de inflamación y la concentración de la HC en pacientes con DBT tipo 2 (DBT2) con aterosclerosis y sin ella.

#### Sujetos y métodos

Fueron incluidos 90 sujetos con DBT2; 41 presentaban enfermedad aterosclerótica vascular. Además, tenían antecedente de infarto de miocardio, cirugía de derivación coronaria, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular o enfermedad coronaria confirmada por angiografía. Los individuos sin estos antecedentes se consideraron sin enfermedad aterosclerótica vascular; asimismo, el electrocardiograma y el estudio Doppler arterial periférico fueron normales. Se excluyeron los individuos con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, infección del pío o cetoacidosis diabética en los últimos 3 meses, ya que

cualquiera de estos trastornos modifica la concentración de los marcadores inflamatorios. Se tuvieron en cuenta la edad, la duración de la DBT, el índice de masa corporal (IMC) y el tratamiento. Sólo se incluyeron pacientes diabéticos tratados con insulina o sulfonilureas. Se calculó el índice de filtrado glomerular mediante la depuración de la creatinina; se excluyeron los individuos con un nivel de creatinina superior a los 1.6 mg/dl. En muestras de orina de 24 horas se determinó la concentración de albúmina. También se analizaron los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y de folato y se excluyeron personas con deficiencias de alguno de estos factores. Tampoco se incluyeron pacientes con hipertiroidismo o hipotiroidismo. Con métodos convencionales se conoció la concentración de la hemoglobina glucosilada, el péptido C, el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y baja densidad (HDLc y LDLc, respectivamente), la apolipoproteína (Apo) A, la ApoB, la lipoproteína (Lp) a, la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno y la velocidad de eritrosedimentación.

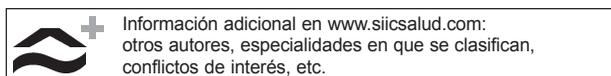
#### Resultados

Los niveles de la PCR, el fibrinógeno, la IL-6 y el TNF-alfa se mostraron aumentados en los pacientes con enfermedad aterosclerótica vascular, en comparación con aquellos con DBT sin indicios de esta afección. La HC plasmática también fue más alta en los primeros. Después del ajuste según la edad, la duración de la DBT, la depuración de la creatinina, el índice de excreción de albúmina y los niveles de folato, la concentración de HC siguió siendo estadísticamente diferente entre los grupos.

Los niveles de la PCR se asociaron de manera negativa con la depuración de la creatinina ( $r = -0.263$ ;  $p = 0.012$ ) y se correlacionaron de forma positiva con el índice de excreción de albúmina ( $r = 0.212$ ;  $p < 0.001$ ). Asimismo, se encontró una asociación positiva significativa entre la PCR y los niveles de triglicéridos ( $r = 0.282$ ;  $p = 0.007$ ) y una correlación negativa entre esta proteína y la concentración de HDLc ( $r = -0.400$ ;  $p < 0.001$ ).

Los niveles del fibrinógeno también se relacionaron de manera negativa con la depuración de la creatinina ( $r = -0.273$ ;  $p = 0.009$ ) y de forma positiva con el índice de excreción de albúmina ( $r = 0.317$ ;  $p = 0.002$ ). La eritrosedimentación se asoció de manera negativa con la depuración de la creatinina ( $r = -0.286$ ;  $p = 0.006$ ) y de forma positiva con la excreción de albúmina ( $r = 0.292$ ;  $p = 0.005$ ). Los autores encontraron una relación negativa entre la eritrosedimentación y la concentración de HDLc ( $r = -0.262$ ;  $p = 0.013$ ). Los niveles de IL-6 y del TNF-alfa se correlacionaron de forma negativa con el HDLc ( $r = -0.295$ ;  $p = 0.005$  y  $r = -0.215$ ;  $p = 0.044$ , respectivamente) y con la concentración de ApoA ( $r = -0.288$ ;  $p = 0.007$  y  $r = -0.265$ ;  $p = 0.013$ ). También fue negativa la asociación entre los niveles plasmáticos de HC, la concentración de ApoA y la depuración de la creatinina ( $r = -0.489$ ;  $p < 0.001$  y  $r = -0.260$ ;  $p = 0.014$ ).

El análisis de variables únicas no reveló una asociación entre los marcadores de inflamación y los niveles de HC. La concentración sérica de esta última sólo se correlacionó



sustancialmente con los niveles del TNF-alfa ( $r = 0.302$ ;  $p = 0.004$ ). En el modelo de variables múltiples, los parámetros predictivos más consistentes de la HC fueron la depuración de creatinina (correlación negativa) y la concentración del TNF-alfa, independientemente de la edad, el sexo, el IMC, la IL-6, la eritrosedimentación, la PCR, el fibrinógeno, la Lp(a), el LDLc, el índice de excreción de albúmina, la hipertensión, el folato y los niveles de vitamina B<sub>12</sub>.

### Discusión

La aterosclerosis es más frecuente y más grave en los pacientes con DBT en comparación con la población general. Si bien algunos factores de riesgo cardiovascular son más comunes en esta población, éstos no explican *per se* el incremento sustancial del riesgo vascular en estos pacientes. Cada vez es más aceptado que la aterosclerosis es un estado inflamatorio. Asimismo, en los pacientes con DBT tipo 1 y 2 hay activación de la inflamación por mecanismos que todavía no se comprenden por completo, pero que probablemente estén asociados con la hiperglucemia, la obesidad y la hiperinsulinemia. En el presente trabajo, los marcadores de inflamación estuvieron elevados sustancialmente en los individuos con DBT2 y enfermedad aterosclerótica, respecto de los sujetos diabéticos sin trastornos vasculares. Los hallazgos sugieren que en los pacientes que presentan DBT y aterosclerosis hay mayor actividad inflamatoria. Los estudios previos sugirieron que la concentración de HC es otro factor de riesgo cardiovascular, dado que ésta se asocia con diversos trastornos vasculares, entre ellos, la fragmentación de la lámina elástica interna, la hiperplasia del músculo liso, la ruptura de las fibras elásticas y la trombosis arterial y venosa. Aunque todavía no se conocen los mecanismos precisos por los cuales la hiperhomocisteinemia induce aterosclerosis, es posible que en el trastorno participen tanto el daño como la disfunción del endotelio, el mayor crecimiento de las células de músculo liso vascular, la mayor adhesión de las plaquetas, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y la activación directa de la cascada de la coagulación, entre otros factores. Varios trabajos demostraron el aumento de los niveles de HC en pacientes con DBT. En este trabajo también se observó el incremento sustancial de la concentración de la HC en los pacientes diabéticos y con enfermedad aterosclerótica vascular, en comparación con aquellos sin enfermedad vascular. Sin embargo, el análisis de variables múltiples indicó que la función renal y los niveles de folato son los principales determinantes de la HC en plasma. La concentración de folato fue más baja en los sujetos diabéticos con aterosclerosis; en este sentido, los estudios futuros deberán establecer el papel que desempeña el aporte de folato en la prevención del daño vascular.

Los marcadores de inflamación estuvieron relacionados de manera considerable con la microalbuminuria y la función renal. Sin embargo, añaden los expertos, no se sabe si la inflamación es la causa o la consecuencia de la nefropatía. La PCR, la eritrosedimentación y los niveles de IL-6 y TNF-alfa se asociaron inversamente con la concentración de HDLc y de ApoA. Es posible que dichas citoquinas afecten la producción de estas lipoproteínas que protegen contra la aterosclerosis.

Por su parte, la concentración de HC se modifica según la función del riñón. A pesar de que los pacientes con insuficiencia renal grave (concentración de creatinina muy alta) fueron excluidos de la investigación, en aquellos con función renal bastante conservada, la HC se relacionó bien con este parámetro. En el presente estudio, esta última se asoció con la concentración de un único marcador de inflamación: el TNF-alfa. El fenómeno sugiere que esta citoquina podría participar en la patología de la nefropatía diabética.

Esta investigación no evaluó el estado de resistencia a la insulina, de manera tal que cabe la posibilidad de que la asociación entre la HC y el TNF-alfa sea atribuible a dicho estado. No obstante, añaden los especialistas, no se constató asociación alguna entre estos parámetros y los niveles del péptido C o del IMC, factores que reflejan indirectamente el estado de resistencia a la insulina. En conclusión, los hallazgos de este trabajo indicaron que, en los pacientes con DBT2, la inflamación puede ser un marcador significativo de enfermedad vascular y de daño endotelial. La asociación entre la aterosclerosis y la HC, sin embargo, no parece tener que ver con la inflamación, aunque sí con la funcionalidad renal.

 Información adicional  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/98325](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/98325)

## 2 - Fenotipos Metabólicos, Complicaciones Vasculares y Muertes Prematuras en una Población de 4 197 Pacientes con Diabetes Tipo 1

Mäkinen VP, Forsblom C, Groop PH y colaboradores

Helsinki University of Technology; Biomedicum Helsinki; Helsinki, Finlandia

[*Metabolic Phenotypes, Vascular Complications, and Premature Deaths in a Population of 4,197 Patients With Type 1 Diabetes*]

**Diabetes** 57(9):2480-2487, Sep 2008

*Los investigadores comprobaron que las muertes prematuras relacionadas con la diabetes tipo 1 fueron causadas por eventos cardiovasculares y que existe una clara relación entre la nefropatía diabética y el riesgo de mortalidad.*

Las alteraciones microvasculares graves, como la retinopatía proliferativa y la enfermedad renal crónica, son complicaciones frecuentes de la diabetes tipo 1 (DBT1) y suelen asociarse con las enfermedades cardiovasculares y con la muerte prematura. La evaluación del riesgo y el diagnóstico dependen de la excreción urinaria de albúmina, la concentración sérica de creatinina y el perfil lipídico.

El síndrome metabólico (SM) intenta describir la asociación entre las complicaciones vasculares y la resistencia a la insulina, aunque su aplicabilidad en la DBT1 y su definición exacta son discutibles. Cabe destacar la necesidad de encontrar herramientas para la evaluación cuantitativa del riesgo. Los nuevos enfoques apuntan a lograr fenotipos más exactos sin un costo excesivo, por medio de métodos informáticos y de procesamiento analítico.

El objetivo de este estudio fue caracterizar los fenotipos típicos (o perfiles metabólicos) que pueden asociarse con alta o baja mortalidad, durante varios años de seguimiento. Los autores reconocen el papel de la albuminuria como uno de los principales marcadores de riesgo elevado, pero intentan aportar una descripción más comprensible acerca de las enfermedades que se presentan con la excreción de albúmina. Además, por medio de este ensayo, se demostró la posibilidad de integrar numerosas variables bioquímicas bajo un modelo estadístico, como también la utilidad de la estadística multifactorial no lineal para revelar fenotipos complejos que no pueden detectarse con los métodos clásicos.

### Diseño de la investigación y métodos

Se reclutaron pacientes con DBT1. Los criterios diagnósticos fueron edad de comienzo < 35 años y comienzo de la terapia con insulina dentro del año de aparición de la enfermedad. El

diseño del estudio fue transversal ( $n = 4\ 197$ ). Los registros de albuminuria y de eventos clínicos previos al inicio y los datos disponibles sobre las causas de mortalidad luego de un seguimiento promedio de 6.5 años fueron longitudinales.

**Definiciones clínicas.** Los pacientes completaron un cuestionario estandarizado por medio del cual se registraron los datos acerca de la medicación, el estado cardiovascular y las complicaciones de la DBT. La clasificación del estado renal se realizó de acuerdo con el índice de excreción urinaria de albúmina (IEA) en al menos 2 o 3 muestras consecutivas de orina de 24 horas. Se consideró que los individuos con tratamiento de reemplazo de la función renal (diálisis o trasplante) presentaban enfermedad renal terminal. La ausencia de nefropatía fue definida como normoalbuminuria ( $IEA < 20\ \mu\text{g}/\text{min}$  o  $< 30\ \text{mg}/24\ \text{horas}$ ), mientras que la manifestación de la nefropatía diabética (NPD) resultó de la macroalbuminuria ( $IEA \geq 200\ \mu\text{g}/\text{min}$  o  $\geq 300\ \text{mg}/24\ \text{horas}$ ) y de la enfermedad renal terminal. La excreción de albúmina de la última orina de 24 horas recolectada fue utilizada como una variable bioquímica junto con los registros longitudinales de IEA.

La retinopatía diabética se definió por el antecedente de tratamiento con láser. La enfermedad macrovascular incluyó infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedades coronaria y vascular periférica. La presión arterial se midió dos veces, con un intervalo de 2 minutos, en posición sentada, luego de 10 minutos en reposo.

**Mediciones bioquímicas.** También se midieron las concentraciones séricas de lípidos y de lipoproteínas en muestras de sangre tomadas con el paciente en ayunas. Los niveles de colesterol total y de triglicéridos fueron determinados enzimáticamente por medio de un autoanalizador. Se restó el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad 3 (HDL<sub>3c</sub>) del HDLc total para calcular el HDL<sub>2c</sub>. Se determinó el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) mediante la fórmula de Friedewald. Las concentraciones de apolipoproteínas (Apo) A-I, A-II y B se determinaron por inmunoensayo. La creatinina sérica y en orina de 24 horas se cuantificó por métodos enzimáticos, la albuminuria de 24 horas por inmunoturbidimetría y la proteína C reactiva (PCR) por radioinmunoensayo, al igual que el péptido C. La urea en orina de 24 horas, el sodio y el potasio fueron medidos en un analizador. Se utilizaron ensayos estandarizados para determinar los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>).

**Análisis estadístico.** Se elaboró un mapa de autoorganización para caracterizar los perfiles metabólicos y compararlos con las clasificaciones clínicas actuales. Para ello, sólo se tomaron en cuenta las variables bioquímicas. Este mapa fue de gran utilidad para las comparaciones automatizadas entre los perfiles bioquímicos multifactoriales. Con respecto a la distribución de los pacientes en el mapa, aquellos con perfiles similares se encontraron próximos, mientras que los que presentaban perfiles diferentes se localizaron más separados. Luego de computar las posiciones de los sujetos, el mapa se coloreó de acuerdo con las características de éstos (variables clínicas) dentro de las diferentes regiones. Se computaron 10 000 colores al azar y se obtuvieron valores empíricos de  $p$  para cada una de las variables por separado, con el objeto de verificar que los resultados fueran estadísticamente confiables.

En un primer momento, se estimó el riesgo relativo de muerte sobre la base del análisis de los colores correspondientes a la edad y a la frecuencia de muertes observadas en cada mapa. Luego se ajustó la mortalidad estimada a la esperada en el segmento correspondiente a la edad de la población, para hombres y mujeres por separado, durante el período de seguimiento.

## Resultados

Los investigadores observaron que las diferencias fisiológicas entre hombres y mujeres ejercieron gran influencia sobre el mapa de autoorganización, por lo que se eliminaron las características específicas relacionadas con el sexo para evitar confusiones.

La localización de los pacientes sobre el mapa dependió de la similitud de sus perfiles. Los sujetos ubicados en el área sudoeste presentaban buen control de la glucemia (niveles bajos de HbA<sub>1c</sub>), HDL<sub>2c</sub> elevado, Apo B y PCR bajas. Los participantes de la región nordeste del mapa mostraban niveles altos de triglicéridos y bajas concentraciones de HDL<sub>2c</sub>. Los autores reconocen que la evaluación de los colores en el mapa no fue la forma más efectiva de investigar las propiedades generales.

### Complicaciones vasculares y muerte prematura

El área de mayor mortalidad a 10 años se encontró próxima a la de mayor prevalencia de NPD y se asoció con el antecedente de complicaciones macrovasculares. Las mujeres presentaron menor mortalidad y prevalencia de NPD, mientras que la asociación de las complicaciones macrovasculares se mantuvo.

Los mayores porcentajes de retinopatía diabética coincidieron con los de NPD y con mortalidad alta. Los porcentajes mayores de SM se presentaron en la parte nordeste del mapa, fuera del área de mortalidad elevada. La duración de la DBT y la edad se relacionaron con la aparición de complicaciones de esta enfermedad, pero no explican las muertes. La presión arterial sistólica elevada se asoció con alta mortalidad. La obesidad abdominal prevaleció en la parte nordeste del mapa. Ninguna medida antropométrica sirvió para el pronóstico exacto de muerte.

### Características bioquímicas de las complicaciones de la diabetes

En la región nordeste, el SM estuvo caracterizado por las concentraciones altas de triglicéridos, LDLc y colesterol total y por bajos niveles de HDL<sub>2c</sub>. Cerca del área oeste se recuperaron los valores de HDL<sub>2c</sub> con concentraciones elevadas de LDLc. En la región sur, los sujetos se caracterizaron por presentar menores niveles de triglicéridos y de colesterol, con excepción del HDL<sub>2c</sub>. El tratamiento hipolipemiente fue más común en la región norte. Las Apo tuvieron un patrón similar al del colesterol y de los triglicéridos y sus niveles fueron mayores en el área de presentación del SM.

La albuminuria de 24 horas coincidió con la clasificación de NPD. Se encontraron concentraciones más elevadas de creatinina cerca de las regiones de mayor mortalidad. Este fenotipo avanzado de NPD observado en la región norte también se asoció con disminución de la creatinina en orina de 24 horas, con elevación del potasio sérico y con reducción del potasio urinario de 24 horas. Los mayores niveles de adiponectina se encontraron en las regiones norte y nordeste.

### Fenotipos metabólicos de alto riesgo

Existen 5 modelos de fenotipos que resumen las características clínicas y bioquímicas observadas. El fenotipo con niveles bajos de HbA<sub>1c</sub>, altos de HDL<sub>2c</sub> y baja concentración de triglicéridos presenta pocas complicaciones.

En la parte norte, el colesterol total, la Apo B y la albuminuria de 24 horas aumentaron con la edad y existió mayor riesgo de muerte prematura. La NPD fue el factor definitorio de los fenotipos de alto riesgo y se caracterizó por los niveles altos de creatinina sérica, de albuminuria y de adiponectina. Estos pacientes presentaron mayor riesgo de mortalidad. El fenotipo del SM caracterizado por circunferencia de cintura amplia, niveles altos de triglicéridos y bajos de HDL<sub>2c</sub> fue el que presentó mayor riesgo de muerte. El tiempo de evolución de la DBT fue menor en la región sudoeste,

donde la mortalidad fue baja y el riesgo relativo, poco significativo. El tratamiento antihipertensivo fue el factor discriminatorio más importante, seguido del tiempo de evolución de la DBT.

### Discusión

Según los autores, la expectativa de vida en los pacientes con DBT1 depende de la presencia de enfermedad renal y de la incidencia de eventos macrovasculares. El análisis del mapa de autoorganización proporcionó estimaciones bastante precisas acerca del riesgo relativo de muerte prematura.

También, encontraron asociaciones directas entre las características metabólicas y los diversos resultados clínicos.

En este estudio se describieron 5 modelos fenotípicos que resultaron del análisis de los distintos perfiles bioquímicos, de la combinación de los resultados y de los conocimientos clínicos existentes. Los investigadores demostraron la sensibilidad del mapa de autoorganización; sin embargo, observaron que el algoritmo no lineal puede conducir a los problemas típicos del modelo multifactorial. El número de muestras fue significativo respecto de la cantidad de variables (4 197 pacientes contra 14 variables). Sólo se tuvieron en cuenta las variables bioquímicas, de manera que la importancia estadística de la variabilidad de las características clínicas pudiera ser verificada. El mapa de autoorganización es un método indeterminado ya que cualquier cambio pequeño en el ingreso de los datos puede modificar de manera significativa la forma de los patrones observados. Por lo tanto, los autores recomiendan realizar pruebas con mapas de diferentes tamaños y subgrupos de datos para determinar resultados biológicamente significativos.

El mayor riesgo relativo de muerte prematura se asoció con un perfil metabólico que presentaba características en común con la NPD y con el SM. La albuminuria fue el factor de riesgo común. Los estudios previos mostraron que el sexo femenino y la insuficiencia renal se asocian con niveles altos de adiponectina, que la NPD se correlaciona con el aumento de las concentraciones de la PCR y con la presentación de microangiopatía. Por otro lado, se considera que la PCR y la adiponectina se relacionan de manera inversa con la obesidad y con la dislipidemia y sus bajos niveles se asocian con la enfermedad cardiovascular. Además, el análisis de este mapa mostró la relación entre la adiponectina y el SM enmascarada por el incremento global de los niveles de adiponectina a causa de las complicaciones de la DBT. Los diferentes perfiles lipídicos presentes en las enfermedades microvasculares y macrovasculares aclaran un poco los resultados heterogéneos obtenidos en estudios previos. De acuerdo con los hallazgos de esta investigación, los expertos sugieren que los niveles bajos de HDL<sub>2c</sub> se asocian con la obesidad abdominal y con mayor requerimiento de insulina, pero no necesariamente con la persistencia de la albuminuria.

Por otro lado, las concentraciones altas de HDL<sub>2c</sub> representan un buen control de los niveles de glucemia y se relacionan con baja prevalencia de complicaciones. Los investigadores comprobaron que las muertes prematuras relacionadas con la DBT1 fueron causadas por eventos cardiovasculares. Además, encontraron que existe una clara relación entre la NPD y el riesgo de muerte. Con esta investigación se comprobaron detalles adicionales que no se hubieran podido obtener por métodos clásicos.

Los especialistas esperan que este enfoque multifactorial posibilite el planteo de nuevas hipótesis acerca de las complicaciones de la DBT y la apertura de nuevas perspectivas, en las interacciones complejas entre los factores de riesgo metabólicos.

### 3 - Efecto del Sexo sobre la Resistencia a la Insulina Inducida por los Lípidos en Sujetos Obesos

Vistisen B, Hellgren LI, Stallknecht B y colaboradores

University of Copenhagen, Copenhagen; Technical University of Denmark, Lyngby; Dinamarca

[Effect of Gender on Lipid-Induced Insulin Resistance in Obese Subjects]

European Journal of Endocrinology 158(1):61-68, Ene 2008

*A pesar de la mayor sensibilidad a la insulina de las mujeres, la reducción en la captación de la glucosa inducida por los lípidos no fue influida por el sexo en las personas obesas.*

Se observó que las concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos no esterificados (AGNE) ejercen un efecto inhibitorio sobre la captación de glucosa mediada por insulina en el músculo esquelético en personas sanas, familiares de pacientes con diabetes tipo 2 y sujetos obesos sanos, por lo que constituyen un factor de riesgo independiente para la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Se estima que la menor sensibilidad a la insulina por el aumento crónico de los AGNE es provocado por la acumulación de intermediarios lipídicos como la ceramida y el diacilglicerol (DAG) en los miocitos. El efecto de los AGNE sobre la acción de la insulina parece diferir entre los sexos, aunque los resultados de diversos estudios son discutibles. Según los autores, no se han estudiado las diferencias en cuanto al sexo en la acumulación lipídica miocelular inducida por los AGNE y el depósito ectópico lipídico inducido por la obesidad.

El objetivo de este ensayo fue determinar la importancia del sexo sobre el efecto inhibitorio de los AGNE sobre la acción de la insulina.

#### Pacientes y métodos

Se analizó la respuesta al incremento en los AGNE en personas de alto riesgo, para lo que se midieron las tasas de captación de la glucosa durante la infusión de la insulina y el ejercicio con la infusión concomitante de lípidos o sin ella. Además, se obtuvieron múltiples biopsias musculares para determinar las diferencias en el depósito intramiocelular de lípidos y glucógenos que pudiesen explicar las diferencias entre los sexos en la respuesta metabólica. La hipótesis señaló que el incremento agudo en los AGNE plasmáticos reduce la captación de glucosa inducida por insulina en los hombres y mujeres obesos debido a los cambios provocados por los AGNE en el contenido muscular de ceramida y DAG.

Participaron en el ensayo 8 mujeres y 8 hombres de entre 30 y 50 años, sanos pero obesos, con índice de masa corporal similar. Ninguno participaba en actividades deportivas regulares y sólo uno de los hombres y una de las mujeres eran fumadores. En el protocolo de preinclusión se realizó una prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa, se determinó la composición corporal por absorciometría de rayos X de energía dual y el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2máx</sub>) por prueba ergométrica. Se incluyeron sólo las mujeres y los hombres con concordancia con respecto al VO<sub>2máx</sub> en relación con la masa grasa magra. Tres días antes de la prueba experimental, los participantes ingirieron una dieta rica en carbohidratos (aproximadamente 65%, y un total de más de 250 g de carbohidratos por día) para asegurar las reservas de glucógeno. La prueba experimental consistió en un día de intervención con la infusión de lípidos y un día control con la infusión de solución salina, separados ambos por un intervalo de 2 semanas y en orden aleatorio.

Después de un ayuno de 12 horas se colocaron catéteres para la recolección de las muestras y para la infusión de glucosa, insulina y lípidos (intervención) o solución salina (control). En el inicio se obtuvieron muestras de sangre y biopsias musculares. La técnica de clampeo hiperinsulinémico-euglucémico comenzó con una tasa de infusión de insulina de 40 mU/min por m<sup>2</sup> de insulina y la tasa de infusión de glucosa (182 g/l) varió para mantener una concentración plasmática de dicha sustancia de 5.5 mmol/l. La infusión de lípidos o solución salina se hizo después del inicio de la técnica. Luego de 4 horas de comenzar la técnica de clampeo hiperinsulinémico-euglucémico se obtuvo una biopsia muscular y, luego, se pasó al participante a la bicicleta supina durante los últimos 30 minutos de la técnica. Al finalizar la prueba de ejercicio, se obtuvieron las muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de insulina, AGNE y triacilglicerol (TAG) y una última biopsia muscular. En este tejido se analizó el contenido de ceramidas, DAG y glucógeno.

### Resultados

Las tasas de infusión de glucosa fueron más bajas ( $p < 0.001$ ) durante la infusión de lípidos en comparación con la de solución salina, tanto en los hombres como en las mujeres. Durante la infusión de lípidos y de solución salina, las tasas de infusión de glucosa fueron más elevadas en las mujeres ( $p < 0.001$ ) en comparación con los hombres, tanto en reposo como durante la prueba ergométrica. Después de 4 horas de infusión de lípidos, la tasa de infusión de glucosa disminuyó en un  $46\% \pm 10\%$  en las mujeres y en un  $60\% \pm 4\%$  en los hombres (diferencia no significativa), mientras que durante el ejercicio disminuyó un  $38\% \pm 8\%$  y  $44\% \pm 7\%$ , respectivamente (diferencia no significativa). Los niveles plasmáticos iniciales de glucosa e insulina no difirieron de manera sustancial entre los hombres y las mujeres. La infusión de insulina incrementó ( $p < 0.001$ ) las concentraciones plasmáticas de esta hormona de modo similar en ambos sexos durante la infusión lipídica, tanto en reposo como durante la prueba ergométrica. Tampoco hubo diferencias entre los sexos durante la infusión de solución salina como control, en reposo y durante la prueba de ejercicio. Los AGNE plasmáticos iniciales no difirieron entre hombres y mujeres. La infusión de lípidos incrementó ( $p < 0.001$ ) los niveles plasmáticos de AGNE respecto de los valores en ayunas de modo similar en ambos sexos, tanto durante el reposo como en la prueba ergométrica. No hubo diferencias entre hombres y mujeres durante la infusión de solución salina como control en reposo y durante la prueba de ejercicio. Sin embargo, los niveles plasmáticos de AGNE fueron más altos ( $p < 0.001$ ) durante la infusión de lípidos en comparación con la infusión de solución salina. Las concentraciones plasmáticas en ayunas de TAG no difirieron entre los sexos. La infusión de lípidos incrementó significativamente ( $p < 0.001$ ) las concentraciones plasmáticas de TAG en comparación con los valores iniciales, sin diferencias entre los sexos, tanto durante el reposo como en el ejercicio. En cambio, los niveles plasmáticos de TAG no se modificaron con la infusión de solución salina, pero fueron sustancialmente más altos durante la infusión de lípidos en comparación con la de solución salina, sin que se verificaran diferencias entre hombres y mujeres. No hubo diferencias en el contenido inicial de glucógeno, ceramidas, TAG y DAG en el tejido muscular entre los sexos y entre los grupos de intervención y control, y tampoco se verificaron modificaciones en los valores durante la técnica de clampeo hiperinsulinémico-euglucémico en reposo y durante el ejercicio.

El índice de intercambio respiratorio fue más bajo ( $p = 0.002$ ), la oxidación grasa fue más alta ( $p = 0.002$ ) y la

oxidación de la glucosa, más baja ( $p = 0.006$ ) después de 4 horas de infusión de lípidos en comparación con la infusión salina, tanto en hombres como en mujeres. La captación de glucosa no oxidativa fue más baja ( $p < 0.001$ ) durante la infusión de lípidos en comparación con la infusión de solución salina durante las 4 horas de la técnica de clampeo, y más alta ( $p = 0.02$ ) en las mujeres respecto de los hombres. Durante el ejercicio, el índice de intercambio respiratorio fue más bajo ( $p < 0.001$ ) durante la infusión de lípidos en comparación con la de solución salina en ambos sexos, mientras que la oxidación grasa fue más alta ( $p < 0.001$ ). Durante el ejercicio, la oxidación de la glucosa en ambos sexos fue más baja ( $p < 0.001$ ) y la tasa de captación de glucosa no oxidativa fue más baja ( $p < 0.001$ ) durante la infusión de lípidos en comparación con la de la solución salina. Durante la prueba de ejercicio, la captación de glucosa no oxidativa fue más alta ( $p = 0.01$ ) en las mujeres respecto de los hombres; es más, no se observó en ellos.

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que el resultado principal de su estudio señaló que las mujeres obesas tuvieron mayor sensibilidad a la insulina durante la infusión, tanto de lípidos como de solución salina. Sin embargo, a pesar de la mayor sensibilidad a esta hormona de las mujeres, la reducción en la captación de la glucosa inducida por los lípidos no fue influida por el sexo. Los contenidos de ceramida, TAG y DAG en el músculo esquelético fueron similares en los hombres y las mujeres y no cambiaron con la hiperinsulinemia o el ejercicio de baja intensidad, lo cual indica que las diferencias entre los sexos en la sensibilidad a la insulina no pueden explicarse por distinciones en la acumulación de intermediarios lipídicos en el músculo. Los hallazgos acerca de que la resistencia a la insulina inducida por los lípidos es independiente del sexo contrastan con los de un estudio previo, que indicaron un 23% de disminución en la captación de glucosa mediada por insulina en los hombres pero no en las mujeres. Sin embargo, los investigadores destacan que en ese ensayo los participantes eran delgados y, en el presente, obesos. En esta investigación, la disminución en la captación de glucosa estimulada por la insulina luego de 4 horas de infusión de lípidos fue de aproximadamente el 45% en las mujeres y del 60% en los hombres, semejante a lo verificado en estudios anteriores.

En conclusión, según los expertos, este ensayo demostró por primera vez que el incremento agudo en los niveles plasmáticos de AGNE provocó el mismo grado de resistencia a la insulina tanto en las mujeres como en los hombres obesos, similares en cuanto al nivel de entrenamiento físico y el índice de masa corporal. No obstante, las mujeres obesas presentaron mayor sensibilidad a la insulina, significativa en comparación con lo registrado en los hombres, tanto durante la infusión de lípidos como de solución salina. Por último, señalan, este hecho no se explica por diferencias en el contenido de intermediarios lipídicos musculares como la ceramida y el DAG.

#### 4 - Tolerabilidad y Eficacia de Exenatida e Insulina Glargina Dosificada en Pacientes Adultos con Diabetes Tipo 2 Previamente Mal Controlada con Metformina o una Sulfonilurea: Estudio de no Inferioridad, Multinacional, Aleatorizado, Abierto, de Dos Periodos

Barnett AH, Burger J, Trautmann ME y colaboradores

University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU. y otros centros participantes

[Tolerability and Efficacy of Exenatide and Titrated Insulin Glargine in Adult Patients with Type 2 Diabetes Previously Uncontrolled with Metformin or Sulfonilurea: A Multinational, Randomized, Open-Label, Two-Period, Crossover Noninferiority Trial]

Clinical Therapeutics 29(11):2333-2348, Nov 2007

*Diversos estudios han demostrado que tanto la exenatida como la insulina glargina se asocian con mejoría similar y significativa de los niveles iniciales de hemoglobina glucosilada en los pacientes con diabetes tipo 2.*

La diabetes tipo 2 (DBT2) es una enfermedad frecuente, caracterizada por la hiperglucemia tanto en ayunas como posprandial, que puede deberse, en parte, a la reducción de la secreción de insulina. En general, el tratamiento inicial de la DBT2 consiste en la modificación de la dieta y el estilo de vida. En caso de no lograr un adecuado control glucémico con la implementación de estas medidas, se agregan las drogas antidiabéticas orales (DAO). Si la administración de una única DAO no resulta suficiente para lograr o mantener un control aceptable de la glucemia, se debe considerar el uso de una combinación de dos o más DAO. En los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con una o más DAO se debe considerar el inicio de la terapia con insulina. Esta última suele asociarse con mayor riesgo de episodios de hipoglucemia tanto diurnos como nocturnos. El comienzo del tratamiento con insulina puede producir aumento de peso, lo cual dificulta el apropiado ajuste de las dosis.

La insulina glargina (IG) es un análogo de la insulina, de acción prolongada, que se administra una vez por día. Dado su perfil farmacocinético, se pueden obtener concentraciones de insulina basal relativamente constantes durante 24 horas. Se indica cuando no se logra un adecuado control glucémico con una o más DAO. Sobre la base de los resultados de estudios clínicos con IG y protamina neutra *Hagedorn* (NPH) en sujetos con DBT2, quedó claro que la IG se asocia con la reducción de la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) y de la glucemia sérica en ayunas (GSA), similar con la producida por la insulina NPH, y con menos episodios de hipoglucemia nocturnas ( $p = 0.016^{10}$  y  $p < 0.001$ ).

La exenatida es un mimético de las incretinas. Su uso como terapia adyuvante en pacientes con DBT2 tratados con metformina (MET), sulfonilureas (SFU), tiazolidindionas (TZD) o una combinación de estas drogas mejora el control glucémico, disminuye los niveles de  $HbA_{1c}$  y reduce el peso. Estos hallazgos reflejan los efectos de la exenatida sobre el incremento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, la supresión de la inapropiada elevación de la secreción posprandial de glucagón y el enlentecimiento del vaciado gástrico. Esta droga también puede reducir el consumo de alimentos e incrementar la saciedad, por lo que contribuye al descenso de peso.

Un estudio previo demostró que la exenatida en dosis de 10  $\mu$ g dos veces al día presentó eficacia similar a la de la IG. El agregado de cualquiera de estos fármacos al tratamiento con una combinación de SFU y MET, en pacientes con DBT2, se asoció con reducciones de los niveles de  $HbA_{1c}$ , GSA y de las

variaciones de la glucemia posprandial (GPP). El tratamiento con IG produjo aumento de peso, mayores reducciones de la GSA y menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, mientras que la terapia con exenatida se asoció con descenso de peso y mayor atenuación de las variaciones de la GPP matutinas y nocturnas.

El propósito del presente estudio fue comparar la eficacia y la seguridad de la exenatida y la IG en sujetos con DBT2 que no habían logrado un adecuado control glucémico con una única DAO (MET o una SFU). Además, se evaluó el riesgo de hipoglucemia con ambas terapias. El diseño cruzado de este estudio permitió realizar comparaciones intraindividuales de la respuesta a cada tratamiento.

#### Pacientes y métodos

El estudio incluyó sujetos con DBT2, de 30 años o más, que se encontraran en tratamiento con dosis fijas de MET de al menos 1 500 mg/día, o bien una dosis eficaz de una SFU, durante los últimos 3 meses. Otros criterios de inclusión fueron:  $HbA_{1c}$  de al menos 7.1 % y hasta 11.0%, índice de masa corporal  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> y  $< 40$  kg/m<sup>2</sup> y peso corporal estable por al menos 3 meses. El estudio fue cruzado, de dos periodos, abierto, aleatorizado y multicéntrico. Los sujetos que cumplieron los criterios iniciales de inclusión fueron sometidos a una determinación de la  $HbA_{1c}$  y, de acuerdo con los valores obtenidos, se los asignó a diferentes estratos (menor de 8.5% o mayor o igual de 8.5%). Dentro de las 2 semanas a partir de la pesquisa, los pacientes de cada uno de estos estratos fueron asignados al azar a recibir exenatida seguida de IG o la secuencia inversa, durante 16 semanas. La exenatida se administró por inyección subcutánea, dos veces al día, una hora antes del desayuno y de la cena; durante el primer mes de tratamiento, la dosis fue de 5  $\mu$ g y, a partir de ese momento, de 10  $\mu$ g. La dosis de IG debía ajustarse semanalmente para lograr niveles de GSA de hasta 5.6 mmol/l. Si la media de las concentraciones de GSA era  $< 4$  mmol/l en cualquier momento de la semana previa, no era necesario ajustar la dosis de IG.

Los individuos continuaron con las mismas dosis de MET y SFU que recibían antes del estudio. Según el protocolo, ante episodios de hipoglucemia durante la terapia con exenatida, se podía reducir la dosis de SFU. En cambio, los sujetos que recibían IG no podían modificar las dosis de SFU debido a que el algoritmo de tratamiento especificaba que los niveles de  $HbA_{1c}$  debían controlarse por medio de la dosis de IG.

El criterio principal de valoración fue el cambio en los niveles iniciales de la  $HbA_{1c}$  hacia el final del estudio, en tanto que los criterios secundarios de valoración fueron la proporción de pacientes que logró niveles de  $HbA_{1c}$  menores o iguales de 7% según la *American Diabetes Association* (ADA) o de hasta 6.5% según la *European Association for the Study of Diabetes*, las variaciones en la GSA, los valores de los criterios de valoración, las modificaciones en la autoevaluación de la glucosa sanguínea y los cambios en el peso corporal. Sobre la base de los eventos adversos informados por los pacientes, los signos vitales y los resultados de las pruebas de laboratorio, se controló la seguridad y tolerabilidad de ambas drogas.

Los investigadores definieron la hipoglucemia como cualquier signo o síntoma secundario a esta condición o bien glucemia  $< 3.3$  mmol/l. La hipoglucemia grave se definió como un episodio sintomático durante el cual el paciente requería la asistencia de otra persona y que se asoció con niveles de glucosa  $< 2.8$  mmol/l o recuperación posterior a la administración de hidratos de carbono por vía oral, glucagón o glucosa por vía intravenosa. Los sujetos debían registrar los episodios de hipoglucemia en un diario.

Con el objeto de comprobar que el tratamiento con exenatida no era inferior a la terapia con IG, se utilizó un criterio de no inferioridad. Los valores de  $p < 0.05$  se

consideraron significativos. Se analizaron las medidas de eficacia primaria y secundaria en los sujetos que recibieron por lo menos una dosis de la medicación del estudio (población por intención de tratar [ITT]) y en los que completaron ambos períodos. También se evaluaron los perfiles de seguridad en la totalidad de los pacientes. Para analizar los índices de hipoglucemia, se utilizó un modelo lineal general. Los resultados se expresaron como la media de los mínimos cuadrados (MC).

## Resultados

Los 114 pacientes que completaron el estudio presentaron características similares a las de los 138 sujetos de la población ITT. Veinte individuos se retiraron de la investigación durante el tratamiento con exenatida y 2 lo hicieron mientras recibían la terapia con IG ( $p < 0.001$ ). Las razones principales de abandono del estudio durante el período de tratamiento con exenatida fueron eventos adversos (11), decisión del paciente (6), decisión médica (2), pérdida en el seguimiento (1). Los motivos de exclusión del estudio en el intervalo de tratamiento con IG incluyeron una violación del protocolo y un evento adverso. En la población ITT, la media global (DE) de la dosis diaria de IG aumentó a 27.3 (17.1) UI, en tanto que la media de la dosis de IG fue de 28.6 (16.8) UI/día ( $n = 69$ ) al final del primer período de tratamiento y de 25.7 (17.6) UI/día luego del segundo ( $n = 57$ ).

Tanto la exenatida como la IG redujeron la media de los MC (EEM) de los niveles iniciales de  $HbA_{1c}$  ( $p < 0.001$ ). Se demostró la no inferioridad de exenatida. Las reducciones de la media de los MC (EEM) de la  $HbA_{1c}$  en los sujetos que recibían MET o una SFU fueron similares en aquellos tratados con exenatida o con IG. No hubo diferencias significativas con respecto a la proporción de pacientes que logró un nivel de  $HbA_{1c}$  menor o igual de 7% o de 6.5% entre ambos grupos de tratamiento. Si bien la mejoría de los niveles de  $HbA_{1c}$  fue significativa, la media para sus valores al final del período continuó por encima de los niveles establecidos por la ADA, en ambos grupos.

Se observaron reducciones importantes de los niveles iniciales de GSA, tanto con exenatida como con IG ( $p < 0.001$ ). Los pacientes tratados con esta última presentaron menores valores de GSA que los que recibieron exenatida ( $p < 0.001$ ). En los sujetos tratados con MET o con una SFU, las reducciones de la media de MC de la GSA fueron similares para exenatida y para IG. El 18.5% de los participantes que recibía IG logró niveles de  $GSA < 5.6$  mmol/l al final del tratamiento, mientras que sólo el 5.5% de los tratados con exenatida alcanzaron estos valores ( $p = 0.032$ ).

Durante la terapia con exenatida se observó un descenso significativo del peso. Con respecto al tratamiento con IG, la media del peso se incrementó en 1.0 (0.4) kg en el primer período y en 2.3 (0.4) kg en el segundo. La diferencia en la variación del peso entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). La reducción del peso se verificó tanto en los sujetos tratados con exenatida + MET como en los que recibieron exenatida + SFU. No se observaron variaciones significativas en el peso de los individuos tratados con IG + MET, mientras que los que recibieron la asociación de IG + SFU presentaron un incremento de la media de MC del peso de 1.0 (0.5) kg.

Si bien ambos tratamientos se asociaron con reducciones significativas de los niveles de GSA ( $p < 0.001$  para ambas), la IG produjo una disminución sustancialmente mayor que la observada con exenatida. Este agente produjo una reducción

más significativa de las variaciones de la GPP ( $p \leq 0.016$ ) y de la media para las fluctuaciones diarias de la glucosa ( $p < 0.001$ ).

El 65.4% de los pacientes informó eventos adversos durante el tratamiento con exenatida y el 52% lo hizo mientras recibía terapia con IG. Los más comúnmente relacionados con el uso de exenatida fueron náuseas, cefaleas y vómitos, en tanto que los que se asociaron con mayor frecuencia al tratamiento con IG fueron gripe, cefaleas, tos y faringitis. Los eventos adversos que condujeron al abandono del estudio fueron náuseas, vómitos, constipación, hipoestesia y urticaria durante la terapia con exenatida, y adenocarcinoma de páncreas durante el tratamiento con IG.

La incidencia de hipoglucemia en los sujetos tratados con exenatida y en los que recibieron IG fue del 14.7% y del 25.2%, respectivamente ( $p = ns$ ). No se observaron diferencias sustanciales con respecto a la incidencia de hipoglucemia entre ambos grupos, en los sujetos que recibían SFU. Los individuos tratados con la combinación de exenatida + MET presentaron menor incidencia de hipoglucemia que la de aquellos que recibieron IG + MET.

## Discusión

El logro y el mantenimiento de un adecuado control glucémico en los pacientes con DBT2 representa un importante desafío para los médicos, ya que los enfoques terapéuticos tradicionales no siempre aseguran el cumplimiento de este objetivo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio coinciden con los de algunas investigaciones previas que compararon los efectos de la exenatida con los de la IG. Ambos tratamientos se asociaron con mejoría importante de los niveles de  $HbA_{1c}$ . Tanto la exenatida como la IG disminuyeron las concentraciones de GSA; sin embargo, este efecto fue mayor durante la terapia con IG ( $p < 0.001$ ). Según el perfil de autoevaluación de la glucosa sanguínea, la exenatida produjo mayores reducciones en las fluctuaciones de la GPP a las 2 horas ( $p < 0.016$ ). Al parecer, el control de la GPP puede desempeñar una función importante en los pacientes que reciben terapias más agresivas.

Este estudio demostró que la exenatida, a diferencia de lo observado con la IG, se asocia con reducción del peso corporal, lo cual coincidió con los resultados obtenidos en investigaciones previas. El descenso de peso en los sujetos con DBT2 se ha asociado con el incremento de la acción de la insulina y con mayor control glucémico, y puede mejorar otras condiciones comórbidas como la hipertensión y la dislipidemia. Además, el aumento ponderal observado con las SFU, las TZD y la insulina puede perjudicar el cumplimiento del tratamiento. Los autores no descartan la posibilidad de que los eventos adversos gastrointestinales informados por los pacientes tratados con exenatida puedan contribuir a la reducción del peso. Sin embargo, se observó que algunos sujetos que no habían manifestado náuseas, también presentaban descenso de peso, lo cual sugirió que el adelgazamiento observado durante la terapia con exenatida no era secundario a los eventos gastrointestinales, sino a un incremento de la saciedad.

La eficacia similar de la exenatida y la IG, demostrada en este estudio, fue similar a la encontrada en una investigación previa. Con respecto a los perfiles de seguridad de ambas drogas, se observó mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales con exenatida que con IG, tanto en este ensayo como en los previos. Sobre la base de los resultados obtenidos en la presente investigación, los pacientes tratados con exenatida + MET presentaron menor riesgo de hipoglucemia total y nocturna, al ser comparados con los que recibieron IG + MET. No hubo diferencias significativas con respecto a los episodios de hipoglucemia entre los sujetos

tratados con exenatida + SFU y aquellos que recibieron IG + SFU. Estos hallazgos coincidieron con los datos obtenidos en un estudio anterior.

Los autores reconocen las limitaciones de esta investigación: en primer lugar, su diseño abierto, necesario para ajustar las dosis de IG a las cantidades fijas de exenatida. Además, las mejorías en los niveles de HbA<sub>1c</sub> observadas durante la terapia con IG no llegaron a ser máximas, ya que muchos pacientes no lograron los niveles de GSA ni la media deseada de HbA<sub>1c</sub>. Por otro lado, los ajustes de las dosis de IG se realizaron de acuerdo con un protocolo que especificaba que la eficacia debía estar determinada por la dosis de ésta, y limitado únicamente por la presencia de hipoglucemia documentada. La reducción de la dosis de SFU durante la terapia con exenatida, según lo especificado en el protocolo, puede haber sesgado la eficacia sobre el descenso de la HbA<sub>1c</sub> o incrementado la presentación de hipoglucemias durante el tratamiento con IG.

### Conclusiones

Según los resultados obtenidos en este estudio, la administración de exenatida y de IG durante 16 meses se asoció con mejoría significativa de los niveles iniciales de HbA<sub>1c</sub>, independientemente del orden del tratamiento. La terapia con exenatida produjo reducción importante de la GSA, descenso de peso, mayor mejoría de las fluctuaciones de la GPP a las 2 horas y menor riesgo de hipoglucemia total y nocturna en comparación con la IG. Además, el esquema de exenatida + MET se asoció con significativamente menor riesgo de hipoglucemia al compararse con IG + MET. La terapia con IG produjo importante aumento de peso, reducción significativa de los niveles iniciales de GSA y menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales al compararse con exenatida. Estos hallazgos resultan útiles al momento de tomar decisiones con respecto al tratamiento de los pacientes con DBT2.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103141](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103141)

## 5 - La Exenatida Evita la Resistencia a la Insulina Inducida por las Grasas y Aumenta la Expresión y los Niveles Plasmáticos de la Adiponectina

Li L, Li Q, Boden G y colaboradores

Chongqing Medical University, Chongqing, China; Temple University School of Medicine, Filadelfia, EE.UU. y otros centros participantes

[Exenatide Prevents Fat-Induced Insulin Resistance and Raises Adiponectin Expression and Plasma Levels]

**Diabetes, Obesity and Metabolism** 10(10):921-930, Oct 2008

*En un estudio en animales, el tratamiento prolongado con exenatida evitó el aumento del peso corporal y el deterioro de la sensibilidad a la insulina y de la tolerancia a la glucosa, ocasionados por la dieta rica en grasas.*

El intestino responde frente a la ingesta de alimentos con la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), el cual aumenta la secreción de insulina mediada por la glucosa, suprime la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la ingesta de alimentos y favorece la supervivencia de las células beta. Las acciones del GLP-1 motivaron gran interés por la posibilidad de su utilización en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2. Sin

embargo, añaden los autores, la vida media extremadamente corta del péptido dificulta su aplicabilidad terapéutica.

La exendina-4 es un péptido producido por las glándulas salivales del lagarto *Heloderma suspectum*, con fuerte efecto agonista sobre el receptor del GLP-1. La vida media de la exendina-4 es más prolongada que la del GLP-1. Ambos comparten muchos efectos metabólicos; por ejemplo, incrementan la secreción de insulina dependiente de la glucosa, suprimen la secreción de glucagón y retrasan el vaciado gástrico. Por su parte, en los modelos en animales, la exenatida restaura la primera fase de la secreción de insulina y estimula la proliferación de las células beta y la formación de islotes.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos de la exenatida, administrada dos veces por día durante 6 semanas, sobre el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, sobre las vías de señalización intracelular y sobre la expresión de citoquinas del tejido adiposo en ratas con resistencia a la insulina inducida por una dieta rica en grasas.

### Diseño de la investigación y métodos

La investigación se llevó a cabo en 70 ratas macho *Sprague-Dawley* de 4 semanas de vida con un peso de 120 a 130 g. Los animales fueron divididos en forma aleatoria en dos grupos: el primero consistió en ratas que recibieron una dieta normal (grupo control; n = 20) con 60% de carbohidratos, 21% de proteínas y 19% de grasas, fibras, vitaminas y minerales. Los animales del otro grupo (n = 50) recibieron una dieta rica en grasa, con 54% de grasa, 33% de carbohidratos y 13% de proteínas. La cantidad de fibras, vitaminas y minerales fue igual a la del grupo anterior. Después de 10 semanas, las ratas del segundo grupo fueron divididas en otros tres subgrupos: las del primero recibieron exenatida en dosis de 0.5 µg/kg dos veces por día (E0.5), las del segundo fueron tratadas con exenatida en dosis de 2 µg/kg dos veces por día (E2) y las del tercer grupo recibieron solución salina (SS). Todos los tratamientos se administraron por vía intraperitoneal durante 6 semanas.

Cinco a 7 días antes del estudio, los animales fueron anestesiados para la colocación de un catéter en la yugular interna derecha hasta la aurícula derecha y otro desde la carótida izquierda hasta el arco aórtico. Los extremos libres de los dos catéteres se fijaron a la región subcutánea del cuello, desde donde se exteriorizaron con una incisión en la piel.

Las ratas, con ayuno de toda la noche, recibieron glucosa por vía intravenosa (0.5 g/kg); antes y en forma seriada después se tomaron muestras de sangre para la determinación de la glucemia y de la insulina. La prueba de tolerancia a la insulina consistió en la inyección de 0.75 U de insulina humana por kilo de peso. Se tomaron muestras de sangre a los 0, 5, 10, 20 y 30 minutos para la medición de la glucosa. El clampeo euglicémico-hiperinsulinémico se realizó durante la infusión de glucosa al 25%, a un índice variable. Los niveles de glucemia se controlaron con un dispositivo portátil. El índice de infusión de la glucosa se modificó cada 5 a 10 minutos. Se infundió glucosa marcada con <sup>3</sup>H por el catéter venoso (6 µCi en bolo seguidos de una infusión continua de 0.2 µCi/min durante 3 horas). La insulina (4.8 mU/kg/min) se infundió por el catéter de la carótida desde los 60 hasta los 180 minutos del clampeo. A los 0, 60, 140, 160, 170 y 180 minutos se tomaron muestras de sangre yugular para la determinación de los niveles de insulina, adiponectina, visfatina, ácidos grasos libres y de la actividad de la glucosa marcada. Posteriormente, los animales fueron sacrificados y se tomaron muestras del músculo y del tejido adiposo del epidídimo. Se realizó estudio genético con transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa para conocer la expresión del ARNm de la

visfatina, la adiponectina, el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, del receptor de insulina (InsR), del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1), de la PI3K, el transportador 4 de la glucosa (GLUT4) y de la beta actina. Seis semanas después del tratamiento se efectuaron ensayos para conocer la magnitud de la fosforilación de la tirosina asociada con la insulina en el músculo y en la grasa del epidídimo, mediante el uso de un anticuerpo de conejo contra el IRS-1. Se calcularon los siguientes parámetros bioquímicos: la velocidad de aparición de glucosa (a partir de los resultados obtenidos con la infusión de glucosa marcada), la velocidad de desaparición ( $G_{Rd}$ , con la fórmula de Steele), la producción hepática de glucosa y el valor K de desaparición de la glucosa.

## Resultados

La dieta rica en grasa se asoció con aumento significativo del peso corporal de los animales y de la concentración de los ácidos grasos libres, los triglicéridos y el colesterol total. La concentración plasmática de glucosa no se modificó pero los niveles de insulina tendieron a aumentar. La administración de exenatida en dosis bajas redujo, en parte, estas modificaciones, mientras que el tratamiento con dosis altas normalizó por completo estos parámetros.

Los niveles pico de glucosa durante los primeros 15 minutos de la prueba de glucosa intravenosa fueron significativamente más altos en los grupos SS y E0.5, respecto de los valores obtenidos en las ratas del grupo control y del grupo E2. A los 30 minutos de la administración del fármaco y en los animales del grupo control, la glucemia volvió a los valores basales; la normalización, en cambio, se demoró en las ratas del grupo SS. Los valores K de desaparición de la glucosa durante la prueba de glucosa intravenosa fueron significativamente inferiores en el grupo SS, respecto de los grupos control y E2. La respuesta de insulina a la administración intravenosa de glucosa se redujo considerablemente en los animales del grupo SS en comparación con las ratas del grupo control y del grupo E2; en los animales del grupo E0.5, los valores fueron intermedios. En la prueba de tolerancia a la insulina, la reducción de la glucemia asociada con la insulina fue sustancialmente menor en las ratas del grupo SS, respecto de los animales del grupo control, a los 5, 10, 20 y 30 minutos. Sin embargo, las ratas del grupo E2 mostraron una respuesta a la insulina exógena similar a la de los controles.

El clampeo hiperinsulinémico-euglicémico se efectuó alrededor de 24 horas después del último tratamiento con exenatida y después de una noche de ayuno. La glucemia se mantuvo a una concentración aproximada de 4.8 mM; los niveles plasmáticos de insulina se elevaron aproximadamente 5 veces respecto de los valores iniciales. A pesar de que el índice de infusión de insulina fue parejo (4.8 mU/kg), la concentración plasmática de la hormona fue más alta en las ratas del grupo SS en comparación con la de los animales tratados con exenatida y con la de las ratas del grupo control ( $p < 0.01$ ).

La hiperinsulinemia suprimió por completo la elevación de la concentración de los ácidos grasos libres en las ratas del grupo control y considerablemente menos (-68%) en las ratas del grupo SS ( $p < 0.01$ ). En el grupo E2, la supresión fue intermedia.

Durante la hiperinsulinemia, el índice de infusión de la glucosa necesario para mantener la euglicemia durante los 140 a 180 minutos del clampeo se redujo alrededor de un 42% en las ratas del grupo SS respecto de los animales del grupo control ( $p < 0.01$ ); en las ratas tratadas con exenatida, los valores fueron semejantes a los observados en el grupo control. La hiperinsulinemia estimuló menos la captación periférica de glucosa ( $G_{Rd}$ ) en los animales del

grupo SS, en comparación con los grupos control y E2; lo mismo ocurrió en términos de la producción hepática de glucosa.

La expresión de ARNm del InsR, IRS-1, PI3K y GLUT4 en el tejido adiposo y muscular no difirió entre los grupos. En las ratas del grupo SS, la fosforilación de la tirosina del IRS-1 disminuyó en ambos tejidos respecto de los controles; el defecto se corrigió con el tratamiento con exenatida. La cantidad de ARNm de adiponectina en la grasa de epidídimo fue menor en las ratas del grupo SS respecto de los animales del grupo control y mayor en las ratas tratadas con exenatida. En comparación con el grupo control, los niveles de adiponectina en las ratas SS tendieron a ser más bajos. En los animales tratados con dosis altas del fármaco, la concentración de adiponectina en plasma fue significativamente más alta respecto de los controles. Los niveles plasmáticos de visfatina fueron más altos en los controles y más bajos en las ratas del grupo E2; en el grupo SS, los valores fueron intermedios. La expresión de ARNm de visfatina en tejido adiposo y en músculo no se modificó.

## Discusión

La dieta rica en grasa induce aumento de peso, resistencia a la insulina e inflamación leve. Este estudio reveló que el tratamiento con exenatida durante 6 semanas evita por completo estas modificaciones. Es sabido que la exenatida y otros agonistas del GLP-1 disminuyen la ingesta de alimentos mediante la interacción directa con los receptores correspondientes en los centros hipotalámicos que participan en el control del apetito. Además, la droga actuaría indirectamente al retrasar el vaciado gástrico que, a su vez, ocasiona saciedad precoz. La pérdida de peso y la disminución de los niveles de los ácidos grasos libres mejoran la sensibilidad a la insulina; la reducción del peso también aumenta la concentración de adiponectina en plasma.

En opinión de los autores, la exenatida –al evitar el aumento del peso– restaura la sensibilidad a la insulina y los niveles de adiponectina. La supresión del aumento del peso sería el principal mecanismo responsable de los beneficios sobre el metabolismo de la glucosa, en los pacientes tratados con la droga.

La visfatina tiene un efecto semejante al de la insulina: activa el InsR sin competir con la hormona. Debe destacarse que la expresión de ARNm de visfatina no se modificó en ningún grupo, posiblemente porque los efectos de la resistencia a la insulina y de la exenatida sean postranscripcionales.

En conclusión, este estudio en animales reveló que el tratamiento con exenatida durante 6 semanas evita el aumento del peso corporal y el deterioro de la sensibilidad a la insulina y de la tolerancia a la glucosa, ocasionados por la dieta rica en grasas. Asimismo, la exenatida se asocia con aumento de la expresión de adiponectina en tejido adiposo y en el músculo esquelético y con incremento de los niveles plasmáticos de adiponectina. Todos estos efectos, sin duda, participarían en la acción metabólica favorable del fármaco, señalan finalmente los expertos.

## 6 - Tratamiento de la Enfermedad Cardiovascular en Pacientes con Diabetes: Normas de 2008 de la *Canadian Diabetes Association*

Bhattacharyya OK, Shah BR, Booth GL

University of Toronto y otros centros participantes; Toronto, Canadá

[*Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes: The 2008 Canadian Diabetes Association Guidelines*]

*Canadian Medical Association Journal* 179(9):920-926, Oct 2008

*Las prioridades para reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 son el control de la presión arterial y de los niveles de colesterol.*

La diabetes mellitus (DBT) es una enfermedad crónica y su principal causa de muerte es la afección cardiovascular. Las estrategias terapéuticas se basan en el control de la presión arterial (PA), los niveles de lípidos y de la glucemia, la promoción del ejercicio, dejar de fumar y la incorporación de hábitos de vida saludables. En este artículo se presentan las normas de 2008 de la *Canadian Diabetes Association* referidas al tratamiento de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (ECV), excepto el hábito de fumar y la dieta.

### Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los estudios publicados en idioma inglés sometidos a revisión científica externa. Para las recomendaciones se asignaron niveles de evidencia (A a D). Las normas fueron sometidas a revisión externa por parte de expertos nacionales e internacionales. Las normas de 2008 son una actualización de las publicadas en 2003 y se basaron en los nuevos fármacos disponibles y en los ensayos controlados y aleatorizados como *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE)* y *A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT)*.

### Riesgo cardiovascular

Las normas de 2008 puntualizan que los hombres de 45 años o más y las mujeres de 50 años o más, con DBT, tienen alto riesgo de ECV (grado B, nivel 2 de evidencia), que representa un 20% de riesgo de eventos vasculares, como infarto de miocardio no mortal o muerte por causa cardíaca, en un período de 10 años. Los hombres menores de 45 años y las mujeres menores de 50 años, con uno o más de los siguientes factores (grado B, nivel 2): enfermedad macrovascular, enfermedad microvascular (nefropatía y retinopatía), o aquellos con factores de riesgo adicionales múltiples (antecedentes de enfermedad cerebrovascular o coronaria prematura en familiares de primer grado, valores extremos de un único factor de riesgo como colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad [LDLc] > 5 mmol/l o presión sistólica > 180 mm Hg) y duración de la DBT de más de 15 años en un paciente de 30 años o más, también se consideran de alto riesgo. La evaluación del riesgo cardiovascular debe realizarse periódicamente e incluir (grado D, consenso): antecedentes de disnea o dolor torácico, estilo de vida (hábito de fumar, nivel de actividad, hábitos alimentarios), duración de la DBT, obesidad abdominal, perfil lipídico, PA, control glucémico, presencia de retinopatía, determinación de la tasa estimada de filtración glomerular y relación albúmina/creatinina en una muestra al azar. A las personas de 40 años o más, con más de 15 años de evolución de la DBT, se les debe realizar electrocardiograma y éste debe repetirse cada 2 años en aquellas de alto riesgo (grado D, consenso). Los pacientes con alteraciones en el

electrocardiograma o dolor torácico deben ser derivados a una prueba de ejercicio y aquellos con isquemia con baja capacidad de ejercicio (< 5 equivalentes metabólicos) se les debe indicar la visita a un cardiólogo (consenso, grado D).

### Protección vascular

El estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* demostró los beneficios de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en pacientes con DBT y alto riesgo de ECV y, recientemente, se señaló que los efectos de los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) son similares. Las normas actualizadas recomiendan la utilización de IECA o ARA en los sujetos de alto riesgo de eventos cardiovasculares, aun en ausencia de hipertensión (grado A, nivel 1A para aquellos con ECV, y grado B, nivel 1A para aquellos en otros grupos de alto riesgo). Las recomendaciones para la protección vascular para todos los pacientes con DBT (grado D; grado A, nivel 1 para aquellos de 40 años o más con DBT tipo 2 [DBT2] y microalbuminuria) abarcan modificaciones en el estilo de vida, peso y dieta saludables, actividad física regular, dejar de fumar, control óptimo de la PA y de la glucemia. Para los sujetos con DBT y alto riesgo de eventos cardiovasculares: terapia con IECA e hipolipemiantes (estatinas). Los casos de DBT y alto riesgo cardiovascular deben recibir IECA (grado A, nivel 1 para aquellos con DBT, enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica; grado D, consenso para otros grupos de alto riesgo). En los pacientes con ECV estable (grado D, consenso) debe considerarse la utilización de aspirina en dosis bajas (81 a 325 mg/día) y en aquellos con intolerancia a esta terapia, clopidogrel en dosis de 75 mg/día (grado D, consenso). El uso de aspirina para la prevención primaria de los eventos cardiovasculares debe quedar a criterio individual, ya que no hay pruebas de sus beneficios a largo plazo en la población diabética.

### Control de la PA

Según un estudio de observación, el control estricto de la PA influyó significativamente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con DBT, con mayor impacto en los años de vida ajustados por la calidad de vida que el control estricto del colesterol y la glucemia. Las normas de 2008 recomiendan la medición de la PA en cada consulta (grado D, consenso) y, además, señalan que la hipertensión debe diagnosticarse según las guías nacionales al respecto. Los objetivos terapéuticos incluyen el logro de la PA sistólica de menos de 130 mm Hg (grado C, nivel 3) y presión diastólica menor de 80 mm Hg (grado B, nivel 2), independientemente de la función renal. Deben considerarse las modificaciones en el estilo de vida para disminuir este parámetro, como el logro y mantenimiento de un peso saludable, dieta hiposódica y limitar la ingesta de alcohol (grado D, consenso). Los cambios en el estilo de vida pueden iniciarse junto con las intervenciones farmacológicas (grado D, consenso). Los tratamientos de primera línea comprenden los IECA, los ARA, las tiazidas (grado A, nivel 1A para cada uno) y los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos (grado B, nivel 2). Como terapia inicial en caso de microalbuminuria se recomienda IECA o ARA (grado A, nivel 1A), debido a que demostraron efectos cardioprotectores (grado A, nivel 1A). En los pacientes con DBT, excreción urinaria normal de albúmina, hipertensión sistólica aislada y ausencia de enfermedad renal crónica, una alternativa inicial consiste en los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos (grado C, nivel 3) en lugar de IECA (grado B, nivel 2), ARA (grado B, nivel 2) o un diurético del grupo de las tiazidas (grado B, nivel 2). Los alfa bloqueantes no se recomiendan como agentes de primera línea. En los ensayos clínicos se demostró que para el logro de los objetivos terapéuticos se requieren más de dos drogas y

que hasta un tercio de los pacientes necesitan tres o más. Los antihipertensivos generalmente son bien tolerados. Las normas del *Canadian Hypertension Education Program* recomiendan el control domiciliario de la PA.

#### Tratamiento del colesterol

Se demostró que el control del colesterol con el uso de estatinas redujo la mortalidad por ECV en un 19%, independientemente de los niveles de LDLc. No se modificaron las recomendaciones de las normas de 2006 de la *Canadian Diabetes Association* que establecen que todos los pacientes con alto riesgo de ECV deben recibir una estatina para lograr un nivel de LDLc de menos de 2 mmol/l como objetivo principal (grado A, nivel 1). El objetivo secundario reside en el logro de una relación colesterol total/colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad menor de 4 mmol/l, junto con la disminución del peso y el incremento en la actividad física (grado D, consenso). Aún es incierto el papel de la terapia combinada para el logro de este objetivo. Las estatinas son bien toleradas y sus beneficios superan sus riesgos.

#### Control de la glucemia

La hiperglucemia se asocia con complicaciones microvasculares y macrovasculares. En los estudios aleatorizados, el control glucémico redujo las complicaciones microvasculares como la nefropatía, pero no los eventos cardiovasculares. Dados los resultados discutibles sobre los beneficios del control glucémico estricto (niveles de hemoglobina glucosilada de 6.5% o menos) y sus posibles riesgos, como el incremento en la mortalidad, observado en el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), las normas actuales recomiendan que los objetivos glucémicos sean individualizados. No obstante, indican que el logro de un nivel de hemoglobina glucosilada del 7% o menos parece ser adecuado para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares (grado A, nivel 1A). En casos seleccionados con DBT2 debe considerarse el logro de niveles de 6.5% o menos para disminuir el riesgo de nefropatía (grado A, nivel 1A), pero es necesario sopesar los posibles beneficios con el riesgo de hipoglucemia. En los pacientes con riesgo cardiovascular significativamente elevado, debe tenerse precaución dados los datos de un incremento en la mortalidad en el estudio ACCORD. La autoevaluación de los niveles de glucemia en los pacientes con DBT2 que no requieren insulina tiene un nivel de recomendación de grado C, debido a los resultados contradictorios acerca de su beneficio.

#### Promoción del ejercicio

Los estudios de cohorte con gran número de pacientes demostraron que la actividad física regular se asocia con reducción del 39% al 70% en la mortalidad total y por causa cardiovascular, en un período de seguimiento de 15 a 20 años. La recomendación de realizar 150 minutos de ejercicio moderado a intenso 3 veces por semana (grado B, nivel 2) no se modificó desde las normas de 2003. También se recomiendan los ejercicios de resistencia 3 veces por semana, además del ejercicio aeróbico (grado B, nivel 2); los ejercicios de resistencia pueden ser útiles en las personas con movilidad reducida. Debe considerarse la realización de una prueba de ejercicio en los pacientes con alto riesgo cardiovascular que deseen practicar ejercicios más intensos que una caminata enérgica (grado D, consenso).

#### Medidas para reducir el riesgo cardiovascular

El control de la PA y del colesterol son las medidas más fáciles de implementar y las que parecen tener mayor impacto

sobre la salud, por lo que deben tener prioridad sobre el control glucémico estricto. Debe promoverse la realización de actividad física. La autoevaluación de la glucemia en los pacientes que no reciben insulina tiene beneficios dudosos. Asimismo, es útil la participación de un equipo multidisciplinario.

#### Conclusión

La ECV es la principal causa de muerte en los pacientes con DBT, por lo que es crucial el control de los factores de riesgo cardiovascular. Los hombres diabéticos de 45 años o más y las mujeres de 50 años o más tienen alto riesgo de ECV. Las prioridades para reducir este riesgo son el control de la PA y de los niveles de colesterol. El control glucémico estricto disminuye las complicaciones microvasculares, pero no la ECV, concluyen los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102248](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102248)

## 7 - Relación entre HbA<sub>1c</sub> e Hipoglucemia en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Tratados con Diferentes Esquemas de Insulina en Combinación con Metformina

Chan JY, Leyk M, Frier BM, Tan MH

Eli Lilly Canada Inc., Toronto, Canadá; Royal Infirmary of Edinburgh, Edimburgo, Reino Unido

[Relationship Between HbA<sub>1c</sub> and Hypoglycaemia in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Different Insulin Regimens in Combination with Metformin]

*Diabetes-Metabolism Research and Reviews* 25(3):224-231, Mar 2009

*Existe una relación inversa entre los valores de hemoglobina glucosilada y los episodios de hipoglucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con la combinación de insulina y metformina.*

La diabetes tipo 2 (DBT2) se caracteriza por la pérdida progresiva de la función de las células beta del páncreas, por lo que su tratamiento suele intensificarse con el correr del tiempo. El control inadecuado de la glucemia en esta enfermedad aumenta su predisposición a complicaciones vasculares; si no se logra el control con hipoglucemiantes orales (HGO), debe agregarse insulina. Una combinación empleada frecuentemente en los pacientes con DBT2 insulino dependientes es la de HGO y una dosis vespertina de insulina basal. En otros casos, se utiliza un HGO como la metformina (MET) con mezclas de insulina basal y de acción rápida. El riesgo de hipoglucemia asociado con la insulina aumenta a medida que descienden los valores de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>). En un estudio se corroboró esta relación entre glucemia y HbA<sub>1c</sub> en pacientes con DBT1. Este trabajo analizó esa relación en sujetos con DBT2 que reciben MET con una mezcla de insulina basal y prandial (MET + ML [mezcla de insulina lispro]) o con insulina basal (MET + G [insulina glargina]).

#### Materiales y métodos

Se agruparon los datos provenientes de tres trabajos en sujetos con DBT2 tratados con MET más G o ML para evaluar la HbA<sub>1c</sub> final, los episodios de hipoglucemia a lo largo del estudio y al final, la dosis de insulina, la glucemia en ayunas, preprandial y posprandial. Los primeros dos trabajos eran

transversales, por lo que sólo se consideraron los datos del primer período de cada uno (hasta 16 semanas de tratamiento); el tercer trabajo era de grupos paralelos y se tomaron en consideración todos sus datos.

El objetivo principal de los autores fue analizar la influencia del tratamiento con insulina en la relación entre la HbA<sub>1c</sub> y la hipoglucemia. Fueron incluidos sólo los pacientes con datos documentados de ambos parámetros. De los 111 participantes del trabajo 1, se incluyeron 103; de los 97 del estudio 2, 91; y de los 317 del trabajo 3, 300. El análisis conjunto se efectuó en 494 pacientes (ML + MET, n = 253; G + MET, n = 241).

Los participantes de los tres trabajos tenían entre 30 y 80 años y diagnóstico de DBT2 de acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud. Los criterios de inclusión fueron el control inadecuado de la glucemia, definido por valores de HbA<sub>1c</sub> entre 1.3 y 1.2 veces el límite superior normal en los trabajos 1 y 2, o entre 6.5% y 11% en el trabajo 3; y el uso de uno o más HGO con 0 a 2 inyecciones diarias de insulina en los 3 meses previos en el trabajo 3.

Los estudios 1 y 2 eran aleatorizados, multicéntricos, prospectivos, abiertos y transversales; al ingreso, los pacientes sólo recibían uno o más HGO (trabajo 1), o insulina sola, o la combinación de insulina más uno o más HGO (trabajo 2). Luego del período de inclusión, los participantes fueron asignados a recibir ML + MET dos veces al día (antes del desayuno y de la cena) o G + MET, por 16 semanas. La dosis de la MET de 1 550 a 2 550 mg/día se mantuvo durante todo el seguimiento. La ML era de 25% de lispro y 75% de suspensión de lispro protamina (ML25). El trabajo 3 era aleatorizado, multicéntrico, abierto y de grupos paralelos; al inicio, los participantes recibían uno o más HGO solos o con hasta 2 inyecciones diarias de insulina. Luego del período de inclusión fueron asignados a recibir ML (50% lispro/50% suspensión lispro protamina [ML50]) tres veces al día (antes del desayuno, el almuerzo y la cena) o G nocturna por 24 semanas, siempre con MET (1 550 a 2 550 mg/día); luego, el 34% de los participantes cambió su inyección previa a la cena de ML50 por ML25 para reducir su glucemia en ayunas.

Las dosis de insulina se modificaron de acuerdo con las metas de glucemia definidas. Los objetivos de glucemia en ayunas y preprandial en los trabajos 1 y 2 eran de 5 a 7 mmol/l (90 a 126 mg/dl). Para los pacientes que recibían ML + MET, se agregó el objetivo de una glucemia posprandial luego de 2 horas de 8 a 10 mmol/l (144 a 180 mg/dl). En el trabajo 3, el objetivo de glucemia en ayunas fue < 6.7 mmol/l (120 mg/dl). Para el grupo de ML + MET, también se agregó el objetivo de una glucemia posprandial luego de 2 horas de 8 a 10 mmol/l (144 a 180 mg/dl).

Los participantes fueron contactados semanalmente para evaluar los valores de glucemia y los episodios de hipoglucemia y así modificar las dosis de insulina; mensualmente se registró la dosis de insulina, el peso, los eventos adversos y los episodios de hipoglucemia.

El criterio principal de valoración de eficacia de los tres trabajos fue la HbA<sub>1c</sub>; en el análisis conjunto se evaluaron los valores finales de este parámetro y la relación de éstos con los episodios de hipoglucemia, así como las dosis de insulina, la glucemia en ayunas, preprandial, 2 horas posprandial final y la frecuencia y gravedad de la hipoglucemia (diurna, nocturna y de 24 horas) al final y a lo largo del estudio. La hipoglucemia se definió como cualquier episodio en el que el paciente experimentase uno o más síntomas compatibles o glucemia < 3.5 mmol/l (63 mg/dl). Los episodios de hipoglucemia confirmada se definieron con una glucemia < 3.5 mmol/l (63 mg/dl) con síntomas asociados o sin ellos, y la hipoglucemia grave, como glucemia < 2.9 mmol/l

(50 mg/dl) con recuperación sintomática luego de una intervención con carbohidratos por vía oral, glucosa por vía intravenosa o glucagón. Se consideró hipoglucemia final a la producida entre la penúltima y la última visita de control con evaluación de la HbA<sub>1c</sub>, en tanto que la hipoglucemia a lo largo del estudio fue cualquiera aparecida desde el inicio hasta su finalización. La hipoglucemia diurna se refirió a la del período posterior al despertar y antes de dormir, y la nocturna como aquella acaecida entre el momento de acostarse y el de despertar; se tomó la hipoglucemia de 24 horas como la combinación de las diurnas y nocturnas.

## Resultados

La edad, el sexo, el índice de masa corporal, la duración de la DBT, la HbA<sub>1c</sub>, la dosis de insulina, la glucemia en ayunas, preprandial y posprandial de todos los participantes fueron similares. Los pacientes tratados con ML + MET lograron una HbA<sub>1c</sub> menor en promedio que los que recibieron G + MET (7.2 ± 0.1% frente a 7.7 ± 0.1%, p < 0.0001) y mayor reducción de su valor desde el inicio del estudio (-0.85% frente a -0.42%, p < 0.0001). Entre los del primer grupo, el 26% alcanzó niveles de HbA<sub>1c</sub> de 6.5% o menos y en los del segundo, lo logró el 14% (*odds ratio*: 2.50, p = 0.0008).

Los pacientes tratados con G + MET alcanzaron menores niveles de glucemia en ayunas (6.8 ± 0.1 frente a 8.1 ± 0.1 mmol/l, p < 0.0001) pero los de glucemia posprandial total fueron mayores (10.2 ± 0.1 frente a 8.9 mmol/l, p < 0.0001).

La dosis de insulina y el peso finales fueron mayores en los sujetos tratados con ML + MET (0.7 ± 0.01 U/kg y 88.1 ± 0.2 kg, respectivamente) que en aquellos que recibieron G + MET (0.6 ± 0.01 U/kg y 86.6 ± 0.3 kg, p < 0.0001 en ambos casos).

No hubo diferencias significativas en los episodios de hipoglucemia grave entre ambos grupos (3 pacientes tratados con ML + MET y 2 con G + MET). Se detectaron 1 495 episodios de hipoglucemia a lo largo del período de tratamiento; de ellos, el 85.2% fue asintomático (90% de los episodios del grupo de ML + MET; 82% de los del grupo de G + MET, p < .0001) y el 72.4% se confirmó con una glucemia < 3.5 mmol/l más allá del registro de los síntomas (76% de los episodios del grupo de ML + MET, 77% de los del grupo de G + MET, p = ns). El 59% del total de episodios de hipoglucemia fue sintomático y con glucemias bajas (66% en el grupo de ML + MET, 58% en el grupo de G + MET, p = 0.003). Se constataron más episodios de hipoglucemia de 24 horas en el grupo de ML + MET que en el tratado con G + MET (12.4 ± 1.2 frente a 9.5 ± 1.2 episodios/paciente/año [e/p/a], p = 0.06). El grupo de ML + MET presentó mayor cantidad de hipoglucemias diurnas que el grupo de G + MET (10.3 ± 0.9 frente a 3.5 ± 0.9 e/p/a, p < 0.0001). Las hipoglucemias nocturnas fueron más frecuentes entre los tratados con G + MET que en los que recibieron ML + MET (6.6 ± 0.8 frente a 3.4 ± 0.8 e/p/a, p = 0.003). Los autores señalan que en el 55% de los participantes no se registraron hipoglucemias confirmadas (50% de los tratados con ML + MET y 61% de los que recibieron G + MET).

En ambos tratamientos, los pacientes con hipoglucemias confirmadas tuvieron niveles de HbA<sub>1c</sub> menores que los que no las presentaron (7.39 frente a 7.64, p = 0.026). También se verificó una relación inversa entre los valores de HbA<sub>1c</sub> y las hipoglucemias de 24 horas; un descenso del 1% de la HbA<sub>1c</sub> se asoció con incremento de 1.4 e/p/a (p = 0.04). Para los episodios de hipoglucemia diurna, el descenso de 1% de la HbA<sub>1c</sub> se relacionó con aumento de 1.1 e/p/a (p = 0.04). También se halló una relación inversa entre la glucemia en ayunas y las hipoglucemias nocturnas sólo en el grupo de G + MET, con diferencias significativas entre ambos tratamientos (p = 0.03); el descenso de 1 mmol/l del valor

de la glucemia en ayunas se asoció con aumento de 1.1 e/p/a ( $p = 0.001$ ), mientras que para el grupo de ML + MET, el incremento fue de 0.1 e/p/a ( $p = ns$ ). No se hallaron otras relaciones relevantes.

### Discusión

Existe una relación inversa entre la normalización de los valores de HbA<sub>1c</sub> y el riesgo de hipoglucemia. Esta relación ya fue cuantificada en un estudio previo en sujetos con DBT tipo 1, pero no en pacientes con DBT2. En este trabajo se cuantificó la relación entre la HbA<sub>1c</sub> y los episodios confirmados de hipoglucemia en pacientes con DBT2 tratados con MET e insulina. Los investigadores observaron una relación inversa entre ambos parámetros. El tratamiento con ML + MET antes de las comidas redujo la glucemia posprandial y la HbA<sub>1c</sub>, pero con mayores niveles de glucemia en ayunas respecto del esquema de G + MET. Sin embargo, los episodios de hipoglucemia diurna en los pacientes con el primer tratamiento fueron más frecuentes, lo que se relacionaría con la reducción de la glucemia posprandial. En cuanto a los episodios nocturnos, no hubo diferencias sustanciales. Se señaló, además, una relación inversa entre la glucemia en ayunas y la hipoglucemia nocturna sólo en el grupo tratado con G + MET.

La frecuencia de hipoglucemia encontrada en este trabajo coincide con la informada en otros que compararon distintos esquemas de administración de insulina y señalaron una frecuencia de hasta 12 e/p/a, con raros episodios de hipoglucemia grave en pacientes con tratamientos combinados. La comparación de insulina bifásica (dos veces/día) con insulina basal (una dosis nocturna) muestra valores menores de HbA<sub>1c</sub> con la primera, pero también más episodios de hipoglucemia. La relación inversa significativa entre la glucemia en ayunas y la hipoglucemia nocturna en los pacientes con G + MET en el presente trabajo también sería consecuencia del descenso de la glucemia posprandial. La frecuencia de hipoglucemia en los estudios en pacientes con DBT2 suele ser menor que la observada en la práctica; no se conocen trabajos realizados en la comunidad que cuantifiquen la relación entre la HbA<sub>1c</sub> y la hipoglucemia. Los autores también subrayan el hecho de que 55% a 78% de los pacientes incluidos en este estudio no presentaron hipoglucemia.

En el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), el tratamiento intensivo con insulina para lograr niveles normales de HbA<sub>1c</sub> durante 3.5 años se asoció con mayor mortalidad y mayor frecuencia de hipoglucemias graves (3.1% de los casos) frente al tratamiento estándar (1%). Estos hallazgos no se corroboraron en el estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax an Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) con seguimiento de 5 años. En ambos se usaron secretagogos de insulina que aumentan el riesgo de hipoglucemia.

Los investigadores concluyen que existe una relación inversa entre los valores de HbA<sub>1c</sub> y los episodios de hipoglucemia en los pacientes con DBT2 tratados con MET e insulina (ML o G); estos episodios se relacionaron con los valores más bajos de HbA<sub>1c</sub>. La hipoglucemia grave fue rara. Algunos episodios de hipoglucemia conllevan morbilidad y mortalidad significativas, por lo que no debe subestimarse el riesgo de que se presenten, el cual aumenta a medida que se alcanzan niveles normales de HbA<sub>1c</sub>.

## 8 - Fundamento Estructural Óseo para Explicar el Riesgo de Fracturas en la Diabetes

Melton III LJ, Riggs BL, Khosla S y colaboradores

Mayo Clinic, Rochester y otros centros participantes; EE.UU.

[A Bone Structural Basis for Fracture Risk in Diabetes]

**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**  
93(12):4804-4809, Dic 2008

*El aumento por áreas en la densidad mineral ósea en pacientes diabéticos no constituye un factor de protección para el riesgo de fracturas. Esto podría deberse a los efectos de la enfermedad sobre la estructura del hueso.*

Recientemente, un metanálisis informó que el riesgo de fractura de cadera es 1.7 veces mayor en las mujeres con diabetes (DBT), hallazgo que no estaba presente en los trabajos anteriores al respecto. En general, la densidad mineral ósea por áreas (DMOa) se encuentra elevada en esta población y constituiría un factor de protección para las fracturas. De hecho, esta elevación de aproximadamente 0.27 desvíos estándar debería reflejarse en un descenso del 10% en el riesgo de fracturas en general y del 18% en las de cadera en particular. El *Women's Health Initiative Observational Study* señaló un incremento de 1.2 veces en las fracturas de las pacientes diabéticas, que no pudo atribuirse sólo al mayor riesgo de caídas que éstas presentan (38%). La base de estos informes podría estar relacionada con la calidad del hueso, ya que la DMOa no evalúa la fuerza ósea de manera integral.

El objetivo del presente artículo fue analizar la DMOa, la DMO volumétrica (DMOv) y la estructura y fuerza óseas por medio de tomografía computarizada cuantitativa (TCC) en una población diabética y comparar los resultados con un grupo control, de sexo y edad similares.

### Pacientes y métodos

Se incluyeron 49 participantes (28 mujeres y 21 hombres) con diagnóstico confirmado de DBT de acuerdo con los criterios del *National Diabetes Data Group* (NDDG), en su mayoría de raza blanca (98%), que fueron comparados por sexo y año de nacimiento ( $\pm 1$ ) con un número equivalente de personas sin DBT.

Las mediciones axiales de la densidad y la geometría óseas se efectuaron por medio de TCC a nivel de la columna lumbar y el cuello femoral. En cada localización se evaluó la DMOv total, trabecular y cortical, así como las variables geométricas (área transversal total y espesor cortical, teniendo en cuenta que esta última suele sobrestimarse en la columna lumbar debido a artefactos). También se analizaron la DMOv y la estructura ósea a nivel del radio distal con la TCC periférica. La DMOa de la cadera se calculó a partir de los resultados de la TCC. Se obtuvieron los índices de fuerza ósea en las tres localizaciones analizadas, además de estimarse la carga ósea soportada en distintas condiciones específicas. Se evaluaron la resistencia a la flexión a nivel del radio y el cuello femoral y la resistencia a la compresión vertebral.

### Resultados

La edad promedio de los 49 participantes con DBT tipo 2 fue de  $72.2 \pm 11.6$  años (38 a 88 años), que fueron comparados con 49 sujetos de edad similar, igual sexo y sin signos de DBT. Los primeros cumplían los criterios diagnósticos del NDDG desde 6.5 años antes del ingreso al presente estudio. Sus niveles de glucemia en ayunas, más cercanos al momento de su ingreso (dentro de los 8 meses anteriores), fueron de 149 mg/dl (8.3 mmol/l),

y de 100 mg/dl (5.6 mmol/l) en el grupo de control, en tanto que la hemoglobina glucosilada fue del 6.7%. En 18 casos (37%) se arribó al diagnóstico de DBT a partir de alguna complicación; 10 por neuropatía, 10 por proteinuria y 8 por retinopatía. El tratamiento utilizado para la DBT consistía en insulina con hipoglucemiantes orales o sin ellos en 10 pacientes y sólo estos últimos fármacos en 26 casos (12 con sulfonilureas, 10 con biguanidas y 4 con la combinación de ambas); el resto sólo cumplía una dieta. Entre las mujeres diabéticas, sólo una era premenopáusica frente a 3 del grupo de control; 6 de las mujeres con DBT recibían estrógenos frente a 7 que presentaban esta enfermedad.

Los pacientes con DBT tenían peso corporal algo mayor que los controles ( $82 \pm 18.6$  frente a  $77.6 \pm 17$  kg;  $p = 0.180$ ) y estatura menor ( $165.7 \pm 7.6$  frente a  $167.3 \pm 9.6$  cm;  $p = 0.175$ ), por lo que su índice de masa corporal (IMC) resultó significativamente mayor ( $29.8 \pm 6.2$  frente a  $27.6 \pm 4.6$ ;  $p = 0.038$ ). Se observó sobrepeso (IMC de 25 o más) en el 82% de los pacientes diabéticos en comparación con el 71% de los controles, y obesidad (IMC de 30 o más) en el 45% y 20%, respectivamente.

La DMOa y la DMOv fueron mayores en los sujetos con DBT. Al analizar los diferentes compartimientos por TCC, se observó que la DMOv del hueso trabecular era la más incrementada en comparación con los controles, con pocas diferencias en el caso del hueso cortical, tanto en columna lumbar como en cadera y radio distal. Los contrastes no fueron tan claros con respecto a la estructura y la fuerza óseas. El área transversal en todas las localizaciones fue levemente más pequeña en los sujetos diabéticos, en tanto que el espesor cortical fue mayor, aunque estas discrepancias no resultaron significativas.

Las mujeres diabéticas mostraron mayor resistencia a la flexión en comparación con aquellas del grupo de control, pero ésta se contrarrestó por la mayor carga traumática generada en una caída, por el aumento en el IMC. Por ende, pese a una DMOa superior de cadera, el cociente carga/fuerza para la fractura de cadera no fue mejor en las pacientes con DBT. El cociente promedio no varió entre ambos grupos al analizar la resistencia a la compresión a nivel de columna. Con respecto a una caída con el brazo extendido, la carga traumática se relacionó más con la altura que con el peso de la persona y tampoco varió entre ambos grupos. La resistencia a la flexión a nivel del radio distal fue mayor en las mujeres diabéticas y algo menor en los hombres con esta enfermedad, diferencia no observada en el grupo control.

## Discusión

El análisis de la densidad y estructura óseas puede ayudar a comprender las discrepancias observadas en cuanto a la evaluación del riesgo de fracturas en los pacientes diabéticos. En este trabajo se corroboró que la DMOa de la cadera es mayor en estos sujetos. No obstante, la DMO puede verse influenciada por el tamaño del hueso y se postula que éste debe aumentar para adaptar el esqueleto a las mayores cargas derivadas de un IMC más elevado, como el que presentan los pacientes diabéticos. Con la DMOv se reconoció que el incremento de la DMOa era a expensas del hueso trabecular, en tanto que el hueso cortical no mostró diferencias respecto de los controles.

La DMOv del cuello femoral, no influenciada por el tamaño óseo, resultó ser un 19% más elevada en los sujetos diabéticos, con leve incremento del espesor cortical. Esto significa resistencia a la flexión, que se contrarresta por la mayor carga traumática en una caída, por el mayor IMC. El resultado final fue que la probabilidad de una fractura de cadera, secundaria a una caída, fue similar en ambos grupos (pacientes diabéticos y no diabéticos). El mayor riesgo de

fracturas en los primeros parece relacionarse con el hecho de tener más riesgo de caídas. Del mismo modo, el aumento en la DMOv de la columna junto con áreas transversales similares resultó en la elevación del 20% de la resistencia a la compresión axial, con escasa diferencia en el cociente fuerza/carga. Por lo tanto, el aumento en la DMOa de columna lumbar observado en los estudios por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y el aumento de hueso trabecular en la DMOv no contradice los informes previos que señalan que el riesgo de fractura vertebral no se reduce en pacientes diabéticos.

Como ventajas de este trabajo, los autores señalan el origen comunitario de los participantes en una muestra aleatorizada clasificada por edad, con DBT confirmada de acuerdo con los criterios del NDDG; la evaluación tridimensional de la densidad y estructura óseas por medio de TCC de cadera y de columna lumbar y por TCC periférica de radio distal; y la consideración de la fuerza del hueso a partir de los parámetros de la TCC y la relación de éstos con las cargas soportadas habitualmente en la vida diaria, y la carga traumática esperable con las caídas. Como limitaciones, reconocen el carácter transversal del estudio y el número limitado de participantes con DBT; aunque en las mujeres y con la edad se observa mayor frecuencia de DBT y osteoporosis, esto se compensó con la inclusión de una población control sin DBT, similar en sexo y edad; la posibilidad de que la TCC pudiera verse alterada por el contenido graso de la médula ósea en relación con el mayor IMC de la cohorte, aunque los cambios de la DMOv vertebral a lo largo del tiempo han demostrado coincidir en la tomografía de energía dual y simple, y los resultados a nivel del radio no estarían influenciados por este hecho; por último, los investigadores mencionan la falta de mediciones por DEXA en la columna lumbar y radio distal, si bien las recomendaciones clínicas más recientes subrayan la evaluación de la DMOa de cadera.

En teoría, los índices de fuerza usados se asocian con deficiencias estructurales, pero su relación no ha sido descrita con la fuerza total del hueso en la cadera y la muñeca. Por otra parte, en los pacientes diabéticos puede haber alteraciones a nivel de la matriz ósea que afecten las propiedades biomecánicas del hueso cortical y trabecular (como el depósito de productos finales de glucosilación avanzada). Actualmente, no se cuenta con métodos adecuados de diagnóstico por imágenes para analizar estos aspectos.

Este trabajo no demostró un déficit de hueso trabecular ni cortical en los pacientes diabéticos, por lo que no habría fundamentos para un tratamiento antirresortivo, y no se conoce cuál sería la mejor alternativa para la prevención de fracturas en este grupo. Según los autores, esto conduce a continuar enfatizando la importancia de las medidas dirigidas a evitar las caídas.

La importancia de las complicaciones asociadas con la DBT aumentará rápidamente en el futuro, dado el incremento en la prevalencia de esta enfermedad. En nuevos estudios aún queda por categorizar mejor los determinantes de la fuerza ósea y las propiedades materiales alteradas del hueso que podrían responder al tratamiento de la DBT.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/102332](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/102332)

 Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Novedades seleccionadas

### 9 - Los Programas de Consultas Médicas de Rutina y Reuniones Educativas para el Autocontrol de la Diabetes Tipo 2 Mejoran la Evolución de esta Enfermedad

Gold R, Yu K, Modilevsky T y colaboradores

*Diabetes Educator* 34(6):990-995, Nov 2008

La enfermedad microvascular es una complicación frecuente que suelen presentar los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) como consecuencia de la duración y gravedad de la hiperglucemia. El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* demostró que el control intensivo de la hiperglucemia en esta población reduce los índices de progresión de enfermedad microvascular y de eventos macrovasculares. También se observó que la disminución absoluta de los niveles de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) se corresponde con mejor evolución clínica de los pacientes con DBT2, no controlados. Un buen control glucémico puede reducir el número de internaciones debidas a complicaciones a corto plazo, lo que implica posibles beneficios económicos.

El presente estudio se llevó a cabo en un hospital público que brinda asistencia médica a indigentes y a la población hispana de escasos recursos, por lo que se debieron enfrentar algunas barreras institucionales y otras relacionadas con los pacientes, que dificultaron el logro de un autocontrol óptimo. Las barreras institucionales fueron el tiempo necesario para acceder a la atención médica, la limitación de los recursos financieros destinados a la educación y al tratamiento del paciente y tópicos concernientes al sistema de prestaciones de los sistemas de salud, en tanto que los obstáculos relacionados con los pacientes incluyeron la falta de recursos económicos para cumplir las recomendaciones nutricionales, la imposibilidad de concurrir a las consultas programadas por problemas relacionados con el transporte, las barreras culturales e idiomáticas, y la escasa información con respecto a la salud.

Todos los participantes fueron derivados al médico de atención primaria para su educación para el autocontrol. El propósito de esta medida fue la creación de un vínculo entre la instrucción para el control de la DBT y las consultas de rutina, con el objeto de minimizar las limitaciones relacionadas con el transporte y lograr una respuesta favorable. Los resultados de dos metanálisis recientes sugirieron que la educación para el autocontrol de la DBT produce beneficios sobre la regulación de los niveles de glucosa. Para estos ensayos se utilizaron los servicios médicos disponibles (servicio social, enfermería y nutrición), junto con la participación de los profesionales de la salud, que organizaron reuniones instructivas para complementar las consultas de rutina.

Se diseñó un enfoque multidisciplinario para informar a los pacientes acerca del autocontrol de la DBT. Los miembros del equipo de trabajo que intervinieron en este proyecto hablaban español en forma fluida, estaban familiarizados con las creencias de la comunidad hispana y conocían sus hábitos alimentarios. El programa de educación sobre DBT implementado consistió en reuniones tanto individuales como grupales junto con orientación psicológica. Se determinó un grupo control, cuyos representantes presentaban similares características demográficas, regímenes de medicación y niveles iniciales de  $HbA_{1c}$ . El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la sincronización de las consultas médicas de rutina con los programas multidisciplinarios para el autocontrol de la DBT, en sujetos hispanos con DBT2 mal controlada.

El estudio se llevó a cabo en el *Olive View-UCLA Medical Center*, una institución que presta asistencia a la población de inmigrantes de Los Angeles, EE.UU. Se revisaron todos los resultados computarizados acerca de los niveles de  $HbA_{1c}$  de los pacientes seguidos desde el 15 de noviembre de 2000 hasta la misma fecha de 2001, para identificar a los pacientes con DBT2 con niveles de  $HbA_{1c} \geq 9.5\%$ . Del total de sujetos que participó en el estudio, 44 se encontraban aptos para formar parte del grupo de control intensivo (GCI). Cuarenta y tres pacientes tenían DBT mal controlada y un promedio de  $HbA_{1c} \geq 9.5\%$  de los 2 últimos valores consecutivos en el último año, antes del inicio del estudio. El promedio de las medias individuales de los niveles de  $HbA_{1c}$  de 44 individuos fue de 11 y varió entre 9.6% y 14.8%.

Los participantes fueron divididos en dos grupos, el GCI y el grupo de control estándar (GCE). El supervisor de enfermería debía contactar y asignar 23 sujetos al GCI y programar sus consultas de atención primaria. El resto de los individuos fueron incluidos en el GCE. El resultado principal que evaluó el estudio fue el nivel de  $HbA_{1c}$ .

La fecha de inicio para el GCI fue el primer día de participación en una sesión. En 6 meses se obtuvieron los datos correspondientes a los participantes del GCE. Los niveles de  $HbA_{1c}$  se evaluaron en forma trimestral. Dentro de los 3 meses de finalizado el período de intervención, se midieron nuevamente las concentraciones de  $HbA_{1c}$  de los pacientes de ambos grupos.

Los integrantes del equipo multidisciplinario conocían la cultura, los hábitos y las costumbres de la comunidad hispana. La institución elaboró normas y protocolos apropiados para la educación de los pacientes. El programa GCI incluyó consultas médicas y reuniones en las que se instruyó a los individuos con DBT2 respecto del autocontrol de la enfermedad. Esta intervención duró 6 meses. Tanto los sujetos del GCE como los del GCI continuaron en seguimiento con los médicos de atención primaria. Antes de la consulta médica, cada participante del GCI fue evaluado respecto del conocimiento acerca de la DBT, las dificultades para cumplir con la dieta y con la medicación y la frecuencia de realización de actividad física. Luego de la consulta con el médico, todos los pacientes debían concurrir a reuniones con un nutricionista y un instructor. La consulta inicial de los sujetos del GCI consistió en la evaluación de los obstáculos psicológicos, el nivel de motivación e información de salud. En este grupo, la intervención incluyó reuniones educativas que apuntaban a proporcionar pautas de autoasistencia para el paciente diabético, como el cumplimiento de la dieta, el uso de medicamentos y el ejercicio. Los médicos de atención primaria debían alentar a los participantes del GCI a concurrir a las clases dictadas por el equipo multidisciplinario, sin modificar su práctica habitual.

Se utilizó estadística descriptiva para resumir las características clínicas y demográficas de los GCE y GCI. Estas se compararon por medio de las pruebas de  $\chi^2$  y de la t para las variables categóricas y continuas, respectivamente. Para evaluar la reducción de los niveles de  $HbA_{1c}$  antes de la intervención y después de ésta, en cada grupo, se realizó una prueba de la t pareada. Se utilizó un modelo de regresión de efecto mixto para analizar si había mejoría con respecto al control glucémico. Los análisis se realizaron por medio de la versión 9.1 de SAS. El valor de p (bilateral) considerado significativo fue 0.05.

Los sujetos del GCI y el GCE presentaron características iniciales similares durante el período de intervención. No se

hallaron diferencias significativas con respecto a la media de los niveles de HbA<sub>1c</sub> entre ambos grupos ( $p = 0.63$ ) al inicio del estudio. Los pacientes del GCI presentaron descenso estadísticamente significativo de los niveles de HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0.001$ ), a diferencia de lo observado en el GCE ( $p = 0.09$ ). El 89% de los individuos del primer grupo y menos del 60% de los del segundo tuvieron reducciones de las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> iniciales ( $p = 0.04$ ). Los resultados obtuvieron a partir del modelo de regresión de efecto mixto sugirieron que la disminución de los niveles de HbA<sub>1c</sub> fue mayor en los pacientes del GCI que en los del GCE ( $p < 0.001$ ). Al mes de concluido el estudio, la media del nivel de HbA<sub>1c</sub> fue de 9.3 (intervalo de confianza del 95%: 8.6-10) y 10.5 en el GCI y el GCE, respectivamente ( $p = 0.04$ ).

La población de este estudio estuvo representada principalmente por sujetos hispanos, diabéticos, con niveles de HbA<sub>1c</sub>  $> 9.5$ , con escaso autocontrol de la enfermedad, secundario a la falta de información. Estos pacientes debían afrontar algunos obstáculos, como las limitaciones socioeconómicas, idiomáticas, culturales y relacionadas con el sistema de prestaciones de salud. Además de concurrir a las consultas médicas programadas, los sujetos debieron asistir a charlas informativas grupales e individuales, dictadas por los miembros de un equipo multidisciplinario representado por un nutricionista, un instructor de enfermería y un asistente social. Durante los 6 meses de intervención, se observó una mejoría importante de los niveles de HbA<sub>1c</sub> en los pacientes del GCI al ser comparados con los del GCE.

No hay mucha información acerca de la sincronización de las consultas médicas programadas con la disponibilidad de un equipo multidisciplinario para el tratamiento de los pacientes diabéticos con escaso control de su enfermedad. Según la bibliografía, las intervenciones multifacéticas en los pacientes con mal control glucémico se asocian con mejores resultados que las intervenciones únicas. Las categorías de intervención pueden ser organizativas, dirigidas al paciente o destinadas a la modificación de la conducta profesional. En este estudio en particular, la aplicación de una intervención organizativa y la instrucción multidisciplinaria del paciente para el autocontrol de la DBT, junto con las consultas médicas y el seguimiento telefónico, condujeron a una importante mejoría de los niveles de HbA<sub>1c</sub>.

Según los autores, este ensayo tuvo las limitaciones siguientes: la asignación de los pacientes al GCI o al GCE no fue aleatoria ni ciega para los profesionales de la salud; la muestra fue pequeña y la duración del muestreo de HbA<sub>1c</sub> luego de la intervención, limitada. La mejoría en el control de la DBT quedó demostrada dentro de los 3 meses posteriores a la intervención.

El presente es el primer estudio que demostró la utilidad de una mínima medida educativa multidisciplinaria para la DBT, sincronizada con las consultas médicas de rutina. Este enfoque nuevo condujo a una mejoría importante de los niveles de HbA<sub>1c</sub> en los pacientes con DBT de larga data, mal controlada. Sobre la base de los resultados obtenidos, los autores consideran que la optimización del control glucémico, por medio de la sincronización de las reuniones educativas multidisciplinarias con las consultas médicas de rutina, implicaría importante rentabilidad, tanto en el sector público como en el privado. Además, este enfoque puede minimizar los obstáculos que deben enfrentar los pacientes en el marco de la atención primaria.

## 10 - Asociación entre la Disfunción Autonómica Cardiovascular y el Mayor Riesgo de Accidente Cerebrovascular en Pacientes Diabéticos

Ko SH, Song KH, Ahn YB y colaboradores

*Diabetic Medicine* 25(10):1171-1177, Oct 2008

La diabetes (DBT) es un factor de riesgo reconocido e independiente para la enfermedad cardiovascular. Del mismo modo y de acuerdo con los resultados del *UK Prospective Diabetes Study*, los pacientes diabéticos tienen incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) entre 2 y 5 veces más elevada que los individuos sanos de la misma edad. Asimismo, en Corea se describe una incidencia 5.2 veces mayor de ACV entre los pacientes diabéticos respecto de los individuos que no presentan esta enfermedad. Si bien la mayor parte de las consecuencias de la DBT sólo pueden prevenirse por medio del control de la glucemia, pueden aparecer complicaciones a pesar del tratamiento estricto, por lo que se destaca la importancia clínica de la pesquisa regular y de la detección temprana de estas afecciones. En este sentido, la neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) se asocia tanto con la mortalidad general como con la asociada con enfermedad cardiovascular. De acuerdo con datos procedentes de metanálisis recientes, la disfunción autonómica se correlaciona con la isquemia miocárdica silente y con las cifras de mortalidad. Sin embargo, sólo se dispone de algunos estudios limitados en los que se señala la relación entre la NAC y el compromiso cerebrovascular.

Los autores se propusieron examinar los episodios de ACV isquémico agudo en sujetos con DBT después de su evaluación con pruebas de función autonómica (PFA).

Inicialmente fueron seleccionados 1 678 individuos del Centro de Diabetes del Hospital St. Vincent de Corea del Sur que se encontraban en seguimiento. Se excluyeron los individuos de más de 75 años, aquellos con antecedentes de ACV previo o con deterioro intelectual, así como aquellos que presentaban arritmias, infecciones graves, neoplasias, hipoglucemia grave, cirrosis, insuficiencia cardíaca o alcoholismo. Como consecuencia, 1 458 sujetos continuaron el seguimiento. En todos los participantes se efectuó una PFA con el método de Ewing, que incluye la determinación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca tanto en espiración como en inspiración, la respuesta a la maniobra de Valsalva y a los cambios posturales ortostáticos. La NAC se definió como el resultado positivo de al menos uno de estos parámetros, con una puntuación de 0 a 3 de acuerdo con la cantidad de pruebas positivas. Se consideró anormal un cociente en la maniobra de Valsalva menor de 1.2 y la relación entre los valores posturales  $< 1.03$ , mientras que para los índices de espiración e inspiración se tomaron en cuenta las cifras de referencia para cada grupo etario. Asimismo, en todos los sujetos se determinaron los valores de glucemia en ayunas y posprandiales, así como los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de triglicéridos y la albuminuria de 24 horas. Del mismo modo, se evaluó la presencia de retinopatía diabética por medio de fotografías de la retina examinadas por un oftalmólogo.

Se estableció como criterio principal de valoración, la aparición de un ACV isquémico (confirmado por neuroimágenes o por la historia clínica) en el período de seguimiento, durante el cual se logró contactar a 1 126 individuos (77.2% de los 1 458 iniciales).

Los datos reunidos fueron procesados con métodos estadísticos y ajustados en función de los factores de riesgo (edad, hipertensión arterial, duración de la DBT, creatininemia,

pie diabético, retinopatía, nefropatía). Se definió como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

La mediana del seguimiento fue de 7.1 años. El promedio de edad en el período inicial fue de  $58.1 \pm 10.7$  años. En los 1 126 pacientes que completaron el seguimiento hubo mayoría de mujeres (61.7%). El tratamiento de la población de estudio consistía sólo en dieta y ejercicio (4.62%), hipoglucemiantes orales (49.3%), insulina (29.5%) o la combinación de ambas modalidades (15.6%). Veintinueve participantes fallecieron durante el seguimiento por diversas causas. La prevalencia de NAC inicial, definida por el resultado positivo de al menos una de las tres PFA, se calculó en 55.7%.

El 11.6% de los sujetos que completaron el seguimiento ( $n = 131$ ) presentó un ACV isquémico. Si bien la distribución por sexos e índice de masa corporal fue similar entre los pacientes que tuvieron un ACV y aquellos que no lo presentaron, los primeros eran de mayor edad ( $p < 0.001$ ), tenían tiempo más prolongado de evolución de la DBT ( $p = 0.022$ ), mayores cifras de presión arterial ( $p < 0.001$ ) y niveles más elevados de creatininemia ( $p = 0.045$ ) y albuminuria ( $p < 0.001$ ). En cambio, estas diferencias no se verificaron en cuanto al tabaquismo, la glucemia en ayunas o posprandial y las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, HDLc y HbA<sub>1c</sub>. Además, los resultados de la PFA se correlacionaron de manera significativa con la aparición de un ACV isquémico a futuro. De este modo, por medio del análisis de regresión de Cox se determinó que el *hazard ratio* (HR) ajustado de ACV isquémico, en presencia de un resultado anormal en la PFA, fue de 2.7. Asimismo, los factores de riesgo convencionales (edad, hipertensión arterial, puntuación de NAC) se asociaron con la aparición de un ACV isquémico después del ajuste estadístico de acuerdo con la edad inicial, la hipertensión, el tabaquismo, el uso de aspirina y el tiempo de evolución de la DBT. Por el contrario, la concentración de HbA<sub>1c</sub> inicial y durante el seguimiento no representó un factor de riesgo independiente para los ACV. Por lo tanto, según los datos reunidos, la NAC parece ser un factor de riesgo independiente para el ACV. Por otra parte, las mayores puntuaciones de NAC se vincularon con una prevalencia más elevada de retinopatía y nefropatía ( $p < 0.001$  para ambas complicaciones), que también fueron más frecuentes entre los sujetos con ACV isquémico.

De acuerdo con los resultados de este estudio prospectivo, los investigadores afirman que la NAC es un factor de riesgo importante para la aparición de ACV isquémicos agudos a futuro en sujetos con DBT. Asimismo, señalan que en publicaciones anteriores se demostró una asociación entre la NAC y los mayores índices de mortalidad y de isquemia miocárdica silente en los pacientes diabéticos. En este ensayo, la prevalencia inicial de NAC en la población estudiada fue de 55.7% y alcanzó al 42.4% de los individuos con diagnóstico reciente de DBT, por lo que los autores estiman que la NAC puede aparecer en la primera fase de la evolución de la enfermedad.

Por otra parte, la variabilidad de la frecuencia cardíaca es el indicador más precoz de NAC. Dado que la PFA es un método sensible, simple, no invasivo y reproducible, resulta adecuado para la pesquisa de grandes grupos de pacientes asintomáticos. Esta variabilidad depende de la edad pero es independiente de la frecuencia cardíaca en sí misma.

Además, la puntuación de la NAC se asoció con los episodios de ACV isquémico –con un HR de 2.7– cuando las tres pruebas fueron positivas, de modo independiente de la edad y el tiempo de evolución de la DBT. Sin embargo, esta relación requiere confirmación y se desconoce el mecanismo patogénico subyacente. Se sugiere que los cambios que se producen en la vasculatura cerebral modifican el equilibrio de la actividad de los sistemas simpático y parasimpático, con

alteraciones en la autorregulación del flujo cerebral, definido como los mecanismos por los cuales la irrigación cerebral se mantiene relativamente constante a pesar de las variaciones de la presión arterial. En este contexto, de los 131 participantes que presentaron un ACV, 58 (44.3%) tuvieron infarto lacunar y, recíprocamente, el 75.9% ( $n = 44$ ) de los sujetos con infartos lacunares presentaban NAC ( $p = 0.003$ ), en coincidencia con la asociación descrita en artículos anteriores.

En otro orden, los expertos señalan que la prevalencia de retinopatía y nefropatía fue más elevada en los participantes que tuvieron un ACV, por lo que recomiendan a los médicos clínicos llevar adelante un seguimiento riguroso de esta población más allá del control estricto de los niveles de glucemia. De la misma manera, señalan que, según los resultados de este estudio, tanto la nefropatía como la retinopatía se asociaron con la presencia de NAC.

Entre las limitaciones del trabajo, se menciona que sólo se emplearon tres pruebas para determinar el diagnóstico de NAC, sin incluir la respuesta vasopresora al ejercicio isométrico sostenido y la presencia de hipotensión ortostática. Sin embargo, los autores advierten que la *American Diabetes Association* recomienda el uso de estas pruebas por su confiabilidad, reproducibilidad y su elevada correlación con el examen de evaluación funcional de los nervios somáticos periféricos.

Los investigadores destacan que la disfunción autonómica cardiovascular es un factor que predice la aparición de ACV futuros, independiente del control inicial de la glucemia. Así, concluyen que las PFA pueden utilizarse para la detección precoz de la NAC y estimar el riesgo de complicaciones macrovasculares en los pacientes con DBT tipo 2, a fin de establecer un seguimiento médico cuidadoso.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102256](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102256)

## 11 - Eficacia de la Terapia con Insulina para el Control Glucémico en la Diabetes Tipo 2 de Diagnóstico Reciente con Hiperglucemia Grave

Chen HS, Wu TE, Lin HD y colaboradores

*Diabetes Care* 31(10):1927-1932, Oct 2008

La resistencia a la insulina (RI) provoca la pérdida progresiva de la función de las células beta, que es afectada por la glucotoxicidad debido a la hiperglucemia y la lipotoxicidad por la lipólisis. Tanto la RI como la alteración en la secreción de la insulina son los principales mecanismos fisiopatológicos de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (DBT2). En las etapas iniciales de la enfermedad, la alteración en la función de las células beta parece ser reversible. Por ello, se considera que podría ser beneficioso el tratamiento intensivo con insulina a corto plazo por sobre los hipoglucemiantes orales (HGO) en la DBT2 de diagnóstico reciente, para dirigirse tanto a la disfunción de las células beta como a la RI. Al respecto, se demostró que la terapia intensiva a corto plazo con insulina permite el control glucémico a largo plazo en los individuos con DBT2 tanto con hiperglucemia leve a moderada como grave y, posteriormente, es posible suspender la insulina y cambiar a los HGO. La hipótesis de los autores del presente estudio fue que la terapia continua con insulina a corto plazo en los pacientes con DBT2 de comienzo reciente, con hiperglucemia grave, permite el control glucémico prolongado y tiene más beneficios en comparación con los HGO.

# Aviso

El diseño del ensayo fue aleatorizado, de tipo abierto y de grupos paralelos. Se incluyeron en el estudio de 6 meses de duración, los pacientes adultos con DBT2 de diagnóstico reciente e hiperglucemia grave (glucemia en ayunas > 300 mg/dl o glucemia al azar > 400 mg/dl) entre octubre de 2005 y diciembre de 2006. Todos fueron internados y tratados con un régimen intensivo de insulina durante 10 a 14 días. Las dosis de insulina basal y preprandiales se ajustaron según los niveles de glucosa en sangre capilar preprandiales (niveles deseados 90-130 mg/dl) y antes de dormir (niveles deseados 100-160 mg/dl).

Después del tratamiento intensivo con insulina por 10-14 días y una vez logradas las concentraciones de glucemia en ayunas entre 100 y 140 mg/dl, se realizó una prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa (POTG), luego de suspender la insulina regular por aproximadamente 12 horas y de insulina NPH por casi 24 horas. Al inicio, se obtuvieron muestras de sangre para determinar los niveles de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), colesterol, triglicéridos y de glucosa e insulina a los 30, 60, 90 y 120 minutos y de péptido C a los 120 minutos.

Los participantes fueron dados de alta a los 10-14 días de tratamiento intensivo con insulina y luego fueron divididos al azar en dos grupos para recibir terapia con insulina o HGO, y fueron seguidos en forma ambulatoria cada 2 semanas durante los 2 primeros meses y, luego, cada 4 semanas por otros 4 meses. En el grupo de insulina, dos tercios de la dosis diaria se administraron antes del desayuno y el resto antes de acostarse. La dosis de insulina se ajustó cada 3 días para lograr los niveles deseados de glucemia en ayunas de entre 90 y 130 mg/dl. Con respecto al grupo de HGO, en la etapa inicial los pacientes con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal > 25 kg/m<sup>2</sup>) recibieron metformina (dosis submáxima de 500 mg tres veces por día) y los delgados, una sulfonilurea (gliclacida-MR, dosis submáxima de 90 mg por día). En estos casos, las dosis también se ajustaron de acuerdo con la glucemia en ayunas para lograr los mismos niveles deseados descritos en el caso de la insulina. En una segunda etapa, la metformina se administró a los sujetos delgados y la gliclacida-MR, a los individuos con sobrepeso u obesidad, en tanto que en una tercera etapa la dosis de esta última se ajustó hasta un máximo de 120 mg por día y la de metformina a 2 550 mg por día.

La POTG se repitió a los 6 meses y las concentraciones de  $HbA_{1c}$  se determinaron a los 3 y 6 meses. Se calculó el área bajo la curva para la glucosa y la insulina durante la POTG, así como la secreción inicial de insulina (índice insulínogénico) en los primeros 30 minutos, y la secreción total de insulina durante toda la prueba. Para la determinación de la RI se calculó el índice de Matsuda, mientras que el modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) se utilizó para estimar la RI (HOMA-IR) y la función de las células beta (HOMA-beta). Después de 6 meses, en el grupo de insulina se cambió la terapia por HGO y estos pacientes fueron seguidos por otros 6 meses para evaluar el control glucémico a largo plazo.

Los criterios principales de valoración fueron el cambio en los niveles de  $HbA_{1c}$  y el porcentaje de participantes que alcanzó las concentraciones deseadas (7% o menos a los 6 meses y 6.5% o menos a los 12 meses). Los criterios secundarios de valoración fueron la función de las células beta, la sensibilidad a la insulina, la frecuencia de hipoglucemia y el cambio de peso.

En cuanto a la metodología estadística, se utilizaron la prueba de la t de Student pareada para evaluar las diferencias entre el inicio y el final, y la prueba de la t de Student para muestras independientes para comparar los esquemas terapéuticos. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Treinta pacientes fueron divididos al azar para recibir insulina y 20, HGO; no hubo diferencias significativas entre los grupos. La dosis de insulina se redujo de  $26.4 \pm 10.5$  UI/día a  $16.8 \pm 11.0$  UI/día. En el grupo de HGO, 11 sujetos comenzaron el tratamiento con gliclacida-MR y 8, con metformina. La dosis de HGO se incrementó gradualmente; en el caso de la gliclacida-MR se ajustó a  $54.5 \pm 22.5$  mg/día y en el de la metformina, a  $884 \pm 416$  mg/día al final. Cuatro individuos recibieron sólo gliclacida-MR (dosis media de 45 mg) y otros 4 sólo metformina (dosis media de 750 mg); 6 de ellos alcanzaron los niveles deseados de  $HbA_{1c}$  (< 7%).

Los niveles de glucemia en ayunas se mantuvieron estables en el grupo de insulina, mientras que en el grupo de HGO aumentaron en las semanas 2 y 4 y luego disminuyeron gradualmente. A los 6 meses, los niveles de  $HbA_{1c}$  fueron significativamente más bajos en el grupo de insulina que en el de HGO ( $6.33 \pm 0.7\%$  en comparación con  $7.5 \pm 1.5\%$ ;  $p = 0.002$ ). Después de los 6 meses, los valores de  $HbA_{1c}$  fueron mejores en el grupo de insulina con respecto al de HGO ( $6.78 \pm 1.21\%$  en comparación con  $7.84 \pm 1.74\%$ , en igual orden;  $p = 0.009$ ) y un porcentaje más alto de pacientes en el grupo de insulina alcanzó los niveles deseados a los 6 meses y al año ( $p < 0.001$ ).

Para evaluar la función de las células beta y la RI en el grupo de HGO, se incluyeron sólo los pacientes que lograron un nivel de  $HbA_{1c} < 7\%$ . Todos los parámetros que evaluaron la función de las células beta en la POTG mejoraron significativamente después de 6 meses de tratamiento tanto en el grupo de HGO como en el de insulina, mientras que el índice HOMA-beta, el área bajo la curva de insulina y el índice insulínogénico fueron significativamente mejores en este último grupo. Tanto el HOMA-IR como el índice de Matsuda, que valoraron la RI, no mostraron modificaciones significativas entre el inicio y el final y tampoco entre los grupos.

En ningún grupo se produjeron casos de hipoglucemia grave. La tasa total de hipoglucemia menor no difirió significativamente entre ambos grupos. Hubo incremento en el peso, aunque mínimo en ambos grupos, entre el inicio y el final de la intervención, sin diferencias entre ambos.

Las pruebas recientes indican que la terapia intensiva con insulina a corto plazo, en los pacientes con DBT2 de diagnóstico reciente, es capaz de mejorar el control glucémico al mejorar la secreción de insulina. Comentan los autores que los resultados de este estudio demostraron que se pudo lograr el control glucémico deseado con la terapia intensiva con insulina por 10-14 días en los casos de DBT2 de diagnóstico reciente con hiperglucemia grave. Sin embargo, después de la aleatorización, casi ningún participante pudo mantener la euglucemia sin medicación, lo que indica que la terapia intensiva con insulina por 10-14 días no mantiene el control glucémico a largo plazo. Al respecto, destacan que un curso de terapia con insulina de 6 meses podría conseguir el control glucémico más eficazmente que los HGO. Los parámetros de la función de las células beta también fueron significativamente mejores en el grupo tratado con insulina en comparación con el que recibió HGO. Los investigadores plantean que la terapia intensiva con insulina a corto plazo es capaz de inducir el control glucémico a largo plazo en los pacientes con DBT2 de diagnóstico reciente e hiperglucemia moderada, pero no en los casos de hiperglucemia grave.

El efecto favorable del tratamiento con insulina sobre la secreción endógena en este estudio pudo deberse al mejor control glucémico. Destacan que los resultados obtenidos avalan el concepto de que la corrección de la hiperglucemia puede mejorar la secreción de insulina, brindan pruebas de que el tratamiento intensivo a corto plazo con insulina puede acortar el período de glucotoxicidad y que otros 6 meses de

terapia pueden mejorar aún más la secreción endógena de insulina. En otros ensayos se observó que la inducción de normoglucemia en la DBT2 puede mejorar la RI, pero los resultados de este estudio no pudieron confirmar estos hallazgos.

Como limitaciones se señalan que en el grupo de HGO, algunos pacientes recibieron sulfonilureas y otros metformina, que tienen diferentes mecanismos de acción; la escasa cantidad de participantes y que se utilizaron métodos indirectos para evaluar la función de las células beta y la sensibilidad a la insulina. Por último, indican que los resultados obtenidos deben confirmarse en ensayos más grandes y con mejor metodología antes de que el tratamiento intensivo con insulina pueda considerarse una opción clínica de rutina en los pacientes con DBT2 de diagnóstico reciente con hiperglucemia grave.

En conclusión, la terapia intensiva con insulina por 10 a 14 días puede lograr el control glucémico óptimo en los pacientes con DBT2 de diagnóstico reciente con hiperglucemia grave, pero no puede inducir el control glucémico a largo plazo. Un curso terapéutico de 6 meses con insulina podría ser más beneficioso que los HGO para mantener el control glucémico junto con la mejoría significativa en la función de las células beta. Los autores sugieren considerar la terapia intensiva con insulina tempranamente para lograr un efecto rápido y sostenido sobre el control glucémico y la función de las células beta en los pacientes con DBT2 de diagnóstico reciente, con hiperglucemia grave.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/data/resic.php/100366](http://www.siicsalud.com/data/resic.php/100366)

## 12 - Los Diferentes Fenotipos Metabólicos Permiten Determinar el Riesgo de Complicaciones Vasculares y Muerte Prematura en la Diabetes Tipo 1

Mäkinen V, Forsblom C, Groop P y colaboradores

**Diabetes** 57(9):2480-2487, Sep 2008

Las alteraciones microvasculares graves, como la retinopatía proliferativa y la enfermedad renal crónica, son complicaciones frecuentes de la diabetes tipo 1 (DBT1) y suelen asociarse con las enfermedades cardiovasculares y con la muerte prematura. La evaluación del riesgo y el diagnóstico dependen de la excreción urinaria de albúmina, la concentración sérica de creatinina y el perfil lipídico.

El síndrome metabólico (SM) intenta describir la asociación entre las complicaciones vasculares y la resistencia a la insulina, aunque su aplicabilidad en la DBT1 y su definición exacta son discutibles. Cabe destacar la necesidad de encontrar herramientas para la evaluación cuantitativa del riesgo. Los nuevos enfoques apuntan a lograr fenotipos más exactos sin un costo excesivo, por medio de métodos informáticos y de procesamiento analítico.

El objetivo de este estudio fue caracterizar los fenotipos típicos (o perfiles metabólicos) que pueden asociarse con alta o baja mortalidad, durante varios años de seguimiento. Los autores reconocen el papel de la albuminuria como uno de los principales marcadores de riesgo elevado, pero intentan aportar una descripción más comprensible acerca de las enfermedades que se presentan con la excreción de albúmina. Además, por medio de este ensayo, se demostró la posibilidad de integrar numerosas variables bioquímicas bajo un modelo estadístico, como también la utilidad de la estadística

multifactorial no lineal para revelar fenotipos complejos que no pueden detectarse con los métodos clásicos.

Se reclutaron pacientes con DBT1. Los criterios diagnósticos fueron edad de comienzo < 35 años y comienzo de la terapia con insulina dentro del año de aparición de la enfermedad. El diseño del estudio fue transversal (n = 4 197). Los registros de albuminuria y de eventos clínicos previos al inicio y los datos disponibles sobre las causas de mortalidad luego de un seguimiento promedio de 6.5 años fueron longitudinales.

Los pacientes completaron un cuestionario estandarizado por medio del cual se registraron los datos acerca de la medicación, el estado cardiovascular y las complicaciones de la DBT. La clasificación del estado renal se realizó de acuerdo con el índice de excreción urinaria de albúmina (IEA) en al menos 2 o 3 muestras consecutivas de orina de 24 horas. Se consideró que los individuos con tratamiento de reemplazo de la función renal (diálisis o trasplante) presentaban enfermedad renal terminal. La ausencia de nefropatía fue definida como normoalbuminuria (IEA < 20 µg/min o < 30 mg/24 horas), mientras que la manifestación de la nefropatía diabética (NPD) resultó de la macroalbuminuria (IEA ≥ 200 µg/min o ≥ 300 mg/24 horas) y de la enfermedad renal terminal. La excreción de albúmina de la última orina de 24 horas recolectada fue utilizada como una variable bioquímica junto con los registros longitudinales de IEA.

La retinopatía diabética se definió por el antecedente de tratamiento con láser. La enfermedad macrovascular incluyó infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedades coronaria y vascular periférica. La presión arterial se midió dos veces, con un intervalo de 2 minutos, en posición sentada, luego de 10 minutos en reposo. También se midieron las concentraciones séricas de lípidos y de lipoproteínas en muestras de sangre tomadas con el paciente en ayunas. Los niveles de colesterol total y de triglicéridos fueron determinados enzimáticamente por medio de un autoanálizador. Se restó el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad 3 (HDL<sub>3c</sub>) del HDLc total para calcular el HDL<sub>2c</sub>. Se determinó el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) mediante la fórmula de Friedewald. Las concentraciones de apolipoproteínas (Apo) A-I, A-II y B se determinaron por inmunoensayo. La creatinina sérica y en orina de 24 horas se cuantificó por métodos enzimáticos, la albuminuria de 24 horas por inmunoturbidimetría y la proteína C reactiva (PCR) por radioinmunoensayo, al igual que el péptido C. La urea en orina de 24 horas, el sodio y el potasio fueron medidos en un analizador. Se utilizaron ensayos estandarizados para determinar los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>).

Se elaboró un mapa de autoorganización para caracterizar los perfiles metabólicos y compararlos con las clasificaciones clínicas actuales. Para ello, sólo se tomaron en cuenta las variables bioquímicas. Este mapa fue de gran utilidad para las comparaciones automatizadas entre los perfiles bioquímicos multifactoriales. Con respecto a la distribución de los pacientes en el mapa, aquellos con perfiles similares se encontraron próximos, mientras que los que presentaban perfiles diferentes se localizaron más separados. Luego de computar las posiciones de los sujetos, el mapa se coloreó de acuerdo con las características de éstos (variables clínicas) dentro de las diferentes regiones. Se computaron 10 000 colores al azar y se obtuvieron valores empíricos de p para cada una de las variables por separado, con el objeto de verificar que los resultados fueran estadísticamente confiables.

En un primer momento, se estimó el riesgo relativo de muerte sobre la base del análisis de los colores correspondientes a la edad y a la frecuencia de muertes observadas en cada mapa. Luego se ajustó la mortalidad estimada a la esperada en el segmento correspondiente a la

edad de la población, para hombres y mujeres por separado, durante el período de seguimiento. Los investigadores observaron que las diferencias fisiológicas entre hombres y mujeres ejercieron gran influencia sobre el mapa de autoorganización, por lo que se eliminaron las características específicas relacionadas con el sexo para evitar confusiones.

La localización de los pacientes sobre el mapa dependió de la similitud de sus perfiles. Los sujetos ubicados en el área sudoeste presentaban buen control de la glucemia (niveles bajos de HbA<sub>1c</sub>), HDL<sub>2c</sub> elevado, Apo B y PCR bajas. Los participantes de la región nordeste del mapa mostraban niveles altos de triglicéridos y bajas concentraciones de HDL<sub>2c</sub>. Los autores reconocen que la evaluación de los colores en el mapa no fue la forma más efectiva de investigar las propiedades generales.

El área de mayor mortalidad a 10 años se encontró próxima a la de mayor prevalencia de NPD y se asoció con el antecedente de complicaciones macrovasculares. Las mujeres presentaron menor mortalidad y prevalencia de NPD, mientras que la asociación de las complicaciones macrovasculares se mantuvo.

Los mayores porcentajes de retinopatía diabética coincidieron con los de NPD y con mortalidad alta. Los porcentajes mayores de SM se presentaron en la parte nordeste del mapa, fuera del área de mortalidad elevada. La duración de la DBT y la edad se relacionaron con la aparición de complicaciones de esta enfermedad, pero no explican las muertes. La presión arterial sistólica elevada se asoció con alta mortalidad. La obesidad abdominal prevaleció en la parte nordeste del mapa. Ninguna medida antropométrica sirvió para el pronóstico exacto de muerte.

En la región nordeste, el SM estuvo caracterizado por las concentraciones altas de triglicéridos, LDLc y colesterol total y por bajos niveles de HDL<sub>2c</sub>. Cerca del área oeste se recuperaron los valores de HDL<sub>2c</sub> con concentraciones elevadas de LDLc. En la región sur, los sujetos se caracterizaron por presentar menores niveles de triglicéridos y de colesterol, con excepción del HDL<sub>2c</sub>. El tratamiento hipolipemiente fue más común en la región norte. Las Apo tuvieron un patrón similar al del colesterol y de los triglicéridos y sus niveles fueron mayores en el área de presentación del SM.

La albuminuria de 24 horas coincidió con la clasificación de NPD. Se encontraron concentraciones más elevadas de creatinina cerca de las regiones de mayor mortalidad. Este fenotipo avanzado de NPD observado en la región norte también se asoció con disminución de la creatinina en orina de 24 horas, con elevación del potasio sérico y con reducción del potasio urinario de 24 horas. Los mayores niveles de adiponectina se encontraron en las regiones norte y nordeste.

Existen 5 modelos de fenotipos que resumen las características clínicas y bioquímicas observadas. El fenotipo con niveles bajos de HbA<sub>1c</sub>, altos de HDL<sub>2c</sub> y baja concentración de triglicéridos presenta pocas complicaciones.

En la parte norte, el colesterol total, la Apo B y la albuminuria de 24 horas aumentaron con la edad y existió mayor riesgo de muerte prematura. La NPD fue el factor definitorio de los fenotipos de alto riesgo y se caracterizó por los niveles altos de creatinina sérica, de albuminuria y de adiponectina. Estos pacientes presentaron mayor riesgo de mortalidad. El fenotipo del SM caracterizado por circunferencia de cintura amplia, niveles altos de triglicéridos y bajos de HDL<sub>2c</sub> fue el que presentó mayor riesgo de muerte. El tiempo de evolución de la DBT fue menor en la región sudeste, donde la mortalidad fue baja y el riesgo relativo, poco significativo. El tratamiento antihipertensivo fue el factor discriminatorio más importante, seguido del tiempo de evolución de la DBT.

Según los autores, la expectativa de vida en los pacientes con DBT1 depende de la presencia de enfermedad renal y de la incidencia de eventos macrovasculares. El análisis del mapa de autoorganización proporcionó estimaciones bastante precisas acerca del riesgo relativo de muerte prematura. También, encontraron asociaciones directas entre las características metabólicas y los diversos resultados clínicos.

En este estudio se describieron 5 modelos fenotípicos que resultaron del análisis de los distintos perfiles bioquímicos, de la combinación de los resultados y de los conocimientos clínicos existentes. Los investigadores demostraron la sensibilidad del mapa de autoorganización; sin embargo, observaron que el algoritmo no lineal puede conducir a los problemas típicos del modelo multifactorial. El número de muestras fue significativo respecto de la cantidad de variables (4 197 pacientes contra 14 variables). Sólo se tuvieron en cuenta las variables bioquímicas, de manera que la importancia estadística de la variabilidad de las características clínicas pudiera ser verificada. El mapa de autoorganización es un método indeterminado ya que cualquier cambio pequeño en el ingreso de los datos puede modificar de manera significativa la forma de los patrones observados. Por lo tanto, los autores recomiendan realizar pruebas con mapas de diferentes tamaños y subgrupos de datos para determinar resultados biológicamente significativos.

El mayor riesgo relativo de muerte prematura se asoció con un perfil metabólico que presentaba características en común con la NPD y con el SM. La albuminuria fue el factor de riesgo común. Los estudios previos mostraron que el sexo femenino y la insuficiencia renal se asocian con niveles altos de adiponectina, que la NPD se correlaciona con el aumento de las concentraciones de la PCR y con la presentación de microangiopatía. Por otro lado, se considera que la PCR y la adiponectina se relacionan de manera inversa con la obesidad y con la dislipidemia y sus bajos niveles se asocian con la enfermedad cardiovascular. Además, el análisis de este mapa mostró la relación entre la adiponectina y el SM enmascarada por el incremento global de los niveles de adiponectina a causa de las complicaciones de la DBT. Los diferentes perfiles lipídicos presentes en las enfermedades microvasculares y macrovasculares aclaran un poco los resultados heterogéneos obtenidos en estudios previos. De acuerdo con los hallazgos de esta investigación, los expertos sugieren que los niveles bajos de HDL<sub>2c</sub> se asocian con la obesidad abdominal y con mayor requerimiento de insulina, pero no necesariamente con la persistencia de la albuminuria.

Por otro lado, las concentraciones altas de HDL<sub>2c</sub> representan un buen control de los niveles de glucemia y se relacionan con baja prevalencia de complicaciones. Los investigadores comprobaron que las muertes prematuras relacionadas con la DBT1 fueron causadas por eventos cardiovasculares. Además, encontraron que existe una clara relación entre la NPD y el riesgo de muerte. Con esta investigación se comprobaron detalles adicionales que no se hubieran podido obtener por métodos clásicos.

Los especialistas esperan que este enfoque multifactorial posibilite el planteo de nuevas hipótesis acerca de las complicaciones de la DBT y la apertura de nuevas perspectivas, en las interacciones complejas entre los factores de riesgo metabólicos.



# Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes se asocia con concentración de homocisteína en la diabetes tipo 2 y la enfermedad vascular aterosclerótica?	A) La concentración de interleuquina (IL) 6. B) La concentración de IL-8. C) La concentración del factor de necrosis tumoral alfa. D) La eritrosedimentación
2	Indique la afirmación correcta respecto de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad 2 (HDL <sub>2</sub> C):	A) Los niveles bajos se asocian con obesidad abdominal y mayor requerimiento de insulina. B) Los niveles bajos se asocian con buen control de los niveles de glucemia y baja prevalencia de complicaciones. C) Los niveles altos se asocian con mal control de los niveles de glucemia y alta prevalencia de complicaciones. D) Los niveles altos se asocian con buen control de los niveles de glucemia y alta prevalencia de complicaciones.
3	¿Cuál fue el grado de resistencia a la insulina provocado por el incremento agudo en los niveles plasmáticos de ácidos grasos no esterificados en mujeres y hombres obesos?	A) Similar. B) Menor en las mujeres, no significativo. C) Menor en los hombres, no significativo. D) Menor en las mujeres, significativo.
4	Indique cuál de las siguientes afirmaciones, con respecto a la insulina glargina, considera correcta:	A) Es un análogo de la insulina, de acción prolongada, que se administra una vez por día. B) Se indica cuando no se logra un adecuado control glucémico con una o más drogas antidiabéticas. C) El tratamiento con insulina glargina puede producir aumento de peso. D) Todas son correctas.
5	¿Cuáles son los efectos de la exenatida?	A) Evita el aumento de peso asociado con la ingesta rica en grasas. B) Evita el incremento de los niveles de ácidos grasos libres en plasma. C) Mejora la sensibilidad a la insulina. D) Todos ellos.
6	¿Cuáles son las medidas prioritarias para reducir el riesgo cardiovascular en la diabetes?	A) El control de la presión arterial y de los niveles de colesterol. B) El control estricto de la glucemia. C) El control glucémico estricto y de la presión arterial. D) El control glucémico estricto y de los niveles de colesterol.
7	¿Sobre cuál de los siguientes resultados es menos eficaz la premezcla de insulina lispro respecto de la de metformina con insulina glargina?	A) Disminución de la hemoglobina glucosilada. B) Disminución de la glucemia posprandial. C) Disminución de la frecuencia de hipoglucemias diurnas. D) Ninguna es correcta.
8	Además de la densidad mineral ósea, ¿qué otros factores están involucrados en el riesgo de fracturas en pacientes con diabetes?	A) El aumento en los niveles de la parathormona. B) La hipercalcemia. C) Las alteraciones de la estructura ósea. D) La hipovitaminosis D.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	La concentración del factor de necrosis tumoral alfa.	En pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad vascular aterosclerótica, sólo los niveles de factor de necrosis tumoral alfa se correlacionan directamente con la concentración de homocisteína.	C
2	Los niveles bajos de HDL <sub>2</sub> C se asocian con obesidad abdominal y mayor requerimiento de insulina.	Los niveles bajos de HDL <sub>2</sub> C se asocian con obesidad abdominal y con mayor requerimiento de insulina, pero no necesariamente con persistencia de albuminuria.	A
3	Similar.	El grado de resistencia a la insulina fue el mismo en hombres y mujeres, con similar nivel de entrenamiento físico e índice de masa corporal.	A
4	Todas son correctas.	La insulina glargina es un análogo de acción prolongada, que se administra una vez por día y puede obtener concentraciones de insulina basal relativamente constantes. Se indica cuando no se logra un adecuado control glucémico con uno o más antidiabéticos. Puede producir incremento de peso.	D
5	Todos ellos.	Los resultados de un estudio en ratas indican que la exenatida ejerce todos estos efectos, los cuales contribuirían al mejor control metabólico.	D
6	El control de la presión arterial y de los niveles de colesterol.	Las prioridades para reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 son el control de la presión arterial y de los niveles de colesterol.	A
7	Disminución de la frecuencia de hipoglucemias diurnas.	La combinación de metformina demostró alcanzar valores menores de hemoglobina glucosilada y glucemia posprandial, pero con mayor frecuencia de hipoglucemias diurnas.	C
8	Las alteraciones de la estructura ósea.	Los pacientes diabéticos presentan mayor densidad mineral ósea a expensas del hueso trabecular y no del cortical. Además, como tienden a un índice de masa corporal más elevado, la carga traumática asociada con una caída es mayor. No se ha detectado aumento de la resorción.	C