

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 4, Número 1, Agosto 2009

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....3

Artículos distinguidos

- A - El Papel de la Actividad del Sistema Simpático, la Resistencia a la Insulina y el Polimorfismo de los Receptores Adrenérgicos β en la Obesidad y la Hipertensión**
Kazuko Masuo, SIIC.....4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Evaluación a Largo Plazo de la Homeostasis de la Glucosa en una Cohorte de Niños Infectados por el VIH Tratados con TARGA**
Viganò A, Brambilla P, Bedogni G y col.
Clinical Drug Investigation 29(2):101-109, 2009.....12
- 2 - ¿Es la Diabetes un Equivalente de Riesgo Coronario? Revisión Sistemática y Metanálisis**
Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I
Diabetic Medicine 26(2):142-148, Feb 2009.....13
- 3 - Síntomas de Ansiedad y Depresión en Pacientes con Diabetes**
Collins M, Corcoran P, Perry I
Diabetic Medicine 26(2):153-161, Feb 2009.....15
- 4 - El Tratamiento Durante un Año con Exenatida Mejora la Función de las Células Beta en Comparación con Insulina Glargina en los Pacientes con Diabetes Tipo 2 Tratados con Metformina: Estudio Aleatorizado y Controlado**
Bunck M, Diamant M, Heine R y col.
Diabetes Care 2009 32(5):762-768, May 2009.....16
- 5 - La Enfermedad Arterial Periférica en Pacientes con Diabetes Mellitus**
Hamish M, Gohel M, Davies A
British Journal of Hospital Medicine 69(10):570-574, Oct 2008.....18
- 6 - Las Mujeres Jóvenes con Diabetes Tipo 1 Tienen una Menor Densidad Ósea que Persiste en el Tiempo**
Mastrandrea L, Wactawski-Wende J, Quattrin T y col.
Diabetes Care 31(9):1729-1735, Sep 2008.....19
- 7 - Efecto Agudo de la Ingesta de Frutas Secas sobre el Contenido Plasmático Total de Polifenoles, la Capacidad Antioxidante y la Peroxidación de los Lípidos**
Torabian S, Haddad E, Sabaté J y col.
Journal of Human Nutrition and Dietetics 22(1):64-71, Feb 2009.....21

- 8 - Impacto del Metabolismo de la Glucosa y el Peso al Nacer en el Desempeño Cognitivo de los Ancianos**

Paile-Hyvärinen M, Rääkkönen K, Eriksson J y col.

Diabetes Research and Clinical Practice

83(3):379-386, Mar 2009.....22

Novedades seleccionadas

- 9 - Obesidad y Síndrome Metabólico en Adolescentes**
Pedrozo WR, Bonneau GA, Castillo Rascon MS, Marín G
Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo 45(4):131-141, Oct 2008.....25
- 10 - Evaluación de Dos Lapiceras Prellenadas de Insulina**
Ignaut D, Opincar M, Lenox S
Journal of Diabetes Science and Technology 2(3):533-537, May 2008.....26
- 11 - Comparan una Combinación de Insulinas Lispro con Insulina Glargina en Diabetes Tipo 2**
Buse J, Woffenbutter B, Martin S y colaboradores
Diabetes Care 32(6):1007-1013, Jun 2009.....27

Contacto Directo.....29

Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Diabetes, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 2-6, 8, 9, 11
Bioquímica	A, 4, 6, 11
Cardiología	A, 2, 5
Cirugía	5
Diagnóstico por Imágenes	5, 6
Diagnóstico por Laboratorio	A, 4, 6
Endocrinología y Metabolismo	A, 1-4, 6, 7, 9, 10
Epidemiología	2, 3, 6, 8, 9
Farmacología	1, 4, 10, 11
Geriatría	A, 4, 8
Infectología	1
Inmunología	1
Medicina Familiar	A, 2, 3, 5, 8-11
Medicina Interna	A, 2-6, 8-11
Neurología	A, 8
Nutrición	A, 4, 6, 7, 9
Pediatría	1, 9
Salud Mental	3
Salud Pública	2, 7-9





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)
Eliás 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



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Diabetes

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 Niepomniszcze,
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.sicisalud.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 - El Papel de la Actividad del Sistema Simpático, la Resistencia a la Insulina y el Polimorfismo de los Receptores Adrenérgicos β en la Obesidad y la Hipertensión

Kazuko Masuo, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: MD, PhD Baker Heart Research Institute, Melbourne, Australia

Página del autor: www.sicisalud.com/dato/dat053/09723015a.htm



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

Abstract

Obesity, hypertension, and obesity-related hypertension are rapidly growing public health problems. Heightened sympathetic nerve activity and insulin resistance are well-established observations in obesity and hypertension. However, conflicting information regarding the precise interactions between sympathetic nerve activity and insulin resistance in obesity and hypertension remain. In other words, the argument which is a primary mover in obesity and hypertension, of heightened sympathetic nerve activity or insulin resistance, has not been clarified. Obesity and hypertension have a strong genetic determinant. Reduced energy expenditure and resting metabolic rate are predictive of weight gain, and the sympathetic nervous system participates in regulating energy balance through thermogenesis. The thermogenic effects of catecholamines in obesity have been mainly mediated via the 2 and 3-adrenergic receptors in humans. Further, β -adrenoceptors importantly influence vascular reactivity. Genetic polymorphisms of the α -adrenoceptor gene have been shown to alter the function of β 2- and β 3-adrenoceptor subtype and thus to modify the response to sympathetic nerve activity (catecholamines). Genetic polymorphisms of the β -adrenoceptor gene, especially Arg16Gly and Gln27Glu among the 2-adrenoceptor polymorphisms and Trp64Arg of the 3-adrenoceptor, are associated with obesity, hypertension and insulin resistance. The purpose of this article is to provide the current findings on the relationships between sympathetic nerve activity, insulin resistance, β -adrenoceptor polymorphisms, obesity, and hypertension to further understand the precise roles of sympathetic nerve activity and insulin resistance in obesity and hypertension.

Artículo completo en inglés: www.sicisalud.com/dato/dat053/09723015i.htm

Introducción

La obesidad y la hipertensión frecuentemente se encuentran asociadas. Estas enfermedades y la hipertensión asociada con la obesidad son importantes factores de riesgo de diabetes mellitus y de enfermedad cardiovascular, y en la actualidad son problemas de salud crecientes a nivel mundial. Numerosas observaciones clínicas y epidemiológicas demostraron una íntima relación entre el sistema nervioso simpático (SNS) y la resistencia a la insulina con la hipertensión, la obesidad y la hipertensión relacionada con la obesidad.¹⁻¹⁸ Muchos investigadores han indicado que la resistencia a la insulina puede tener un papel importante en

Resumen

La obesidad, la hipertensión y la hipertensión relacionada con la obesidad son problemas crecientes en salud pública. El aumento de la actividad simpática y de la resistencia a la insulina son hallazgos bien establecidos en obesidad e hipertensión. Sin embargo, existe información controvertida sobre la forma de interacción precisa entre la actividad simpática y la resistencia a la insulina en obesidad e hipertensión. En otras palabras, no se ha aclarado cuál es el *primus movens* en obesidad e hipertensión, en el aumento de la actividad simpática o de la resistencia a la insulina. La obesidad y la hipertensión tienen un fuerte determinante genético. La reducción en el gasto de energía y de la tasa metabólica en reposo predice un aumento de peso; el sistema nervioso simpático participa en la regulación del balance energético a través de la termogénesis. El efecto termogénico de las catecolaminas en la obesidad está mediado en los humanos a través de los receptores adrenérgicos β 2 y β 3. Además los receptores β 2 influyen de manera importante sobre la reactividad vascular. Los polimorfismos genéticos del gen receptor adrenérgico beta mostraron que alteran la función de los receptores adrenérgicos subtipos β 2 y β 3 y modifican de esa manera la actividad del sistema simpático (catecolaminas). Los polimorfismos genéticos del gen receptor adrenérgico beta, especialmente Arg16Gly y Gln27Glu entre los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β 2 y del Trp64Arg del receptor adrenérgico β 3, están asociados con obesidad, hipertensión y resistencia a la insulina. El propósito de este artículo es revisar los conocimientos actuales sobre la relación entre la actividad del sistema simpático, la resistencia a la insulina, los polimorfismos de los receptores adrenérgicos beta, obesidad, e hipertensión para comprender mejor los papeles precisos de la actividad simpática y la resistencia a la insulina en la obesidad y en la hipertensión.

la hipertensión y la obesidad, y que la actividad del SNS acompaña la resistencia a la insulina.^{13,17-19} Por otro lado, Masuo y col.^{1,2,20} informaron en estudios longitudinales que la actividad simpática podría ser el *primus movens* en la hipertensión, la obesidad y la hipertensión relacionada con la obesidad. Sin embargo, los mecanismos exactos mediante los cuales la obesidad lleva a hipertensión son aún inciertos. Comprenderlos podría ayudar a desarrollar programas de pérdida de peso más efectivos y especialmente tratamientos (farmacológicos) para pacientes con hipertensión relacionada con la obesidad. Conocer esos mecanismos permitiría explicar por qué no todos los sujetos obesos tienen hipertensión,^{1,2} o por qué no todos los sujetos que tienen éxito en perder peso logran reducir su tensión arterial.^{3,21,22}

Participaron en la investigación: Gavin W. Lambert, Murray D. Esler, Baker Heart Research Institute, Melbourne, Australia

Recientemente se han recopilado datos que demuestran que la hipertensión humana y la obesidad tienen fuertes determinantes genéticos.²³⁻²⁵ Diversos estudios clínicos y epidemiológicos transversales han demostrado una fuerte relación entre el polimorfismo de los receptores adrenérgicos $\beta 2$ y $\beta 3$, la resistencia a la insulina, la obesidad y la hipertensión.²⁶⁻⁵⁰ Los polimorfismos en $\beta 2$ y $\beta 3$ son importantes en la patogénesis de la hipertensión y de la hipertensión asociada a la obesidad con incremento de la actividad del SNS;^{26,51} sin embargo, son pocos los estudios que han investigado las funciones de los polimorfismos de los receptores beta adrenérgicos en las relaciones entre la actividad del sistema simpático y la resistencia a la insulina.

El propósito de esta revisión es brindar información actual sobre estos temas importantes, pero aún controversiales, en la que incluimos nuestros propios hallazgos. De manera de poder comprender mejor la contribución del SNS, la resistencia a la insulina y los polimorfismos de los receptores adrenérgicos $\beta 2$ y $\beta 3$, en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad y de la hipertensión y poder prevenir el consiguiente incremento ponderal (obesidad) o el aumento de la presión arterial (hipertensión), y colaborar, en teoría, a la implementación de tratamientos racionales para la hipertensión relacionada con la obesidad.

Actividad incrementada del SNS en hipertensión, obesidad e hipertensión relacionada con la obesidad

Los resultados de muchos estudios transversales muestran que la concentración plasmática de noradrenalina,^{4,9,15,20,23,24} la excreción urinaria de 24 horas de noradrenalina,¹¹ la actividad muscular estimulada por el sistema simpático medida mediante microneurografía,^{6,10,52} y el excedente de noradrenalina⁷ se encuentran elevados en las personas hipertensas y obesas en relación con las personas normotensas o las delgadas. Varios estudios longitudinales han examinado los efectos del cambio de peso (aumento o reducción),¹⁻³ del incremento de la presión arterial sin aumento ponderal,^{1,20} y de la elevación de la presión arterial inducida por el incremento de peso² sobre la actividad del SNS. Los hallazgos del aumento de la actividad simpática durante el incremento de peso,^{1,2,53,54} la elevación de la tensión arterial^{1,2,20} o la reducción de la actividad simpática durante la pérdida de peso^{3,12,13,21} demuestran la fuerte relación entre la actividad simpática, la hipertensión y la obesidad.

Goldstein⁵⁵ y Young y Macdonald⁵⁶ utilizaron la técnica del metanálisis y observaron que existía información conflictiva sobre la actividad del SNS en hipertensión y en obesidad. Las discrepancias pueden surgir debido a la presencia de variables de confusión que requieren ser consideradas cuando se examinan las relaciones entre la actividad del SNS y la hipertensión. Estas incluyen, entre otras, etnia,⁵⁷ edad,^{58,59} sexo,^{46,60} estrés postural o mental^{9,61,62} o físico,⁶³ gravedad de la hipertensión,^{52,60} distribución de la grasa,^{64,65} ingesta de sodio,^{9,58} antecedentes genéticos de hipertensión (historia familiar de hipertensión)^{23,62} o antecedentes genéticos de obesidad (historia familiar de obesidad).^{24,66}

Relaciones entre la resistencia a la insulina y el incremento de la actividad simpática en la hipertensión

La resistencia a la insulina en la hipertensión se encuentra bien documentada en diversos estudios clínicos y epidemiológicos.^{11,67} Se ha observado la íntima relación entre la actividad del SNS y la resistencia a la insulina en la hipertensión.^{1,11,13,14,21} Varios investigadores han informado

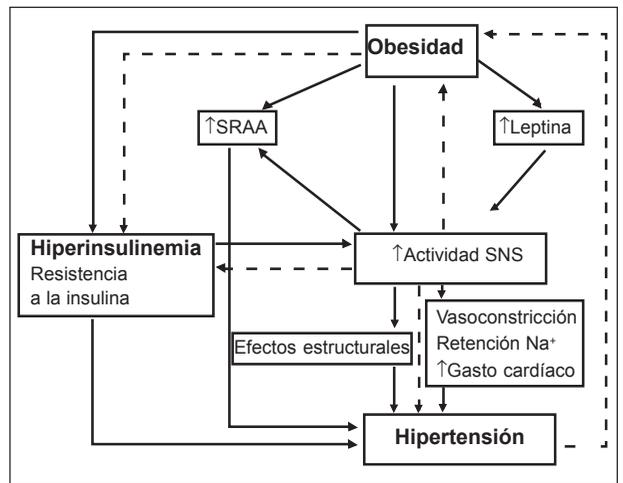


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico potencial en obesidad e hipertensión.

que la administración crónica de insulina eleva la tensión arterial en las ratas,⁶⁸ a pesar de que la insulina tiene efectos sobre la vasodilatación.^{18,69,70} Masuo y col.⁷¹ observaron en varones japoneses no obesos, una prevalencia significativamente más alta de hiperinsulinemia en pacientes hipertensos (hipertensos establecidos o fronterizos) comparados con individuos normotensos.

Los sujetos normotensos con hiperinsulinemia tenían niveles más elevados de presión arterial y de noradrenalina plasmática comparados con aquellos sin hiperinsulinemia. Sin embargo, los sujetos con hipertensión establecida o fronteriza tienen niveles similares de presión arterial y noradrenalina plasmática con niveles normales o elevados de insulina en sangre, lo que sugiere que la relación entre la actividad del sistema simpático y la hiperinsulinemia puede ser diferente entre normotensos e hipertensos. Los individuos que presentaban hiperactividad ($>$ media + 2 DE en sujetos normotensos) mostraron una mayor frecuencia de hiperinsulinemia, y los hiperinsulinémicos tenían mayor frecuencia de hiperactividad simpática. Los sujetos con hiperinsulinemia presentaban hiperactividad del sistema simpático, pero no todos estos últimos tenían hiperinsulinemia.

La hiperinsulinemia causada por la sobrecarga de glucosa produce un número significativamente mayor de respuestas con actividad en el SNS (de acuerdo con los niveles plasmáticos de noradrenalina) en sujetos sensibles a la insulina no obesos que en los insulinoresistentes.⁷² Se observaron, recientemente, resultados similares en sujetos obesos con síndrome metabólico, mediante métodos de *derrame* de adrenalina de cuerpo entero.⁷³ Estos hallazgos indican que la relación entre la actividad del SNS y la resistencia a la insulina podría ser diferente entre personas con resistencia a la insulina y sin ella. Masuo y col.^{1,20} informaron que, de acuerdo con estudios longitudinales, la alta concentración de adrenalina puede predecir una elevación futura de la presión arterial, que acompaña a un deterioro en la resistencia a la insulina (mostrado en el modelo de evaluación de la homeostasis de la resistencia a la insulina (Índice HOMA-IR) en sujetos no obesos, normotensos. Las personas no obesas fronterizas y los pacientes con hipertensión establecida que mostraron una elevación mayor de la tensión arterial, sin cambios luego de

Tabla 1. Comparación de los subtipos de receptores adrenérgicos.

Tipo de receptor	Orden potencia agonista	Lugar de acción	Funciones
Adrenorreceptor beta 1	isoprenalina > noradrenalina > adrenalina	corazón riñones (células yuxtglomerulares) tejido adiposo	aumento gasto cardíaco aumento liberación renina lipólisis
Adrenorreceptor beta 2	isoprenalina > adrenalina > noradrenalina	bronquios esfínter urinario, pared vesical músculo esquelético tejido adiposo, hígado tracto gastrointestinal glándulas salivares mastocitos riñones (células yuxtglomerulares)	relajación músculo liso relajación músculo liso dilatación arterial glucogenólisis y gluconeogénesis contrae esfínteres espesa secreciones inhibe liberación histamina aumenta liberación renina
Adrenorreceptor beta 3	isoprenalina > noradrenalina = adrenalina	tejido adiposo	aumento de la lipólisis

Tabla 2. Polimorfismos en Arg16Gly del adrenorreceptor beta 2: asociaciones con la resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.

Autores [ref. bibliográfica]	Año	Población	Sujetos	Asociación con el polimorfismo
Ikarashi y col. ⁹⁰	2004	Japoneses	Pacientes con diabetes tipo 2	Asociación con RI
Masuo y col. ⁵¹	2005	Japoneses	Hombres no obesos, normotensos	Asociación con RI
Kurabayashi y col. ⁹¹	2006	Japoneses	Pacientes SOP	Asociación con mayor prevalencia de SOP con RI
Masuo y col. ⁹²	2007	Japoneses	Hombres no obesos, normotensos	Asociación con alta ASS seguido por RI

RI: resistencia a la insulina; SOP: síndrome de ovarios poliquísticos; ASS: actividad sistema simpático.

un período de diez años, tenían niveles de noradrenalina y de HOMA-IR elevados al momento de ingreso y mayor elevación posterior en esos parámetros.²⁰ Las observaciones de los estudios longitudinales podrían proveer una fuerte evidencia del vínculo entre la alta actividad del SNS que acompaña a la resistencia a la insulina con el inicio de la hipertensión. Al evaluar en conjunto a los sujetos no obesos y normotensos, la actividad incrementada del SNS puede tener un papel significativo en el incremento de la presión arterial, y la resistencia a la insulina podría ser un mecanismo complementario para la elevación de la presión arterial (hipertensión). En los pacientes hipertensos que se presentan con un incremento de la actividad del sistema nervioso y la resistencia a la insulina, la hiperactividad de ambas se relaciona con incrementos posteriores de la presión arterial.

Las relaciones entre la resistencia a la insulina y el incremento de la actividad simpática en la obesidad

Está ampliamente reconocido que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se relacionan con la obesidad.^{11,74-76} Además, muchos estudios epidemiológicos y clínicos han mostrado una íntima relación entre la actividad del SNS y los niveles de insulina en la obesidad.^{13,18,19,71,75,77} Diversas investigaciones longitudinales han examinado el efecto de los cambios en el peso corporal (aumento o reducción) en la actividad del SNS y la sensibilidad a la insulina (niveles en ayunas de insulina y HOMA-IR). Se ha observado la elevación de la actividad del SNS y de los niveles de insulina durante el aumento de peso,^{2,53,54} y el fenómeno inverso durante la pérdida de peso.^{3,12,13,21,78,79} Estas investigaciones longitudinales han mostrado que el aumento tanto de la actividad simpática como de la resistencia a la insulina está íntimamente relacionado con la obesidad (aumento de peso), su inicio y su mantenimiento.

Hipótesis de Lysberg

Diversos investigadores han señalado que la resistencia a la insulina, no el incremento en la actividad del SNS, tiene un

papel destacado en la hipertensión, la obesidad y la hipertensión relacionada con la obesidad.^{13,17-19,77} Lysberg y otros investigadores examinaron el efecto de la alimentación y el ayuno sobre la actividad del SNS en el tejido cardíaco de animales; notaron que la alimentación aumentaba la actividad simpática, mientras que el ayuno tenía el efecto opuesto.^{17,80,81} La ingesta de energía estimula la hiperinsulinemia, la actividad del SNS, lo que resulta en un incremento de la presión arterial, en un ciclo que inhibe la termogénesis. La estimulación simpática mediada por la insulina en los sujetos obesos es un mecanismo compensatorio para restaurar el equilibrio energético al incrementar la tasa metabólica.¹⁷ Por lo tanto, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina en los sujetos obesos son parte de una respuesta para limitar un mayor incremento de peso mediante la estimulación de la actividad simpática y la termogénesis.¹⁸

Hipótesis de Julius

El gasto reducido de energía y de la tasa metabólica en reposo predice un incremento de peso (obesidad). El SNS participa al regular el equilibrio energético mediante la termogénesis. Masuo y col.^{1,2,26} informaron, en una investigación longitudinal, que la actividad simpática incrementada (evaluada mediante los niveles plasmáticos de noradrenalina) puede ser el *primus movens* de la futura ganancia ponderal en sujetos originalmente no obesos normotensos, y que la resistencia a la insulina puede ser un factor auxiliar. Durante la pérdida de peso, la reducción de la noradrenalina plasmática seguida de la disminución en el índice HOMA-IR como un marcador de la resistencia a la insulina, fueron significativamente mayores en sujetos que experimentaban una pérdida significativa de peso en comparación con los que no la tenían.^{3,21,22} Estas observaciones en este estudio longitudinal apoyan la hipótesis de Julius, que señala que la actividad simpática aumentada en el músculo esquelético produce una

Tabla 3. Estudios que muestran la asociación entre el polimorfismo de Gln27Glu del adrenoceptor beta 2 y la resistencia a la insulina o diabetes mellitus tipo 2.

Autores [ref. bibliográfica]	Año	Población	Sujetos	Asociaciones con polimorfismo
Kawamura y col. ⁹³	2001	Japoneses estadounidenses	Cohorte japonesa residente en EE.UU.	Sin asociación con DM
Ukkola y col. ⁴³	2001	Estadounidenses	12 parejas de gemelos varones	La sobrealimentación indujo mayor ganancia ponderal y RI sólo en homocigotas Gln27
González Sánchez y col. ⁹⁴	2003	Españoles	Estudio poblacional español	Asociación con RI sólo en hombres; sin asociación en mujeres
Masuo y col. ⁵¹	2005	Japoneses	Hombres no obesos, normotensos	Sin asociación con RI
Kurabayashi y col. ⁹¹	2006	Japoneses	Mujeres con SOP	Asociación con mayor prevalencia de RI acompañada por SOP
Masuo y col. ⁹²	2007	Japoneses	Hombres no obesos, normotensos	Sin asociación con RI

DM: diabetes mellitus; RI: resistencia a la insulina; SOP: síndrome de ovarios poliquísticos.

vasoconstricción neurogénica, por lo tanto, reduce el flujo sanguíneo a los músculos y, en consecuencia, induce un situación de resistencia a la insulina al reducir la liberación y el consumo de glucosa. Tanto la elevación de la presión arterial como los incrementos de peso pueden reflejar un aumento primario de tono del SNS.

Valentini y col.⁸² han informado atenuación de las respuestas a la infusión de isoproterenol en el consumo de energía hemodinámico en los pacientes hipertensos. Sus hallazgos sobre una reducción generalizada de la respuesta adrenérgica beta apoya la hipótesis de que la actividad incrementada del SNS a través del descenso en la regulación de la termogénesis, realizada por los receptores adrenérgicos beta, puede facilitar la aparición de obesidad en la hipertensión. Por lo tanto, especulan que la hipertensión inducida por la actividad del sistema simpático puede conducir a obesidad, y esto está apoyado por estudios epidemiológicos en los que se muestra que los pacientes hipertensos están más propensos a la obesidad.

El consumo crónico alto de calorías se convierte en grasa corporal en el inicio de la resistencia a la insulina y en un incremento de la actividad del SNS. Por lo tanto, la hipertensión asociada con obesidad es una consecuencia no deseada de los mecanismos necesarios en el sujeto obeso para restaurar el equilibrio energético y limitar un mayor incremento de peso, pero al costo de la hiperinsulinemia y del aumento de la actividad del SNS.¹⁸ Por lo tanto, las discrepancias sobre las interrelaciones entre la actividad simpática y la sensibilidad a la insulina podrían ser consecuencia de la gravedad de la hipertensión o de la obesidad^{72,83} o de la duración de esta última.^{14,23,24,26}

Actividad incrementada del SNS y la resistencia a la insulina en la hipertensión inducida por la obesidad

Numerosas observaciones que incluyen estudios transversales y longitudinales han demostrado que la actividad incrementada de sistema simpático y la resistencia a la insulina tienen papeles importantes en el inicio y mantenimiento de la obesidad, la hipertensión, y la hipertensión inducida por la obesidad resultante, como se ha mencionado previamente.

El estímulo de los receptores beta adrenérgicos aumenta el consumo de energía total. Una estimulación crónica del SNS causa un descenso en la función de los receptores beta adrenérgicos. Si la reducción de la respuesta de éstos se generaliza sobre el consumo de energía, se podría disminuir

la capacidad de los pacientes hipertensos para disipar el exceso de calorías. Esto inevitablemente desembocaría en aumento de peso y en hipertensión relacionada con la obesidad.

Debe hacerse notar, sin embargo, que no todos los sujetos obesos tienen hipertensión. Masuo y col.² evaluaron el peso corporal y la presión arterial durante un período de 12 meses en una población masculina japonesa. Solamente el 47% de los sujetos no obesos y el 70% de los obesos, que incluía tanto individuos normotensos como hipertensos mostraron elevación significativa de la presión arterial a los 6 meses, y el 50% de los sujetos no obesos y el 74% de los obesos a los 12 meses. El incremento fue considerado significativo cuando superaba el 10% de elevación en la presión arterial media. En otro estudio sobre pérdida de peso se ha señalado que el 64% de los sujetos obesos con una reducción de peso significativa resultó en una disminución significativa (más del 10%) en la presión arterial luego de 24 semanas.²¹ En ambas investigaciones, los cambios en la noradrenalina plasmática tuvieron un mayor impacto en comparación con los cambios en el HOMA-IR, especialmente en individuos no obesos normotensos, mientras que los sujetos obesos tuvieron cambios similares en la noradrenalina plasmática y el HOMA-IR independientemente de que presentaron cambios significativos en la presión arterial. Estos hallazgos sugieren que el SNS puede tener un papel clave en determinar quién elevará la presión durante el incremento de peso; sin embargo, el estado de hipertensión u obesidad puede contribuir a las diferentes relaciones entre la actividad del SNS y la resistencia a la insulina. Se requieren nuevos estudios que clarifiquen mejor los mecanismos de la hipertensión inducida por obesidad.

Receptores beta adrenérgicos en obesidad e hipertensión *Subtipos y funciones de los receptores adrenérgicos beta*

La estimulación de los receptores beta adrenérgicos por el SNS es un modulador fisiológico del gasto de energía preprandial y posprandial⁸⁴⁻⁸⁶ y del gasto diario total.⁸⁷ Además, una gran parte de la actividad del sistema simpático participa en el gasto de energía en el músculo esquelético⁸⁵ y en el tejido adiposo de los hombres blancos⁸⁶ a través del receptor beta adrenérgico como receptor lipolítico dominante. Es de destacar que el receptor adrenérgico β_2 en músculo esquelético tiene un efecto sobre la vasodilatación arterial. Por lo tanto, el receptor beta adrenérgico podría regular tanto la grasa como la presión arterial (Tabla 1).

Tabla 4. Estudios que muestran la asociación entre el polimorfismo en Trp64Arg de los adrenorreceptores beta 3 y la resistencia a la insulina o diabetes mellitus tipo 2.

Autores [ref. bibliográfica]	Año	Población	Sujetos	Asociaciones con el polimorfismo
Walston y col. ⁹⁹	1995	Aborígenes pima	390 con DMNID y 252 sin DMNID	Asociación con inicio temprano de DMNID
Widen y col. ¹⁰⁰	1995	Finlandeses	128 DMNID y 207 controles	Asociación con RI e inicio temprano de DMNID
Fujisawa y col. ⁴⁸	1996	Japoneses	171 DMNID y 124 controles	Asociación con DMNID e inicio temprano de DMNID
Silver y col. ¹⁰¹	1996	Nauruanos	65 sujetos obesos con DMNID	Sin asociación con DMNID o RI
Fujisawa y col. ¹⁰²	1997	Japoneses	Pacientes con hipertensión esencial	Sin asociación con RI durante el pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico
Sakane y col. ¹⁰³	1997	Japoneses	131 mujeres obesas vs. 218 controles	Asociación con RI y obesidad
Rissanen y col. ¹⁰⁴	1997	Finlandeses	110 con DMNID, 183 con RI y 82 controles	Sin asociación con DMNID o RI
McFarlane-Yerson y col. ¹⁰⁵	1998	Jamaíquinos	Estudios poblacional	Asociación con hiperglucemia sólo en mujeres pero no en hombres
García-Rubi y col. ¹⁰⁶	1998	Estadounidenses	Mujeres posmenopáusicas	Asociación con RI
Janssen y col. ¹⁰⁷	1998	Holandeses	600 estudio poblacional	Sin asociación entre heterocigotas para Trp64Arg RI o DMNID
Ongphiphadhanakul y col. ¹⁰⁸	1999	Tailandeses	76 hombres y 135 mujeres	Sin asociación con RI evaluado mediante insulina en ayunas y tasa de glucosa
Pulkkinen y col. ¹⁰⁹	1999	Finlandeses	185 no-DM sin tratamiento y 119 DMNID sin tratamiento	Sin asociación con RI o EC tanto en no-DM y DMNID
Christansen y col. ¹¹⁰	1999	Daneses	196 gemelos heterocigotas	Asociación con capacidad reducida de segregar insulina
Kawamura y col. ⁹³	1999	Japoneses residentes en EE.UU. vs. japoneses residentes en Japón		La distribución es similar entre ambos grupos. La asociación con RI sólo en los individuos con alteraciones en la prueba
Stangl y col. ¹¹¹	2001	Alemanes	1 000 con EC y 1 000 controles	Sin asociación con la prevalencia de EC o RI
Strazzullo y col. ¹¹²	2001	Italianos	979 estudio poblacional	Sin asociación con RI observada en MEHA -RI (The Olivetti Prospective Heart Study)
Ishii y col. ¹¹³	2001	Japoneses	196 hombres jóvenes normoglucémicos 186 hombres mayores normoglucémicos 122 hombres mayores hiperglucémicos	Sin asociación con RI o DMNID
Porto y col. ¹¹⁴	2004	Argentinos	121 NT y 54 HT entre 934 estudiantes universitarios	Asociación con obesidad central pero sin asociación con RI
Tsai y col. ¹¹⁵	2004	Taiwaneses	299 mujeres embarazadas	Sin asociación con RI gestacional
Masuo y col. ⁵¹	2005	Japoneses	155 hombres no obesos, normotensos	Sin asociación con RI
Hojlund y col. ¹¹⁶	2006	Daneses	10 hombres gemelos	Sin asociación entre heterocigotas para Trp64Arg y RI o DMNID
Tamai y col. ¹¹⁷	2006	Japoneses	1 416 estudio poblacional	Sin asociación con síndrome metabólico HT, DM, o hiperlipidemia
Morcillo y col. ¹¹⁸	2008	Españoles	1 020 estudio poblacional	Asociación conjunta de alelos de -75 ^a y Arg64 con el riesgo de DM
Gjesing y col. ¹¹⁹	2008	Daneses	7 605 estudio poblacional	Asociación con DMNID y RI, pero sí asociación con obesidad
Dunajska y col. ¹²⁰	2008	Polacos	284 mujeres posmenopáusicas	Sin asociación con síndrome metabólico

RI: resistencia a la insulina; DM: diabetes mellitus; DMNID: diabetes mellitus no insulino dependiente; HT: hipertensos.

El receptor adrenérgico β_3 , que está principalmente expresado en el tejido adiposo, se diferencia del receptor adrenérgico β_2 de dos maneras: tiene menor afinidad por las catecolaminas y resiste la desensibilización (i.e. disminución). Esas características diferentes pueden producir efectos diferenciados de las catecolaminas sobre el receptor adrenérgico β_2 y el receptor adrenérgico β_3 . El receptor adrenérgico β_3 estimula la movilización de los lípidos de las células grasas blancas e incrementa la termogénesis en los lipocitos marrones. Una reducción de la actividad del receptor adrenérgico β_3 en las células grasas blancas puede reducir la lipólisis y por lo tanto causar retención de lípidos en las

células grasas. La lenta lipólisis puede contribuir fuertemente a la obesidad visceral en humanos; el tratamiento en el modelo con animales de agonistas β_3 selectivos reduce los depósitos de grasa más efectivamente.

El polimorfismo del receptor adrenérgico β_2 versus la resistencia a la insulina

Un gran número de estudios y de revisiones han establecido que existe una fuerte relación entre los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β_3 , obesidad e hipertensión.⁸⁸ En esta revisión nos hemos centrado en las relaciones entre la resistencia a la insulina y los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β_2 y β_3 . Los receptores beta

adrenérgicos modulan la termogénesis y la reactividad vascular a través de las catecolaminas, pero no la resistencia a la insulina.

Masuo y col.²⁶ informaron que hombres no obesos, normotensos, con alelo Gly16 del Arg16Gly que se acompañan con altos niveles de noradrenalina plasmática presentaban con mayor frecuencia elevación en el índice HOMA-IR como un indicador de la resistencia a la insulina.⁵¹ En un estudio de pérdida de peso de 24 meses de duración, el alelo Gly16 del Arg16Gly –el receptor adrenérgico β 2– estuvo asociado con resistencia en el largo plazo (24 meses), pérdida de peso significativa y resistencia a la insulina, observada en un índice HOMA-IR más alto a lo largo de todo el período de estudio, que acompañaban niveles en plasma más elevados de noradrenalina.²² Estos hallazgos son una fuerte evidencia del vínculo entre los polimorfismos del receptor β 2 y la resistencia a la insulina asociados con el incremento de la actividad del SNS. Además, consideran que las relaciones entre los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β 2 que acompañan al incremento en la actividad simpática, obesidad, hipertensión y la resistencia a la insulina podrían estar relacionados con una activación alterada del sistema simpático a través de los receptores adrenérgicos β 2.^{50,89} Los resultados presentados por Vamentini y col.⁸² podrían apoyar la hiperactividad del sistema simpático inducida por la disminución de los receptores beta adrenérgicos. Debe destacarse que esta serie de estudios en la población japonesa es la primera que estudian de manera simultánea los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β 2 y β 3, la actividad del SNS (evaluada mediante los niveles plasmáticos de noradrenalina) y la resistencia a la insulina, a pesar de que no han logrado observar las relaciones entre los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β 3 y la resistencia a la insulina, como señalaron otros investigadores.

Muchos estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado la asociación entre los polimorfismos del receptor adrenérgico β 2 con resistencia a la insulina, obesidad y hipertensión, que con frecuencia involucran la resistencia a la insulina, pero los resultados también son controvertidos (resumidos en las Tablas 2 y 3).

Los polimorfismos de receptor adrenérgico β 2 contribuyen a su función

Los estudios de estimulación en células cultivadas demuestran que los receptores Gly16 tienen mayor reducción en número o mayor disminución en comparación con Arg16, mientras que el receptor Glu27 es más resistente a la baja que la variante Gln27.⁹⁵ Diversas investigaciones han estudiado el impacto de los polimorfismos en la respuesta vascular.^{31-33,96} Gratze y col.³² encontraron que jóvenes blancos normotensos homocigotas para el alelo Gly16 tenían presión arterial más elevada y menor vasodilatación arterial luego de la infusión del agonista β 2 salbutamol. Hoit y col.³³ tuvieron resultados similares mediante el agonista terbutalina. Los sujetos con el alelo Gly16 tenían un nivel más elevado de noradrenalina plasmática al inicio, un mayor incremento de noradrenalina luego de un período de 5 años y presentaban con mayor frecuencia un significativo aumento de peso y una elevación en la presión arterial.²⁶ Estos hallazgos sugieren que el alelo Gly16 contribuye a la merma en la función del receptor adrenérgico β 2.^{32,95}

Por otro lado, tres estudios que investigaban el aumento de flujo sanguíneo en los miembros inferiores inducido por

isoprenalina encontraron que los voluntarios homocigotas para Gly16 presentaban una mayor respuesta vasodilatadora que los voluntarios homocigotas para el Arg16.³⁴ Stob y col.⁹⁷ demostraron que los individuos homocigotas portadores de Arg16 tenían una respuesta termogénica activación selectiva de los receptores adrenérgicos β 2. Large y col.³¹ informaron que los polimorfismos de Arg16Gly que estaban asociados con una función alterada del receptor beta adrenérgico con el transportador de Gly16, mostraban un incremento de la sensibilidad agonista cinco veces mayor, sin cambios en la expresión de los receptores beta adrenérgicos en el tejido adiposo. No observó una asociación significativa entre el polimorfismo de Gln27Gly y los cambios en la función receptor beta adrenérgico. Bell y col.⁹⁸ informaron que la respuesta del gasto de energía en reposo al estímulo no específico de los receptores beta adrenérgicos (con infusión de isoproterenol) no difería entre de los tres genotipos de Arg16Gly.

Se han publicado también resultados controvertidos con respecto a los efectos de las variaciones genéticas en la modulación del SNS sobre el gasto de energía.

Polimorfismos de los receptores adrenérgicos β 3 versus resistencia a la insulina

La Tabla 4 muestra los mayores estudios poblacionales que involucran la relación entre el polimorfismo del receptor adrenérgico β 3 (Trp64Arg) y la resistencia a la insulina (Tabla 4).

Discrepancias en la relación entre los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β 2 y β 3, resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión

Las relaciones entre los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β 2 y β 3, la actividad simpática, la resistencia a la insulina, la hipertensión y la obesidad aún no son concordantes. Las discrepancias de estos resultados podrían estar asociadas con haplotipos,^{27,99} etnia,⁹³ diferencias de sexo,^{46,94} gravedad de la obesidad^{47,89} y gravedad de la hipertensión. Los haplotipos de los polimorfismos tienen una fuerte influencia en la función de cada polimorfismo en los receptores beta adrenérgicos.^{27,99} Large y col.³¹ encontraron en 140 mujeres con una gran variación en el índice de masa corporal (IMC) que la relación entre el polimorfismo Gln27Glu y obesidad era diferente de acuerdo con la presencia o ausencia del alelo Gly16 de Arg16Gly, lo que indica que los haplotipos del polimorfismo del receptor adrenérgico β 2 son importantes en relación con la obesidad.

Es de destacar que la actividad del SNS está relacionada mediante los receptores beta con el peso corporal y la presión arterial. La íntima relación entre la actividad del sistema simpático y la resistencia a la insulina podría depender de los polimorfismos de los receptores beta adrenérgicos. Así, se podría especular que la fuerte asociación entre los polimorfismos de los receptores beta adrenérgicos y la resistencia a la insulina podría brindar pruebas de que la actividad aumentada del SNS seguida por la resistencia a la insulina podría tener un papel significativo en la hipertensión y en la obesidad, debido a que los polimorfismos del receptor beta adrenérgico podrían relacionarse con la resistencia a la insulina a través de la actividad incrementada del sistema simpático.

Conclusiones

El papel del SNS, la resistencia a la insulina y el polimorfismo en los receptores adrenérgicos β_2 y β_3 en hipertensión, obesidad e hipertensión relacionada con obesidad fue analizado mediante una revisión bibliográfica. Los estudios relevantes sobre la actividad de SNS, la resistencia a la insulina o el polimorfismo de los receptores adrenérgicos β_2 y β_3 muestran que estos mecanismos pueden contribuir al inicio y mantenimiento de la obesidad, de la hipertensión y de la hipertensión relacionada con la obesidad. Sin embargo, se han realizado pocos estudios que evalúen a la relación entre el polimorfismo de los

receptores adrenérgicos β_2 y β_3 , la actividad del SNS y la resistencia a la insulina durante la misma investigación. Una mejor comprensión de las relaciones entre los antecedentes genéticos (polimorfismos) con el SNS y la resistencia a la insulina como la causa del aumento de la presión arterial y del incremento de peso podría tener consecuencias clínicas (tratamientos) en la hipertensión relacionada con la obesidad. Una mayor claridad en la patogénesis y en los mecanismos de la hipertensión relacionada con obesidad puede contribuir a su prevención. Se requieren nuevos estudios para conocer estas relaciones y los mecanismos de la hipertensión asociada a obesidad.

Recepción: 2/4/2008 - Aprobación: 8/5/2009

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

Bibliografía

- Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 42:474-480, 2003.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 35:1135-1140, 2000.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight reduction and pharmacological treatment in obese hypertensives. *Am J Hypertens* 15:530-538, 2001.
- Masuo K, Mikami H, Itoh M, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic activity and body mass index contribute to blood pressure levels. *Hypertens Res* 23:303-310, 2000.
- Mancia G, Grassi G, Parati G, Daffonchio A. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertens* 11:S13-S19, 1993.
- Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 16(12 Pt2):1979-1987, 1998.
- Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 17:1125-1135, 1999.
- Tuck ML. The sympathetic nervous system in essential hypertension. *Am Heart J* 112:877-886, 1986.
- Masuo K, Ogihara T, Kumahara Y, Yamatodani A, Wada H. Plasma norepinephrine and dietary sodium intake in normal subjects and patients with essential hypertension. *Hypertension* 5:767-771, 1983.
- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 25(Pt 1):560-563, 1995.
- Ward KD, Sparrow D, Landsberg L, Young JB, Vokonas PS, Weiss ST. Influence of insulin, sympathetic nervous system activity, and obesity on blood pressure: the Normative Aging Study. *J Hypertens* 14:301-308, 1996.
- Anderson B, Elam M, Wallin BG, Bjorntorp P, Anderson OK. Effect of energy-restricted diet on sympathetic muscle nerve activity in obese women. *Hypertension* 18:783-789, 1991.
- Straznicki NE, Lambert EA, Lambert GW, Masuo K, Esler MD, Nestle PJ. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5998-6005, 2005.
- Masuo K. Obesity-related hypertension: Role of sympathetic nervous system, insulin, and leptin. *Curr Hypertens Rep* 4:112-118, 2002.
- Esler M, Straznicki N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension* 48:787-796, 2006.
- Corry DB, Tuck ML. Obesity, hypertension, and sympathetic nervous system activity. *Curr Hypertens Rep* 1:119-126, 1999.
- Landsberg L. Diet, obesity and hypertension. A hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 236:1081-1090, 1986.
- Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 15:523-528, 2001.
- Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 87:2246-2252, 1991.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens* 10:77-83, 1997.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Differences in mechanisms between weight loss-sensitive and -resistant blood pressure reduction in obese subjects. *Hypertens Res* 24:371-376, 2001.
- Masuo K, Katsuya T, Kawaguchi H, et al. Rebound weight gain as associated with high plasma norepinephrine levels that are mediated through polymorphisms in the beta2-adrenoceptor. *Am J Hypertens* 18:1508-1516, 2005.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Familial hypertension, insulin, sympathetic activity, and blood pressure elevation. *Hypertension* 32:96-100, 1998.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Familial obesity, sympathetic activation and blood pressure level. *Blood Press* 10:199-204, 2001.
- Cui JM, Hopper JL, Harrap SB. Genes and family environment explain corrections between blood pressure and body mass index. *Hypertension* 40:7-12, 2002.
- Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. 2- and 3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation* 111:3429-3434, 2005.
- Pereira AC, Floriano MS, Mota CF, et al. 2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. *Hypertension* 42[part 2]:685-692, 2003.
- Meirhaeghe A, Helbecque N, Cotel D, Amouyel P. Impact of polymorphisms of the human beta2-adrenoceptor gene on obesity in a French population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:382-387, 2000.
- Herrmann SM, Nicaud V, Tiret L, et al. Polymorphisms of the beta2-adrenoceptor (ADRB2) gene and essential hypertension: the ECTIM and PEGASE studies. *J Hypertens* 20:229-235, 2002.
- Leineweber K, Buscher R, Bruck H, Brodde OE. Beta-adrenoceptor polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 369:1-22, 2004.
- Large V, Hellstrom L, Reynisdottir S, et al. Human beta2-adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and altered adipocytes beta2-adrenoceptor function. *J Clin Invest* 100:3005-3013, 1997.
- Granze G, Fortin J, Labugger R, et al. 2-adrenergic receptor variants affect resting blood pressure and agonist-induced vasodilation in young adult Caucasians. *Hypertension* 33:1425-1430, 1999.
- Hoit BD, Suresh DP, Craft L, Walsh RA, Liggett SB. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms at amino acid 16 differentially influence agonist-stimulated blood pressure and peripheral blood flow in normal individuals. *Am Heart J* 139:539-542, 2000.
- Leineweber K. Beta-adrenergic receptor polymorphism in human cardiovascular disease. *Ann Med* 36(Suppl. 1):64-69, 2004.
- Ellsworth DL, Coady SA, Chen W, et al. Influence of the beta2-adrenergic receptor Arg16Gly polymorphism on longitudinal change in obesity from childhood through young adulthood in a biracial cohort: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:928-937, 2002.
- Kim SH, Kim DJ, Seo IA, et al. Significance of beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in obesity and type 2 diabetes mellitus in Korean subjects. *Metabolism* 51:833-837, 2002.
- Van Rossum CT, Hoebbe B, Seidell JC, et al. Genetic factors as predictor of weight gain in young adult Dutch men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:517-528, 2002.
- Garenc C, Perusse L, Chagnon YC, et al. Heritage Family Study. *Obes Res* 11:612-618, 2003.
- Ellsworth DL, Coady SA, Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. Interactive effects between polymorphisms in the beta-adrenergic receptors and longitudinal changes in obesity. *Obes Res* 13:519-526, 2005.
- Ukkola O, Tremblay A, Bouchard C. Beta2-adrenergic receptor variants are associated with subcutaneous fat accumulation in response to long-term overfeeding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1604-1608, 2001.
- Gjesing AP, Andersen G, Burgdorf KS, et al. Studies of the associations between functional beta (2) -adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7808 white subjects. *Diabetologia* 50:563-568, 2007.



1980-2009 años

**Ahora,
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,
nuestro castellano la garantía.**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

www.siic.info

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 - Evaluación a Largo Plazo de la Homeostasis de la Glucosa en una Cohorte de Niños Infectados por el VIH Tratados con TARGA

Viganò A, Brambilla P, Bedogni G y colaboradores

University of Milan, Milán, Italia

[Long-Term Evaluation of Glucose Homeostasis in a Cohort of HAART-Treated HIV-Infected Children]

Clinical Drug Investigation 29(2):101-109, 2009

Los esquemas con nelfinavir/lamivudina/stavudina o con efavirenz/lamivudina/tenofovir se asocian con mayor sensibilidad a la insulina en comparación con la combinación de indinavir/lamivudina/stavudina.

Los inhibidores de la proteasa (IP), utilizados en el tratamiento de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se asocian con resistencia a la insulina y con trastornos en el metabolismo de la glucosa. Más aun, las modificaciones en la resistencia a la insulina serían anteriores a los cambios en la composición corporal que ocurren en estos enfermos. Asimismo, diversos estudios mostraron que el reemplazo de los IP por abacavir, nevirapina o efavirenz se asocia con una mejoría del metabolismo de la glucosa. Los estudios *in vitro*, por su parte, revelaron que los IP ejercen una acción directa sobre el transportador de la glucosa (GLUT-4).

Los estudios recientes sugirieron que los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) también participarían en los trastornos metabólicos, por mecanismos que todavía no se conocen con precisión. En sujetos sanos, la administración de stavudina durante un corto período se asocia con una reducción de la sensibilidad a la insulina y con una disminución del 52% en el ADN muscular y mitocondrial. Los INTI (especialmente la stavudina) originan lipoatrofia y este trastorno estaría relacionado con la aparición de la resistencia a la insulina. Una investigación reveló que el tratamiento combinado con stavudina y zidovudina se acompaña de diabetes, aun después de considerar diversos factores de confusión. Debido a que la lipodistrofia no modifica dicha asociación, es razonable asumir que los análogos de la timidina inducen resistencia a la insulina por la toxicidad mitocondrial.

Las anomalías en el metabolismo de la glucosa en niños con infección por el VIH en tratamiento han sido evaluadas fundamentalmente en estudios transversales. Los resultados, sin embargo, no fueron homogéneos; algunos trabajos no revelaron alteraciones mientras que otros encontraron resistencia a la insulina en un porcentaje considerable de los pacientes. No obstante, la mayoría de los estudios publicados no halló indicios que sugieran una asociación entre el uso de los IP y las alteraciones en el

metabolismo de la glucosa. El objetivo de este estudio fue analizar las modificaciones en el metabolismo de la glucosa a lo largo de 4 años, en niños y adolescentes tratados con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Además, los autores investigaron los posibles factores de riesgo relacionados o no con la terapia.

Sujetos y métodos

El estudio longitudinal abarcó niños y adolescentes caucásicos con infección por el VIH, tratados con TARGA con IP/stavudina/lamivudina o con efavirenz/tenofovir/lamivudina en la Universidad de Milán en 2000. Todos los IP se administraron sin refuerzo con ritonavir. Se excluyeron los pacientes tratados con otros fármacos antirretrovirales y los enfermos con criterios de sida en los 6 meses anteriores. Se tuvieron en cuenta diversos factores: edad, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), estadio puberal, estadio de la infección, porcentaje de linfocitos CD4+, carga viral y duración de la TARGA.

Al inicio y durante el seguimiento se efectuaron controles seriados del recuento de los linfocitos CD4+ y de la carga viral. Una vez por año se determinó la concentración de la insulina y de la glucosa luego de una sobrecarga oral con 1.75 g/kg de glucosa (máximo de 75 g). Se tomaron muestras de sangre hasta 180 minutos después de la ingesta. Se calculó el área bajo la curva (ABC) de concentración vs. tiempo. Se diagnosticó diabetes en presencia de una glucemia en ayunas de 126 mg/dl o mayor o de una glucemia a las 2 horas de la sobrecarga de 200 mg/ml o más alta; hiperglucemia en ayunas con una glucosa de 100 a 126 mg/dl e intolerancia a la glucosa, en presencia de una glucemia a las dos horas de la sobrecarga de 140 a 200 mg/dl.

La relación longitudinal entre la insulina, las drogas antirretrovirales y los diversos factores de confusión se valoró con ecuaciones de estimación generalizadas (EEG). La variable principal de análisis fue el ABC de la insulina luego de la sobrecarga oral de glucosa; el valor se transformó con logaritmos naturales de manera tal de lograr una distribución normal.

Resultados

Al inicio se incluyeron 37 pacientes; al tercer y cuarto año, las muestras estuvieron integradas por 35 y 31 pacientes, respectivamente. Los enfermos tenían una mediana de edad de 12 años al inicio del estudio. En todos los momentos de evaluación, la muestra estuvo integrada predominantemente por varones. La gran mayoría había completado la pubertad hacia el segundo año del estudio. Casi todos los pacientes tenían clase clínica A y clase inmunológica 2, según los criterios propuestos por los *Centers for Disease Control and Prevention*. Durante toda la investigación, los enfermos estuvieron asintomáticos. Al inicio, el 92% tenía carga viral indetectable; durante la observación, este porcentaje osciló entre un 89% y un 95%. El recuento de linfocitos T CD4+ tendió a aumentar durante el seguimiento. Al comienzo del estudio, 35 de los 37 enfermos recibían TARGA con lamivudina/stavudina más un IP; los 2 pacientes restantes estaban tratados con TARGA con lamivudina/tenofovir/



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

efavirenz. A lo largo de la investigación, el uso de los IP y de la stavudina se redujo mientras que aumentó el porcentaje de pacientes tratados con tenofovir y con efavirenz. Al primer, segundo, tercer y cuarto año, el 33%, 20%, 2% y 2%, respectivamente, de los pacientes recibía TARGA con lamivudina/stavudina/IP. En igual orden, el porcentaje de enfermos con tratamiento con lamivudina/tenofovir/efavirenz fue del 5%, 18%, 33% y 29%. El cambio en la terapia tuvo por objetivo reducir la toxicidad y mantener la adhesión de los pacientes al tratamiento.

No se diagnosticó diabetes en ningún enfermo, en ningún momento de evaluación. Tres pacientes presentaron hiperglucemia en ayunas al inicio, al segundo año y al cuarto año. Igualmente, tres enfermos tuvieron hiperglucemia en ayunas al inicio y en la visita del segundo año. Los valores del ABC de la insulina aumentaron hasta el segundo año y descendieron posteriormente. En comparación, los cambios en el ABC de la glucosa fueron más limitados. El análisis de la interacción entre el tratamiento y el tiempo reveló que el efecto de la terapia no estuvo relacionado con el tiempo. La pubertad se asoció con el ABC de la insulina mientras que el sexo, la edad al inicio, el IMC y el recuento de linfocitos T CD4+ no estuvieron relacionados. Los esquemas que incluyeron nelfinavir/lamivudina/stavudina ($p < 0.05$) y efavirenz/lamivudina/tenofovir ($p < 0.05$) –no así el esquema con ritonavir/lamivudina/stavudina– se asociaron inversamente con el ABC de la insulina, en comparación con el tratamiento con indinavir/lamivudina/stavudina (esquema arbitrario de referencia).

Discusión

El estudio actual evaluó los cambios en el metabolismo de la glucosa a lo largo de 4 años en pacientes con infección por el VIH tratados con drogas antirretrovirales. Los hallazgos indican que los esquemas con nelfinavir/lamivudina/stavudina o con efavirenz/lamivudina/tenofovir se asocian con mayor sensibilidad a la insulina –ABC de insulina menor– en comparación con la combinación de indinavir/lamivudina/stavudina. Asimismo, el cambio en el patrón de terapia hacia el tercer año de seguimiento (a favor de los inhibidores de nucleosídicos de la transcriptasa inversa) se acompañó de una mejoría en la sensibilidad a la insulina en comparación con el esquema de TARGA previo. Por último, los resultados de la investigación indican que la pubertad es un determinante principal de la sensibilidad a la insulina.

El escaso número de enfermos evaluados representa una limitación importante del estudio, señalan los autores. No obstante, el seguimiento prolongado y la metodología aplicada (EEG) son ventajas importantes. Por su parte, la valoración del ABC de la insulina –aunque con limitaciones– representa un marcador apropiado para los estudios longitudinales y podría ser útil para conocer la captación de glucosa mediada por la insulina en los enfermos con infección por el VIH. La mayoría de los pacientes evaluados presentaba estadio Tanner 4 o mayor; por lo tanto, los resultados no son aplicables al resto de la población de niños y de adolescentes infectados.

Este estudio reveló diferencias en el metabolismo de la glucosa entre los esquemas antirretrovirales con IP que incluyen stavudina. El ABC de la insulina en asociación con el esquema de ritonavir/lamivudina/stavudina fue similar al que se observó en los pacientes tratados con indinavir/lamivudina/stavudina, coincidentemente con la suposición de que el indinavir y el ritonavir inhiben el GLT-4 en la misma magnitud. Por su parte, el ABC de la insulina en los enfermos tratados con nelfinavir/lamivudina/stavudina fue más bajo que el asociado con indinavir/lamivudina/stavudina; otros estudios sugirieron que el indinavir se asocia con una menor sensibilidad a la insulina, en comparación con el nelfinavir.

Los resultados de este estudio también ponen de manifiesto que el pasaje a un esquema con efavirenz/lamivudina/tenofovir se asocia con un mejor patrón metabólico: mayor sensibilidad a la insulina en comparación con el esquema que incluye indinavir/lamivudina/stavudina. Los mecanismos por los cuales los INTI causan trastornos en el metabolismo de la glucosa todavía no se conocen. Los INTI, sobre todo la stavudina, han sido involucrados en la lipoatrofia, una anomalía que se asocia con la resistencia a la insulina en los pacientes con infección por el VIH. Asimismo, la stavudina y otros INTI podrían participar en la aparición de la resistencia a la insulina y de diabetes, independientemente de la lipodistrofia, tal como lo sugieren los hallazgos de algunos estudios más recientes.

La pubertad se asocia con una disminución importante de la sensibilidad a la insulina en los adolescentes sanos de los dos sexos por la interacción transitoria entre las hormonas sexuales y el metabolismo de la glucosa. Los resultados del estudio actual confirman que la pubertad ejerce una influencia importante sobre la insulina, inclusive en ausencia de intolerancia a la glucosa o de diabetes. Sin embargo, la falta de un grupo control no permitió saber si el efecto depende exclusivamente de la pubertad o de la enfermedad de base.

Conclusión

En niños con infección por el VIH, el pasaje a efavirenz/lamivudina/tenofovir podría mejorar la sensibilidad a la insulina en comparación con el esquema que incluye stavudina/lamivudina/IP. El ABC de la insulina aumenta durante la pubertad; por este motivo la pesquisa de las anomalías metabólicas es crucial durante esta etapa de la maduración, afirman por último los autores.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/103684

2 - ¿Es la Diabetes un Equivalente de Riesgo Coronario? Revisión Sistemática y Metanálisis

Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I

University of Sheffield, Sheffield; University of Nottingham, Nottingham, Reino Unido

[Is Diabetes a Coronary Risk Equivalent? Systematic Review and Meta-Analysis]

Diabetic Medicine 26(2):142-148, Feb 2009

Parecería que los pacientes diabéticos que no han presentado episodios cardiovasculares tienen un menor riesgo de padecer afecciones coronarias que los sujetos no diabéticos con antecedentes.

Diversas publicaciones concuerdan con que la diabetes (DBT) es una enfermedad que aumenta la morbimortalidad cardiovascular en los individuos que la padecen. Más del 65% de las muertes se producen por causas cardiovasculares, por lo cual el abordaje terapéutico de la DBT se ha modificado en el transcurso del tiempo.

Un estudio de observación realizado por Haffner y col. sugiere que los pacientes diabéticos que no han tenido un infarto agudo de miocardio (IAM) tienen un riesgo de enfermedad coronaria (EC) similar al de los no diabéticos que lo han padecido. Si bien este estudio tuvo ciertas

limitaciones, la introducción del concepto de DBT como equivalente de riesgo coronario ha contribuido a cambiar el enfoque de la prevención primaria de la EC en individuos diabéticos. Sin embargo, existen opiniones discordantes al respecto.

Por este motivo, los autores se propusieron seleccionar diversos estudios sobre el tema y realizar un análisis comparativo del riesgo de EC entre dos grupos: pacientes diabéticos sin antecedente de IAM [DBT(+) IAM(-)] y pacientes no diabéticos con dicho antecedente [DBT(-) IAM(+)].

Materiales y métodos

Los autores recurrieron a herramientas de búsqueda tales como Medline, Embase y MeSH para identificar estudios de cohorte o de observación, con criterios de valoración clínicos que incluyeran el total de episodios coronarios (IAM mortales o no mortales) y que contaran con datos especificados para: a) pacientes DBT(+) IAM(-) y b) pacientes DBT(-) IAM(+). Se excluyeron aquellos estudios cuyo tamaño muestral fuese menor de 100, que tuviesen un seguimiento inferior a 4 años, que no aportaran datos suficientes para realizar cálculos estadísticos y que proporcionaran resultados de episodios cardiovasculares sin distinción. La variable principal fue el total de episodios coronarios mayores en pacientes DBT(+) IAM(-) con relación a aquellos DBT(-) IAM(+).

Los *odds ratio* (OR) para episodios coronarios mayores, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%), fueron calculados a partir de los datos aportados por los estudios, y se obtuvo un promedio ponderado de OR aplicando un modelo de efectos fijos. Como se detectó heterogeneidad en la información, los autores aplicaron además un modelo de efectos aleatorios.

Resultados

Este metanálisis abarcó 13 estudios con un total de 45 108 pacientes. La duración del seguimiento fue de 5 a 25 años (promedio 13.4 años) y el rango de edad de los participantes se encontraba entre 25 y 84 años. Debido a que sólo 5 estudios publicaron resultados separados por sexo, los autores debieron calcular los OR para hombres y mujeres en forma unificada.

El número de episodios coronarios fue de 2 603 en pacientes DBT(+) IAM(-) y de 3 927 en DBT(-) IAM(+). En el rango de edad estudiado, los pacientes DBT(+) IAM(-) tuvieron una disminución del riesgo de episodios coronarios del 43% en comparación con los DBT(-) IAM(+) [OR 0.56; IC 95% 0.53-0.60]. Con el propósito de distinguir entre aquellos estudios que habían realizado el seguimiento de los participantes a partir del diagnóstico de IAM y aquellos que lo habían hecho desde un momento determinado, los autores llevaron a cabo un análisis separado para estos dos tipos de estudio. En ambos tipos, los pacientes DBT(+) IAM(-) tuvieron una disminución del riesgo con relación a los DBT(-) IAM(+) [OR 0.37; IC 95% 0.32-0.43 en el primer tipo y OR 0.57; IC 95% 0.54-0.61 en el segundo]. El análisis de sensibilidad se efectuó calculando el OR de acuerdo con los modelos de efectos aleatorios o de efectos fijos, y los hallazgos fueron similares con ambos. Debido a la heterogeneidad que presentó todo el metanálisis, los autores expresaron los resultados basándose en el modelo de efectos aleatorios.

Discusión

Los hallazgos parecen indicar que los individuos diabéticos tienen un menor riesgo de padecer afecciones coronarias en comparación con los no diabéticos que ya las presentan. Esto sugiere que la DBT no es un equivalente coronario cuando el criterio para EC es el antecedente de IAM. Sin embargo, los autores reconocen la importancia de

la DBT como un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular y destacan la importancia del tratamiento en individuos de alto riesgo.

Varios estudios de diferentes cohortes han aportado resultados discordantes con respecto a este concepto. Esto parece tener relación con el tamaño de la muestra, la duración del seguimiento, los criterios de selección y las características de la población. Este metanálisis tomó en cuenta tales factores en la medida que fue posible, aunque el hecho de que los OR fuesen similares en los diferentes estudios sugiere que los resultados son extrapolables a la población general.

Los autores destacan que la evaluación del riesgo individual sigue siendo fundamental en sujetos diabéticos. La decisión de aplicar medidas de prevención secundaria en todos los pacientes, sin tomar en cuenta la probabilidad de tener un episodio cardiovascular, puede limitar los recursos disponibles para el abordaje terapéutico de los sujetos no diabéticos cuyo riesgo individual es más elevado.

Asimismo, se reconocen ciertas limitaciones en este metanálisis. En primer lugar, existieron dificultades para encontrar estudios cuyas muestras fuesen más homogéneas, de manera que la población evaluada fue bastante heterogénea. No obstante, los resultados obtenidos fueron similares al aplicar el modelo de efectos aleatorios y el de efectos fijos. En segundo lugar, no se tuvo acceso a los datos individuales de cada paciente, por lo no pudo hacerse ajustes por edad, sexo y otros factores como el idioma de la publicación. Este hecho podría implicar que los resultados no sean válidos para poblaciones étnicas de alto riesgo tales como la del sudeste asiático. En tercer lugar, sólo un número limitado de estudios presentó resultados separados para hombres y mujeres, por lo que los autores debieron publicar sus hallazgos sin diferenciación de sexo. En cuarto lugar, los estudios incluidos en el metanálisis determinaron el riesgo de episodios cardiovasculares a corto plazo y no el riesgo global a lo largo de toda la vida, de tal manera que un individuo con DBT diagnosticada en la infancia podría tener un riesgo superior al de otro de la misma edad con diagnóstico reciente de la enfermedad.

En conclusión, los resultados de este metanálisis sugieren que la DBT no representa un equivalente de riesgo coronario. La implicancia de este hallazgo es que las estrategias de prevención primaria en pacientes diabéticos deben estar basadas en el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular. De acuerdo con el criterio de los autores, la conducta de tratar a todos los pacientes independientemente de su riesgo individual puede ser contraproducente por diversos motivos, entre ellos la exposición prolongada al efecto de múltiples fármacos y el elevado gasto en insumos de salud. Por lo tanto, ellos consideran que debería adoptarse la estrategia terapéutica cuya relación costo-beneficio sea más favorable, aunque se requieren otros estudios para determinarla con exactitud.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/103676

3 - Síntomas de Ansiedad y Depresión en Pacientes con Diabetes

Collins M, Corcoran P, Perry I

University of California Cooperative Extension, Sonora, EE.UU.; University College Cork, Cork, Irlanda

[Anxiety and Depression Symptoms in Patients with Diabetes]

Diabetic Medicine 26(2):153-161, Feb 2009

La prevalencia de síntomas leves a graves de ansiedad y depresión entre los pacientes diabéticos es mucho mayor que la observada en la población general.

La prevalencia de ansiedad y depresión en la población diabética es superior en comparación con lo observado en ausencia de diabetes. Según lo informado, los factores que favorecen la aparición de depresión mayor en caso de diabetes son la edad menor de 64 años, el sexo femenino, el nivel socioeconómico bajo, el tabaquismo y el control glucémico inadecuado, entre otros. La presencia de depresión y ansiedad dificulta la adhesión al tratamiento y a un estilo de vida saludable. Por otra parte, la terapéutica adecuada de la depresión en pacientes diabéticos sería favorable en términos de control glucémico. El presente estudio transversal se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en una población de pacientes diabéticos. Asimismo, se evaluó la presencia de factores de riesgo y de protección asociados con la aparición de dichos síntomas en caso de diabetes.

Pacientes y métodos

Se evaluó una población de 2 049 pacientes de 20 a 75 años con diabetes tipo 1 o 2 diagnosticada un mínimo de 6 meses atrás. Los participantes recibían diferentes modalidades de atención. La mayoría eran atendidos en servicios tradicionales mixtos que permitían la derivación a especialistas. Otros sujetos recibían tratamiento en el nivel primario de atención combinado con la atención hospitalaria. En este caso los pacientes recibían atención adicional por parte de personal entrenado en el manejo del paciente diabético. Por último, otros sujetos eran tratados en servicios de atención primaria estructurados sin servicios especializados en diabetes. La presencia de síntomas de ansiedad y depresión se evaluó mediante la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Dicha escala fue diseñada para valorar los aspectos cognitivos asociados con el estado de ánimo depresivo y con la presencia de ansiedad.

Resultados

El 71% de los participantes completó el estudio. Los pacientes que recibían tratamiento en servicios estructurados de medicina general presentaron el nivel más alto de participación. En segundo lugar se posicionaron los individuos tratados en servicios tradicionales mixtos y en tercer lugar aquellos atendidos en hospitales y servicios de atención primaria. El 68% y 77.6% de los pacientes no presentaban ansiedad o depresión de acuerdo con el resultado de la HADS. En cambio, el 17.2% padecía ansiedad y depresión. La prevalencia de ansiedad leve fue superior al doble entre las mujeres con diabetes tipo 1 en comparación con aquellas con diabetes tipo 2. Los hombres con diabetes tipo 1 presentaron un nivel de ansiedad moderado a grave en comparación con los que padecían diabetes tipo 2.

En términos de sintomatología depresiva los hombres con diabetes tipo 1 presentaron una frecuencia superior de ansiedad moderada a grave en comparación con aquellos con diabetes tipo 2. Además, la frecuencia de depresión moderada fue superior entre los primeros. No se hallaron diferencias en

términos de prevalencia de ansiedad y depresión leve, moderada y grave entre los sujetos con diabetes tipo 2 tratados con insulina y los que no recibieron dicho tratamiento. Tampoco se observaron diferencias en términos de prevalencia de ansiedad y depresión leve según el tipo de tratamiento que recibían los participantes. No obstante, los pacientes que recibían atención en hospitales y servicios de medicina general presentaron una prevalencia superior de ansiedad y depresión moderada y grave en comparación con aquellos que eran tratados en servicios de medicina general. Debe considerarse que los sujetos atendidos en servicios de medicina general y hospitales eran más jóvenes, tenían un nivel mayor de empleo y de educación en comparación con los pacientes que recibían las demás modalidades de atención.

Los factores que se asociaron de manera significativa con la presencia de un puntaje más elevado correspondiente a la ansiedad al aplicar la HADS fueron el sexo femenino, las complicaciones de la diabetes, el uso de insulina, el desempleo, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol. No se observó una asociación significativa entre el estado civil, el nivel educativo, el tipo de diabetes y la presencia de ansiedad. En cambio, la edad avanzada, la atención estructurada en servicios de medicina general y el control glucémico adecuado fueron factores protectores ante la aparición de ansiedad. De acuerdo con los resultados del análisis de regresión logística llevado a cabo, los determinantes principales del puntaje bajo correspondiente a la ansiedad en la HADS fueron la presencia de un seguro médico privado y la edad avanzada. En cambio, los predictores significativos del puntaje elevado en la HADS fueron las complicaciones de la diabetes, el desconocimiento del control glucémico adecuado o la percepción de un control de la glucemia inadecuado.

La atención estructurada en un servicio de medicina general, la posesión de un seguro médico privado y la percepción de un control glucémico adecuado se asociaron con la obtención de un puntaje bajo correspondiente a la depresión en la HADS. En cambio, las complicaciones de la diabetes, el tabaquismo, el desempleo y el alcoholismo se asociaron con un puntaje elevado de depresión en la HADS. A diferencia de lo observado para la ansiedad, la menor edad y el sexo masculino no se relacionaron con puntaje elevado correspondientes a la depresión. Pero el nivel educativo bajo se asoció con un puntaje elevado. El análisis de regresión logística indicó que la posesión de un seguro médico privado y la edad avanzada fueron predictores significativos de un puntaje bajo de depresión. En cambio, la presencia de complicaciones de la diabetes predijo significativamente la obtención de un puntaje elevado correspondiente a la depresión.

Discusión

Se estima que la prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en la población general es 15.3% y 10.4% a 11.2%, respectivamente. De acuerdo con lo observado en el presente estudio, dicha prevalencia es superior al doble en pacientes diabéticos. Los hallazgos obtenidos coinciden con lo registrado en estudios anteriores efectuados en pacientes con diabetes evaluados mediante la HADS.

En esta investigación se observó una asociación entre la percepción de un control glucémico inadecuado por parte del paciente y un puntaje más elevado correspondiente a la ansiedad y la depresión. No obstante, que el enfermo perciba que su control glucémico no es adecuado no equivale necesariamente a que existan valores anormales de hemoglobina glucosilada. En un estudio anterior se informó una asociación significativa entre el control de glucemia inadecuado y la presencia de depresión en hombres diabéticos. Sin embargo, la existencia de diferencias metodológicas entre éste y estudios previos no permite efectuar una comparación fidedigna de los resultados.

Además, la prevalencia de depresión hallada en el presente trabajo fue superior en comparación con la correspondiente a la población general pero inferior que la informada en investigaciones anteriores.

Al igual que en estudios previos, el tabaquismo se asoció con un aumento de la probabilidad de depresión entre los pacientes diabéticos. Más aun, en este estudio el tabaquismo se asoció también con un incremento de la prevalencia de ansiedad. Del mismo modo, el antecedente o la presencia de alcoholismo se asoció con la obtención de un puntaje significativamente superior de ansiedad y depresión. Este hallazgo coincide con lo informado en la literatura médica. Según Lerman y col., el antecedente de alcoholismo combinado con la depresión aumenta el riesgo de incumplimiento terapéutico y cuidado personal insuficiente entre los pacientes diabéticos.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona su naturaleza transversal. Además, la información sociodemográfica y clínica fue recabada a partir de los datos aportados por los participantes. Por último, es posible que exista una causalidad inversa entre el tabaquismo y el alcoholismo y el puntaje elevado correspondiente a la ansiedad y la depresión. A pesar de las limitaciones mencionadas puede afirmarse que la presencia de diabetes es un factor de riesgo para padecer síntomas de ansiedad y depresión. Por lo tanto, los sujetos diabéticos deben ser evaluados para detectar dicha sintomatología. La HADS es una herramienta útil para aplicar en la práctica clínica con el propósito de detectar depresión y ansiedad en pacientes con diabetes. No obstante, son necesarios estudios adicionales para corroborar su utilidad.

Conclusión

La prevalencia de síntomas leves a graves de ansiedad y depresión entre los pacientes diabéticos es considerablemente superior en comparación con lo observado en la población general.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103675

4 - El Tratamiento Durante un Año con Exenatida Mejora la Función de las Células Beta en Comparación con Insulina Glargina en los Pacientes con Diabetes Tipo 2 Tratados con Metformina: Estudio Aleatorizado y Controlado

Bunck M, Diamant M, Heine R y colaboradores

VU University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[One-Year Treatment with Exenatide Improves Beta-Cell Function, Compared to Insulin Glargine, in Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients: A Randomized, Controlled Trial]

Diabetes Care 2009 32(5):762-768, May 2009

El tratamiento con exenatida, en comparación con la insulina glargina, se asocia con mejoría significativa de la función de las células beta, a pesar de que ambas se acompañan de igual mejoría en el control metabólico.

La disfunción de las células beta del páncreas y la resistencia a la insulina son hallazgos característicos de la diabetes tipo 2 (DBT2). En los pacientes que no logran el

control metabólico adecuado con hipoglucemiantes orales y dieta, se indica el uso de insulina. El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* demostró que el control de la glucemia se agrava progresivamente en el transcurso del tiempo, probablemente por la pérdida de la función de las células de los islotes pancreáticos. Este fenómeno parece producirse independientemente del tratamiento con metformina, sulfonilureas o insulina.

La exenatida es la exendina-4 sintética aislada originalmente de la secreción salival de *Heloderma suspectum*. A nivel estructural, la exendina-4 es muy parecida al péptido 1 similar al glucagón humano y se une directamente a los receptores de este último. Diversos trabajos mostraron que el tratamiento con exenatida se asocia con mejoría del control metabólico y reducción del peso corporal en pacientes con DBT2. Asimismo, se comprobó que el fármaco mejora los índices de funcionalidad de las células beta (secreción de insulina de primera y segunda fase, estimulada por la glucosa). Por su parte, los estudios en animales revelaron que esta droga aumenta la masa de células beta.

En un estudio anterior, los autores mostraron que la terapia con exenatida durante 26 semanas se acompaña de descenso de la concentración de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), similar al que se logra con el uso de insulina glargina (IG) en pacientes tratados con metformina o una sulfonilurea. Sin embargo, hasta el momento no se dispone de información precisa acerca de los efectos del tratamiento con exenatida sobre la función pancreática. Tampoco se sabe si estos efectos perduran una vez que la terapia se interrumpe.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la acción de la exenatida y de la IG sobre la función de las células beta, el control de la glucemia y el peso corporal en pacientes con DBT2 tratados durante 52 semanas; los sujetos también fueron controlados a las 12 semanas de interrumpido el tratamiento.

Diseño de la investigación y métodos

El estudio se llevó a cabo en tres centros de Suecia, Finlandia y los Países Bajos entre 2004 y 2007. La muestra abarcó 69 sujetos asignados (según el centro y la concentración basal de HbA_{1c}) a tratamiento con exenatida o IG, sin que suspendieran la terapia con metformina. Se incluyeron sujetos de 30 a 75 años, con niveles de HbA_{1c} de 6.5% a 9.5% e índice de masa corporal de 25 a 40 kg/m²; los pacientes recibían una dosis estable de metformina desde al menos 2 meses antes de la investigación. No se permitieron modificaciones en la terapia con otros agentes que afectaran la función de las células beta, como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina.

Los 36 participantes asignados a exenatida iniciaron el tratamiento con 5 µg dos veces por día, inyectados 15 minutos antes del desayuno y de la cena, durante 4 semanas; luego, la dosis se duplicó. La exenatida se aumentó progresivamente hasta una dosis máxima de 20 µg tres veces por día o hasta la dosis máxima tolerada. Los 33 pacientes asignados a IG comenzaron el tratamiento con 10 UI una vez por día, por la noche. Cada paciente elevó la dosis según los controles de glucemia y acorde con un esquema especificado de antemano.

La secreción y la sensibilidad a la insulina se valoraron mediante el clampeo euglucémico-hiperinsulinémico y el clampeo hiperglucémico. La secreción del péptido C de la primera y la segunda fase se calculó como el área bajo la curva (ABC_{180-190 min} y ABC_{190-260 min}). También se valoró la secreción del péptido C bajo la estimulación con arginina: aumento del ABC_{260-270 min} por encima de la concentración del péptido C en ayunas. Durante el clampeo hiperglucémico se

administró arginina con la finalidad de determinar la capacidad máxima de secreción de insulina a una concentración estable de glucosa de 15 mmol/l. Los procedimientos se realizaron al inicio, después de las 52 semanas de terapia y al mes de interrumpido el tratamiento. En los pacientes asignados a exenatida, el estudio de la semana 52 se realizó 15 minutos después de la administración del fármaco. En el grupo de IG, la última dosis de la hormona se aplicó la noche anterior. Antes de cada visita, los pacientes realizaron controles de glucemia en ayunas, 2 horas después del desayuno, antes del almuerzo, a las 2 horas de éste, antes de la cena, 2 horas después de ésta y antes de acostarse.

El criterio principal de valoración fue el efecto del tratamiento sobre la función de las células beta, estimada como el cociente de la glucosa y de la secreción de insulina estimulada por la arginina en la semana 52, durante el clampeo hiperglucémico.

En todas las comparaciones entre los dos grupos de tratamiento se aplicó el modelo ANCOVA.

Resultados

Se sesenta pacientes completaron las 52 semanas del protocolo. El 62.1% de los sujetos asignados a exenatida recibió 10 µg dos veces por día hacia la semana 52; el 17.2% utilizó 20 µg tres veces por día, el 6.9% 10 µg tres veces por día, el 3.4% 15 µg dos veces por día y el 3.4%, 15 µg tres veces por día. En 2 de los casos, la dosis de exenatida debió reducirse a 5 µg dos veces por día. A pesar del incremento en la dosis del fármaco, ninguno de estos pacientes logró la concentración deseada de HbA_{1c} de menos del 7.1%. Hacia la semana 52, la dosis promedio de IG fue de 33.6 U por día.

Los dos tratamientos se asociaron con disminución semejante de los niveles de HbA_{1c} (0.8% en el grupo de exenatida y 0.7% en el grupo de IG; $p = 0.55$). Los participantes de ambos grupos alcanzaron un valor promedio de 6.8% a la semana 52. Los pacientes que recibieron IG tuvieron una reducción mayor de la glucemia en ayunas en comparación con los sujetos asignados a exenatida (-2.9 y -1.6 mmol/l, respectivamente; $p < 0.0001$); en cambio, el perfil de los controles efectuados por cada paciente reveló mayor descenso de la glucosa posprandial durante el tratamiento con exenatida. Durante el período posterior al estudio, los niveles de HbA_{1c} y la glucemia en ayunas aumentaron en los dos grupos y no fueron estadísticamente diferentes a los valores registrados antes de la terapia.

El tratamiento con exenatida durante 52 semanas se asoció con reducción del peso corporal de -3.6 kg, mientras que la terapia con IG se acompañó de aumento del peso de +1.0 kg (diferencia entre los grupos: -4.6 kg; $p < 0.0001$). En el período posterior al tratamiento, este parámetro tendió a volver a los valores de inicio en todos los participantes.

Al comienzo de la investigación, la captación de glucosa mediada por insulina fue semejante en los dos grupos. Los tratamientos con exenatida e IG mejoraron la sensibilidad a la insulina en igual magnitud (0.9 y 1.1 mg/min/kg, respectivamente; $p = 0.49$). Luego de 4 semanas de interrumpido el tratamiento con IG, este valor no fue sustancialmente diferente a los valores previos a la terapia, mientras que en el grupo asignado a exenatida, se mantuvo más elevado de manera significativa (diferencia entre los grupos: 0.8 mg/min/kg; $p = 0.03$).

Al inicio, la secreción del péptido C estimulada por la glucosa y por la arginina no fue distinta entre los grupos. A las 52 semanas de tratamiento con exenatida se observó aumento significativo de todas las mediciones de funcionalidad de las células beta. El fármaco aumentó en 1.53 y 2.85 veces la secreción del péptido C estimulada por la glucosa en la primera y la segunda fase, respectivamente

($p < 0.0001$), en comparación con la IG. La respuesta del péptido C a la arginina durante la hiperglucemia se elevó en 3.19 veces en el grupo que recibió exenatida respecto del incremento de 1.31 veces en el grupo de IG (diferencia entre los grupos: 2.46; $p < 0.0001$). A las 4 semanas de interrumpido el tratamiento, los parámetros de funcionalidad de las células beta volvieron a los valores basales en ambos grupos.

Las náuseas leves a moderadas fueron el efecto adverso más frecuente en los pacientes que recibieron exenatida. La diarrea, los vómitos y la distensión abdominal fueron otras de las manifestaciones más comunes en los pacientes asignados a este fármaco. El 24.2% de los sujetos tratados con IG presentó episodios de hipoglucemia (por debajo de 3.3 mmol/l) en comparación con el 8.3% de aquellos asignados a exenatida. La influenza y la gastroenteritis fueron otras de las manifestaciones más frecuentes en el grupo de IG. Un sujeto que recibió exenatida presentó pancreatitis, que desapareció al interrumpir el tratamiento.

Conclusiones

Este estudio demostró que el tratamiento con exenatida durante 52 semanas mejora la función de las células beta en pacientes con DBT2 tratados con metformina. La terapia con exenatida se asoció con igual mejoría metabólica que aquella con IG, con reducción del peso corporal y menos episodios de hipoglucemia. Las dos formas de tratamiento se acompañaron de igual mejoría en cuanto a los parámetros de sensibilidad a la insulina. Luego de interrumpida la terapia, los criterios de evaluación volvieron a los registros basales en los dos grupos analizados.

Según los autores, en los pacientes con DBT2 falta la primera fase de secreción de insulina y hay descenso gradual de la respuesta a la glucosa en la segunda fase. La pérdida progresiva de la función de las células beta sería el principal factor responsable del aumento gradual de la glucemia en el transcurso del tiempo, independientemente del tratamiento empleado. Diversos estudios revelaron que la terapia con exenatida se acompaña de mejoría sustancial de la funcionalidad de las células beta. En la presente investigación, el tratamiento con esta droga durante un año aumentó significativamente su función, en comparación con la administración de IG, aunque el efecto sobre el control de la glucemia fue semejante.

Se ha sugerido que la exenatida es similar en eficacia a los esquemas con insulina, en los pacientes con DBT2 con control metabólico inadecuado. A diferencia de los trabajos anteriores, añaden los autores, en el presente estudio, el incremento gradual de la dosis de IG permitió llegar a una dosis promedio de 34 U, con control metabólico adecuado en la mayoría de los casos.

En esta investigación, las dos formas de tratamiento se asociaron con descenso semejante de los niveles de HbA_{1c}, aunque por mecanismos diferentes. La exenatida afecta esencialmente las modificaciones de la glucosa posprandial y tiene efecto moderado sobre la glucemia en ayunas, mientras que la IG reduce principalmente esta última, sin modificar los incrementos del compuesto, que se producen luego de la ingesta. Los resultados en conjunto obtenidos en los estudios con exenatida ponen de manifiesto la posibilidad de que el tratamiento prolongado con este fármaco se asocie con alguna recuperación de la funcionalidad de las células beta, que se pierde como parte de la historia natural de la enfermedad. En este estudio, la mejoría observada después de 52 semanas de terapia desapareció cuando los tratamientos se interrumpieron. Sin embargo, la sensibilidad a la insulina se mantuvo sustancialmente mejor en los pacientes tratados con exenatida, tal vez por el efecto del fármaco sobre el peso corporal. Más del 80% de los sujetos

de ambos grupos completó el protocolo; casi todos los efectos adversos asociados con la exenatida fueron gastrointestinales. En cambio, la hipoglucemia fue más común en los sujetos asignados a IG.

En conclusión, el estudio reveló que el tratamiento con exenatida mejora la función de las células beta y reduce el peso corporal respecto de la administración de IG, a pesar de que ambas formas de terapia inducen el mismo control metabólico. La persistencia del beneficio dependería de la continuidad del tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103138

5 - La Enfermedad Arterial Periférica en Pacientes con Diabetes Mellitus

Hamish M, Gohel M, Davies A

Imperial College at Charing Cross Hospital, Londres, Reino Unido

[Peripheral Arterial Disease in Patients with Diabetes Mellitus]

British Journal of Hospital Medicine 69(10):570-574, Oct 2008

Como parte esencial del tratamiento, además de la modificación de los factores de riesgo vascular, se destacan el ejercicio y las técnicas de revascularización.

El diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad arterial periférica (EAP) en los pacientes con diabetes (DBT) es esencial para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, minimizar la discapacidad a largo plazo y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, en esta población, la identificación y la terapia de la EAP son, en general, insuficientes a pesar de su reconocida asociación con los eventos cardíacos y cerebrovasculares.

En este trabajo, los autores exponen la información reciente y las recomendaciones para el enfoque de la EAP en los sujetos con DBT.

Aspectos fisiopatológicos

La aterosclerosis es una enfermedad multisistémica, por lo tanto, la presencia de EAP permite inferir la coexistencia de compromiso arterial del sistema nervioso central, el tubo digestivo, los riñones o las arterias coronarias. Se calcula que la prevalencia de EAP es del 10% en las personas mayores de 65 años. En el estudio Framingham se describió que el 20% de los sujetos con EAP sintomática eran diabéticos. De todos modos, la fisiopatología de la aterosclerosis periférica es similar en los pacientes diabéticos y en los que no lo son, pese a las diferencias en la distribución de la enfermedad. Así, la DBT se asocia con efectos aterogénicos generalizados, inflamación vascular, alteraciones en los componentes celulares de los vasos sanguíneos, disfunción endotelial e incluso compromiso de los factores hemostáticos y de las células sanguíneas.

Evaluación

La detección precoz de la EAP permite reducir el riesgo de fenómenos aterotrombóticos y, en consecuencia, mejorar la calidad de vida. El enfoque inicial consiste en la confección

detallada de la historia clínica y el examen físico en búsqueda de otros factores de riesgo cardiovascular, así como de los síntomas de claudicación, el dolor de reposo o la impotencia funcional. Deben descartarse otras causas de dolor en los miembros inferiores, como el canal medular estrecho.

Debido a que la EAP puede ser asintomática o bien asociarse con claudicación intermitente, dolor de reposo o gangrena, se utiliza el sistema de clasificación de Fontaine para expresar su gravedad. Así, el estadio I corresponde a los sujetos con EAP asintomática. Los estadios IIa y IIb incluyen a aquellos con claudicación intermitente leve y moderada a grave, respectivamente. El estadio III representa el dolor isquémico de reposo, mientras que se consideran en estadio IV los individuos con úlceras distales y gangrena.

En la inspección debe investigarse la presencia de xantelasmas, piel marmórea, cambios tróficos, úlceras y gangrena, entre otros, así como de signos de insuficiencia vascular como la palidez postural, la falta de vello, la distrofia ungueal y la xerodermia. Asimismo, se palpan los pulsos y se auscultan los territorios vasculares en búsqueda de soplos. Además, se propone la búsqueda de fisuras, ulceraciones e infecciones en los espacios interdigitales.

En relación con los estudios complementarios, se considera como un método eficaz, seguro y reproducible, el índice de presión tobillo-brazo (IPTB), definido como el cociente entre los valores de presión sistólica de ambas regiones. El valor normal del IPTB es de 0.90 a 1.30, mientras que valores inferiores se relacionan con obstrucción vascular. Entre otras técnicas se mencionan la prueba de caminata graduada, la oximetría de pulso y, en especial, la medición de la presión sistólica digital en el pie, ya que los valores inferiores a 40 mm Hg se asocian con menor capacidad de cicatrización y con la necesidad de revascularización. La ecografía con técnica *duplex*, por otra parte, permite la visualización directa de los vasos y también resulta útil en el control posoperatorio para evaluar la permeabilidad de las prótesis o los *stents*. De todos modos, la angiografía con contraste, una prueba invasiva y con riesgo de nefrotoxicidad, todavía es necesaria en los sujetos en los que se sospecha isquemia podálica. Los autores destacan que la angiografía por tomografía computarizada o resonancia magnética brinda una buena calidad de imágenes y sus aplicaciones como método no invasivo de diagnóstico se encuentran en expansión.

Medidas generales de tratamiento

Debido a que la EAP coexiste con la aterosclerosis generalizada, deben modificarse los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, DBT, hipertensión arterial, dislipidemia y terapia antiagregante plaquetaria) ya que, en ocasiones, puede ser el único tratamiento necesario. Las complicaciones y la mejoría sintomática se obtienen con la implementación de procedimientos como la angioplastia, la cirugía de *bypass* o la amputación.

Según los autores, el tabaquismo es el factor de riesgo más importante para la aparición y la progresión de la EAP, ya que existe una correlación entre los síntomas de la enfermedad, y la magnitud y duración del consumo de tabaco. Los investigadores afirman que el abandono del hábito de fumar incrementa la supervivencia a largo plazo de los pacientes con EAP entre un 46% y un 82%.

Por otra parte, el control intensivo de la glucemia en la DBT se vincula con una reducción del 25% y del 16% de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, respectivamente. Se recomienda mantener un nivel de hemoglobina glucosilada menor del 7%. En otro orden, se acepta que la hipertensión arterial se relaciona con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular cuando se asocia con la DBT. Por lo tanto, se recomienda mantener niveles inferiores a los 130/80 mm Hg en los individuos con DBT y EAP.

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

Asimismo, en distintos estudios se ha demostrado que el uso de los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (estatinas) disminuye significativamente la tasa de eventos cardiovasculares, en especial en los pacientes con DBT. Si bien no se dispone de datos directos acerca del tratamiento de la dislipidemia en los individuos con EAP y DBT, en las normas actuales se propone un objetivo de niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/dl en este grupo de alto riesgo.

En cuanto a la terapia antiagregante plaquetaria, se asocia tanto con una reducción de los eventos cardiovasculares graves como con el aumento de la permeabilidad vascular en los pacientes con EAP sometidos a cirugía o angioplastia periférica. Si bien todos los individuos con DBT deben recibir tratamiento antiagregante, a partir de los datos del estudio CAPRIE se sugiere que aquellos que también presentan EAP pueden beneficiarse de manera especial con el uso de clopidogrel.

Los autores recuerdan que, de acuerdo con los resultados de muchos trabajos aleatorizados, en los sujetos con EAP sintomática la terapia con ejercicios supervisados resulta de gran utilidad, en especial las caminatas controladas con progresión semanal. En cambio, no se han estudiado los efectos de la combinación de ejercicios con el uso de fármacos, aunque el cilostazol –un inhibidor de la fosfodiesterasa– parece una alternativa eficaz que permite mejorar la distancia recorrida a pie en hasta en un 40% a 50% en comparación con el uso de placebo.

Tratamiento de la isquemia crítica

Se define como isquemia crítica del miembro inferior (ICMI) a la presencia de dolor de reposo de origen isquémico, asociado con úlceras o con la necesidad de recibir analgésicos durante 2 semanas, o bien con gangrena y una presión sistólica menor de 50 mm Hg en el tobillo o de 30 mm Hg en los dedos del pie. La ICMI es un factor predictor para la amputación y requiere tratamiento urgente. Las técnicas conservadoras incluyen el desbridamiento limitado de las úlceras, el uso de calzado apropiado, el empleo de apósitos no adhesivos y métodos de cicatrización, así como la utilización de antibióticos en caso de infecciones. Por otro lado, la revascularización representa la estrategia definitiva para el tratamiento de la ICMI, con el objetivo de cicatrizar las úlceras de origen isquémico y evitar la pérdida del miembro afectado. Los procedimientos endovasculares son apropiados para las lesiones centrales que se localizan por encima de las rodillas. De este modo, los mejores resultados de esta técnica se han demostrado en los vasos aortoiliacos, con índices de permeabilidad del 80% al 90% dentro del primer año del procedimiento. En cambio, la angioplastia se recomienda como tratamiento de primera elección en la EAP de la arteria femoral superficial, en el marco de su menor invasividad. No obstante, la revascularización quirúrgica en los pacientes con DBT se relaciona con mayor durabilidad que las técnicas endovasculares. Estos sujetos necesitan seguimiento clínico adecuado con intervenciones preventivas para evitar el fracaso terapéutico. Tanto en presencia de gangrena irreversible como en los casos en los que no se dispone de una vena autóloga o el lecho vascular distal es deficiente, la amputación representa una mejor alternativa que el tratamiento médico prolongado. Asimismo, se prefiere este procedimiento cuando la infección pone en riesgo la vida del paciente y en las situaciones en las que la necrosis secundaria compromete la viabilidad del miembro.

Conclusiones

La EAP no sólo es una complicación frecuente de la DBT, sino que su gravedad y progresión son más importantes en los pacientes con esta enfermedad que en aquellos que no la

presentan. Los investigadores recuerdan que el objetivo principal del tratamiento es la modificación de los factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, recomiendan implementar un plan de ejercicios y el uso de cilostazol en los individuos sintomáticos. Concluyen que la revascularización constituye una herramienta importante para los sujetos en los que la modificación de los factores de riesgo y el tratamiento farmacológico resultan insuficientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102249

6 - Las Mujeres Jóvenes con Diabetes Tipo 1 Tienen una Menor Densidad Ósea que Persiste en el Tiempo

Mastrandrea L, Wactawski-Wende J, Quattrin T y colaboradores

University at Buffalo, Buffalo, EE.UU.

[Young Women With Type 1 Diabetes Have Lower Bone Mineral Density That Persists Over Time]

Diabetes Care 31(9):1729-1735, Sep 2008

El trastorno en el metabolismo del hueso explicaría la mayor incidencia de fracturas osteoporóticas de cadera en las pacientes posmenopáusicas con diabetes tipo 1.

La diabetes tipo 1 (DBT1), una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de las células de los islotes, se asocia con numerosas complicaciones, entre ellas, pérdida importante de la masa ósea. Sin duda, la osteoporosis es la enfermedad ósea más común en estos pacientes. El descenso de la masa ósea no sólo se observa en los adultos con DBT1 sino también en los niños y en los adolescentes.

La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y la ultrasonografía cuantitativa revelan que en los pacientes con DBT1 de menos de 15 años hay descenso de la densidad mineral ósea (DMO) en comparación con los controles, un fenómeno que sugiere que los efectos adversos de la DBT sobre la salud ósea tienen lugar poco tiempo después del diagnóstico. Un mejor conocimiento de la historia natural de los trastornos óseos permitirá, sin duda, comprender los mecanismos fisiopatológicos participantes y establecer mejores recomendaciones preventivas y terapéuticas. En una investigación anterior, los autores mostraron que las mujeres premenopáusicas con DBT1 tenían menor DMO en el cuello femoral y la columna, una anomalía que no parece estar relacionada con la duración de la enfermedad, con el control metabólico o con los marcadores bioquímicos de formación de hueso. Sin embargo, sólo unos pocos estudios evaluaron longitudinalmente estos cambios, objetivo del presente estudio.

Diseño de la investigación y métodos

Se incluyeron mujeres con DBT1 que habían participado en una investigación transversal de evaluación de la DMO. En el momento del estudio original, el centro participante asistía a más de 600 pacientes de 2 a 21 años con DBT1. Las mujeres de 13 a 21 años fueron invitadas a formar parte de la investigación longitudinal. Además, se reclutaron pacientes de más de 21 años asistidas en servicios regionales de endocrinología y mujeres evaluadas en el contexto del *Diabetes Prevention Trial*. El grupo control estuvo integrado por mujeres jóvenes de la misma región. El trabajo original abarcó 72 pacientes con DBT de más de 2 años de duración y

91 controles de 13 a 27 años en quienes la menarca se había producido como mínimo 2 años antes. En las dos investigaciones se excluyeron pacientes con otras enfermedades que afectan el metabolismo óseo, con otras endocrinopatías (no se excluyeron mujeres con tiroiditis autoinmune) y aquellas con diagnóstico de osteoporosis juvenil u otros trastornos óseos.

Los participantes completaron cuestionarios destinados a conocer los antecedentes personales y familiares, el estilo de vida, las características nutricionales y la medicación recibida (por ejemplo, la ingesta de suplementos de calcio). También brindaron información demográfica, sobre fracturas previas y sobre los ciclos menstruales. En las mujeres con DBT1 se consideró la duración de la enfermedad, el esquema de tratamiento y las complicaciones. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se registró la presión arterial. Las participantes fueron sometidas a DEXA para conocer la DMO de columna (L1 a L4), cadera total, cuello de fémur, antebrazo y cuerpo entero. Se utilizó el mismo dispositivo en todas las mediciones. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de osteocalcina, del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), la proteína 3 de unión del IGF (IGFBP-3) y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). En orina se determinaron los niveles del telopéptido N.

Resultados

Las pacientes fueron agrupadas según la edad al inicio (menos de 20 años y 20 años o más). El estudio de seguimiento abarcó 63 mujeres con DBT1, 58.7% de ellas de menos de 20 años, y 85 controles, 42.4% de menos de 20 años. La edad de las participantes varió entre los 15 y los 39 años y el seguimiento fue de 2.14 años en promedio. El 87.5% (63 de 72) de las participantes del primer estudio fue incluido en la evaluación longitudinal y el 93.4% del grupo control (85 de 91) intervino en las dos ocasiones. El mayor porcentaje de "pérdidas" de seguimiento se registró entre las mujeres de 20 años o más; el fenómeno obedeció esencialmente a un cambio en el lugar de residencia.

El 95% de las pacientes eran de raza blanca no hispana. Las mujeres de 20 años o más con DBT referían tratamiento más prolongado con anticonceptivos orales, en comparación con las del grupo control. Más mujeres con DBT eran fumadoras. En el seguimiento, las mujeres diabéticas (especialmente las de más edad) presentaron mayor IMC en comparación con el grupo control; las modificaciones en el peso no fueron significativas durante el período de observación. Una mayor cantidad de participantes de más edad utilizaba insulina en infusión continua subcutánea. Las complicaciones asociadas con la DBT fueron más comunes en las pacientes de 20 años o más. Los resultados de la DMO se ajustaron según la edad, el IMC y la utilización de AO. En los casos y en las integrantes del grupo control de menos de 20 años se comprobó aumento de la DMO en el transcurso de los 2 años de intervalo entre las investigaciones. El aumento de este parámetro fue semejante en el grupo control y en las pacientes más jóvenes. En todas las participantes de 20 años o más, la DMO inicial se mantuvo estable. En comparación con el grupo control, en las pacientes de 20 años o más se encontraron diferencias significativas en la DMO de cadera total, cuello femoral y cuerpo entero, diferencias que no se observaron entre el grupo control y las pacientes más jóvenes. En el modelo ajustado (por edad, IMC y utilización de anticonceptivos orales), la DMO de cadera total y de cuello femoral fue significativamente más baja en las mujeres diabéticas de más edad, respecto del grupo control

($p = 0.003$ al inicio y $p = 0.007$ en el seguimiento en la DMO de cadera total y $p < 0.001$ en las dos determinaciones de DMO del cuello femoral). Después de considerar los factores de confusión, la diferencia en la DMO de cuerpo entero dejó de ser significativa pero, en los dos grupos, este parámetro tendió a ser menor en comparación con los valores obtenidos en el grupo control. Los resultados de la DMO no se modificaron al considerar la ingesta de calcio y de vitamina D o la actividad física. Asimismo, los valores se modificaron muy poco cuando el análisis se limitó a las mujeres no fumadoras (cadera total, $p = 0.017$; cuerpo entero, $p = 0.215$). En las pacientes no fumadoras de más de 20 años, el porcentaje de cambio en la DMO de cadera total se tornó más marcado ($p = 0.008$).

En conjunto, los niveles de IGF-1 fueron más bajos respecto de los valores iniciales, una modificación esperable si se tiene en cuenta que este factor disminuye luego de la pubertad, añaden los expertos. En el seguimiento a los 2 años, no obstante, la concentración de IGF-1 fue significativamente más baja en las mujeres diabéticas jóvenes en comparación con el grupo control. Los valores, sin embargo, estuvieron en el espectro de la normalidad en todos los casos. Los niveles de IGF-1 en el grupo control y en las pacientes diabéticas de más edad fueron semejantes. En estas últimas, la concentración de la IGFBP-3 fue inferior respecto del grupo control ($p < 0.05$). En el grupo de menos de 20 años no se observaron diferencias sustanciales entre pacientes y controles en este parámetro.

En el seguimiento, la osteocalcina sérica fue más baja en todos los grupos a pesar del aumento de la DMO en las pacientes de menos de 20 años. No se registraron diferencias sustanciales entre la osteocalcina y el telopéptido N entre casos y controles de menos de 20 años. Después de considerar la edad y el IMC, las mujeres de 20 años o más presentaron niveles de osteocalcina significativamente más bajos que el grupo control ($p < 0.04$). El porcentaje de cambio en la concentración de la osteocalcina entre el control basal y el de seguimiento fue considerablemente distinto entre las mujeres de 20 años o más, diabéticas o controles ($p < 0.03$). Los marcadores de formación ósea no se correlacionaron con la DMO.

El control metabólico, según los valores de la HbA_{1c} , fue escaso en las pacientes diabéticas más jóvenes; no se registró una correlación significativa entre los niveles de la HbA_{1c} y las determinaciones de la DMO. Tal como se observó previamente, la DMO no se correlacionó con la duración de la DBT, con la concentración basal de la HbA_{1c} ni con los años desde la menarca.

Discusión

Pocos estudios evaluaron la historia natural de la enfermedad ósea en pacientes jóvenes con DBT1. En esta ocasión, los autores refieren los datos de una cohorte con estas características, evaluada en una oportunidad y, nuevamente, 2 años después. Inicialmente, las mujeres de más edad presentaron DMO más baja en el cuello femoral y en la columna, en comparación con las mujeres sanas de la misma edad y luego de considerar diversos factores de confusión. Esta diferencia persistió en el segundo estudio. Al igual que en la primera investigación, no se registraron diferencias en la DMO entre las mujeres de menos de 20 años con DBT y el grupo control. Sin embargo, se observó una tendencia a una menor DMO en cadera total y en cuerpo entero en las pacientes con DBT. Los resultados en conjunto sugieren que, entre las mujeres con DBT1, la densidad mineral ósea se compromete en los últimos años de la adolescencia.

A pesar de que las participantes de este estudio tuvieron un IMC más elevado que el grupo control (se ha observado

que el aumento de este parámetro “protege” contra la pérdida de masa ósea en las mujeres con DBT tipo 2), la DMO fue más baja, incluso después de considerar el IMC. Por lo tanto, el sobrepeso no conferiría protección contra los defectos en la mineralización ósea en las mujeres con DBT1.

En el presente trabajo no se observó una correlación entre el IMC y las variables de control metabólico, al igual que lo referido en algunas investigaciones previas. La HbA_{1c} revela el control de la glucemia a corto plazo. Tal vez, añaden los expertos, el control de la glucosa acumulativo y a largo plazo sea un mejor marcador del riesgo osteoporótico.

Los estudios en animales mostraron que en la DBT espontánea y en aquella inducida farmacológicamente, la menor producción de insulina se asocia con supresión de la actividad de los osteoblastos. Por su parte, la deficiencia relativa del IGF-1 –local o sistémica– también participaría en el trastorno óseo en las mujeres con DBT. Los niveles de IGF-1 son más bajos en los pacientes diabéticos y el control inadecuado de la glucemia afecta aun más la producción del factor en el hígado. En el presente estudio, la concentración de IGF-1 sólo fue más baja respecto del grupo control en la población más joven.

Las diferencias observadas en la DMO de cadera y de cuello femoral podrían ser clínicamente relevantes ya que explicarían, en parte, el mayor riesgo de fracturas de cadera en las pacientes con DBT1 de edad avanzada. Los resultados ponen de manifiesto la necesidad de realizar una densitometría temprana en todas las pacientes con DBT1. En las mujeres con menor DMO deberían aconsejarse medidas de profilaxis, entre ellas, mayor actividad física e ingesta adecuada de calcio y de vitamina D, comentan por último los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100369

7 - Efecto Agudo de la Ingesta de Frutas Secas sobre el Contenido Plasmático Total de Polifenoles, la Capacidad Antioxidante y la Peroxidación de los Lípidos

Torabian S, Haddad E, Sabaté J y colaboradores

Loma Linda University, Loma Linda, EE.UU.

[Acute Effect of Nut Consumption on Plasma Total Polyphenols, Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation]

Journal of Human Nutrition and Dietetics 22(1):64-71, Feb 2009

El consumo de nueces o almendras se asocia con un incremento del contenido de polifenoles en el plasma, con aumento de su capacidad antioxidante y con una reducción de la peroxidación de los lípidos.

Numerosos estudios epidemiológicos han sugerido una relación inversa entre el consumo de frutas secas y la incidencia de enfermedad cardíaca isquémica. Por su parte, los trabajos realizados en los seres humanos demostraron que el efecto protector de las frutas secas está mediado por el descenso del colesterol total y del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad atribuible al contenido elevado de ácidos grasos insaturados en estos frutos. Sin embargo, la reducción global del riesgo de enfermedad cardiovascular en relación con el consumo de frutas secas es

mucho mayor de la que se podría explicar por el efecto favorable sobre los lípidos.

Las frutas secas, recuerdan los expertos, tienen otros componentes, entre ellos arginina, fibras, vitamina E, magnesio y polifenoles que podrían contribuir al beneficio cardiovascular. Los estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron que los polifenoles presentes en el vino tinto, el té verde y el chocolate pueden disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular al incrementar la capacidad antioxidante del plasma y al inhibir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Las nueces y las almendras son las frutas secas que más se consumen en los Estados Unidos y en ciertos países de Europa. Tienen un contenido importante de polifenoles en comparación con otros alimentos ricos en estos compuestos. Sin embargo, todavía se conoce poco el efecto de los polifenoles de las frutas secas, especialmente en términos de la biodisponibilidad y de las propiedades antioxidantes. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto agudo de la ingesta de nueces y almendras sobre el nivel plasmático de polifenoles y sobre la oxidación de los lípidos, en sujetos sanos.

Materiales y métodos

Fueron estudiados 7 hombres y 7 mujeres de 19 a 65 años, reclutados a partir de avisos en la región de la Universidad de Loma Linda y alrededores. Los participantes fueron sometidos a una entrevista; se excluyeron los individuos con enfermedades crónicas, los sujetos que consumían dietas especiales, las mujeres embarazadas o durante la lactancia, los fumadores y los sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m² o mayor. Trece participantes completaron la investigación.

El ensayo tuvo un diseño aleatorizado y transversal (3 x 3), con una semana de lavado entre cada uno de los experimentos con nueces, almendras o placebo. El día del estudio, los voluntarios asistieron al hospital con 12 horas de ayuno; se les tomó una muestra de sangre y luego se les suministró el desayuno con alguna de las tres opciones (nueces, almendras o placebo). A los 30, 90, 150 y 210 minutos de la ingesta se volvieron a tomar muestras de sangre. Se prohibió el consumo de nueces, frutas, vegetales, chocolate, café, té, jugos y vino en las 24 horas previas al estudio.

En el desayuno con frutas secas, estos frutos proporcionaron alrededor del 75% de la energía mientras que el resto derivó de los carbohidratos refinados. El desayuno control incluyó carbohidratos, grasas y proteínas.

El contenido total de fenoles en el plasma se conoció con el método Folin-Ciocalteu después de un procedimiento de extracción de ácidos, de hidrólisis y de precipitación de las proteínas con ácido metafosfórico. La primera extracción de los polifenoles se logró con la hidrólisis y con el agregado de hidróxido de sodio en metanol. El proceso final de extracción se realizó con el agregado de acetona. Los resultados se expresan como equivalentes de ácido gálico en mg/l (*gallic acid equivalent* [GAE]). La capacidad antioxidante del plasma se conoció mediante el ensayo que valora la capacidad de reducción férrica (*ferric reducing ability of plasma* [FRAP]) y con la capacidad de absorbancia de los radicales de oxígeno (*oxygen radical absorbance capacity* [ORAC]). El *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS), basado en la reacción del malondialdehído (MDA) con el ácido tiobarbitúrico, fue el ensayo utilizado para conocer la peroxidación de los lípidos. Los resultados se expresan en equivalentes de MDA.

Resultados

El contenido de polifenoles aumentó significativamente a los 30 minutos de la ingesta de frutas secas; el desayuno con

nueces y con almendras se acompañó de una concentración máxima de polifenoles a los 90 minutos de la ingesta (224.3 mg/l GAE en el caso de las nueces y 238.48 mg/l GAE con el desayuno con almendras). En cambio no se registró ningún aumento de los niveles de polifenoles en el plasma, luego del desayuno control.

Luego de la dieta con nueces, el incremento en la cantidad plasmática de polifenoles fue casi constante; el estado de equilibrio se produjo alrededor de 90 minutos después; la concentración persistió elevada hasta los 210 minutos. En el caso de la dieta con almendras, después del pico plasmático de polifenoles a los 90 minutos, los niveles volvieron a los registros basales alrededor de 210 minutos más tarde. Las dos dietas con frutas secas se asociaron con un incremento significativo de la capacidad antioxidante del plasma, en comparación con el desayuno control. Asimismo, el consumo de nueces y de almendras se asoció con una reducción gradual en el TBARS, 90 minutos después de la ingesta, un cambio que no se observó en el grupo control.

La capacidad antioxidante en los dos grupos activos alcanzó un pico a los 150 minutos y comenzó a descender alrededor de los 210 minutos. A los 150 minutos de la ingesta del desayuno con nueces, los componentes lipofílicos e hidrofílicos en la prueba ORAC se elevaron en un 123% y en un 201% respecto de los valores de inicio; luego de la ingesta de almendras, el incremento fue del 363%. No se observaron cambios en ningún momento de evaluación, luego del desayuno control.

Los coeficientes de variación al comienzo fueron de 13.98 para la medición de los polifenoles en plasma, de 10.49 para el ensayo FRAP, de 20.11 para los componentes lipofílicos de la prueba ORAC, de 15.74 para los componentes hidrofílicos en el ensayo ORAC y de 28.17 para el TBARS. Esta variabilidad, señalan los autores, tal vez refleje la amplia diversidad en los valores basales entre los tres grupos.

El área bajo la curva del ensayo ORAC para los componentes hidrofílicos fue significativamente mayor después de la ingesta de nueces y de almendras, en comparación con el desayuno control; asimismo, los valores fueron más bajos con las nueces que con las almendras. No se registraron diferencias significativas en el FRAP o en el componente lipofílico del ORAC.

Discusión

En este estudio, el consumo de nueces y de almendras se asoció con un aumento de los polifenoles en el plasma; el incremento máximo ocurrió alrededor de 90 minutos después de la ingesta. Los dos frutos secos indujeron una elevación de la capacidad antioxidante del plasma y disminuyeron los productos de peroxidación de los lípidos. Si bien los niveles plasmáticos de polifenoles se mantuvieron altos durante más tiempo después de la ingesta de nueces, la capacidad antioxidante total fue mayor luego del consumo de almendras. No obstante, señalan los expertos, se encontró una amplia variabilidad en los valores basales, tal vez por la falta de adhesión a la dieta antes del estudio o por problemas en las determinaciones.

Los resultados del estudio actual coinciden con observaciones previas que indicaron que el consumo de una comida rica en nueces o almendras (con 80 a 90 g de frutas secas) se asocia con un incremento de los polifenoles en plasma, con un pico máximo alrededor de 90 minutos después de la ingesta. En opinión de los autores, es posible que la mayor absorción de polifenoles tenga lugar en el

tracto digestivo superior. Para comprobar esta suposición se requieren estudios que midan la concentración de los metabolitos urinarios. La concentración elevada de polifenoles en el plasma persistió durante más tiempo después del consumo de nueces, posiblemente por el mayor contenido de estos compuestos en estas últimas.

En la mayoría de los trabajos anteriores con vino tinto y té verde, el aumento de los polifenoles en el plasma se asoció con un incremento significativo de la capacidad antioxidante. En este estudio, se observó el mismo patrón luego de la ingesta de frutas secas. Más aun, el cambio fue mayor después del consumo de almendras, tal vez por su elevado contenido de vitamina E.

El consumo de una dieta rica en polifenoles también reduce la oxidación de los lípidos. De hecho, se sabe que los polifenoles ejercen una fuerte acción antioxidante al reducir la formación de anión superóxido, de radicales hidroxilo y de peróxidos de lípidos. La disminución de la oxidación de lípidos y el aumento de la capacidad antioxidante estarían involucrados en la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular. Los estudios epidemiológicos mostraron que el consumo moderado o alto de frutas secas protege contra la aparición de enfermedad cardíaca isquémica. Los hallazgos de esta investigación avalan las pautas recientes de la *American Heart Association* que recomiendan la ingesta de 28 a 56 g de frutas secas por día, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103685

8 - Impacto del Metabolismo de la Glucosa y el Peso al Nacer en el Desempeño Cognitivo de los Ancianos

Paiile-Hyvärinen M, Räikkönen K, Eriksson J y colaboradores

National Institute for Health and Welfare; University of Helsinki, Helsinki, Finlandia

[*Impact of Glucose Metabolism and Birth Size on Cognitive Performance in Elderly Subjects*]

Diabetes Research and Clinical Practice 83(3):379-386, Mar 2009

Las alteraciones del funcionamiento cerebral en pacientes ancianos con diabetes tipo 2 están relacionadas con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

La diabetes tipo 2 (DBT2) es un reconocido factor de riesgo para padecer trastornos cognitivos y se ha propuesto que determinadas afecciones que habitualmente la acompañan, tales como depresión y enfermedad coronaria (EC), pueden actuar como mediadores en esta asociación, aunque los mecanismos involucrados aún no han sido completamente dilucidados. Por otra parte, los estadios previos a la DBT2 también pueden influir negativamente en el funcionamiento cerebral, pero la información al respecto es insuficiente.

Algunos investigadores sostienen que la DBT2 es una de las tantas enfermedades cuyo origen es la existencia de un medio intrauterino adverso, lo cual podría inducir cambios en el desarrollo fetal y tener consecuencias desfavorables, entre ellas un bajo peso al nacer. Este hallazgo ha demostrado modificar el efecto de ciertos factores de riesgo sobre la DBT2 e interferir en el desempeño cognitivo durante la vida adulta.

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

El objetivo de este estudio fue, en primer lugar, investigar el impacto de los diversos grados de alteración del metabolismo de la glucosa en el funcionamiento cerebral y, en segundo lugar, evaluar la influencia del peso al nacer en la asociación entre la DBT2 y los trastornos cognitivos.

Materiales y métodos

El estudio abarcó 2 003 individuos elegidos al azar a partir de un grupo de personas nacidas entre 1934 y 1944 en la ciudad de Helsinki (Finlandia), las cuales fueron evaluadas por los autores entre 2001 y 2004.

A todos los participantes se les efectuó una prueba de tolerancia oral a la glucosa, con medición de la glucemia en ayunas y después de 2 h de administrada la carga de glucosa, excepto en aquellos que se encontraban bajo régimen de insulina, a quienes sólo se les realizó medición de la glucemia en ayunas. Los casos que presentaran glucemia en ayunas ≤ 6.0 mmol/l o a las 2 h de la carga de glucosa < 7.8 mmol/l, o ambas, fueron clasificados como normoglucémicos. Por su parte, se consideró glucemia alterada en ayunas (GAA)/ intolerancia a la glucosa oral (IGO) a una glucemia en ayunas > 6.0 mmol/l y a las 2 h de la prueba ≥ 7.8 mmol/l, o cualquiera de las dos situaciones, siempre y cuando no se cumplieran con los criterios de DBT2 (es decir, glucemia en ayunas ≥ 7.0 mmol/l o a 2 h de la prueba ≥ 11.0 mmol/l, o ambas). Aquellos sujetos que se encontraran en tratamiento antidiabético o que hubieran sido diagnosticados con DBT2 con anterioridad al estudio, o ambas situaciones, fueron catalogados como con DBT2 conocida. Asimismo, aquellos sujetos que hubieran sido diagnosticados con DBT2 en el transcurso del estudio fueron catalogados como DBT2 de reciente diagnóstico. Los pacientes con diabetes tipo 1 fueron excluidos del trabajo.

Los autores entregaron a cada participante una lista de preguntas referidas a su estado de salud al momento del estudio, el grado de escolaridad y enfermedades previas, con particular énfasis en la EC (evaluada por el antecedente de angina de pecho, infarto agudo de miocardio o tratamiento con nitratos) y la depresión (valorada por medio de la escala de Beck).

El examen físico consistió en la determinación de la talla, peso corporal e índice de masa corporal. La información sobre el peso al nacer, entre otros datos de interés, se obtuvo a partir de los certificados de nacimiento.

Para el análisis del desempeño cognitivo, los autores convocaron a aquellos individuos que formaban parte de la cohorte original y que todavía vivían en Helsinki o sus alrededores. En total, lograron reunir 1 279 personas, las cuales fueron evaluadas entre 2004 y 2006. Luego de excluir a 33 individuos (29 que habían tenido un accidente cerebrovascular, 1 con antecedente de diabetes tipo 1 y 3 con resultados no válidos en las pruebas cognitivas), quedaron 585 hombres y 658 mujeres cuya edad, sexo, nivel educativo y características de la DBT2 eran similares a las de aquellos sujetos que no participaron.

Las pruebas que se utilizaron en el análisis de desempeño cognitivo permitieron detectar alteraciones leves en áreas tales como velocidad psicomotora, atención, memoria y aprendizaje. Estas pruebas fueron: tiempo de reacción simple, tiempo de reacción de elección, prueba de atención dividida (PAD), prueba de memoria operativa (PMO) y prueba de aprendizaje asociativo (PAA).

Los autores les solicitaron a los participantes que respondieran a una serie de estímulos repetidos que aparecían en la pantalla de una computadora. A continuación, midieron los tiempos de reacción de cada participante y obtuvieron un promedio en cada una de las pruebas. La precisión de las respuestas fue expresada como el número de respuestas correctas dividido por el número total de respuestas.

Las variables asimétricas fueron transformadas en forma logarítmica. La distribución de las respuestas correctas en la PMO fue tal que el 64.1% de los sujetos cometieron uno o ninguno de los 30 posibles errores, mientras que el resto cometió entre 2 y 26 errores. Por lo tanto, los autores dicotomizaron esta variable con un punto de corte de 2 errores. Los tiempos de reacción en todas las pruebas y la precisión en las respuestas en la PMO y la PAA fueron considerados criterios de valoración primaria. La precisión en las respuestas en la PMO fue dicotomizada como se describió anteriormente, mientras que en la PAA fue expresada como el porcentaje de aciertos sobre el total de respuestas. Se utilizaron análisis de regresión lineal y logística para evaluar la asociación entre la tolerancia a la glucosa y el peso al nacer, así como para determinar si la depresión y la EC ejercen alguna influencia sobre tal asociación. Los análisis de mediación formal se llevaron a cabo con la prueba de Sobel.

Resultados

En general, factores como el sexo femenino, la edad avanzada y el menor nivel educativo se relacionaron con tiempos de reacción más prolongados y menor precisión en las respuestas.

Los individuos con GAA/IGO o con DBT2 de reciente diagnóstico no mostraron diferencias con respecto a los normoglucémicos en cualquiera de las pruebas, en tanto que los sujetos con DBT2 conocida tuvieron tiempos de reacción más prolongados en todas las pruebas (excepto por el tiempo de reacción simple y la PAD), así como menor precisión en las respuestas en la PMO y la PAA. El ajuste por el índice de masa corporal no modificó los resultados. Cuando los individuos con DBT2 de reciente diagnóstico y DBT2 conocida fueron analizados en forma conjunta, los autores no hallaron diferencias en ninguna de las pruebas en comparación con los participantes normoglucémicos ($p > 0.05$).

En los pacientes con DBT2 conocida se observó mayor frecuencia de EC, índices de masa corporal más elevados, puntajes más altos en la escala de Beck y mayor frecuencia de bajo peso al nacer después de hacer ajustes por sexo, edad y nivel educativo. Sin embargo, este último fue similar al de los pacientes que tenían DBT2 de reciente diagnóstico.

El promedio de duración de la enfermedad conocida fue de 7.6 años (intervalo 0.01-22.5 años). No se observó asociación lineal entre este parámetro y el desempeño cognitivo en los sujetos afectados.

Los autores analizaron la EC y la depresión como potenciales mediadores de la relación entre la DBT2 y los trastornos cognitivos. La EC se asoció a prolongación del tiempo de reacción en la PAD (9.6%, $p = 0.002$) y del tiempo de reacción de elección en forma débil (3.9%, $p = 0.0589$). Cuando se la añadió a los modelos de predicción del desempeño cognitivo en conjunto con diferentes categorías de tolerancia a la glucosa, el efecto de la DBT2 conocida sobre el tiempo de reacción en la PAA no fue significativo. Por medio de la prueba de Sobel se constató que la relación entre la DBT2 conocida y el tiempo de reacción en la PAA estaba mediada por la presencia de EC (valor estadístico de 2.54, $p = 0.011$). Sin embargo, no se comprobó que la EC influyera en las asociaciones con otras pruebas.

Los puntajes más altos en la escala de Beck se asociaron con una prolongación del tiempo de reacción en la PMO del 17%. Esta relación resultó ser no significativa tanto en los modelos de predicción del desempeño cognitivo ($p = 0.067$) como en la prueba de Sobel (valor estadístico de 1.8, $p = 0.070$).

Luego de hacer ajustes por edad, sexo y edad gestacional, los autores comprobaron que el peso al nacer se asoció negativamente con el tiempo de reacción en la PAD (-3.8%/kg, intervalo de confianza del 95% -6.5 a -1.1, $p = 0.005$) y con el porcentaje de aciertos en la PAA (-1.5%/kg, intervalo de confianza del 95% -0.1 a -2.9, $p = 0.036$). Los ajustes por EC, DBT2, depresión y nivel educativo no influenciaron el resultado. Cuando se agregó el peso al nacer a los modelos de regresión se observó una notable interacción con la DBT2 conocida al predecir los tiempos de reacción en la PMO ($p = 0.002$) y la PAA ($p = 0.009$), pero no tanto al predecir el tiempo de reacción de elección ($p = 0.052$). Los tiempos de reacción en la PMO y en la PAA resultaron ser más prolongados cuanto menor era el peso al nacer. Los tiempos de reacción en individuos con otras categorías de tolerancia a la glucosa no fueron influenciados por el peso al nacer, y el agregado de la EC a los modelos de interacción no modificó este hallazgo.

Discusión

En este estudio, los autores no hallaron una asociación entre la DBT2 de reciente diagnóstico o las alteraciones leves del metabolismo de la glucosa y el desempeño cognitivo. Sin embargo, destacan que la DBT2 conocida interfirió notablemente en el funcionamiento cerebral con respecto a los sujetos normoglucémicos en la mayoría de las pruebas, excepto en el tiempo de reacción simple y la PAD.

Si bien una parte de los enfermos de reciente diagnóstico podrían haber sido diabéticos durante años sin saberlo, los autores consideran que los sujetos diabéticos que ha sido detectados con anterioridad tienen, en promedio, un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y, por lo tanto, una mayor exposición a los efectos de la hiperglucemia.

Un mecanismo propuesto para explicar la aparición de trastornos cognitivos en pacientes diabéticos es la morbilidad macrovascular y microvascular. En este estudio, aquellos con DBT2 conocida tuvieron mayor frecuencia de EC que los que tenían diagnóstico reciente o que presentaban GAA/IGO. Sin embargo, la EC actuó como mediador del efecto de la DBT2 conocida solamente en la PAA. De todas formas, esto no implica que las vasculopatías no puedan influir en otras pruebas cognitivas.

Los autores enfatizan que no todos los sujetos con DBT2 padecen trastornos cognitivos y que, al parecer, ciertos factores como el nivel educativo pueden ejercer un efecto protector.

El bajo peso al nacer se asoció con resultados insatisfactorios en la PAD y la PAA, independientemente de su relación con la EC, la depresión o la DBT2.

Entre las ventajas de este estudio, los autores destacan el gran tamaño de la muestra, así como la evaluación del desempeño cognitivo y de la tolerancia a la glucosa oral por medio de métodos de elevada sensibilidad. Aunque la GAA y la DBT2 han sido relacionadas con trastornos cognitivos en otros estudios, ellos afirman que éste es el primero en mostrar que el bajo peso al nacer influye en el efecto de la DBT2 sobre el funcionamiento cerebral. Sin embargo, reconocen que no pudieron hacer inferencias causales debido al enfoque transversal del estudio. Además, contemplan la posibilidad de que la muestra no haya sido completamente representativa de la población de Helsinki, ya que la selección de participantes se restringió a aquellos que aún vivían en las inmediaciones de la ciudad y que habían sido atendidos en instituciones de beneficencia. Por último, la falta de información referida a la homeostasis de la glucosa al momento de realizar las pruebas cognitivas impidió evaluar el efecto mediador de la hiperglucemia.

En conclusión, los autores señalan que los trastornos cognitivos están relacionados con un mayor tiempo de

evolución de la DBT2, y esta asociación está parcialmente mediada por la EC. Además, introducen el peso al nacer como un factor que interviene en la aparición de tales trastornos en individuos diabéticos. El hecho de que no se observaran en aquellos con enfermedad de reciente diagnóstico es promisorio, por lo que proponen intensificar las medidas terapéuticas del sobrepeso, la hiperglucemia y la EC con el propósito de evitar o atenuar los efectos de la DBT2 sobre el funcionamiento cerebral.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103755

Novedades seleccionadas

9 - Obesidad y Síndrome Metabólico en Adolescentes

Pedrozo WR, Bonneau GA, Castillo Rascon MS, Marín G

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
45(4):131-141, Oct 2008

El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por alteraciones metabólicas como obesidad, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipidemia más hipertensión, que pueden conducir a la aparición de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El SM comienza en la infancia y promueve la aparición precoz de aterosclerosis, que progresa en la adolescencia según los factores de riesgo cardiovascular. En estudios longitudinales se demostró que los componentes del SM encontrados en los adultos pueden rastrearse hasta la infancia y adolescencia. Los autores destacan que el 22% de los adultos de los EE.UU. presentan SM; se comunicaron cifras similares en Buenos Aires así como en los empleados públicos de la provincia de Misiones. Los datos provenientes de los menores de 18 años son escasos, especialmente los de la población general. La obesidad en la adolescencia constituye un factor de riesgo para su aparición en la edad adulta, con consecuencias sobre la morbilidad a corto y largo plazo.

Los objetivos de este ensayo fueron la estimación de la prevalencia de SM y obesidad según la edad y el sexo, la evaluación del riesgo de SM según el grado de obesidad y la correlación de la obesidad con los componentes del SM en adolescentes de Posadas, Misiones.

En 2005, se seleccionaron para participar 8 colegios secundarios de la ciudad de Posadas y la muestra de estudio consistió en 532 alumnos de entre 11 y 20 años. Los criterios utilizados para definir SM fueron los del *Adult Treatment Panel III* modificado para la edad según Cook y col., con 3 o más de los siguientes: glucemia de 110 mg/dl o más, triglicéridos (TG) de 110 mg/dl o más, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) de 40 mg/dl o menos, presión arterial en el percentilo 90 o superior y circunferencia de la cintura (CC) en el percentilo 90 o superior. Las determinaciones bioquímicas se efectuaron en sangre venosa, luego de 12 horas de ayuno. Se realizó una encuesta personal para detectar la presencia de una enfermedad en el momento de la incorporación y su tratamiento, se midió la presión arterial y se determinaron los datos antropométricos (peso, estatura, índice de masa corporal y CC). Los valores de referencia para la CC se obtuvieron de 2 861 alumnos de otros cursos de los colegios seleccionados (54.2% de mujeres, con edades entre los 11 y los 20 años), dado que en la Argentina no se cuenta con tablas de percentilos para la CC en adolescentes. La clasificación de peso normal, sobrepeso y obesidad se realizó por las tablas de Cole y col.

En cuanto a la metodología estadística, la comparación entre los grupos se realizó por las pruebas de chi al cuadrado de la U de Mann-Whitney. La significación estadística se estableció en una $p < 0.05$ para el cálculo del *odds ratio* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC).

La prevalencia de SM fue del 4.5% (IC: 2.7-6.3%), con la mayoría de los casos entre los 15 y 20 años (OR: 2.62; IC: 1.02-6.72). La frecuencia de SM fue del 2.5% en las mujeres y del 7.5% en los varones, con un riesgo 3 veces mayor en estos últimos (OR: 3.16; IC: 1.33-7.52). El 44.7% de los participantes ($n = 238$) tenía uno o más factores de riesgo de SM. El componente encontrado con más frecuencia fue la hipertrigliceridemia (20.1%), seguida de la disminución de los niveles de HDLc (16.7%) y el aumento de la presión arterial

(15.8%) y la CC (13.9%), mientras que las alteraciones en la glucemia fue el factor registrado con menor frecuencia (0.6%). Cuando se compararon los componentes del SM según los grupos de edad, sólo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de presión arterial, con un 22.1% de incremento en sus cifras entre los 15 y 20 años respecto de un 8.2% entre los 11 y 14 años. Cuando la comparación de los parámetros de SM se realizó según el sexo, se observó una diferencia estadísticamente significativa para la presión arterial, la CC y el HDLc, cuyas alteraciones fueron más frecuentes en el sexo masculino (25.4% contra 9.4%, 20.7% contra 9.4% y 21.1% contra 13.8%, respectivamente). El 11.7% de los adolescentes presentaron sobrepeso y el 3.4%, obesidad, sin que se registraran diferencias significativas en cuanto al sexo y la edad. El riesgo de SM aumentó según el grado de obesidad; el OR de SM para el sobrepeso fue de 39.71 (10.93-144.18) y para la obesidad, de 119.73 (27.6-519.41). El índice de masa corporal se correlacionó significativamente con todos los componentes del SM.

Comentan los autores que la prevalencia del 4.5% de SM en una muestra representativa de niños y adolescentes de Posadas, Misiones, es similar a la encontrada entre 1988 y 1994 en un grupo etario similar y con los mismos criterios para definir el síndrome en los EE.UU. y México. Sin embargo, a diferencia de las poblaciones de estos últimos estudios, en la analizada en este trabajo la prevalencia de hipertensión arterial y de incremento en la CC fue más alta. Hubo una diferencia significativa entre los sexos, y los varones tuvieron mayor riesgo de presentar SM, a expensas de los componentes de presión arterial, CC y niveles de HDLc, similar a lo observado en las encuestas *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999-2000 y NHANES III. La diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad en los valores de presión arterial podría estar relacionada con que la prevalencia de los factores de riesgo aumenta con la edad. De los componentes del SM, los que se verificaron más frecuentemente alterados fueron los niveles de TG y de HDLc, en concordancia con lo comunicado en los EE.UU. La prevalencia de obesidad en pediatría en la Argentina podría estimarse en un 5% a 8% aunque, según el Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil, los datos son insuficientes y no es posible extraer conclusiones definitivas sobre la distribución ni la magnitud del problema. La prevalencia de una población de adolescentes de Posadas fue del 3.4%, por debajo de la media nacional y de la de los EE.UU. Sin embargo, hubo elevada prevalencia de obesidad abdominal (13.9%) –estimada con tablas propias– que podría indicar una subvaloración de la prevalencia mencionada. Por último, se observó buena correlación entre el índice de masa corporal y los componentes del SM.

En conclusión, la prevalencia de SM en adolescentes de Posadas fue del 4.5%, lo que implicaría que más de 1 400 alumnos de la ciudad lo presentan. Los grupos de mayor riesgo son los varones, los adolescentes de entre 15 y 20 años y aquellos con sobrepeso y obesidad. Si bien la prevalencia del 3.4% de obesidad se consideró baja, la asociación entre ésta y el SM fue alta. Los datos obtenidos indican la necesidad de implementar políticas de salud pública orientadas a la prevención de las enfermedades no transmisibles, tanto en la escuela como en la comunidad, basadas principalmente en el cambio de los hábitos alimentarios, y el incremento de la actividad física y del conocimiento sobre los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares.

10 - Evaluación de Dos Lapiceras Prellenadas de Insulina

Ignaut D, Opincar M, Lenox S

Journal of Diabetes Science and Technology 2(3):533-537, May 2008

Las lapiceras prellenadas de insulina representan actualmente el método elegido con mayor frecuencia para la administración de este fármaco. Con los años se han producido avances tecnológicos en lo que respecta a estos dispositivos, orientados a satisfacer las necesidades de los pacientes en función del estilo de vida, preferencias, edad y limitaciones físicas.

Existen distintos sistemas para la aplicación de insulina y sus características influyen sobre la fuerza de inyección del fármaco y, con ello, sobre la experiencia del paciente durante su administración.

En este estudio se evaluaron las características ergonómicas y de la fuerza de inyección de una nueva lapicera prellenada, la Humalog® Mix 75/25 KwikPen™ (lapicera 1), que se compararon con las características de la NovoLog® Mix 70/30 FlexPen® (lapicera 2), disponible en el mercado.

El objetivo del estudio fue evaluar las características ergonómicas y la fuerza de inyección de estos dispositivos prellenados de insulina.

Para la evaluación ergonómica se utilizó un comparador óptico que midió la longitud total y un calibrador digital para medir el diámetro de la lapicera a la altura del punto medio de la parte que contiene el cartucho, el diámetro a la altura de la ventana indicadora de la dosis y la distancia entre el alcance del pulgar y el pulsador cuando el selector de dosis se encuentra en la posición para liberar 30 unidades y cuando está en la posición para inyectar 60 unidades. Con una balanza digital se pesó la lapicera con 3 ml de insulina y con el capuchón.

La fuerza de inyección (medida como la fuerza de deslizamiento y la variabilidad de la fuerza de deslizamiento) es la fuerza máxima que se puede lograr al presionar el pulsador para la inyección de la dosis seleccionada. Cuanto mayor es la fuerza de inyección, mayor es el esfuerzo que debe realizar el paciente para aplicarse la insulina. La variabilidad de la fuerza de deslizamiento es la diferencia de la fuerza durante la aplicación de una dosis a velocidad constante. Con este parámetro se evaluó la suavidad de la inyección en este estudio.

Para el presente trabajo se utilizaron 50 dispositivos KwikPen™ que contenían Humalog® Mix 75/25 y 50 dispositivos FlexPen® con NovoLog® Mix 70/30. Se compararon las características de la fuerza de inyección (la meseta promedio, la fuerza de deslizamiento cuando se aplicó la dosis máxima y la diferencia entre la fuerza de deslizamiento máxima y la mínima) durante la aplicación de 30 y 60 unidades.

Todas las lapiceras, preparadas para la dispensa de insulina, se colocaron en una máquina con una célula de carga de 100 N y, como referencia, fueron ajustadas antes de cada dosis. También fueron ajustadas para que cada dispositivo dispensara la dosis al aire a una velocidad de 10 unidades por segundo. Para asegurar la utilización de toda la fuerza de envío que se puede obtener de cada dispositivo para la dispensa de todas las dosis, se aplicó fuerza sobre el pulsador hasta alcanzar un valor preestablecido y la fuerza de inyección se midió durante todo el proceso. Se crearon curvas para valorar la fuerza obtenida en cada dosis.

Cada lapicera fue evaluada 6 veces: 3 veces durante la administración de 30 unidades y otras 3 durante la administración de 60 unidades. La secuencia de las dosis fue determinada al azar.

Con el equipo mencionado se midió la fuerza máxima, el promedio de la fuerza y la variabilidad –la variación entre la fuerza máxima y la mínima en la meseta de la curva– para cada aplicación.

Para determinar si las fuerzas de inyección promedio generadas por los dos tipos de lapiceras eran significativamente diferentes se utilizó el SAS JMP 5.1.1. Luego se realizó el análisis de la varianza (ANOVA). Para lograr resultados más consistentes, si la homogeneidad de varianzas no superaba el intervalo de confianza del 95% se aplicó la prueba Welch ANOVA. Si con esta prueba se obtenían varianzas iguales, se aplicó la prueba *t* de Student.

En la evaluación ergonómica se demostró que la longitud promedio de las lapiceras 1 era 0.54 pulgada (1 pulgada = 25.4 mm) más corta que la de las 2 (5.69 y 6.23 pulgadas, respectivamente) y que las primeras eran, en promedio, 7.14 g más pesadas que las segundas (31.12 y 23.98 g, en igual orden). El diámetro de la región que contiene el cartucho de las lapiceras 1 es de 0.56 pulgadas y el de las lapiceras 2, de 0.51, mientras que el diámetro a la altura de la ventana indicadora de la dosis es de 0.66 y 0.6 pulgadas, respectivamente.

La distancia entre el pulgar y el pulsador para la administración de la dosis fue menor en las lapiceras 1, tanto para la dispensa de 30 como de 60 unidades de insulina. Cuando el selector de la dosis se encontraba en 30 unidades, la distancia entre el pulgar y el pulsador fue de 0.95 pulgadas en las lapiceras 1 y de 1.2 pulgadas en las 2. Cuando el selector de dosis marcaba 60 unidades, la distancia fue de 1.5 y de 1.83 pulgadas, respectivamente.

Se observó que la lapicera 1 tiene una fuerza de deslizamiento máxima significativamente menor durante la dispensa de ambas dosis. La diferencia promedio durante la administración de 30 unidades fue de -1.94 libras (1 libra = 0.4536 kg) y con 60 unidades, de -2.01 libras. La fuerza de deslizamiento promedio también fue significativamente más baja: diferencia promedio -1.64 libras durante la administración de 30 unidades y -1.7 durante la dispensa de 60 unidades. Asimismo, la variabilidad de la fuerza de deslizamiento también fue sustancialmente menor con las lapiceras 1 durante la administración de ambas dosis de insulina.

Se demostró que el dispositivo 1 presenta una curva de inyección más baja y más suave que el 2, tanto durante la administración de 30 como de 60 unidades de insulina.

La KwikPen™ es una nueva lapicera prellenada para la administración de insulina lispro. Según los resultados de este estudio, este dispositivo es más pesado y tiene un diámetro mayor tanto a la altura del cartucho como de la ventana indicadora que el FlexPen® pero, a su vez, es más compacto, más corto y la distancia entre el pulgar y el pulsador para la aplicación de cada dosis de insulina es menor; por lo tanto, el procedimiento de la administración de insulina sería más sencillo.

Además, con la lapicera 1 se requeriría un 36% menos del esfuerzo para la inyección de cada dosis de insulina y la administración sería más constante durante todo el procedimiento.

Los autores explican que la dinámica de la inyección de insulina influye sobre la satisfacción de los pacientes respecto del tratamiento y se relaciona con la utilización del dispositivo. Refieren que si bien se ha señalado que diferentes características de las lapiceras influirían en la dinámica de la fuerza de inyección, los pacientes prefieren los dispositivos que requieren menor fuerza para la aplicación del fármaco.

Concluyen que el diseño, la fuerza de deslizamiento y la menor variabilidad durante la aplicación de la insulina de la

lapicera 1 se asociarían con el aumento de la satisfacción de los pacientes respecto del tratamiento, aunque deberían realizarse otros estudios para determinar el impacto de estos hallazgos en la práctica clínica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106543

11 - Comparan una Combinación de Insulinas Lispro con Insulina Gargina en Diabetes Tipo 2

Buse J, Wolffenbuttel B, Martin S y colaboradores

Diabetes Care 32(6):1007-1013, Jun 2009

Los análogos de la insulina son una de las opciones terapéuticas recomendadas en los pacientes con diabetes tipo 2 que no se encuentran adecuadamente controlados con el uso de hipoglucemiantes orales (HGO). En algunas publicaciones se ha descrito una mayor reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con la aplicación de una combinación de análogos de la insulina. El estudio *Treating To Target in Type 2 Diabetes* (4-T), actualmente en curso, fue diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de un esquema de tratamiento que combina análogos de la insulina con la terapia dual con HGO.

En este contexto, los autores presentan los resultados de la fase inicial del estudio *Durability of Basal versus Lispro mix 75/25 insulin Efficacy* (DURABLE), en el cual se analizó la eficacia, la seguridad y la duración de la acción de 2 esquemas de inicio de tratamiento insulínico en sujetos con diabetes tipo 2 que recibían HGO.

La fase inicial del estudio DURABLE se extendió durante 24 semanas, con un diseño aleatorizado, abierto y de grupos paralelos. Se incluyeron enfermos de 242 centros de salud de 11 países (Argentina, Australia, Brasil, Canadá, España, Estados Unidos, Grecia, Hungría, India, Países Bajos y Rumania).

Participaron 2 091 sujetos con diabetes tipo 2 que no habían recibido previamente insulina, de entre 30 y 80 años, con niveles de $HbA_{1c} > 7.0\%$ bajo tratamiento con al menos 2 HGO durante 90 días (metformina, sulfonilureas, pioglitazona o rosiglitazona).

Se consideraron criterios de exclusión: el uso de otros HGO; un índice de masa corporal (IMC) $> 45 \text{ kg/m}^2$; antecedentes de hipoglucemia grave reciente; comorbilidad hematológica, renal, oncológica, hepática, cardíaca o gastrointestinal; utilización reciente de esteroides; embarazo y lactancia.

Los participantes se distribuyeron de modo aleatorio y fueron estratificados en cada país en función de su tratamiento con HGO. Se conformaron 2 grupos para recibir una combinación de 75% de insulina lispro protamina y 25% de insulina lispro (IL 75/25) en 2 administraciones diarias previas al desayuno y la cena, o bien una aplicación diaria de insulina gargina (IG). En ambos casos, el tratamiento insulínico se inició con una dosis mínima de 10 unidades por aplicación y se agregó a la medicación oral que los pacientes recibían antes del inicio del protocolo.

Las dosis se ajustaron por medio de algoritmos de titulación con el objetivo de obtener niveles de $HbA_{1c} \leq 6.5\%$. Se registraron además los efectos adversos (EA), para lo cual se definió como hipoglucemia tanto a un registro

$\leq 70 \text{ mg/dl}$ como a la aparición de síntomas típicos. Se consideró como hipoglucemia grave a un episodio de este EA con necesidad de asistencia por terceros.

Se estableció como criterio de valoración principal de eficacia al valor de la HbA_{1c} , mientras que entre los criterios secundarios se incluyeron los cambios en la HbA_{1c} desde el inicio del protocolo hasta su conclusión, el valor de este parámetro en cada control, el porcentaje de enfermos que alcanzaron niveles de $HbA_{1c} < 7.0\%$ y $\leq 6.5\%$, los registros de automonitoreo de glucemia (AMG), las variaciones en el peso corporal, la dosis total diaria de insulina al final del ensayo y el índice de episodios de hipoglucemia.

Todos los datos reunidos se procesaron estadísticamente bajo el protocolo por intención de tratar, con un nivel de significación $p < 0.05$.

De los 2 091 participantes que comenzaron el estudio, un total de 1 045 conformaron el grupo tratado con IL 75/25 y otros 1 046 integraron la cohorte que recibió IG. Completaron el protocolo el 86% de los miembros del primer grupo ($n = 900$) y el 88% de los pacientes del segundo ($n = 918$). No se describieron diferencias significativas entre las causas individuales de abandono del tratamiento entre ambas cohortes. Asimismo, los 2 grupos tuvieron características similares en relación con las variables demográficas, antropométricas y de prevalencia de otras enfermedades. En forma global, el 63% de la población estaba constituida por sujetos de raza blanca no hispanos, con una media de edad de 57 años y un porcentaje de varones del 53%. El valor promedio del IMC era de 32 kg/m^2 , con una media de duración de la diabetes de 9.5 años y un valor inicial de HbA_{1c} de $9.0\% \pm 1.3\%$. La mayor parte de los pacientes recibía sulfonilureas ($n = 1 917$), con una prevalencia de tratamientos combinados con metformina del 64% ($n = 1 339$).

De acuerdo con los autores, el descenso en la HbA_{1c} desde el inicio hasta el fin de protocolo fue mayor en el grupo IL 75/25 que en la cohorte IG ($p = 0.005$). El valor medio de la HbA_{1c} disminuyó en ambos grupos con el tratamiento ($p < 0.0001$ al comparar los niveles iniciales con los resultados después de 24 semanas). Al finalizar el período de estudio, los valores de la HbA_{1c} fueron significativamente menores entre los pacientes que recibieron IL 75/25 ($p = 0.005$). Esta diferencia no se modificó a pesar del ajuste estadístico por el nivel inicial de HbA_{1c} , el país de origen y el uso de sulfonilureas o tiazolidindionas. En consecuencia, una mayor proporción de enfermos tratados con IL 75/25 alcanzó el objetivo de $HbA_{1c} < 7\%$ en comparación con los miembros del grupo IG (47.5% y 40.3% respectivamente, $p < 0.001$). Por el contrario, no se describieron diferencias entre ambas cohortes para el objetivo de $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ ($p = 0.174$).

En cuanto al AMG, ambos tratamientos se asociaron con una disminución significativa de los niveles de glucemia en estos registros ($p < 0.0001$). Sin embargo, al finalizar las 24 semanas, la glucemia en ayunas fue más elevada entre los miembros del grupo IL 75/25 ($p < 0.001$), si bien los niveles de glucemia posprandiales en estos pacientes resultaron significativamente menores que los de los sujetos tratados con IG ($p < 0.05$ y $p < 0.001$ para las concentraciones posteriores al desayuno y la cena, respectivamente). No obstante, no se verificaron diferencias significativas en la glucemia posprandial posterior al almuerzo, en los niveles previos a la cena y en el registro de la madrugada.

Por otra parte, los expertos señalan que los pacientes que recibieron IL 75/25 requirieron una mayor dosis diaria total de insulina en comparación con los enfermos que fueron tratados con IG ($p < 0.001$). Asimismo, los integrantes del grupo IL 75/25 aumentaron de peso en mayor medida que

los miembros de la cohorte IG ($3.6 \text{ kg} \pm 4.0 \text{ kg}$ en comparación con $2.5 \text{ kg} \pm 4.0 \text{ kg}$, $p < 0.001$). Se destaca además que el tratamiento con IL 75/25 se asoció con un mayor porcentaje de sujetos afectados por al menos un episodio de hipoglucemia ($p = 0.016$) y con una mayor prevalencia global de esta complicación ($p = 0.007$). Sin embargo, el índice de hipoglucemia nocturna fue menor que en el grupo IG ($p = 0.009$). Los participantes tratados con IG recibían su monodosis diaria antes del desayuno (39%, $n = 396$) o de la cena (14%, $n = 139$) o bien antes de dormir (45%, $n = 458$), si bien la prevalencia de hipoglucemia nocturna fue similar en todos estos subgrupos. De todos modos, los autores manifiestan que no se observaron diferencias en la incidencia de hipoglucemia grave en ninguna de las cohortes de tratamiento. Asimismo, la tasa de estos episodios se incrementó con el aumento de la dosis de insulina hacia la semana 12 del protocolo, con un posterior descenso gradual a pesar de las eventuales nuevas elevaciones en la dosificación.

El 6.2% de los sujetos que recibieron IL 75/25 ($n = 65$) y el 4.3% de los miembros del grupo IG ($n = 45$) presentaron al menos un EA ($p = 0.051$ en la comparación respectiva). Por otra parte, la prevalencia de EA cardiovasculares fue similar para ambos esquemas terapéuticos. En cambio, el número de EA que llevaron al abandono de tratamiento resultó significativamente mayor entre los sujetos tratados con IL 75/25 ($p = 0.077$). Las tasas de mortalidad durante el protocolo no se asociaron con diferencias relevantes ($n = 5$ en el grupo IL 75/25 y $n = 1$ en la cohorte IG, $p = 0.218$), aunque 2 enfermos tratados con IG fallecieron como consecuencia de un EA grave después de abandonar el estudio.

En esta fase inicial de 24 semanas del estudio DURABLE se comparó el tratamiento con IL 75/25 con la terapia con IG en una numerosa cohorte multinacional de pacientes que recibían de modo simultáneo HGO. Si bien ambos esquemas terapéuticos se asociaron con un descenso significativo de los valores iniciales de HbA_{1c} , el uso de IL 75/25 se relacionó con una menor concentración de HbA_{1c} al final del protocolo. Asimismo, un mayor porcentaje de enfermos alcanzaron el objetivo propuesto de un nivel de $\text{HbA}_{1c} < 7.0\%$. Sin embargo, la utilización de IL 75/25 se relacionó también con mayores índices de aumento ponderal y de hipoglucemias en general.

De acuerdo con los expertos, el uso de una combinación de análogos de la insulina en los pacientes con diabetes tipo 2 se fundamenta en su capacidad para disminuir la glucemia en ayunas y posprandial, de un modo semejante al de la secreción fisiológica de la insulina. La optimización de la glucemia posprandial como la obtenida con la administración de IL 75/25, adquiere mayor relevancia dado que la elevación de la concentración de glucosa en esa fase parece un factor de riesgo independiente vinculado con un mayor índice de complicaciones macrovasculares.

En este contexto, los autores remarcan que los resultados del estudio DURABLE resultan similares a los del ensayo 4-T. En ambos trabajos se compararon distintos esquemas iniciales de tratamiento insulínico en sujetos que recibían HGO, con la posibilidad de modificar las dosis administradas en función de algoritmos preestablecidos. Sin embargo, sólo entre el 40% y el 50% de los participantes de la fase inicial del estudio DURABLE alcanzaron un nivel de $\text{HbA}_{1c} < 7.0\%$, según las recomendaciones de la *American Diabetes Association*. Por lo tanto, los autores consideran que se requiere una mayor investigación en relación con el ajuste de las dosis de insulina para permitir un adecuado control de la glucemia, mientras se evita el riesgo de

eventos de hipoglucemia. De este modo, creen que el aumento de la incidencia de este EA en los sujetos que recibían tanto insulina como HGO pudo representar un factor limitante para el apropiado ajuste de las dosis terapéuticas. Así, ante la aparición de hipoglucemia, sostienen que, en la práctica cotidiana, puede regularse tanto la dosis de insulina como la de los HGO para permitir una mejor control metabólico con reducción del riesgo de EA.

En consecuencia, los expertos afirman que la administración de un esquema con IL 75/25 en dos aplicaciones diarias o bien la aplicación de una dosis diaria de IG en los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben HGO se asocia con una reducción de la HbA_{1c} de significación clínica. Aunque el uso de IL 75/25 se vincula con una eficacia relativamente mayor, se relaciona también con un índice de hipoglucemias más elevado, si bien no se observan diferencias en la tasa de hipoglucemia nocturna. Asimismo, concluyen que los clínicos necesitan ponderar estos resultados con el objetivo de mejorar el control metabólico, pero reconocen que la duración de estos efectos a largo plazo se verificará en la fase de mantenimiento del estudio DURABLE, que se prolongará por 2 años.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/106785

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 esquemas de terapia antirretroviral se asocia con una mayor sensibilidad a la insulina en pacientes infectados por el VIH?	A) El esquema que incluye nelfinavir/lamivudina/stavudina. B) El esquema que incluye efavirenz/lamivudina/tenofovir. C) Ambos por igual. D) El esquema que combina indinavir/lamivudina/stavudina.
2	¿Cuál de los siguientes pacientes tiene mayor riesgo cardiovascular?	A) Paciente diabético sin antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM). B) Paciente no diabético con antecedente de IAM. C) Paciente no diabético sin antecedente de IAM. D) Todos tienen el mismo riesgo cardiovascular.
3	¿Cómo es la prevalencia de depresión y ansiedad en la población diabética?	A) Inferior a la observada en la población general. B) Similar a la observada en la población general. C) Superior en a la observada en la población general. D) Sólo es superior a la de la población general al considerar los síntomas leves.
4	¿Cuál de las siguientes opciones de terapia se asocia con mejoría de la función de las células beta en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina?	A) La exenatida. B) La insulina glargina. C) La función de las células beta no mejora con ninguno de los tratamientos. D) Depende de la concentración basal de la glucosa.
5	¿Cuáles de estos factores se asocian con los efectos aterogénicos de la diabetes?	A) La inflamación vascular. B) Las alteraciones en los componentes celulares de los vasos sanguíneos. C) La disfunción endotelial. D) Todas son correctas.
6	¿Qué parámetro se correlaciona con la densidad mineral ósea, en mujeres con diabetes tipo 1?	A) El índice de masa corporal. B) El uso de anticonceptivos orales. C) La concentración de hemoglobina glucosilada. D) Ninguno de ellos.
7	¿Qué efectos ejerce el consumo de frutas secas?	A) Aumenta el contenido de polifenoles en el plasma. B) Incrementa la capacidad antioxidante del plasma. C) Reduce la peroxidación de los lípidos. D) Todos ellos.
8	¿Cuáles de los siguientes factores influyen en el desempeño cognitivo de pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2?	A) Enfermedad coronaria. B) Hiperglucemia. C) Antecedente de bajo peso al nacer. D) A y C son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Ambos por igual.	Los esquemas con nelfinavir/lamivudina/stavudina o con efavirenz/lamivudina/tenofovir se asocian con mayor sensibilidad a la insulina—menor área bajo la curva de insulina—en comparación con la combinación de indinavir/lamivudina/stavudina.	C
2	Paciente no diabético con antecedente de IAM.	Los pacientes diabéticos sin antecedente de IAM tuvieron una disminución del riesgo de episodios coronarios del 43% en comparación con los sujetos no diabéticos con antecedente de dicho antecedente.	B
3	Superior en a la observada en la población general.	La prevalencia de síntomas leves a graves de ansiedad y depresión entre los pacientes diabéticos es considerablemente superior en comparación con lo observado en la población general.	C
4	La exenatida.	El tratamiento durante un año con exenatida mejora la función de las células beta en comparación con la administración de insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina.	A
5	Todas son correctas.	En la fisiopatología de la aterosclerosis periférica de los pacientes diabéticos intervienen procesos inflamatorios, así como la lesión de la pared celular de los vasos sanguíneos con la consecuente disfunción endotelial.	D
6	Ninguno de ellos.	En pacientes con diabetes tipo 1, la menor densidad ósea respecto de sus pares sin diabetes no parece estar influida por ninguno de estos parámetros.	D
7	Todos ellos.	El consumo de frutas secas (nueces o almendras) se asocia con un incremento del contenido de polifenoles en el plasma, con aumento de su capacidad antioxidante y con una reducción de la peroxidación de los lípidos.	D
8	A y C son correctas.	La enfermedad coronaria se relacionó con la prolongación del tiempo de reacción en la prueba de atención dividida y del tiempo de reacción de elección. El peso al nacer se asoció negativamente con el tiempo de reacción en la primera y con el porcentaje de aciertos en la prueba de aprendizaje asociativo.	D