

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

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

Volumen 4, Número 6, octubre 2010

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 - Análisis de las Normativas para el Rastreo de la Diabetes Mellitus en una Población Ambulatoria
Sheehy A, Flood G, Smith M y colaboradores
Mayo Clinic Proceedings 85(1):27-35, Ene 2010.....12
- 2 - Insulina Oral: Revisión de los Conocimientos Actuales
Iyer H, Khedkar A, Verma M
Diabetes, Obesity and Metabolism 12(3):179-185, Mar 2010.....14
- 3 - Prevalencia de Otras Complicaciones y Comorbilidades Asociadas con la Diabetes y su Repercusión en los Costos en Salud en los Pacientes con Neuropatía Diabética
Zhao Y, Ye W, Swindle R
Journal of Diabetes and its Complications 24(1):9-19, Ene 2010.....15
- 4 - Cuestionan la Información Disponible acerca de la Asociación entre la Vitamina D y la Incidencia Creciente de Diabetes Tipo 1
Hyppönen E
Diabetes, Obesity and Metabolism 12(9):737-743, Sep 2010.....17
- 5 - Metanálisis de Datos Individuales de Pacientes para Valorar el Riesgo de Hipoglucemia en Personas con Diabetes Tipo 2 Tratadas con Insulina NPH o Insulina Glargina
Home P, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M
Diabetes, Obesity and Metabolism 12(9):7729-779, Sep 2010.....18
- 6 - Prevalencia de la Retinopatía Diabética en los EE.UU: 2005 a 2008
Zhang X, Saaddine J, Klein R y colaboradores
JAMA 304(6):649-656, Ago 2010.....20
- 7 - Factores Determinantes de Hipoglucemia Grave en Pacientes con Diabetes Tipo 2: El Estudio Fremantle de Diabetes
Davis T, Brown S, Davis W y colaboradores
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 95(5):2240-2247, May 2010.....22

Novedades seleccionadas

- 8 - Identifican Factores Predictivos de una Mejor Respuesta al Uso de Bombas de Infusión Continua de Insulina
Shallitin S, Gil M, Phillip M y colaboradores
Diabetic Medicine 27(3):339-347, Mar 2010.....24
- 9 - Definen la Rentabilidad a Largo Plazo de los Sistemas de Evaluación Continua de la Glucemia
Huang E, O'Grady M, Wysocki T y colaboradores
Diabetes Care 33(6):1269-1274, Jun 2010.....25
- 10 - Los Efectos de la Malnutrición en los Pacientes con Diabetes y Edad Avanzada
Vischer U, Perrenoud L, Herrmann F y colaboradores
Diabetic Medicine 27(8):918-924, Ago 2010.....25
- 11 - Inflamación y Diabetes Tipo 1
Snell-Bergeon J, West N, Dabelea D y colaboradores
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 95(6):2868-2876, Jun 2010.....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
Administración Hospitalaria	1, 3, 6, 9
Atención Primaria	A, 1-6, 8-11
Bioquímica	A, 1, 5, 6, 8
Cardiología	A, 1, 5, 6, 11
Diagnóstico por Laboratorio	A, 1, 5
Educación Médica	1
Endocrinología y Metabolismo	A, 1-11
Enfermería	9
Epidemiología	1, 3-6, 11
Farmacología	2, 5, 6, 8-9
Geriatría	A, 1, 5, 6
Geriatría	A, 9
Hematología	4
Informática Biomédica	9
Medicina Familiar	A, 1-4, 7-11
Medicina Farmacéutica	2, 9
Medicina Interna	A, 1-3, 5-7, 11
Neurología	A, 3
Nutrición	A, 1, 4, 7, 10, 11
Obstetricia y Ginecología	1
Oftalmología	6
Pediatría	2, 8, 9, 11
Salud Pública	1, 4-6, 11





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

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 relaten 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 seres 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 β 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 β , 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 β_2 y β_3 , la resistencia a la insulina, la obesidad y la hipertensión.²⁶⁻⁵⁰ Los polimorfismos en β_2 y β_3 son importantes en la patogénesis de la hipertensión y de la hipertensión asociada con 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 β 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 controvertidos, 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 β_2 y β_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

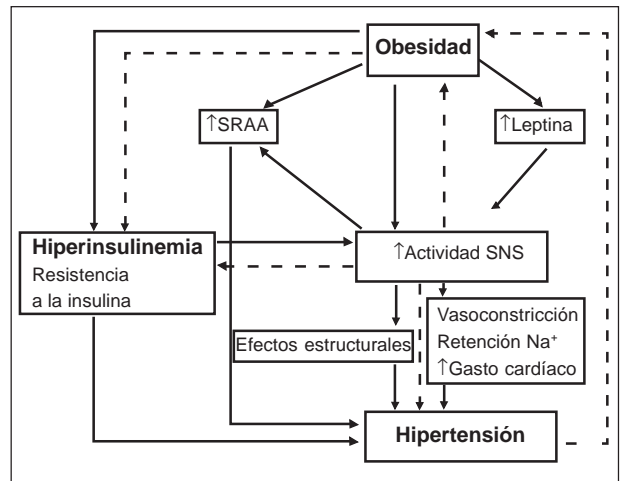


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico potencial en obesidad e hipertensión.

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 β1	isoprenalina > noradrenalina > adrenalina	corazón riñones (células yuxtglomerulares) tejido adiposo	aumento gasto cardíaco aumento liberación renina lipólisis
Adrenorreceptor β2	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 β3	isoprenalina > noradrenalina = adrenalina	tejido adiposo	aumento de la lipólisis

Tabla 2. Polimorfismos en Arg16Gly del adrenorreceptor β 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 β_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 β 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 β , 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 la 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 β adrenérgicos aumenta el consumo de energía total. Una estimulación crónica del SNS causa un descenso en la función de los receptores β 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 β adrenérgicos en obesidad e hipertensión Subtipos y funciones de los receptores adrenérgicos β

La estimulación de los receptores β 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 β 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 β 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	Estudio 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 HOMA - IR (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 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; NT: normotensos.

El receptor adrenérgico $\beta 3$, que está principalmente expresado en el tejido adiposo, se diferencia del receptor adrenérgico $\beta 2$ 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 $\beta 2$ y el receptor adrenérgico $\beta 3$. El receptor adrenérgico $\beta 3$ estimula la movilización de los lípidos de las células grasas blancas e incrementa la termogénesis en los lipocitos castaños. Una reducción de la actividad del receptor adrenérgico $\beta 3$ 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 seres humanos; el tratamiento en el modelo con animales de agonistas $\beta 3$ selectivos reduce los depósitos de grasa más efectivamente.

El polimorfismo del receptor adrenérgico $\beta 2$ 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 $\beta 3$, 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 $\beta 2$ y $\beta 3$. Los receptores β

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 $\beta 2$ – 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 $\beta 2$ 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 $\beta 2$ 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 $\beta 2$.^{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 $\beta 2$ y $\beta 3$, 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 $\beta 3$ 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 $\beta 2$ 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 $\beta 2$ 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 $\beta 2$ 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 $\beta 2$.^{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 $\beta 2$. Large y col.³¹ informaron que los polimorfismos de Arg16Gly que estaban asociados con una función alterada del receptor β adrenérgico con el transportador de Gly16, mostraban un incremento de la sensibilidad agonista cinco veces mayor, sin cambios en la expresión de los receptores β adrenérgicos en el tejido adiposo. No se observó una asociación significativa entre el polimorfismo de Gln27Gly y los cambios en la función receptor β adrenérgico. Bell y col.⁹⁸ informaron que la respuesta del gasto de energía en reposo al estímulo no específico de los receptores β 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 $\beta 3$ versus resistencia a la insulina

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

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

Las relaciones entre los polimorfismos de los receptores adrenérgicos $\beta 2$ y $\beta 3$, 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 $\beta 2$ son importantes en relación con la obesidad.

Es de destacar que la actividad del SNS está relacionada mediante los receptores β 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 β 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 β 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 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 la obesidad puede contribuir a su prevención. Se requieren nuevos estudios para conocer estas relaciones y los mecanismos de la hipertensión asociada con la obesidad.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 8/5/2009 - Aprobación: 21/10/2009

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

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, Cottel 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, Hoebee 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.



1980-2010
30 aniversario

**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 - Análisis de las Normativas para el Rastreo de la Diabetes Mellitus en una Población Ambulatoria

Sheehy A, Flood G, Smith M y colaboradores

University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, EE.UU.

[Analysis of Guidelines for Screening Diabetes Mellitus in an Ambulatory Population]

Mayo Clinic Proceedings 85(1):27-35, Ene 2010

La falta de diagnóstico de la diabetes en las poblaciones con riesgo elevado obedece a múltiples factores. La conducta del profesional parece ser crucial en este sentido; la falta de cobertura médica y las diferencias de las normativas vigentes en cuanto al rastreo también contribuyen al subdiagnóstico.

Según los datos del *National Health and Nutrition Survey*, la prevalencia de diabetes (DBT) aumentó considerablemente de un 9.3% entre 1999 y 2002 a un 12.9% entre 2005 y 2006. Otro 29.5% de los sujetos norteamericanos de 20 años o más tiene hiperglucemia en ayunas, tolerancia anormal a la glucosa, o ambas anormalidades, de manera tal que un 42.4% de la población adulta de los Estados Unidos presenta algún trastorno del metabolismo de la glucosa.

La prevalencia de DBT no diagnosticada también es alta y preocupante; se estima que alrededor del 40% de los diabéticos adultos de Norteamérica desconocen que tiene la enfermedad. Este grupo tiene un riesgo particularmente alto de presentar complicaciones ya que no recibe el tratamiento adecuado. En un trabajo se encontró retinopatía diabética en el 21% de los enfermos con DBT de reciente diagnóstico, una observación que sugiere que la entidad estuvo presente entre 4 y 7 años antes de su detección.

Por su parte, los datos del *UK Prospective Diabetes Study* sugirieron que la hiperglucemia sin tratamiento –tal como ocurriría en los pacientes diabéticos sin diagnóstico– se asocia con efectos cardiovasculares adversos que persisten aún después de lograr el control metabólico.

No se sabe por qué la DBT no se diagnostica correctamente cuando numerosas normativas han establecido pautas específicas al respecto. Por ejemplo, desde 1997, la *American Diabetes Association* (ADA) recomienda el rastreo a partir de los 45 años, y en los sujetos más jóvenes cuando existen factores de riesgo. En cambio, las directrices más recientes del *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) de 2008 establecen la necesidad del rastreo de DBT en los pacientes con hipertensión.

La falta de consulta o de solicitud de los estudios correspondientes por parte del profesional podrían ser factores que contribuyan con el retraso diagnóstico. El

objetivo primario de la presente investigación fue determinar la capacidad de las normativas de la ADA y del USPSTF para identificar casos de DBT en la práctica clínica general. Los autores determinaron si los enfermos con más factores de riesgo, según las pautas de la ADA, son mejor controlados, y analizaron cuáles son los elementos que predicen el rastreo.

Pacientes y métodos

Se efectuó una evaluación retrospectiva de las modalidades de rastreo de la DBT en el ámbito general en un amplio grupo académico de profesionales, entre 2005 y 2007. Se obtuvieron datos clínicos de los pacientes, de laboratorio y demográficos a partir de la base de datos. Sólo se incluyeron los enfermos “actualmente asistidos” por el grupo de profesionales; para ello fue requisito que tuvieran al menos 2 visitas en el consultorio de un médico general (MG), de un ginecólogo, de un médico de familia o de un pediatra en los últimos 36 meses, según los criterios del *Wisconsin Collaborative for Healthcare Quality* (WCHQ), un programa destinado a mejorar la calidad de vida de los residentes de Wisconsin.


Los pacientes evaluados tenían 20 años o más en enero de 2005 y habían sido asistidos en 2005, 2006 y 2007. En todos los casos se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, la cobertura médica, el índice de masa corporal y el origen étnico (algunos grupos minoritarios, recuerdan los autores, tienen mayor riesgo de presentar DBT). El rastreo de la DBT incluyó la determinación de la glucemia en ayunas, las mediciones aleatorias de la glucemia, los resultados de las pruebas de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas y los niveles de hemoglobina glucosilada.

Según las recomendaciones de la ADA se consideraron 8 variables de alto riesgo: más de 45 años, pertenecer a grupos minoritarios de riesgo alto, hipertensión, hipercolesterolemia, síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedad vascular, sobrepeso y antecedente de prediabetes. Se aplicaron los criterios previos del USPSTF que recomendaban el rastreo en los enfermos con hiperlipidemia o con hipertensión, así como los criterios más nuevos que sólo consideran la hipertensión como parámetro para el rastreo. Se determinó el número de pacientes que reunían los criterios de rastreo, el porcentaje de enfermos estudiados y la capacidad de la metodología para la identificación de casos (número de nuevos casos/ número de pacientes rastreados). También se estimó la capacidad de identificación en relación con los factores de riesgo individuales y se valoró el número de factores de riesgo.

Las variables categóricas se expresaron en porcentajes, mientras que las variables continuas se expresaron como medias y desviaciones estándar. El análisis estadístico se realizó con la prueba de *chi* cuadrado.

Resultados

Un total de 51 034 enfermos reunieron los criterios de inclusión; 46 991 pudieron ser evaluados; el 59.4% eran de sexo femenino y el 99.5% tenían cobertura médica. El 62.7% y el 53.2% de los 233 enfermos sin seguro médico

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

tenían menos de 45 años y eran de sexo masculino, respectivamente. El número promedio de consultas al MG fue de 7.2 por persona en el período de 3 años (2005 a 2007).

Un total de 33 823 enfermos (72%) presentaban al menos uno de los criterios para el rastreo establecidos por la ADA, por el USPSTF antes de 2008 y por el USPSTF de 2008. Más pacientes reunieron los criterios de la ADA (30 790; 65.5%) en comparación con los del USPSTF previos a 2008 (27 235; 58%) y los del USPSTF de 2008 (12 054; 25.6%). Sólo 7 751 pacientes no tenían factores de riesgo (16.5%). Los factores de riesgo más frecuentes incluyeron la edad de 45 años o más (54.8%) y el sobrepeso (52.1%). El médico de familia fue el profesional más consultado.

El 86.4% de los enfermos que reunían los criterios de la ADA para el rastreo fueron sometidos a una o más pruebas (26 597 de 30 790). Entre los sujetos estudiados se estableció el diagnóstico de DBT en 1 329 de ellos (5%).

Un total de 27 235 individuos reunían los criterios del USPSTF previos a 2008: hipertensión o hipercolesterolemia, y 24 221 fueron controlados; en el 5.3% (n = 1 293) se estableció el diagnóstico de DBT. Al aplicar los criterios del USPSTF de 2008, sólo 12 054 enfermos fueron candidatos para el rastreo (15 181 pacientes menos). Un total de 11 333 de los 12 054 fueron sometidos al rastreo y en 869 se estableció el diagnóstico de DBT (7.7%).

Del total de candidatos para el rastreo (por cualquiera de las tres normativas; n = 33 823), 28 842 fueron sometidos a por lo menos una prueba. En un porcentaje mayor de pacientes identificados y estudiados según las pautas del USPSTF de 2008 se estableció el diagnóstico de DBT en comparación con los criterios del USPSTF previos a 2008 y los de la ADA. Sin embargo, el número total de enfermos con diagnóstico de DBT fue inferior con los criterios del USPSTF de 2008 en comparación con las directrices del USPSTF previas a 2008 y las de la ADA (869 respecto de 1 293 y respecto de 1 329) como consecuencia de la menor cantidad (en números absolutos) de pacientes aptos para el rastreo según el USPSTF de 2008.

En 1 390 de los 28 842 pacientes evaluados en general se estableció el diagnóstico de DBT (4.8%). Al aplicar las normas de la ADA, se perdió la menor cantidad de enfermos (n = 61; 4.4%); le siguieron las recomendaciones del USPSTF previas a 2008 (n = 97; 7%). Las pautas del USPSTF de 2008 fueron las más inadecuadas ya que con ellas se perdieron 521 sujetos (37.5%) de los 1 390. Entre las dos recomendaciones actualmente vigentes, las del USPSTF de 2008 tienen una capacidad considerablemente más baja de identificación de casos: 460 diagnósticos menos de DBT en comparación con las pautas de la ADA.

La prediabetes (100% de 164 enfermos), la enfermedad vascular (94.3% de 2 574 pacientes) y la hipertensión (94% de 12 054 enfermos) fueron los factores de riesgo más frecuentes entre los sujetos que fueron evaluados. Los factores de riesgo elevado asociados con los índices más altos de nuevos diagnósticos durante los 3 años fueron la prediabetes (15.8% de los 164 enfermos), el síndrome de ovarios poliquísticos (12.6% de 136 pacientes) y la enfermedad vascular periférica (10% de 2 427 sujetos). En cambio, la edad de 45 años o más y la hipercolesterolemia fueron los factores vinculados con los índices más bajos de diagnóstico. El número de los factores de riesgo elevado se asoció fuertemente con el rastreo y con la capacidad de identificación de casos.

En los pacientes sin cobertura médica, el rastreo fue menos frecuente; aún así, el porcentaje de nuevos casos de DBT entre los sometidos a rastreo fue muy elevado en esta minoría de enfermos. Por su parte, el ser asistido por un MG fue un factor predictivo de rastreo, en comparación con la

atención por un médico de familia o por médicos ginecólogos.

Discusión

Según los resultados del presente estudio, los criterios de la ADA permiten identificar un mayor número de enfermos aptos para el rastreo de la DBT, en comparación con las pautas nuevas del USPSTF de 2008 y las recomendaciones del USPSTF previas a 2008. Más aún, cuando se comparó la sensibilidad de las dos normativas actualmente vigentes, las del USPSTF de 2008 se asociaron con una reducción significativa del número de casos identificados. Al extrapolar los datos del censo norteamericano de 2005 a 2007, la aplicación nacional de las recomendaciones del USPSTF de 2008 ocasionaría 3 650 390 menos diagnósticos de DBT en la población de 20 años o más, en el período de estudio de 3 años, en comparación con la aplicación de los criterios de la ADA. Este fenómeno es particularmente preocupante si se recuerda que en la actualidad muchos profesionales utilizan las pautas del USPSTF de 2008 como herramienta estándar para identificar a los pacientes en quienes es necesario el rastreo de DBT. Esta conducta ocasionaría que un gran número de enfermos no sea correctamente identificado y tratado.

Al aplicar los criterios de la ADA, señalan los autores, también se "pierden" aproximadamente unos 3 000 pacientes que reúnen uno de los dos criterios del USPSTF (sujetos de 45 años o menos con hipertensión -USPSTF de 2008 y USPSTF previo a 2008- e hiperlipidemia -USPSTF anterior a 2008). La falta de identificación de pacientes jóvenes sugiere un riesgo particular ya que estos enfermos quedarían expuestos a la hiperglucemia durante un mayor tiempo.

Una posible ventaja del USPSTF de 2008 sería el número elevado de casos por número de sujetos rastreados (7.7% en comparación con sólo un 5% al aplicar los criterios de la ADA). Sin embargo, añaden los expertos, el 7.7% surge de una población mucho más pequeña (12 054 respecto de 30 790); más aún, un índice de identificación del 5% es altamente favorable en comparación con los índices asociados con otros procedimientos diagnósticos, por ejemplo, la mamografía.

El 15.8% de los enfermos con prediabetes y el 12.6% de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos identificados al aplicar los criterios de alto riesgo de la ADA tuvieron DBT. La presencia de estos factores (que confieren un riesgo elevado a pesar de ser menos frecuentes) tiene que ser especialmente tenida en cuenta en el ámbito de la salud pública.

Los hallazgos del estudio también indican que el rendimiento de las prácticas de rastreo difiere según el tipo de profesional y la cobertura médica. De hecho, en las enfermas asistidas por ginecólogos se solicitaron estudios diagnósticos con menos frecuencia; este punto es muy relevante ya que en muchos casos el ginecólogo es el médico de "cabecera". Como es esperable, los sujetos sin cobertura médica tienen mucha menos probabilidad de ser sometidos al rastreo.

En opinión de los autores, hasta tanto las normativas del USPSTF sean revisadas, los criterios de la ADA deberían ser los utilizados para determinar en qué pacientes está indicado el rastreo de la DBT.

Conclusión

La falta de diagnóstico de DBT en las poblaciones con riesgo elevado obedece a múltiples factores. La conducta del profesional parece ser crucial en este sentido; la falta de cobertura médica contribuye en menor medida. Respecto de las pautas de la ADA, las recomendaciones del USPSTF de

2008 se asocian con un número muy inferior de sujetos pasibles de ser sometidos a algún estudio de la glucosa. Todos estos puntos deben ser especialmente considerados por el MG, quien en definitiva tiene la mayor oportunidad de identificar a los enfermos que deberían ser sometidos al rastreo, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113294

2 - Insulina Oral: Revisión de los Conocimientos Actuales

Iyer H, Khedkar A, Verma M

R&D Biocon Limited, Bangalore, India

[Oral Insulin - A Review of Current Status]

Diabetes, Obesity and Metabolism 12(3):179-185, Mar 2010

Si bien se reconocen numerosas limitaciones y la necesidad de mayor investigación, la posibilidad de disponer de formulaciones de insulina de administración oral podría asociarse con una acentuada modificación en los paradigmas actuales del tratamiento de la diabetes.

Tanto en la diabetes tipo 1 (DBT1) como en la tipo 2 (DBT2) se reconoce una declinación progresiva en la función de las células beta. En la DBT1, la destrucción mediada por mecanismos autoinmunes provoca una rápida pérdida funcional de estas células; en cambio, en la DBT2 se observa menor liberación de insulina en la primera fase, con reducción de la supresión de la producción hepática posprandial de glucosa, hiperglucemia e hipersecreción tardía de insulina. En las últimas etapas, la pérdida de células beta desencadena muy baja secreción endógena de insulina.

Entre los objetivos del tratamiento de la DBT se destaca la disminución o eliminación de las complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo. Mientras que la insulina constituye la terapia inicial de la DBT1, el enfoque de los sujetos con DBT2 comienza con la dieta, los cambios del estilo de vida y la administración de metformina, con el eventual agregado de otros hipoglucemiantes orales o de insulina basal.

Los expertos manifiestan que el uso de insulina se asocia con elevada eficacia y con la posibilidad de incrementar la dosis en forma indefinida. Sin embargo, se describe resistencia de pacientes y médicos para el comienzo precoz de esta terapia, debido, entre otros, a la disponibilidad de fármacos por vía oral. Si bien la *American Diabetes Association* sólo propone el inicio del tratamiento con insulina en presencia de pérdida ponderal u otros signos o síntomas de hiperglucemia grave, esta terapia se relaciona con beneficios en términos de sensibilidad a la insulina y la reducción de la glucotoxicidad y la lipotoxicidad. Asimismo, los resultados del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) permiten avalar el inicio precoz de la terapia intensificada, que se asocia con la reducción del riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad. Sin embargo, estas conclusiones difieren de las descritas en otros protocolos, como los ensayos *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) y *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD). Estas diferencias se atribuyeron a la mayor participación de pacientes de diagnóstico reciente

en el estudio UKPDS, por lo que se reconoce la importancia de la intervención precoz y sus beneficios en la prevención de las complicaciones a largo plazo.

Aunque los esquemas tradicionales de tratamiento con insulina se asocian con ventajas en términos de morbimortalidad, una importante proporción de pacientes no logra un control glucémico duradero. Entre las causas de este fracaso terapéutico se cita la escasa adhesión vinculada con la necesidad de aplicación de la medicación, la complejidad de los esquemas, el incremento de peso y el riesgo de hipoglucemia. Entre los recursos en evaluación dirigidos a superar estas limitaciones, se encuentra la posible administración de insulina por vía oral.

En esta revisión, los autores presentan los resultados de una búsqueda bibliográfica de los contenidos en inglés publicados en la base de datos PubMed. Debido a la escasez de información, la metodología se expandió a las bases de datos de laboratorios que se encuentran investigando esta variante de la terapia con insulina, así como los resultados de las principales disertaciones relacionadas con la DBT.

Conceptos generales sobre la insulina por vía oral

El mayor conocimiento actual acerca de la DBT ha permitido jerarquizar la importancia de la llegada de la insulina a la circulación hepática. Las formulaciones actuales, incluidos los análogos de la insulina de acción corta, introducen el fármaco a nivel periférico y no reproducen la vía fisiológica normal (gradiente porto-periférico), por lo que estas terapéuticas provocan la insulinización excesiva de los tejidos distales, con aumento de peso e hipoglucemia. El uso de formulaciones por vía oral permitiría alcanzar elevadas concentraciones en la circulación venosa portal sin hiperinsulinemia periférica.

Por otra parte, los investigadores señalan la importancia de la disminución de la liberación inicial de insulina ante la ingesta de alimentos que se describe en los sujetos con DBT2. En modelos de experimentación se ha demostrado que el uso de reemplazos de insulina en esa etapa se asocia con la reducción acentuada de la hiperglucemia posprandial. Además de los beneficios potenciales de una formulación oral de insulina de acción rápida sobre esta primera respuesta, se destaca su eventual utilidad para modificar la progresión de la enfermedad al mantener en reposo las células beta. Asimismo, sus efectos sobre el peso corporal parecen menores, debido a la menor exposición de los tejidos periféricos a la acción de la insulina.

En otro orden, se postula que, en los pacientes con DBT1, los beneficios potenciales parecen diferentes a los descritos en los sujetos con DBT2, en función de la causa autoinmune de la enfermedad. Si bien se han demostrado resultados positivos en modelos con roedores, los datos disponibles en relación con sus efectos en seres humanos no son alentadores.

Los investigadores advierten que la administración de una formulación de insulina por vía oral debe evitar el proceso relacionado con las numerosas enzimas digestivas que metabolizan las proteínas para convertirlos en péptidos pequeños o aminoácidos. La escasa proporción de insulina intacta debe absorberse a través del epitelio gastrointestinal y sus uniones intercelulares, las capas de mucina y la acción de proteasas locales inespecíficas. Con el objetivo de evitar estos pasos metabólicos, se ha propuesto el encapsulado de la insulina, en especial con la creación de nanopartículas con polímeros mucoadhesivos, como el quitosán, el ácido polilacto-coglicólico y el alginato. Estas sustancias protegen físicamente a la molécula de insulina de la degradación enzimática y las nanopartículas pueden atravesar el epitelio intestinal a nivel de las placas de Peyer.

La desventaja de esta alternativa reside en su selectividad para la absorción colónica, por lo que no parece útil para corregir las alteraciones de la secreción en la primera fase.

Otra herramienta para evitar la degradación enzimática consiste en la administración concomitante de un inhibidor de las proteasas, aunque esta técnica podría asociarse con mala absorción proteica a largo plazo. En cambio, la derivación de péptidos mediante el uso de polietilenglicol permitiría evitar la degradación enzimática con aumento de la absorción. Asimismo, la incorporación de fármacos que incrementan la permeabilidad digestiva (sales biliares, ácidos grasos) constituye otra herramienta de interés, si bien se estima que pueden incrementar el riesgo de inflamación e infecciones locales.

Formulaciones de insulina oral

La mayor parte de los datos disponibles acerca de estos productos se han obtenido de ensayos efectuados por compañías biofarmacéuticas con una cantidad reducida o intermedia de participantes.

Entre los preparados de insulina de acción rápida por vía oral (inicio de su efecto dentro de los primeros 20 minutos) se incluye una formulación con un fármaco que incrementa la permeabilidad del tubo digestivo. Esta presentación se caracteriza por alcanzar una concentración máxima alrededor de 20 minutos después de su administración por vía oral, por lo que se presume que su absorción se produce en el tubo digestivo proximal. En un ensayo en pacientes con DBT2, con adecuado control metabólico, se describió que esta formulación se asoció con optimización de la glucemia y de la sensibilidad a la insulina en un tratamiento de 2 semanas. En otro estudio de fase II, se verificó que el uso de dosis elevadas de este producto provocó el descenso significativo de la hemoglobina glucosilada, en comparación con placebo, cuando se lo administró durante 90 días.

Por otra parte, los expertos mencionan la creación de otras formulaciones experimentales, como la insulina modificada con polietilenglicol en asociación con colato de sodio como facilitador de la absorción. Si bien esta formulación ya no se encuentra en experimentación, se menciona otra variante de insulina modificada (IN-105) que se relacionó con la optimización de la glucemia posprandial de manera dependiente de la dosis administrada, con bajo riesgo de hipoglucemia. Agregan que se ha iniciado un estudio clínico a largo plazo de evaluación de IN-105 en pacientes con DBT2, con el objetivo de definir sus efectos sobre la hemoglobina glucosilada y la glucemia en ayunas y posprandial.

En otro orden, se han llevado a cabo experiencias con formulaciones de insulina por vía oral de liberación intermedia o prolongada (inicio de acción entre una y 3 horas después de su administración). Se menciona la creación de una cápsula con cubierta entérica que incluye un facilitador de la permeabilidad digestiva. En un ensayo efectuado en 8 voluntarios sanos, esta formulación se asoció con la reducción de la glucemia y de los niveles circulantes de péptido C, con adecuados niveles de tolerabilidad. En otro orden, los expertos destacan las experiencias con insulina en vesículas liposomales dirigidas a la acción hepática, para su utilización tanto por vía subcutánea como oral. Las formulaciones orales se encuentran en evaluación en un estudio de 18 semanas en el que participan pacientes con DBT2 con fracaso terapéutico pese al uso de metformina.

A pesar de que los datos reunidos en modelos con animales se asocian con efectos favorables, los ensayos clínicos en sujetos con DBT1 no han resultado alentadores.

Discusión y conclusiones

Las formulaciones de administración de insulina por vía oral podrían modificar el paradigma del tratamiento de la DBT. Se

estima que las variantes de acción corta podrán utilizarse en todas las formas de la enfermedad, ya que parecen asociarse con menor progresión en las etapas iniciales y mejor control metabólico, sin incremento ponderal en las fases finales. De todos modos, se requiere demostrar la eficacia y la seguridad a largo plazo de estas estrategias. Asimismo, es necesario comprobar la absorción reproducible y vinculada con los alimentos para estas formulaciones. Por otra parte, aún debe verificarse la superioridad de estas estrategias en relación con la insulina inyectable y los hipoglucemiantes orales, mientras que no se ha descartado el potencial mitogénico de este producto sobre la mucosa intestinal.

De este modo, los expertos concluyen que, luego de la evaluación de estas limitaciones, el uso de insulina por vía oral podría asociarse con cambios acentuados en la terapia de la diabetes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113256

3 - Prevalencia de Otras Complicaciones y Comorbilidades Asociadas con la Diabetes y su Repercusión en los Costos en Salud en los Pacientes con Neuropatía Diabética

Zhao Y, Ye W, Swindle R

Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[Prevalence of Other Diabetes-Associated Complications and Comorbidities and its Impact on Health Care Charges among Patients with Diabetic Neuropathy]

Journal of Diabetes and its Complications 24(1):9-19, Ene 2010

La neuropatía diabética se describe aun en ausencia de otras comorbilidades o complicaciones de la diabetes. Su presencia se correlaciona con un incremento significativo de los costos en salud.

La neuropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes (DBT), con una prevalencia del 50% al 66% de los sujetos afectados. Se considera que es la complicación de la DBT vinculada con mayores índices de morbimortalidad. Por otra parte, esta enfermedad se asocia con efectos perjudiciales sobre la funcionalidad física, emocional y social de los pacientes, debido a la presencia de dolor, limitación de las actividades, ansiedad, depresión y menor productividad. La ND se correlaciona con otras complicaciones de la DBT, como la nefropatía, la retinopatía y las amputaciones.

Los datos en relación con la repercusión económica de la ND son escasos. En este estudio, los autores se propusieron identificar las diferencias en la prevalencia de las complicaciones o comorbilidades (CC) más frecuentes de la DBT y los costos para el sistema de salud entre los pacientes diabéticos con un seguro comercial y un grupo control de características similares.

Pacientes y métodos

Se realizó un análisis de una base de datos administrativa en la que se efectuó la búsqueda de información sobre sujetos con ND de menos de 65 años. Asimismo, se identificaron individuos diabéticos de los mismos grupos etarios y con características demográficas semejantes para conformar un grupo control. Se definió la presencia de ND

sobre la base de la existencia de al menos una consulta por esta afección en el período comprendido entre julio de 2004 y junio de 2005. Con la aplicación de herramientas informáticas se calculó la probabilidad de diagnóstico de ND para todos los individuos y se dividió la población en deciles para el análisis estadístico. Se evaluó la presencia de otras comorbilidades, incluidas las vinculadas con la DBT (alteraciones cardíacas, enfermedad vascular cerebral y periférica, nefropatía, complicaciones oculares, afecciones cutáneas, depresión y amputaciones).

Para realizar la evaluación de los costos, se calcularon los valores relacionados con la atención, los honorarios profesionales (en forma independiente de los posibles reembolsos) y las prescripciones ambulatorias. Los resultados obtenidos se estratificaron además en función de los costos de internación, las visitas al servicio de emergencia, los estudios de laboratorio y otras variables. Se aplicaron modelos de regresión lineal multivariada en la cual se consideraron la edad, el sexo, el tipo de seguro, las comorbilidades y las características de la DBT. Se interpretó como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La media de edad de los pacientes con ND y de los miembros del grupo control se estimó en 51 años. La mayoría de los integrantes de cada cohorte eran varones (54%). No se verificaron diferencias de significación estadística en cuanto al sexo o el tipo de seguro entre los sujetos sin otras CC de la DBT y aquellos que presentaban estos factores asociados. Sin embargo, estos últimos tenían una edad significativamente mayor y una cantidad más elevada de afecciones comórbidas individuales. Los sujetos con ND se caracterizaban por una mayor prevalencia de amputaciones (*odds ratio* [OR] = 21.14), complicaciones renales (OR = 5.20), retinopatía (OR = 4.34) y complicaciones de la DBT en general, con la exclusión de las manifestaciones neurológicas (OR = 5.76). Además, tenían una probabilidad más elevada de padecer DBT tipo 1 (DBT1) (OR = 4.36; $p < 0.05$).

Tanto en el grupo de pacientes con ND como en el grupo control, los costos en salud eran significativamente mayores en presencia de otras CC ($p < 0.05$). La presencia de una de estas afecciones se correlacionó con un incremento de 2.3 veces en los costos totales entre los sujetos con ND y de 1.8 veces en el grupo control ($p < 0.05$ para ambas cohortes). Las mayores diferencias en los valores se atribuyeron principalmente al aumento de los costos en los pacientes ambulatorios e internados como consecuencia de otras CC de la DBT. En los sujetos con ND, de manera independiente de la presentación concomitante de otras CC, los costos eran significativamente mayores que los verificados en la cohorte control. Así, la ND sin otras CC asociadas se vinculó tanto con un aumento de los costos totales de 1.8 veces en comparación con los pacientes del grupo control ($p < 0.05$), como con un incremento de estos costos de 2.3 veces en relación con los sujetos con cualquier otra CC. En coincidencia, los costos totales atribuidos a la ND en los pacientes que no presentaban otras CC excedieron 3 912 dólares por cada enfermo a los gastos del grupo control ($p < 0.05$). En los individuos con CC coexistentes, el diagnóstico de ND se vinculó con un exceso de costos de 10 541 dólares por cada enfermo ($p < 0.05$), atribuido principalmente a las internaciones y la prescripción de medicamentos a los pacientes ambulatorios.

Como contrapartida, en los sujetos con ND, la aparición de otras CC vinculadas con la DBT se asoció con un incremento significativo de los costos totales (7 916 dólares por paciente; $p < 0.05$) en comparación con quienes no tenían estas afecciones. En los sujetos del grupo control, la presencia de CC se vinculó también con un aumento de los costos totales (1 377 dólares por enfermo; $p < 0.05$), atribuido

principalmente a la prescripción ambulatoria de medicamentos.

Discusión

Por medio de un sistema de clasificación integral, se llevó a cabo un análisis exhaustivo de una base de datos en la cual se incluía información relacionada con la prevalencia de CC de la DBT y su repercusión sobre los costos para el sistema de salud. Si bien la mayoría de los sujetos con ND y de los miembros del grupo de control presentaban al menos otra CC de la DBT, los primeros se caracterizaban por una mayor probabilidad de coexistencia de estos trastornos, así como de un mayor número de estas afecciones. Asimismo, en los pacientes con ND hubo un nivel más elevado de gastos para el sistema de salud en comparación con los restantes diabéticos, tanto en los costos totales como en los relacionados con las prescripciones farmacológicas ambulatorias.

A pesar de que muchos participantes con ND padecían además otras CC de la DBT, se verificó la presencia de ND en ausencia de estas afecciones. En comparación con los individuos en los que coexistía la ND con otras alteraciones vinculadas con la DBT, los sujetos con ND aislada eran más jóvenes y tenían menor número de complicaciones, por lo cual se trataba de enfermos en un estadio precoz de la DBT. Por otra parte, la prevalencia de DBT1 era superior entre los enfermos con ND, en coincidencia con los resultados de otras publicaciones previas. Dado que la administración de péptido C o una asociación de esta molécula con insulina podrían demorar o evitar el compromiso neurológico, se destaca la necesidad de brindar especial atención al enfoque de la ND en los individuos con DBT1.

Los pacientes con ND con otras CC asociadas se caracterizaron por un gasto significativamente más elevado en términos de los costos totales, en comparación con los sujetos con ND aislada. El tratamiento intensivo se ha vinculado con un retraso en la aparición y la progresión de las complicaciones microvasculares de la DBT. Esta estrategia, en combinación con la educación proactiva y con el control de otras CC, podría permitir un mejor control de los pacientes con un ahorro global de los costos en salud.

Las diferencias en los gastos observadas entre los individuos con ND y los pacientes del grupo control se mantuvieron a pesar de los ajustes estadísticos. La presencia de ND parece indicar un aumento en la gravedad de la DBT, en coincidencia con la mayor prevalencia de otras CC. El enfoque y el control proactivo de la ND podrían vincularse con repercusiones relevantes en las normativas de tratamiento, así como en los gastos para el sistema de salud.

Los expertos reconocen las limitaciones de los resultados, dado que, entre otros parámetros, los datos obtenidos proceden de una base de datos administrativa, por lo cual no pueden extrapolarse a la población general. Asimismo, proponen la utilización de bases de datos con mayor información para evaluar la calidad de vida, la funcionalidad, las pérdidas laborales y otros costos indirectos.

Conclusiones

Aunque la mayoría de los pacientes con ND presentan otras CC, en esta cohorte se reconocieron casos de ND en ausencia de otras manifestaciones de la DBT. En comparación con los integrantes del grupo control, los pacientes con ND tienen una mayor prevalencia de otras complicaciones asociadas y ocasionan un incremento de los costos en salud. Los autores concluyen que el tratamiento de la ND y de otras CC constituye un componente relevante e integral del enfoque de la DBT.

4 - Cuestionan la Información Disponible acerca de la Asociación entre la Vitamina D y la Incidencia Creciente de Diabetes Tipo 1

Hyppönen E

UCL Institute of Child Health, Londres, Reino Unido

[*Vitamin D and Increasing Incidence of Type 1 Diabetes - Evidence for an Association?*]

Diabetes, Obesity and Metabolism 12(9):737-743, Sep 2010

Los autores evalúan en forma crítica la información disponible acerca de la relación observada entre la deficiencia de vitamina D y la aparición de diabetes tipo 1, y concluyen que se requieren estudios aleatorizados para descartar un vínculo causal entre ambas.

La vitamina D (VD) es un precursor hormonal, cuya síntesis es consecuencia de la acción de la luz solar sobre la piel. La VD se halla en altas concentraciones únicamente en los pescados azules, y su aporte de la dieta es escaso. Esta vitamina requiere de dos hidroxilaciones sucesivas para activarse. Las acciones clásicas de la VD se relacionan con el metabolismo del calcio; sin embargo, existe cada vez más información acerca del impacto de la deficiencia de VD en los tejidos extraesqueléticos y se la ha vinculado con la patogenia de la enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo 1 (DBT1) y algunos tipos de cáncer. Los receptores para la VD se hallan distribuidos en todo el organismo, incluidos los monocitos y las células beta del páncreas, y regulan la expresión de más de 200 genes distintos. Se considera que el incremento de la ingesta de VD es uno de los candidatos más promisorios para la prevención de la DBT1 y se ha sugerido que los cambios en la incorporación de VD durante las últimas décadas han influido la incidencia actual de la diabetes. En los países industrializados, la incidencia de DBT1 se ha incrementado desde la Segunda Guerra Mundial en forma paralela a la disminución de la fortificación de los alimentos con VD y del aporte sistemático de aceite de hígado de bacalao (AHB). Además, existen otros hallazgos que avalarían esta asociación, como la existencia de patrones estacionales en el inicio de la DBT1. Los índices más altos se presentan durante el invierno y los más bajos durante el verano, lo que sugiere la presencia de un factor que precipita la enfermedad vinculado con la estación, como sucede con la VD, las infecciones virales, o la combinación de ambas. Los autores aclaran que, si bien estas observaciones son atractivas, estos estudios son útiles para crear hipótesis más que para probarlas.

Estudios experimentales

En los ratones obesos no diabéticos (OND), la administración de calcitriol disminuyó la progresión de la insulinitis y la diabetes e, inclusive, con dosis elevadas de VD activa se podría alcanzar una protección completa. Sin embargo, estas dosis se asocian con hipercalcemia como consecuencia de la toxicidad de la VD, motivo por el cual se han investigado los efectos de otros análogos del calcitriol que no provocan hipercalcemia. Se encontró que estos agentes son tan efectivos como el calcitriol para prevenir la DBT1 en los ratones OND, en forma dependiente de la dosis. En estos animales, la deficiencia de VD intrauterina o en la etapa inicial de la vida se relaciona con un comienzo precoz y una mayor incidencia de DBT1. Sin embargo, el suplemento de VD no corrigió estas alteraciones, hecho que podría deberse a que la VD carece de efecto en su estado original; el calcitriol, en cambio, es un metabolito activo.

También se ha observado que la administración de análogos de la VD podría disminuir la progresión de la DBT1 una vez instalada. En animales con insulinitas, el tratamiento

combinado con un análogo de la VD y ciclosporina A redujo la incidencia de diabetes. También se observó que otros análogos de la VD pudieron disminuir la respuesta Th1 y la insulinitis en los ratones OND. En estos casos, el tratamiento más prolongado se asoció con los mejores resultados. También se hallaron algunas excepciones. En los ratones OND carentes de receptores para VD no se observó insulinitis ni progresión a la diabetes. Esto se explicaría con el hecho de que existen cambios en la expresión de los receptores para la VD en los distintos tejidos a lo largo de la vida y, por ello, estos estudios no pueden avalar la ausencia de la influencia de la deficiencia de VD en la aparición de la DBT1.

Estudios observacionales realizados en seres humanos

El primero estudio que trató el tema sugirió que en los niños que recibieron suplementos con VD durante el primer año de vida se redujo un 33% el riesgo de sufrir DBT1. Estos hallazgos son compatibles con los de un metanálisis que incluyó este mismo estudio. Los autores también hacen referencia a un trabajo del mismo grupo en el que no sólo encontraron resultados similares, sino que además, el efecto de la VD fue dependiente de la dosis. También se verificó, que los niños en los que se supuso el diagnóstico de raquitismo durante el primer año de vida presentan un incremento 3 veces mayor del riesgo de padecer DBT1. Sin embargo, el hallazgo más importante se observó en los niños que recibieron un suplemento regular de VD con una dosis mínima diaria de 2 000 UI, lo cual se asoció con una disminución del riesgo en un 86%.

Suplementos de VD

En Noruega se utiliza el AHB como suplemento de la VD, el cual también aporta vitamina A y ácidos grasos omega-3. Si bien hay estudios que sugieren que el AHB disminuye la progresión a la diabetes en mayor grado que la VD, no es posible comparar ambos productos en cuanto a la concentración de VD y a su biodisponibilidad. Inclusive han relacionado a los ácidos grasos omega-3 con un efecto protector contra la DBT1 al disminuir el desarrollo de los autoanticuerpos en forma independiente de la VD. Los autores postulan que es posible que la discrepancia en los resultados refleje la existencia de un período crítico en el que la VD puede modificar la respuesta autoinmune. En un estudio posterior hallaron que el suplemento de VD en la dosis recomendada diaria de 2 000 UI es más eficaz que el AHB para disminuir la incidencia de diabetes. Los autores presumen que este hallazgo probablemente se deba a que los preparados farmacéuticos contienen una mayor concentración de VD que el AHB y que este trabajo no avala la hipótesis de un efecto protector de los ácidos grasos omega-3 sobre la DBT1.

Estudios durante el inicio de la enfermedad

Se ha postulado que los niveles plasmáticos de 25 hidroxicolecalciferol, un indicador de la incorporación de VD mediante la dieta, y de calcitriol son menores en los pacientes con DBT1 que en la población general. En un estudio que evaluó la relación del efecto de la administración de calcitriol en comparación con nicotinamida a niños con DBT1, se verificó un efecto beneficioso del calcitriol, de duración breve, sobre los requerimientos diarios de insulina. Sin embargo, al cabo de un año no se comprobaron diferencias entre los 2 grupos, lo cual sugiere que el suplemento de calcitriol presenta beneficios escasos a largo plazo y que serían limitados una vez que al paciente se le manifiesta la DBT1.

Estudios genéticos

Existen varios genes que afectan el metabolismo y la activación de la VD; no obstante, hay pocos estudios que

describan los distintos polimorfismos de las enzimas implicadas. Se han estudiado las variaciones de la 25 hidroxilasa, la alfa 1 hidroxilasa y la proteína fijadora de VD, pero no se encontró asociación entre estos genes y la DBT1. Las investigaciones sobre el receptor para VD tampoco fueron concluyentes. Se ha sugerido que la radiación ultravioleta ambiental podría influir la relación entre VD y DBT1. Esta hipótesis fue avalada por la correlación geográfica existente entre el índice de probabilidades para los distintos genotipos del receptor de VD y su vínculo con la DBT1, la cual se fortalece con el aumento de la duración del invierno. Los autores postulan que es probable que otros genes y el ambiente modifiquen las variaciones descritas en los receptores para VD; sin embargo, resultaría muy difícil identificar cada variable genética y su asociación con la DBT1.

Mecanismo de acción de la VD

La respuesta autoinmune que lleva a la destrucción de las células beta del páncreas en la DBT1 es un proceso dependiente de los linfocitos T, y se cree que la estimulación de la respuesta Th1 es un mecanismo central en esta entidad. La VD activa presenta un efecto inmunomodulador sobre las células T, que conducen al bloqueo de la inducción de citoquinas para Th1, en especial el interferón gamma. La producción local de calcitriol podría proteger a las células beta debido a que colabora en mantener una barrera que excluye a los patógenos. Los autores admiten que esta hipótesis resulta atractiva ya que el mecanismo patogénico de la DBT1 involucra virus y bacterias que agravan los eventos inmunitarios que culminan con el daño pancreático directo.

Conclusiones

Los expertos advierten que, si bien no existen ensayos controlados y aleatorizados en los que se haya prescrito VD para evitar la DBT1, la asociación hallada entre ambas es firme. Asimismo, señalan que dada la compleja etiología multifactorial de la DBT1 es improbable que la deficiencia de VD pudiera ser la única o bien la principal causa de esta entidad. No obstante, millones de niños padecen deficiencia de VD y debido a la alta prevalencia de este factor de riesgo potencial, los efectos más leves podrían resultar importantes para evitar la DBT1 si la asociación fuese real. Los autores puntualizan la necesidad de disponer de ensayos clínicos que permitan establecer con claridad el papel de la VD en la DBT1. Aun así, la deficiencia de VD es un riesgo en salud evitable, por lo que es necesario implementar acciones para reducir su prevalencia, con mayor razón si aún resta tener mayor cantidad de información vinculada con un resultado en este sentido.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117375

5 - Metanálisis de Datos Individuales de Pacientes para Valorar el Riesgo de Hipoglucemia en Personas con Diabetes Tipo 2 Tratadas con Insulina NPH o Insulina Glargina

Home P, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M

Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido; Universität Tübingen, Tübingen, Alemania; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Alemania; University of Perugia, Perugia, Italia

[Meta-Analysis of Individual Patient Data to Assess the Risk of Hypoglycaemia in People with Type 2 Diabetes Using NPH Insulin or Insulin Glargine]

Diabetes, Obesity and Metabolism 12(9):7729-779, Sep 2010

El tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 con insulina glargina, respecto de la administración de insulina NPH, se asocia con una reducción aproximada del 50% del riesgo de episodios nocturnos de hipoglucemia.


La hipoglucemia es una complicación frecuente y peligrosa en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina o con secretagogos de la insulina, dado que las hipoglucemias graves pueden asociarse con pérdida de la conciencia y otros accidentes. Los pacientes con episodios repetidos de hipoglucemia pueden perder la sensibilidad para detectar los primeros síntomas, una situación que eleva considerablemente el riesgo de hipoglucemia grave. La falta de conciencia puede exacerbarse aún más por las hipoglucemias nocturnas, episodios durante los cuales los pacientes no perciben los síntomas autonómicos de alarma.

Los estudios epidemiológicos encontraron una asociación entre la hipoglucemia y el aumento del riesgo de mortalidad de cualquier etiología entre los pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular. Por el contrario, los resultados de un estudio reciente no confirmaron esta asociación y, por lo tanto, por el momento no pueden establecerse conclusiones definitivas en términos de las hipoglucemias como factores de riesgo cardiovascular.

Las hipoglucemias y el riesgo de éstas son aspectos que, sin duda, complican el control de la enfermedad; más aún, el temor a las hipoglucemias suele retrasar el inicio de la terapia con insulina. Cualquiera sea el caso, la complicación a mediano y largo plazo es la exposición a la hiperglucemia sostenida y, en consecuencia, a mayor riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares. Por ende, el objetivo del tratamiento es lograr las cifras óptimas de glucemia y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con el menor riesgo posible de hipoglucemia. Los análogos de la insulina de acción prolongada son útiles en este sentido y fueron creados con la finalidad de superar el control que se logra con la insulina NPH (INPH).

En los pacientes con diabetes tipo 2, la insulina glargina (IG), señalan los autores, se asocia con mejor perfil farmacocinético y con riesgo más bajo de hipoglucemia en comparación con la INPH. Un metanálisis reciente confirmó las ventajas de la IG respecto de la INPH, con índices más bajos de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 y HbA_{1c} en el espectro habitual. No obstante, se requiere mayor información comparativa sobre el riesgo de hipoglucemia en distintos momentos del día, de manera de poder seleccionar la mejor opción terapéutica para cada paciente.

En esta ocasión, los autores realizaron un metanálisis de los datos individuales de los pacientes (DIP) incluidos en trabajos clínicos, con la finalidad de establecer con mayor precisión el riesgo de hipoglucemia asociado con la IG y la INPH. Se aplicaron criterios externos de exclusión, propuestos por el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiC),

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

entidad que sugiere el análisis conjunto de los DIP porque, de esta forma, es posible efectuar los ajustes correspondientes en relación con los cambios en los niveles de la HbA_{1c}. Además, la combinación de los DIP brinda mayor valor estadístico a las estimaciones y se asocia con menos sesgo respecto del análisis general de la sumatoria de datos de los estudios clínicos controlados.

Materiales y métodos

El objetivo de la investigación fue determinar los *odds ratio* (OR) y la reducción absoluta del riesgo de hipoglucemia con el tratamiento con IG una vez por día (por la mañana o por la tarde), en comparación con la INPH, una vez por día, por la tarde. Para ello se utilizaron los DIP de estudios clínicos aleatorizados, identificados a partir de una revisión sistemática de la literatura, entre 2000 y 2007. Se consideraron los trabajos aleatorizados (de grupos paralelos o de diseño transversal) en los que el tratamiento se evaluó durante al menos 24 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron esquemas similares de IG basal o de INPH basal en combinación con hipoglucemiantes orales. Los pacientes, por el contrario, no utilizaban insulina en las comidas. Los estudios debían brindar información sobre las hipoglucemias y los episodios graves de hipoglucemia y sobre los niveles de HbA_{1c}.

El parámetro principal de análisis fue el porcentaje de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia según los DIP; se consideraron el tiempo de aparición del episodio (diurno o nocturno) y los cambios en los niveles de la HbA_{1c} desde el inicio hasta el final del estudio. Se consideraron cuatro categorías de episodios de hipoglucemia: hipoglucemia sintomática con glucemia < 2.0 mmol/l (< 36 mg/dl), hipoglucemia sintomática con glucemia < 3.9 mmol/l (< 70 mg/dl), hipoglucemia grave (con las definiciones establecidas en cada protocolo) y el total de hipoglucemias (independientemente de la gravedad, el momento de aparición o la concentración de la glucemia).

Un primer análisis abarcó los DIP que recibieron IG o INPH por la tarde en combinación con hipoglucemiantes orales, mientras que el segundo análisis comparó los pacientes tratados con IG por la mañana respecto de aquellos que recibieron INPH una vez por la tarde.

El análisis estadístico abarcó modelos de metarregresión y de regresión logística, realizados con los DIP en la población por intención de tratar. Según las recomendaciones del IQWiG, se incluyeron los cambios en los niveles de la HbA_{1c} porque este parámetro puede influir en el riesgo de hipoglucemia. Además, señalan los autores, los cambios en la HbA_{1c} pueden ser un factor predictivo de las hipoglucemias.

En el primer estudio se consideraron los DIP de diversos trabajos, de manera tal que se comprobó una heterogeneidad sustancial (I²), valorada con las recomendaciones *Cochrane*. Para el segundo análisis sólo se identificó un trabajo; por lo tanto, se realizó regresión logística. Se aplicaron modelos de efectos fijos o aleatorios y se calculó el área bajo la curva. El efecto del tratamiento se cuantificó por medio de los OR con intervalos de confianza del 95%. Por último, se determinó el efecto de la IG sobre la reducción de las hipoglucemias (número necesario de pacientes a tratar [NNT] con IG, respecto de INPH, para que un paciente menos presente un episodio de hipoglucemia). Cuando el NNT es elevado, se considera que la IG es más favorable que la INPH, aunque la ventaja clínica es escasa; por el contrario, cuando el NNT es pequeño, la diferencia clínica se considera importante.

Resultados

Se identificaron 6 trabajos que compararon la IG y la INPH en pacientes con diabetes tipo 2 (primer estudio); uno de

ellos no pudo incluirse en el modelo final porque no se dispuso de información de los DIP sobre los episodios de hipoglucemia. Uno de ellos también fue útil para el segundo estudio. El tratamiento se prolongó durante 24 a 28 semanas en 4 trabajos y por 52 semanas en la investigación restante. La mediana del tiempo de exposición a la insulina fue semejante para ambos tratamientos.

El primer análisis general abarcó 2 711 pacientes (1 335 tratados con IG y 1 376, con INPH), mientras que el segundo estudio incluyó 470 pacientes (237 y 233, respectivamente). Las características demográficas fueron similares entre los grupos de tratamiento; los pacientes fueron representativos de la población de sujetos con diabetes tipo 2 que inicia tratamiento con insulina: edad promedio de 60 años, sobrepeso moderado, diabetes de alrededor de 10 años de duración y tratamiento con una combinación de hipoglucemiantes orales. Al final del estudio, la dosis de insulina y la duración de la exposición a ésta fueron similares en los 2 estudios agrupados. Asimismo, se observaron cambios semejantes en la concentración de la HbA_{1c} con los dos tipos de insulina en el primer estudio; sin embargo, se comprobó una diferencia leve, pero significativa, entre los grupos en el segundo estudio: los niveles de HbA_{1c} fueron mayores con la IG administrada por la mañana en comparación con la INPH aplicada por la tarde.

En general, la prevalencia de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia grave o de hipoglucemia sintomática con glucemia < 2.0 mmol/l fue bajo, inferior al 5% en los 2 análisis; en cambio, los episodios de hipoglucemia sintomática con cifras de glucosa < 3.9 mmol/l fueron mucho más frecuentes. El porcentaje de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia fue numéricamente inferior entre los tratados con IG en comparación con los asignados a INPH, para todas las categorías de hipoglucemia nocturna, aunque no así para los episodios diurnos de hipoglucemia.

En el primer análisis agrupado de datos, el modelo de metarregresión mostró que la IG redujo casi a la mitad el riesgo de hipoglucemias nocturnas de cualquier magnitud en comparación con la INPH: episodios graves (OR 0.52; $p = 0.0498$), hipoglucemia sintomática con valores < 2.0 mmol/l (OR 0.44; $p = 0.003$) (en ambos casos, con modelos de efectos fijos) e hipoglucemia sintomática, con valores de glucemia < 3.9 mmol/l (OR 0.52; $p = 0.009$; modelos de efectos aleatorios).

Sin embargo, la diferencia a favor de la IG respecto de la INPH, para las hipoglucemias diurnas sintomáticas, con glucemias < 2.0 mmol/l y < 3.9 mmol/l, no fue estadísticamente significativa. Al considerar las hipoglucemias en cualquier momento del día, se comprobó una reducción significativa en el riesgo de hipoglucemia sintomática con la IG (glucemia < 2.0 mmol/l; OR 0.51, $p < 0.001$; modelo de efectos fijos). Para las hipoglucemias sintomáticas con glucemia < 3.9 mmol/l, el modelo de efectos aleatorios mostró un OR de 0.64 ($p = 0.018$).

En el segundo estudio de datos agrupados se constató una reducción importante de todos los tipos de hipoglucemias nocturnas en los pacientes tratados con IG respecto de la INPH (OR 0.16 a 0.64). Sin embargo, debido a que el número de pacientes fue muy inferior, la diferencia sólo fue significativa para la hipoglucemia sintomática nocturna con glucemia < 3.9 mmol/l (OR 0.20; $p < 0.001$).

En el primer estudio, el NNT con IG respecto de INPH, para cualquier evento nocturno (modelo de efectos aleatorios), fue de 8 ($p < 0.001$). En el segundo estudio, el NNT para los episodios sintomáticos de hipoglucemia nocturna con glucemia < 3.9 mmol/l fue de 5 ($p < 0.001$). En otras palabras, 8 pacientes en el primer estudio o 5 en el segundo

análisis debieron ser tratados con IG –y no con INPH– para que un sujeto menos presente un episodio nocturno de hipoglucemia sintomática.

Discusión

El análisis conjunto de los trabajos controlados que compararon el riesgo de hipoglucemia en los pacientes con diabetes tratados con IG o INPH permite una estimación más precisa de este riesgo y del NNT para evitar que una persona presente un episodio de hipoglucemia asociada con uno de estos tipos de insulina. Los estudios originales sugirieron que la IG en combinación con hipoglucemiantes orales se asocia con menor riesgo de hipoglucemia en comparación con la administración de INPH por la tarde. El beneficio parece más importante aún en términos de las hipoglucemias nocturnas. El presente estudio con análisis agrupados de los DIP de 5 investigaciones confirmó la reducción del riesgo de hipoglucemia en los pacientes que reciben IG, respecto de la INPH, especialmente por la disminución de los eventos nocturnos. Uno de cada 8 pacientes (tratados con IG por la tarde) o 1 de cada 5 pacientes (en los asignados a la IG por la mañana) evitarían un episodio de hipoglucemia nocturna (que se habría producido al recibir INPH).

La hipoglucemia nocturna es un riesgo considerable en asociación con el tratamiento hipoglucémico, ya que durante el sueño los pacientes no pueden percibir correctamente los síntomas de alarma y actuar en consecuencia. De allí la importancia clínica de las observaciones obtenidas en este estudio. Más aún, la aplicación de IG por la mañana parece todavía más segura, ya que con este esquema el riesgo de hipoglucemia por la noche se reduce aún más.

El primer estudio que comparó la administración de IG o de INPH una vez por día abarcó más de 2 700 pacientes y, por lo tanto, mostró resultados más firmes en términos estadísticos. La reducción del riesgo de hipoglucemia se constató al aplicar modelos tanto de efectos fijos como de efectos aleatorios. En cambio, el segundo estudio se basó solamente en los pacientes de un trabajo que comparó el efecto de la administración de IG por la mañana respecto de INPH por la tarde. En este análisis, sólo se comprobó una reducción significativa de las hipoglucemias nocturnas sintomáticas con glucemias plasmáticas < 3.9 mmol/l entre los pacientes asignados a IG. La falta de hallazgos significativos en otras categorías de hipoglucemia podría obedecer, al menos en parte, al número pequeño de pacientes evaluados.

Una de las principales ventajas de la presente investigación fue que abarcó estudios de diseños similares, con pacientes con características clínicas y demográficas parecidas. Sin embargo, añaden los expertos, ninguno de los estudios incluyó las hipoglucemias como parámetro principal de análisis. Como cualquier análisis *post hoc*, existen posibilidades de sesgo.

Si los resultados se confirman, las consecuencias terapéuticas son sustanciales, ya que en la medida que se minimiza el riesgo de hipoglucemias se incrementa la posibilidad de lograr el control metabólico deseado a largo plazo. Los estudios prospectivos futuros sin duda serán de gran ayuda en este sentido.

En conclusión, el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 con IG –en lugar de INPH– permitiría reducir el riesgo de hipoglucemia y, especialmente, de los episodios nocturnos.

6 - Prevalencia de la Retinopatía Diabética en los EE.UU: 2005 a 2008

Zhang X, Saaddine J, Klein R y colaboradores

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EE.UU.; University of Wisconsin, Madison, EE.UU.

[Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005-2008]

JAMA 304(6):649-656, Ago 2010

En una muestra representativa de los sujetos adultos de los EE.UU., la prevalencia de retinopatía diabética y de retinopatía grave fue del 28.5% y del 4.4%, respectivamente. Determinados factores se asocian independientemente con ambas enfermedades y deben ser considerados en los programas preventivos.

En los EE.UU., señalan los autores, la retinopatía diabética (RD) es la causa principal de ceguera legal en los sujetos de 20 a 74 años. El desprendimiento de la retina, la hemorragia del vítreo, el glaucoma neovascular asociado y el edema de la mácula o la falta de perfusión capilar son algunos de los mecanismos que participan en la RD. Por su parte, la enfermedad ocular sugiere trastornos similares en el sistema vascular de otros órganos. Además de las importantes consecuencias médicas asociadas con la RD, el trastorno supone enormes costos en el sistema de salud.

Diversos trabajos revelaron que el control estricto de la glucemia y de la presión arterial se asocia con la reducción significativa del riesgo de presentar RD; asimismo, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son esenciales para mejorar la evolución oftalmológica de los pacientes. Como se mencionó, el rastreo de la RD permite estimar la presencia de complicaciones microvasculares en otros sistemas. Si bien se dispone de mucha información sobre la prevalencia de la diabetes (DBT) en la población de los EE.UU., los datos sobre la prevalencia y la gravedad de la RD son escasos. La *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III brindó información importante para el período comprendido entre 1988 y 1994. En 2004, el *Eye Diseases Prevalence Research Group* estimó la prevalencia de RD a partir de 8 estudios de población realizados entre finales de la década de 1980 y principios de la década de 1990. Otras investigaciones también han sugerido la disminución en la prevalencia e incidencia de la RD grave; no obstante, señalan los expertos, la mayoría de estos trabajos se limitó a cohortes regionales específicas y, por lo tanto, los datos no son aplicables a la totalidad de la población.


El objetivo de la presente investigación fue estimar estos parámetros en sujetos norteamericanos de 40 años o más, mediante la información proporcionada por la NHANES de 2005 a 2008.

Métodos

La NHANES es un programa de estudios realizados por el *National Center for Health Statistics* y los *Centers for Disease Control and Prevention*. Las muestras son representativas de la población adulta de los EE.UU. Para la presente investigación se dispuso de información sociodemográfica, médica y familiar de 6 797 individuos de 40 años o más. Entre 2005 y 2008, los participantes fueron sometidos a examen médico completo.

El estudio oftalmológico se realizó con equipos de imágenes digitales que permitieron obtener 2 imágenes por ojo, con pupilas dilatadas por la oscuridad (sin dilatación farmacológica). Una imagen se centralizó en la mácula y la otra, en el nervio óptico; las imágenes digitales fueron evaluadas en el *University of Wisconsin Ocular Epidemiologic Reading Center*, con el sistema *Airlie House* modificado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117384

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

Fueron excluidos los pacientes con infecciones oculares o con trastornos graves de la visión. En 5 371 casos se dispuso de la información fotográfica ocular. Un análisis estadístico particular demostró que la exclusión de 1 426 pacientes, por diversos motivos, no afectó los resultados finales.

La RD se diagnosticó en presencia de un microaneurisma o más en la retina, o de hemorragias retinianas en presencia o ausencia de lesiones más graves (exudados duros, exudados blandos, alteraciones microvasculares en la retina, dilataciones venosas en forma de rosario, nuevos vasos retinianos, hemorragia del vítreo y lesiones fibroproliferativas, entre otras), según los criterios propuestos por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*. En un paso posterior, la RD se clasificó en proliferativa o no proliferativa según la presencia de neovascularización retiniana o de crecimiento alterado de los nuevos vasos de la retina en el vítreo. La RD con peligro inminente de pérdida visual (RD grave [RDG]) se estableció en presencia de RD no proliferativa grave, de RD proliferativa o de edema macular clínicamente significativo.

Se consideraron diabéticos los pacientes que recibieron el diagnóstico de un profesional (con excepción de la DBT gestacional) o los sujetos con un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 6.5% o mayor (criterio propuesto por la *American Diabetes Association* para identificar pacientes con DBT no diagnosticada).

La muestra final de análisis estuvo integrada por 1 006 sujetos, de 40 años o más, con DBT ($n = 795$ con diagnóstico previo de la enfermedad y 211 con DBT no diagnosticada). Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el origen étnico, el nivel educativo y la cobertura médica. También se consideraron otros factores de riesgo de RD, según lo sugerido por diversos estudios epidemiológicos: nivel de HbA_{1c} , duración de la DBT, utilización de insulina, presión arterial sistólica y diastólica, índice de masa corporal, tabaquismo y antecedente de enfermedad cardiovascular.

Las medias de las variables continuas y los porcentajes de las variables categóricas se compararon con pruebas t y χ^2 , respectivamente. Se estimó la prevalencia cruda de RD y de RDG según la edad, el sexo y el origen étnico en la población diabética y en la totalidad de la población. Mediante modelos de regresión logística se analizaron las relaciones entre la RD y la RDG y los factores clínicos de riesgo para ambas enfermedades después de considerar el sexo, la edad, el origen étnico y el nivel educativo. Se calcularon los *odds ratio* (OR) y se comparó la prevalencia de RD y de RDG entre la NHANES de 2005 a 2008 y la NHANES III.

Resultados

Entre 2005 y 2008, la prevalencia estimada de RD y de RDG fue del 28.5% y del 4.4%, respectivamente, entre las personas de 40 años o más. Por extrapolación a la totalidad de la población de los EE.UU., la prevalencia nacional en el mismo período sería del 3.8% y del 0.6%, en igual orden.

Alrededor del 1.5% de los adultos con DBT tenían RD proliferativa y el 2.7% presentaron edema macular clínicamente relevante. Así, cerca del 0.2% y del 0.4% de los sujetos norteamericanos de 40 años o más tendrían RD proliferativa y edema macular clínicamente grave.

No se registraron diferencias significativas en la prevalencia de RD entre los sujetos de 40 a 64 años y los individuos de 65 años o más (28% y 29.5%, respectivamente; $p = 0.64$). El 31.6% de los hombres y el 25.7% de las mujeres con DBT tuvieron RD ($p = 0.04$). Asimismo, el 26.4% de los individuos blancos no hispanos, el 38.8% de los sujetos negros no hispanos y el 34% de los pacientes de origen mexicano con DBT tuvieron RD ($p = 0.008$).

La prevalencia de RDG no difirió entre los pacientes de 40 a 64 años y aquellos de 65 años o más ($p = 0.41$) y no se detectaron diferencias en la frecuencia de RDG entre los

hombres y las mujeres (4.2% y 4.7%, respectivamente; $p = 0.67$). El 3.2% de los sujetos blancos no hispanos, el 9.3% de los pacientes negros no hispanos y el 7.3% de los pacientes de origen mexicano con DBT tuvieron RDG ($p = 0.006$).

Por extrapolación de los datos a la totalidad de la población norteamericana en el mismo período, la prevalencia de RD fue significativamente mayor entre los sujetos de 65 años o más en comparación con los individuos de menos de 65 años (6.1% y 3.1%, respectivamente; $p < 0.001$). El 4.3% de los hombres adultos de los EE.UU. tuvieron RD en comparación con el 3.3% de las mujeres adultas ($p = 0.046$). Los sujetos negros no hispanos y los individuos de origen mexicano presentaron mayor prevalencia de RD respecto de los individuos blancos no hispanos (9.6% y 6.7% respecto de 2.9%; $p < 0.001$ para ambas comparaciones).

La prevalencia de RDG fue mayor entre los sujetos de 65 años o más en comparación con los pacientes de 40 a 64 años (1.0% y 0.4%; $p = 0.009$). No se comprobaron diferencias significativas en la prevalencia de RDG entre los hombres y las mujeres. Alrededor del 0.4% de los sujetos blancos no hispanos, el 2.3% de los pacientes negros no hispanos y el 1.4% de los individuos mexicanos tuvieron RDG ($p < 0.001$).

La RD fue más frecuente en los hombres ($p = 0.04$); asimismo, en los pacientes con RD, la DBT llevaba mayor duración (15 años en comparación con 7.3 años; $p < 0.001$), la presión arterial sistólica fue mayor ($p = 0.04$) y los niveles de la HbA_{1c} fueron más altos (7.9% en comparación con 7.0%; $p < 0.001$). Asimismo, el tratamiento con insulina fue más común en los sujetos con RD.

El análisis de variables múltiples reveló que el sexo masculino (OR: 2.07), la concentración más alta de HbA_{1c} (OR: 1.45), la DBT más prolongada (OR: 1.06 por año de duración), la utilización de insulina (OR: 3.23) y la hipertensión sistólica (OR: 1.03 por mm Hg) fueron factores predictivos independientes de RD. Asimismo, la DBT de mayor duración (OR: 1.03 por cada año), la utilización de insulina (OR: 2.63) y la mayor presión arterial sistólica (OR: 1.03 por mm Hg) fueron factores asociados significativamente con la presencia de RDG. Por su parte, el riesgo de RDG fue mayor en los pacientes negros no hispanos en comparación con los sujetos blancos no hispanos, incluso después de considerar los factores restantes de confusión. La prevalencia de RD ajustada por edad difirió en forma significativa según el período analizado: 15.8% en la NHANES III y 22.1% entre 2005 y 2008 ($p = 0.01$). También se registró una diferencia importante entre ambos estudios en la frecuencia de RDG: 1.3% en comparación con 3.3%, en igual orden ($p = 0.002$).

Discusión

Los hallazgos representan las estimaciones más actualizadas de la prevalencia de RD y de RDG para la población de los EE.UU. Diversos trabajos efectuados con anterioridad revelaron que casi todos los pacientes con DBT tipo 1 y que más del 60% de aquellos con DBT tipo 2 presentan RD en el transcurso de los 20 años posteriores al diagnóstico. La mayor prevalencia de DBT en la población y la mayor expectativa de vida seguramente afectarán desfavorablemente estas estimaciones en los próximos años. Por el contrario, el mejor rastreo de la enfermedad y el control metabólico más estricto podrían revertir la tendencia esperada.

La prevalencia de RD y de RDG ajustada por edad fue mayor en la NHANES de 2005 a 2008 en comparación con la NHANES III; esta diferencia puede reflejar un aumento real en la frecuencia de ambas enfermedades o ser secundaria a los

mejores procedimientos diagnósticos utilizados en la investigación más reciente. Debido a que no se aplicó la misma metodología, la comparación de los resultados es difícil.

Nuevamente, se constató mayor prevalencia de RD y de RDG en diversos grupos étnicos, un fenómeno que debe ser fuertemente considerado en los programas de rastreo y prevención de salud pública para que las poblaciones con mayor riesgo y, posiblemente, con menor acceso a los servicios médicos, puedan ser mejor controladas. De hecho, en el presente estudio se constató una prevalencia 190% más alta de RDG entre los individuos negros no hispanos y 130% más alta entre los sujetos de origen mexicano, respecto de los pacientes blancos no hispanos.

Los niveles más altos de HbA_{1c}, la DBT de mayor duración, la utilización de insulina y la hipertensión arterial sistólica fueron factores predictivos de riesgo de RD y de RDG. En coincidencia, diversos trabajos confirmaron los beneficios asociados con el control estricto de la glucemia y de la presión arterial en la prevención de las complicaciones vasculares de la DBT.

La exclusión de sujetos hospitalizados pudo haber contribuido a subestimar las verdaderas prevalencias; además, no se pudo realizar una distinción entre los pacientes con DBT tipo 1 o 2. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos indican una elevada prevalencia de RD y de RDG en los sujetos adultos de los EE.UU., especialmente en ciertos grupos étnicos minoritarios. El sexo masculino, la mayor concentración de HbA_{1c}, la mayor duración de la DBT, la utilización de insulina y la presión arterial sistólica más elevada fueron factores asociados de manera independiente con la presencia de RD. Estos parámetros deben ser considerados por los organismos de salud pública, para implementar las estrategias preventivas correspondientes, concluyen los expertos.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117363

7 - Factores Determinantes de Hipoglucemia Grave en Pacientes con Diabetes Tipo 2: El Estudio Fremantle de Diabetes

Davis T, Brown S, Davis W y colaboradores

University of Western Australia, Nedlands, Australia

[Determinants of Severe Hypoglycemia Complicating Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

95(5):2240-2247, May 2010

El mayor riesgo de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes tipo 2 se asoció con el tratamiento con insulina y su duración, mayores niveles de hemoglobina glucosilada y nivel educativo más alto.

Una de las complicaciones de la diabetes (DBT) es la hipoglucemia, la cual se relaciona con los tratamientos que aumentan los niveles circulantes de insulina (insulina y sus secretagogos), o con el aumento del efecto de los hipoglucemiantes, como en el caso del deterioro de la función renal, trastornos de los mecanismos compensatorios, ejercicio, hábitos alimentarios irregulares, alcohol y el uso concomitante de otras medicaciones como aspirina,

allopurinol, antiinflamatorios no esteroides (AINE), beta bloqueantes, warfarina y fibratos.

La identificación de predictores clínicos de hipoglucemia en pacientes con DBT tipo 2 (DBT2) no es sencilla debido a la calidad de los hallazgos de los estudios y la imposibilidad de generalizarlos, y a las diferentes definiciones de hipoglucemia usadas en los distintos trabajos. Existe consenso en que la hipoglucemia grave conlleva un trastorno psicomotor que requiere de la intervención de terceros, pero los episodios referidos por el paciente pueden no ser confiables.

Los autores de este trabajo evaluaron factores predictivos de hipoglucemias graves en un grupo específico de pacientes ambulatorios con DBT2, con el uso de una definición objetiva de los eventos con base en la documentación de servicios de atención de salud y técnicas estadísticas con mayor validez que las convencionales.

Pacientes y métodos

El *Fremantle Diabetes Study* (FDS) se llevó a cabo en el área de cobertura del hospital de Fremantle en el estado de Australia del Sur, e incluyó 120 097 personas. De los 2 258 pacientes con DBT identificados entre 1993 y 1996, se seleccionaron 1 426 (63%), de los que 1 294 tenían DBT2. La única diferencia entre los que participaron del estudio y los que no, fue que estos últimos eran en promedio 1.4 años mayores.

El estudio presentado comprende el seguimiento de los pacientes del FDS desde enero de 1999, ya que a partir de entonces pudo definirse precisamente la hipoglucemia grave. En ese momento, 1 123 integrantes de la población original del FDS (86.8%) estaban vivos. De estos, se incluyeron 616 que habían sido cuidadosamente evaluados en los 12 meses previos.

Los pacientes fueron invitados a revisiones anuales hasta 2001, que incluyeron cuestionarios amplios y exámenes físicos, y el registro de datos demográficos, socioeconómicos y relativos al estilo de vida y a las medicaciones usadas al momento de cada visita de control. Se realizaron determinaciones bioquímicas en ayunas. El filtrado glomerular estimado (FGe) se calculó sobre la base del nivel de creatinina. La microalbuminuria se definió por la relación albúmina urinaria-creatinina ≥ 3.0 mg/mmol; la neuropatía, a partir de los parámetros clínicos del *Michigan Neuropathy Screening Instrument*; la retinopatía, por la presencia de al menos un microaneurisma en cualquier ojo o indicios de tratamiento con láser en la oftalmoscopia, y la neuropatía autonómica, por la presencia de hipotensión ortostática (caída de la presión arterial sistólica ≥ 20 mm Hg o de la diastólica ≥ 10 mm Hg) o de prolongación del QTc en el electrocardiograma. La presencia de enfermedad coronaria (EC) se estableció a partir del antecedente de infarto de miocardio, cirugía de revascularización o angioplastia; la de enfermedad cerebrovascular (ECV), a partir del antecedente de accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT), y la enfermedad arterial periférica, a partir de un índice tobillo-brazo ≤ 0.9 o el antecedente de amputación de miembro inferior en relación con la DBT.

La hipoglucemia grave se definió como un episodio en el que un paciente con registros subnormales de glucosa en sangre, plasma o suero requirió la asistencia de un servicio de salud y el diagnóstico principal emitido fuese de hipoglucemia.

Los resultados se presentan como proporciones, promedios \pm desviación estándar, o medianas y rangos intercuartiles.

Los predictores de frecuencia de hipoglucemias graves se analizaron con los modelos de regresión de Poisson, binomial negativo (NB), de Poisson cero inflado (ZIP) y binomial negativo cero inflado (ZINB).

Resultados

La media de edad de los 616 participantes fue de 67 ± 9.8 años. El 52.3% eran hombres, y su diagnóstico de DBT había tenido lugar 7.7 (5.2-11.8) años antes. La mediana de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) era del 7.2% (6.5-8.1) y el 13.2% de los sujetos estaban tratados con insulina.

En total, 52 participantes (8.4%) presentaron 66 episodios de hipoglucemia grave durante 3 953 pacientes-año de seguimiento (promedio 6.4 ± 2) con una incidencia de 1.7 por 100 pacientes-año. De esos 66 eventos, 24.2% fueron atendidos por ambulancias sin necesidad de internación posterior; 43.9% fueron atendidos en salas de guardia (con atención previa en ambulancia o sin ella) sin necesidad de internación, y 31.8% requirieron internación para su tratamiento. Para los 52 pacientes que presentaron hipoglucemia grave, el promedio de episodios fue de 1.3 (1-4), ninguno de los cuales resultó fatal.

Los determinantes identificados como predictivos de un primer episodio de hipoglucemia grave en el análisis univariado fueron niveles de $HbA_{1c} \geq 7\%$, duración de la DBT, presencia de anticuerpos antiglutamato descarboxilasa, tratamiento con sulfonilureas o insulina, antecedentes de hipoglucemia grave, insuficiencia renal, neuropatía periférica, y estudios posteriores a los primarios. En cada caso se estimó una duplicación del riesgo de hipoglucemia y un aumento del 33% con cada año de terapia insulínica.

En cuanto a los modelos aplicados para el análisis, el ZINB mostró mejor desempeño que el NB y el ZIP. El modelo de Poisson fue el menos efectivo. Los predictores identificados mediante el NB fueron antecedente de hipoglucemia grave, mayor valor de HbA_{1c} , menor glucemia en ayunas, uso de insulina, insuficiencia renal y mayor nivel educativo. En el modelo ZINB, aquellos con ciertos ceros eran menos propensos a usar insulina o a haberla usado por un corto plazo, a tener insuficiencia renal, neuropatía periférica o nivel educativo alto. Luego de realizar ajustes en función de estos pacientes, los predictores de hipoglucemia grave comprendieron niveles mayores de HbA_{1c} y menores de glucemia en ayunas.

Discusión

Los autores utilizaron datos objetivos provenientes de servicios de salud y otros datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio, para analizar los factores de riesgo de hipoglucemia grave en un grupo de pacientes ambulatorios. Además, debido a que los análisis estadísticos convencionales, incluso los de regresión de Poisson, pueden identificar factores de riesgo incorrectos, aplicaron modelos de regresión más válidos como NB y ZINB. Los predictores independientes hallados incluyeron el tratamiento con insulina y su duración, el antecedente de hipoglucemia grave, insuficiencia renal, neuropatía periférica y mayor nivel de educación. La frecuencia de episodios de hipoglucemia grave también se asoció con una menor glucemia en ayunas pero, paradójicamente, con mayores valores de HbA_{1c} , situación ya descrita en estudios anteriores.

Se determinó una incidencia de hipoglucemia grave de 1.7 por 100 pacientes-año, que coincide con la señalada en el *Diabetes Audit and Research de Tayside Scotland/ Medicines Monitoring Unit Collaboration* (DARTS/MEMO), que estudió una población de edad similar, pero es superior a la de otro trabajo germano (0.4 por 100 pacientes-año).

Un predictor importante identificado en el estudio fue la duración de la terapia con insulina, con un aumento anual en el riesgo de hipoglucemia grave del 33%, asociación ya descrita en trabajos previos. Otro factor predictivo independiente fue el antecedente de internación por

hipoglucemia grave. La inconciencia puede indicar una hipoglucemia grave y señala mayor riesgo de recurrencia. La disfunción autonómica de por sí es un factor de riesgo conocido para la hipoglucemia; la asociación entre ésta y la neuropatía periférica, pero no con la disfunción autonómica, puede deberse a la confusión respecto de los efectos de ambos trastornos. También se observó la relación con la insuficiencia renal, lo que refleja el papel del riñón en la metabolización de la insulina, la reabsorción de la glucosa filtrada, su contribución a la gluconeogénesis y la excreción de fármacos y sus metabolitos (como sulfonilureas, aspirina y AINE).

Anteriormente no se había señalado un nivel de educación alto como predictor de hipoglucemia grave, aunque sí un nivel bajo. Los autores plantean dos posibles explicaciones a esta aparente contradicción; por una parte, en Australia los pacientes con educación más avanzada son más concientes de las complicaciones vasculares derivadas de un mal control de la glucemia, por lo que adhieren a la indicación de un control glucémico más estricto; y por otra, que los pacientes con menor nivel educativo no tienen tanta accesibilidad a los sistemas de salud.

Al usar los modelos NB y ZINB para analizar los factores asociados con hipoglucemias graves, se identificaron la mayoría de las variables que predijeron un primer episodio. Sin embargo, entre los más propensos a las hipoglucemias se observó una relación positiva con los valores de HbA_{1c} . Esto ya se había mencionado en el DARTS/MEMO; el *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial* arrojó resultados similares en este sentido. Los autores postulan que la hipoglucemia grave recurrente podría reflejar un control inadecuado de las glucemias, lo que implica oscilaciones, pero con una tendencia a la hiperglucemia global como método de compensación.

No se identificó asociación alguna entre la hipoglucemia grave y el uso de aspirina, allopurinol, warfarina, fibratos, AINE o beta bloqueantes.

Como limitaciones del estudio los autores reconocen que no se incluyeron los episodios de hipoglucemia con requerimiento de atención de otra persona pero sin intervención de un servicio de salud, lo que podría implicar una subestimación de la verdadera incidencia de episodios. El grupo analizado no incluyó pacientes que hubiesen fallecido o se hubiesen retirado del FDS, ni aquellos que no concurrieron a la evaluación de 1998; sin embargo, sus características eran similares a las de la población del DARTS/MEMO. Como ventajas señalan el amplio rango de variables analizadas, la objetividad de la definición de hipoglucemia grave, y el uso de técnicas estadísticas sólidas que minimizan los sesgos en la identificación de factores predictivos de eventos, no usadas en estudios previos sobre DBT2.

Según los autores, este trabajo confirma que el tratamiento con insulina o su duración, el antecedente de hipoglucemia grave y la insuficiencia renal son factores predictivos independientes de episodios de hipoglucemia grave. La neuropatía periférica representaría el compromiso autonómico y neuroendocrino que también predispone a la hipoglucemia. También señalan que los pacientes con DBT2, niveles educativos más altos y valores más altos de HbA_{1c} no deben considerarse como menos propensos a las hipoglucemias graves.

Novedades seleccionadas

8 - Identifican Factores Predictivos de una Mejor Respuesta al Uso de Bombas de Infusión Continua de Insulina

Shalitin S, Gil M, Phillip M y colaboradores

Diabetic Medicine 27(3):339-347, Mar 2010

La terapia con infusión continua de insulina por vía subcutánea (ICIS) se asocia con descenso sostenido de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), en especial en sujetos jóvenes que efectúan autoevaluación de la glucemia de manera frecuente.

A partir de la publicación del *Diabetes Control and Complications Trial* se ha hecho énfasis en la necesidad de mantener niveles de glucemia cercanos a los valores normales en los pacientes diabéticos. Sin embargo, pocos alcanzan los niveles recomendados de HbA_{1c}, necesarios para evitar las complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo. Asimismo, resulta de gran importancia impedir la aparición de episodios recurrentes de hipoglucemia, en virtud de sus repercusiones sobre la función cognitiva de los niños con diabetes.

En este contexto, se ha propuesto que la ICIS podría relacionarse con mayores beneficios debido a su similitud con el proceso fisiológico de liberación de insulina y a la mayor flexibilidad lograda por los pacientes en términos de la ingesta de alimentos y la actividad física.

En el presente análisis, los autores exponen la revisión retrospectiva de los resultados verificados en 421 individuos con diabetes tipo 1 (mediana de edad: 19.4 años) que fueron tratados con ICIS durante al menos un año. La media de edad de los participantes al inicio de la terapéutica fue de 15.9 ± 7.2 años. Las indicaciones para comenzar un tratamiento con ICIS incluyeron niveles elevados de HbA_{1c} (31.1%), episodios recurrentes de hipoglucemia (29%), necesidad de optimizar la calidad de vida o flexibilizar las actividades de la vida diaria (18.8%) y la participación en estudios de aplicación de esta terapia (7.6%), entre otras. El 23.3% de estos sujetos presentaban comorbilidades, como alteraciones tiroideas, enfermedad celíaca, asma y trastornos de la alimentación.

De acuerdo con los expertos, la administración de ICIS se asoció con descenso significativo y sostenido de los niveles de HbA_{1c} por un promedio de 6 años ($p < 0.001$). Si bien no se describieron diferencias relacionadas con el sexo, se reconoció que el inicio de la ICIS a una edad más precoz, así como el menor tiempo de evolución de la enfermedad y la autoevaluación frecuente de la glucemia se relacionaron de manera significativa con mayor probabilidad de alcanzar las metas propuestas para la HbA_{1c}. Asimismo, agregan, la optimización del control metabólico se correlacionó con la presencia de menores valores iniciales de HbA_{1c} ($p < 0.001$), así como con el uso de ICIS durante períodos más prolongados ($p = 0.032$). Por otra parte, se verificó el descenso de los índices de hipoglucemia grave ($p = 0.023$), aunque la cantidad relativa de eventos de cetoacidosis diabética fue más elevada ($p = 0.004$), como corolario de alteraciones técnicas en el suministro de insulina o en la evaluación inapropiada por parte de los pacientes. En cambio, no se describieron correlaciones entre los cambios en las tasas de cetoacidosis diabética e hipoglucemias graves en función de la edad de comienzo de la terapia con ICIS.

La identificación de estos factores predictivos vinculados con el control metabólico en la terapia con ICIS resulta de

gran interés para realizar una selección adecuada de los pacientes que pueden beneficiarse con este tratamiento. En función de los resultados, la posibilidad de cumplir con las metas de HbA_{1c} se asoció con la frecuencia de la autoevaluación, la edad de los pacientes, el tiempo de evolución de la enfermedad y el nivel de control de la glucemia. En otro orden, la terapia con ICIS se asoció con la reducción significativa de la tasa de hipoglucemia grave y con un incremento leve de los episodios de cetoacidosis diabética. Los autores hacen hincapié en que la ausencia de correlación entre los cambios en los índices de hipoglucemia grave o cetoacidosis, por un lado, y de obtención de la meta de HbA_{1c}, por el otro, permiten inferir que el mejor control de la glucemia no se asocia de manera necesaria con una tasa mayor de hipoglucemias.

En consecuencia, concluyen que el inicio a una edad precoz, la autoevaluación frecuente y los niveles de HbA_{1c} son factores predictivos asociados con mejor control metabólico en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 tratados con ICIS.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/113255

9 - Definen la Rentabilidad a Largo Plazo de los Sistemas de Evaluación Continua de la Glucemia

Huang E, O'Grady M, Wysocki T y colaboradores

Diabetes Care 33(6):1269-1274, Jun 2010

La evaluación continua de la glucemia (EVCG) representa una estrategia rentable a largo plazo para los pacientes con diabetes tipo 1. De acuerdo con los resultados del *Diabetes Control and Complication Trial*, la terapia intensiva de la diabetes tipo 1 se asocia con beneficios en el control de la enfermedad. Sin embargo, pese a la mayor disponibilidad de los análogos de insulina y de las bombas de administración, existen dificultades para cumplir con los objetivos de control metabólico y evitar las hipoglucemias. No obstante, las técnicas actuales de EVCG podrían permitir superar estos obstáculos y mejorar tanto el control como la probabilidad de hipoglucemias sintomáticas.

Los autores presentan un modelo de análisis de rentabilidad efectuado sobre los participantes de 2 ensayos clínicos de la *Juvenile Diabetes Research Federation*, en los que se demostraron las ventajas de la EVCG en términos del control metabólico.

Los pacientes eran adultos con niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ≥ 7% o bien individuos de todas las edades con valores de este parámetro, inferiores a ese umbral. El 80% del grupo total de estudio utilizaba bombas de administración de insulina.

La información disponible se procesó mediante modelos de simulación que permitieron el cálculo de los efectos de la EVCG sobre la calidad de vida, al extrapolar los datos con técnicas de balance entre períodos. Del mismo modo, se estimaron los cocientes incrementales de rentabilidad (CIR) y los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los resultados se verificaron por medio de análisis de sensibilidad. Los expertos aseguran que la EVCG se asoció con beneficios a

corto plazo en el control metabólico y en la calidad de vida, tanto en los adultos con $HbA_{1c} \geq 7\%$ (AVAC: 0.70; $p = 0.49$) como en la subpoblación de todas las edades con $HbA_{1c} < 7\%$ (AVAC: 1.39; $p = 0.04$).

Por otra parte, manifiestan que, en la evaluación a largo plazo, para el primer grupo se verificó un nivel de CIR de 98 679 dólares por cada AVAC, con una media de incremento de 0.60 AVAC. Cuando se consideró la cohorte con diabetes tipo 1, con valores de $HbA_{1c} < 7\%$, el CIR se estimó en 78 943 dólares por AVAC, con un promedio de aumento de 1.11 AVAC. Los investigadores aseguran que el CIR excedería los 700 000 dólares por AVAC si sólo se consideraran los beneficios a largo plazo relacionados con el control de la glucemia.

Por lo tanto, en función de estos resultados, señalan que la EVCG representa un recurso técnico rentable, sobre la base de los niveles de CIR aceptados de manera habitual en la terapia de la diabetes. En estudios recientes se ha establecido que son aceptables los CIR con un intervalo de valores comprendido entre 109 000 y 297 000 dólares por AVAC. Hacen hincapié en que los efectos generales de la EVCG sobre la calidad de vida se originan no sólo en sus repercusiones sobre la calidad de vida a corto plazo, sino también en la reducción de las complicaciones a largo plazo. Además, este mejor control de la glucemia puede optimizar la calidad de vida mediante la facilitación de las decisiones acerca de la ingesta de alimentos y de los regímenes de administración de la insulina, así como por la reducción de la incidencia de hipoglucemia.

En la cohorte integrada por sujetos de diferentes edades, con $HbA_{1c} < 7\%$, se observaron mayores beneficios a corto plazo sobre la calidad de vida. Si bien se desconoce la causa de esta diferencia, podría atribuirse a una reducción del período de hipoglucemia bioquímica, aunque este efecto no resultó estadísticamente significativo.

De esta manera, a pesar de las limitaciones metodológicas, los autores manifiestan que la EVCG es un recurso rentable a largo plazo en los pacientes con diabetes tipo 1, cuando se evalúa en el contexto de un CIR cercano a los 100 000 dólares por AVAC.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/115655

10 - Los Efectos de la Malnutrición en los Pacientes con Diabetes y Edad Avanzada

Vischer U, Perrenoud L, Herrmann F y colaboradores

Diabetic Medicine 27(8):918-924, Ago 2010

Los pacientes diabéticos de edad avanzada suelen presentar mayor prevalencia de síndromes geriátricos habituales, como deterioro funcional, caídas y fracturas, incontinencia urinaria, depresión y malnutrición, por lo que las prioridades de tratamiento en estos pacientes deben ajustarse a las condiciones particulares de cada uno.

La diabetes tipo 2 (DBT2) en los adultos jóvenes suele aparecer en el contexto de obesidad y resistencia a la insulina, y su tratamiento se basa en las modificaciones del estilo de vida y en el tratamiento farmacológico para lograr un control óptimo de la glucemia. Sin embargo, en los pacientes añosos, este enfoque puede no ser adecuado. La edad de por sí se asocia con pérdida de peso y disminución en la ingesta de comidas, lo que se refleja en una alta prevalencia de malnutrición y de deterioro funcional. Los autores de este trabajo demostraron recientemente que en

poblaciones añosas la resistencia a la insulina (RI) se asocia con el estado nutricional, determinado por el *Mini Nutritional Assessment* (MNA); y, llamativamente, la RI se asocia con una mejor supervivencia. Según los expertos, la malnutrición podría mejorar el control glucémico mediante la disminución de la RI, pero a expensas de un estado catabólico. En este contexto, el tratamiento de la DBT puede resultar excesivo si no se realizan los ajustes necesarios.

En este estudio se realizó una evaluación global (incluyendo la nutricional) de los pacientes diabéticos ingresados en un servicio de geriatría, además de una revisión de sus tratamientos. La hipótesis planteada fue que la prevalencia de malnutrición es muy elevada en los diabéticos de edad avanzada, y muchos fármacos hipoglucemiantes pueden volverse innecesarios, tal vez en función de la menor RI.

El hospital geriátrico de Génova recibe pacientes > 65 años por trastornos agudos, para evaluaciones globales o para rehabilitación. Se realizaron exámenes nutricionales y cognitivos, así como una revisión de los pacientes con DBT. Entre otros, se les indicaron el *Mini Mental State Examination* (MMSE) y la versión abreviada del MNA (MNA-SF). Aquellos con un puntaje $\leq 11/14$ en la MNA-SF se consideraron en riesgo de malnutrición, y se les realizó el MNA completo. A la semana, estos pacientes fueron citados por un especialista en DBT. Los pacientes con DBT secundaria a corticoides o a pancreatectomía, en tratamiento con diálisis, o ingresados para cuidados paliativos, no se incluyeron en el estudio.

Se registraron los datos referidos a las características demográficas (edad, sexo, nivel educativo, estado civil, lugar de residencia), a los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión [HTA], DBT, dislipidemia) o a las comorbilidades (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, fibrilación auricular), a las medicaciones indicadas al momento del ingreso, y a los puntajes de la MNA-SF. La evaluación con esta última incluyó los antecedentes de pérdida reciente de peso e índice de masa corporal (IMC) bajo. Puntajes $\leq 11/14$ indican "posible malnutrición" y la necesidad de una evaluación más completa. El MNA completo (puntaje máximo 30) comprende ítems como bienestar general, hábitos de alimentación, autopercepción de la salud y medidas antropométricas. Aquellos con un puntaje < 17 se consideran "malnutridos", con puntajes entre 17 y 23.5, "en riesgo de malnutrición", y con más de 24, "normales". Estudios previos han demostrado una relación en la mortalidad durante la internación y a largo plazo y los puntajes bajos del MNA.

Se determinaron los niveles sanguíneos en ayunas de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucosa, urea, creatinina, albúmina, proteína C-reactiva (PCR), colesterol total (CT), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos (TG), vitamina B12 (valores habituales de 135 a 700 pmol/l; umbral para la indicación de suplementos: 200 pmol/l), calcio, fósforo y vitamina D (valores habituales de 30 a 107 nmol/l; deficiencia: < 50 nmol/l; deficiencia grave: < 30 nmol/l) y se efectuó un hemograma completo. Se midieron el peso y la altura y se calculó el IMC (kg/m^2).

Se revisaron los tratamientos con los siguientes objetivos: mejorar el control glucémico ante valores de glucemia en ayunas y preprandial > 8 mmol/l mediante el agregado de otro hipoglucemiante oral (HGO) o insulina; interrumpir el uso de metformina y sulfonilureas ante valores de depuración de creatinina < 30 ml/min o en pacientes con riesgo de insuficiencia renal; evaluar siempre la suspensión de glicazonas por el riesgo de insuficiencia cardíaca y osteoporosis en los pacientes añosos, e interrumpir el uso de HGO ante glucemias en ayunas < 7.5 mmol/l y $HbA_{1c} < 7.5\%$. Ante la interrupción de un HGO se controlaban los valores de controles capilares de glucemia en ayunas y

preprandiales durante más de 3 días a la semana, y se reinstauraban ante valores > 8 mmol/l. Los objetivos de glucemia planteados responden a las recomendaciones de la *European Union for Geriatric Medical Society* (EUGMS) para los pacientes de edad avanzada.

La revisión de los tratamientos, los controles capilares, los niveles en sangre de glucosa, albúmina y creatinina, y el peso se registraron al momento del alta y a los 28 días.

Se seleccionaron 146 pacientes consecutivos (104 mujeres y 42 hombres). La media de edad fue de 82.5 ± 7.3 años (promedio \pm desviación estándar). El 78.6% provenía de sus hogares, y el 21.4%, de otras instituciones. Se observó una prevalencia alta de comorbilidades vasculares y tratamientos para la HTA, las cardiopatías, o para ambas.

El 77.1% de los pacientes tenían "posible malnutrición" según los puntajes de la MNA-SF ($\geq 11/14$); en el 71.3% de estos se realizó el MNA completo, que confirmó "malnutrición" en el 13.9% de los casos y "riesgo de malnutrición" en el 75%.

También se vio una prevalencia alta de hipoalbuminemia, niveles bajos de HDLc, altos de PCR, anemia y deficiencias de vitaminas B12 y D. Sin embargo, estos parámetros no se asociaron con los puntajes del MNA. La albuminemia se relacionó con la PCR ($p < 0.0001$), CT ($p < 0.0001$), HDLc ($p = 0.0031$), hemoglobina ($p < 0.0001$) y depuración de creatinina ($p = 0.023$), pero no con los puntajes del MNA, el IMC ni los niveles de HbA_{1c}. Con el análisis de regresión lineal de la combinación de todos estos parámetros, la albuminemia sólo mantuvo su asociación con la PCR ($p < 0.001$) y la hemoglobina ($p = 0.036$). Es decir, que en esta población, la hipoalbuminemia está más relacionada con la inflamación o la enfermedad crónica, o ambas, que con la malnutrición.

La prevalencia de obesidad fue elevada (IMC > 30 kg/m² en el 39.3% de los pacientes). Estos eran significativamente más jóvenes que aquellos sin obesidad; la frecuencia de puntajes bajos del MNA fueron similares en ambos, pero la deficiencia de vitamina D fue significativamente más frecuente en los obesos.

La asociación entre el MNA y la HbA_{1c} en general fue débil ($p = 0.067$), pero resultó significativa en los pacientes con "riesgo de malnutrición" ($p = 0.0014$). Estos datos sugieren que el control glucémico se relaciona paradójicamente con malnutrición.

En cuanto a las medicaciones de los pacientes diabéticos, se interrumpieron más de las que se agregaron ($p = 0.002$), no hubo variaciones en la proporción de sujetos tratados con insulina, pero disminuyó la indicación de HGO (al momento del alta se habían suspendido en el 58.7% de quienes recibían un solo HGO). El porcentaje de pacientes sin tratamiento farmacológico aumentó del 8.2% al 39%.

Para determinar los factores predictores de interrupción exitosa de los medicamentos, se analizaron los datos de 89 pacientes con HGO. De estos, el 76.4% recibían un solo HGO, el 19.1%, dos, y el 4.5%, tres. El 78.7% recibían metformina, el 33.7%, secretagogos de la insulina, y el 5.6%, glitazonas. El 15.7% estaban tratados además con insulina. En 70 participantes (78.7%) se logró retirar los HGO, y de ellos, 58 (65.2%) mantuvieron un buen control glucémico. Del total analizado de 89 pacientes, 22.5% continuaron con un fármaco y 12.4%, con dos (13.5% recibían metformina, 11.2%, secretagogos de la insulina, y 10.1%, dos HGO).

Aquellos que lograron permanecer sin HGO tenían puntajes significativamente menores en la MNA-SF, el MNA completo y valores bajos de IMC.

Al analizar a los 75 pacientes que ingresaron tratados sólo con HGO, se pudo interrumpir esta medicación exitosamente

en 44 (58.7%), sin incrementos en las glucemias de las 4 semanas siguientes. Nuevamente, el éxito se asoció con puntajes bajos en la MNA-SF y el MNA completo.

Los autores destacan la alta prevalencia de malnutrición e inflamación en los pacientes diabéticos de edad avanzada, la presencia de asociaciones significativas entre hipoalbuminemia, niveles bajos de CT y HDLc, anemia y niveles elevados de PCR, pero no con los puntajes del MNA.

Estos resultados indican que la hipoalbuminemia y la hipocolesterolemia se relacionan con la inflamación y las enfermedades crónicas, lo que coincide con otros estudios en pacientes añosos y con insuficiencia renal crónica.

Los autores también encontraron que los puntajes bajos en la MNA-SF, la hipoalbuminemia, los niveles reducidos de CT y HDLc, la anemia y los niveles elevados de PCR no se modificaban en presencia de obesidad. La única diferencia entre pacientes obesos y no obesos fue una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en los primeros. Estudios previos señalaron que la deficiencia de vitamina D en los sujetos obesos podría ser consecuencia de una menor movilidad y, por ende, una menor exposición solar, o bien al secuestro de la vitamina en el tejido adiposo.

La asociación entre los puntajes del MNA y la HbA_{1c} indicaría que un buen control glucémico en estos pacientes puede predisponer a la malnutrición. Esto se refleja en el hecho de que quienes pudieron interrumpir el uso de HGO tenían glucemias adecuadas y presentaban puntajes en el MNA y valores de IMC significativamente menores. Según este estudio, la malnutrición contribuye a reducir los niveles de HbA_{1c} y la necesidad de HGO, quizás en respuesta a una disminución de la RI.

La revisión de los tratamientos derivó en una reducción significativa del uso de HGO. En los pacientes añosos, los beneficios asociados con el control glucémico estricto en términos de complicaciones vasculares son menores que en pacientes de menor edad, por lo que la EUGMS recomienda mantener niveles de HbA_{1c} entre 7.5% y 8.5%. La mayoría de los participantes de este estudio tenían niveles $< 7\%$ a su ingreso. Al interrumpir los HGO y mejorar la ingesta calórico-proteica, estos valores se mantuvieron estables. Esto podría explicarse por el hecho de que el seguimiento sólo alcanzó 4 semanas, a que la DBT era de larga data, y por lo tanto de menor gravedad, y tratada generalmente con más de un HGO; por la falta de adhesión al tratamiento indicado antes del ingreso; o porque la disminución en la ingesta y la reducción de peso y de la RI podrían haberse instalado a lo largo de varios años. La malnutrición no sólo disminuye la RI, sino que alteraría la secreción de insulina debido a deficiencias de vitamina D, magnesio y otros electrolitos; su corrección contribuiría a mantener un control glucémico aceptable al retirar el HGO.

Los autores concluyen que los pacientes añosos analizados presentaban alta prevalencia de malnutrición, inflamación y enfermedades crónicas. Los valores de HbA_{1c} se asociaron con los puntajes del MNA, lo que indicaría que el control glucémico se logra a expensas de la malnutrición. En muchos casos pudo interrumpirse el uso de HGO sin efectos deletéreos.

Como limitaciones del estudio reconocen que los resultados se refieren a pacientes muy añosos internados, por lo que no pueden extrapolarse a otras poblaciones. Sería de interés extender este trabajo a sujetos añosos en mejor estado de salud. Mientras tanto, recomiendan investigar sistemáticamente la presencia de malnutrición en los diabéticos de edad avanzada para su corrección con un control glucémico adecuado y para evaluar la posibilidad de interrumpir los HGO.

11 - Inflamación y Diabetes Tipo 1

Snell-Bergeon J, West N, Dabelea D y colaboradores

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
95(6):2868-2876, Jun 2010

La incidencia de diabetes tipo 1 (DBT1) está en aumento en el mundo a un ritmo de un 3% a un 5% por año que, según los investigadores, no puede explicarse por los factores genéticos conocidos. También se observa una epidemia de obesidad, la cual parece contribuir al aumento en la incidencia de DBT1. La inflamación es común tanto a la obesidad como a la DBT1 y la inflamación sistémica se asocia con complicaciones microvasculares y macrovasculares en la segunda. Se implicaron diversos marcadores inflamatorios de fase aguda en la DBT, como la interleuquina (IL) 6, la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), el fibrinógeno y la leptina. Esta última se encuentra incrementada en la DBT1 y en la obesidad. En este estudio se analizó si la inflamación se relaciona con la DBT1, independientemente de la adiposidad y la hiperglucemia, y las asociaciones entre la inflamación y la obesidad, la hiperglucemia y la dislipidemia en jóvenes con DBT1.

La población en estudio comprendió 553 personas de entre 10 y 22 años con DBT1 (50% varones) y 215 personas sin la enfermedad (40% varones), participantes del estudio de casos y controles SEARCH. Se tomaron medidas antropométricas de peso, estatura y circunferencia de cintura. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y el puntaje Z del IMC. Las categorías de peso normal, sobrepeso y obesidad se determinaron según el puntaje Z del IMC para menores de 18 años y el IMC para aquellos entre 18 y 22 años. Se consideró peso normal el puntaje Z del IMC inferior al percentil 85 o al IMC inferior a 25 kg/m²; sobrepeso, el puntaje Z del IMC entre los percentiles 85 y menor de 95 o el IMC entre 25 y < 30 kg/m², y obesidad, el puntaje Z del IMC en el percentil 95 o superior y el IMC de 30 kg/m² o superior. El desarrollo puberal se determinó con los estadios de Marshall y Tanner. Las muestras de laboratorio se obtuvieron en condiciones de estabilidad metabólica (ausencia de episodios de cetoacidosis diabética el mes anterior a la visita) y después de un ayuno de 10 horas. Se determinaron los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos, apolipoproteína (apo) B, IL-6, PCRus, leptina y fibrinógeno; el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se calculó por la ecuación de Friedewald.

En cuanto a la metodología estadística, se utilizaron las pruebas *t* de Student y de χ^2 para evaluar las diferencias entre las variables continuas y las categorías, respectivamente. Se analizaron las correlaciones entre los marcadores inflamatorios (IL-6, PCRus, fibrinógeno y leptina) y el IMC, la HbA_{1c}, la presión arterial y los lípidos, y luego se aplicaron modelos de regresión lineal multivariados ajustados.

Los niveles de IL-6 y fibrinógeno no ajustados fueron significativamente superiores y los de leptina significativamente inferiores en las personas con DBT1 en comparación con los controles. Los pacientes con DBT1 tuvieron niveles más altos de colesterol total, apoB y HDLc que los controles sanos, mientras que no hubo diferencias en los valores de LDLc, aunque las partículas de LDL más densas se encontraron en los individuos con DBT1. En las personas con DBT1, la obesidad fue menos prevalente y los puntajes Z de IMC y el IMC, significativamente inferiores con respecto a los controles. Los niveles de los marcadores inflamatorios se analizaron según la presencia de DBT y la raza, y el ajuste por edad, sexo, estadio de desarrollo puberal de Tanner, sitio del estudio, IMC y cuartiles de HbA_{1c}. Los niveles de leptina

fueron significativamente superiores en los blancos no hispanos con DBT1 que en los hispanos con DBT1, mientras que en el grupo control las concentraciones fueron superiores en los hispanos en comparación con los blancos no hispanos. Se encontró una interacción significativa entre la raza y el grupo (pacientes con DBT1 contra controles) con los niveles de leptina ($p = 0.0006$), que llevó al ajuste por la raza en los modelos subsiguientes. Los niveles de IL-6 y fibrinógeno fueron significativamente superiores en los pacientes con DBT1 que en los controles en todos los grupos de peso, mientras que los de PCRus estaban aumentados sólo en las personas con DBT1 con peso normal. Las concentraciones de PCRus, fibrinógeno y leptina aumentaron significativamente en todos los grupos de peso. Los niveles de IL-6 y fibrinógeno fueron superiores en las personas con DBT1 respecto de los controles sanos, con independencia de los valores de HbA_{1c}, y las concentraciones de PCRus se encontraron aumentadas en el segundo y cuarto cuartiles de HbA_{1c} en los pacientes con DBT1. La única diferencia significativa en los niveles de leptina se observó en las personas con DBT1 con valores de HbA_{1c} en el cuartil superior en comparación con los controles. Entre las personas con DBT1 no hubo diferencias significativas en cuanto a la duración de la enfermedad (< 1 año contra 1 año o más) para los niveles de IL-6, PCRus, fibrinógeno o leptina. Entre los pacientes con DBT1, los niveles de IL-6 se correlacionaron inversamente con los de HDLc, en tanto los de PCRus y fibrinógeno se correlacionaron positivamente con los de colesterol total, LDLc y apoB. En los controles, se observó una correlación positiva entre las concentraciones de fibrinógeno y los niveles de LDLc y apoB, y una negativa entre los niveles de PCRus y HDLc.

Comentan los autores que los resultados de su estudio demuestran que los pacientes con DBT1 presentaron mayor inflamación sistémica en comparación con los controles de similar edad y estadio de desarrollo puberal de Tanner, con independencia de la raza, el sexo, la hiperglucemia y la obesidad. Los niveles aumentados de PCRus, fibrinógeno y leptina se asociaron con el sobrepeso o la obesidad y esta relación no difirió entre las personas con DBT1 o sin ella. En los individuos con peso normal, el incremento en los marcadores de la inflamación, como IL-6, fibrinógeno y PCRus, se observó en aquellos con DBT1 en comparación con los controles, lo cual indica que, además de la obesidad, otro mecanismo puede ser responsable del estado inflamatorio en la enfermedad. Previamente, se informaron alteraciones en las citoquinas inflamatorias en los niños y adolescentes con DBT1, aunque los resultados fueron controvertidos. La hiperglucemia aguda y el mal control glucémico en la DBT1 de reciente diagnóstico se asociaron con un aumento del estado inflamatorio en los niños con la enfermedad, pero es menos claro el papel de la hiperglucemia crónica en la inflamación en los casos con una mayor duración de la enfermedad. En la presente investigación no se encontró una asociación entre los niveles de IL-6 y los de HbA_{1c}, aunque señalan la posibilidad de que las variaciones hiperglucémicas agudas puedan influir en mayor medida sobre las concentraciones de IL-6 que el control glucémico global. Los niveles de PCRus fueron más altos en los pacientes con DBT1 con valores de HbA_{1c} en los 3 cuartiles más altos y en aquellos con peso normal en comparación con los controles. Estos resultados indican que los niveles de PCRus se asocian con la hiperglucemia y la obesidad, pero también pueden estar aumentados en las personas con DBT1, independientemente de estos factores. Los niveles de leptina fueron inferiores en los pacientes con DBT1 en comparación con los controles en el análisis univariado, pero sólo se observaron diferencias significativas en las personas con DBT1 con valores de HbA_{1c}

en el cuartil superior. Al respecto, la disminución de los niveles de leptina en el cuartil más alto de HbA_{1c} puede ser consecuencia del mal control glucémico o de los niveles insuficientes de insulina. Los niveles inferiores de leptina en el cuartil superior de HbA_{1c} persistieron luego del ajuste por el IMC. Es necesaria la realización de más investigaciones para determinar la relación entre los niveles de leptina, HbA_{1c} e insulina en los jóvenes con DBT1. El incremento en la inflamación en los jóvenes con DBT1 observado en este estudio es motivo de preocupación, dado que los niveles elevados de PCRus y fibrinógeno se asociaron con un aumento en los niveles de colesterol total, LDLc y apoB, mientras que los de IL-6 lo hicieron con los niveles disminuidos de HDLc, lo cual indica un perfil lipídico más aterogénico y el consiguiente riesgo de enfermedad cardiovascular.

En conclusión, los jóvenes con DBT1 presentan un incremento en la inflamación sistémica en comparación con los controles sanos, con independencia del control glucémico y la adiposidad. Los niveles de PCRus se encontraron aumentados en los individuos con DBT1 y peso normal o con un control glucémico inadecuado. El incremento en las concentraciones de IL-6 y fibrinógeno en los pacientes con DBT1 se observaron en todos los niveles de control glucémico y peso. Estos 3 marcadores inflamatorios se correlacionaron con perfiles lipídicos más aterogénicos. Según los resultados obtenidos, se infiere que presentar DBT1 es un indicador más sólido de inflamación que la obesidad. El incremento en los niveles de hiperglucemia no se asoció con un aumento de la inflamación.



Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117368

Contacto Directo

con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	El Papel de la Actividad del Sistema...	• Dr. K. Masuo. Baker Heart Research Institute, 8008, Melbourne, Australia
1	Análisis de las Normativas para el Rastreo...	• Dr. A. M. Sheehy. University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, WI 53792, Madison, Wisconsin, EE.UU.
2	Insulina Oral: Revisión de los Conocimientos...	• Dr. H. Iyer. R&D Biocon Limited, 560100, Bangalore, Electronic City, Karnataka, India
3	Prevalencia de Otras Complicaciones...	• Dr. Y. Zhao. Global Health Outcomes, Eli Lilly and Company, IN 46221, Indianápolis, EE.UU.
4	Cuestionan la Información Disponible acerca...	• Dr. E. Hyppönen. MRC Centre of Epidemiology for Child Health and and Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics, UCL Institute of Child Health, WC1N 1EH, Londres, Reino Unido
5	Metanálisis de Datos Individuales de Pacientes...	• Dr. P. D. Home. Institute of Cellular Medicine-Diabetes, Newcastle University, NE2 4HH. Newcastle upon Tyne, Reino Unido
6	Prevalencia de la Retinopatía Diabética en los...	• Dr. X. Zhang. Division of Diabetes Translation, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, GA 3034-3727, Atlanta, Georgia, EE.UU.
7	Factores Determinantes de Hipoglucemia...	• Dr. T. M. E. Davis. University of Western Australia, School of Medicine and Pharmacology, Fremantle Hospital, 6959, Nedlands, Western Australia, Australia
8	Identifican Factores Predictivos de una Mejor...	• Dr. S. Shalitin. Jesse Z and Lea Shafer Institute of Endocrinology and Diabetes, National Center for Childhood Diabetes, Schneider Children's Medical Center of Israel, 49202, Petah Tikva, Israel
9	Definen la Rentabilidad a Largo Plazo de los...	• Dr. E. S. Huang. Section of General Internal Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois, EE.UU.
10	Los Efectos de la Malnutrición en los...	• Dr. U. M. Vischer. Hôpital des Trois-Chêne, 1226 Thônex, Ginebra, Suiza
11	Inflamación y Diabetes Tipo 1	• Dr. J. K. Snell-Bergeon. Barbara Davir Center for Childhood Diabetes, University of Colorado, CO 80045, Aurora, Colorado, EE.UU.

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 las siguientes normativas permite la mayor identificación de nuevos casos de diabetes?	A) Las recomendaciones de la <i>American Diabetes Association</i> (ADA). B) Las recomendaciones de la <i>US Preventive Services Task Force</i> (USPSTF) previas a 2008. C) Las recomendaciones de la USPSTF de 2008. D) Todas son igualmente útiles y sensibles.
2	¿Cuál de estas variables se asocia con limitaciones para la administración de insulina por vía oral?	A) Las enzimas del tubo digestivo. B) La capa entérica de mucina. C) El epitelio gastrointestinal. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál de estas afirmaciones vinculadas con la neuropatía diabética es correcta?	A) Se asocia con mayores costos en salud. B) Puede describirse aun en ausencia de otras complicaciones de la diabetes. C) La prevalencia en los pacientes con diabetes es del 50% al 66%. D) Todas las opciones son correctas.
4	Señale la opción correcta con respecto a las fuentes que aportan vitamina D.	A) El aceite de hígado de bacalao aporta 25 hidroxicolecalciferol. B) El aporte de la dieta suele ser insuficiente. C) Los suplementos farmacéuticos aportan 2 000 UI. D) B y C son correctas.
5	¿Cuál de los siguientes esquemas de terapia es más seguro en términos de la reducción del riesgo de episodios de hipoglucemia?	A) Insulina NPH. B) Insulina glargina. C) Ambos son igualmente seguros. D) Depende de la duración de la diabetes.
6	¿Qué factores predicen en forma independiente la presencia de retinopatía diabética entre los sujetos adultos de los EE.UU.?	A) El sexo masculino. B) Los niveles elevados de hemoglobina glucosilada. C) La mayor duración de la enfermedad y la utilización de insulina. D) Todos ellos.
7	¿Cuál de los siguientes factores se asocia con mayor riesgo de episodios de hipoglucemia grave?	A) Niveles más altos de hemoglobina glucosilada. B) La presencia de insuficiencia renal. C) El tratamiento con insulina. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Las recomendaciones de la <i>American Diabetes Association</i> (ADA).	La aplicación de las recomendaciones de la ADA se asocia con el índice más alto de identificación de nuevos casos de diabetes.	A
2	Todas son correctas.	Las formulaciones de insulina por vía oral deben evitar la acción de numerosas enzimas digestivas que metabolizan las proteínas para convertirlos en péptidos pequeños o aminoácidos. La escasa proporción de insulina intacta que debe absorberse a través del epitelio gastrointestinal y sus uniones intercelulares, las capas de mucina y la acción de proteasas locales inespecíficas.	D
3	Todas son correctas.	La neuropatía diabética se describe aun en ausencia de otras comorbilidades o complicaciones de la diabetes. La prevalencia alcanza el 50% al 66% de los sujetos diabéticos y su presencia se correlaciona con un incremento significativo de los costos en salud.	D
4	B y C son correctas.	La vitamina D es un precursor hormonal, cuya síntesis se lleva a cabo en la piel por acción de la luz solar. Esta vitamina se halla en altas concentraciones únicamente en los pescados azules, y el aporte en la dieta es escaso. Los preparados farmacéuticos aportan 2 000 UI, lo que representa el total de la recomendación diaria.	D
5	Insulina glargina.	El tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 con insulina glargina, respecto de la administración de insulina NPH, se asocia con una reducción aproximada del 50% del riesgo de episodios nocturnos de hipoglucemia.	B
6	Todos ellos.	El sexo masculino, los niveles elevados de hemoglobina glucosilada, la mayor duración de la enfermedad y la utilización de insulina son algunos de los factores predictivos independientes de aparición de retinopatía diabética en los sujetos norteamericanos de 40 años o más.	D
7	Todas son correctas.	El tratamiento con insulina y su duración ya habían sido señalados como factores de riesgo de hipoglucemias grave; los valores elevados de hemoglobina glucosilada reflejarían un control glucémico inadecuado con oscilaciones de diversa magnitud.	D