

Volumen 5, Número 5, abril 2012

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....4

Artículos distinguidos

A - Revisión Sistemática y Metanálisis de la Eficacia de la Educación sobre el Estilo de Vida en la Prevención de la Diabetes Tipo 2: Actualización
Kazuo Yamaoka, SIIC 5

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - **Consecuencias de la Introducción de la HbA_{1c} como Criterio Diagnóstico en la Prevalencia y en el Perfil de Riesgo Cardiovascular en Sujetos con Diabetes de Reciente Diagnóstico en Japón: El Toranomon Hospital Health Management Center Study 2 (TOPICS)**
Heianza Y, Hara S, Sone H y col.
Diabetes Research and Clinical Practice 95(2):283-290, Feb 2012 10
- 2 - **Los Receptores Cannabinoides Tipo 1 Promueven la Disfunción Cardíaca, el Estrés Oxidativo, la Inflamación y la Fibrosis en la Miocardiopatía Diabética**
Rajesh M, Bátkai S, Pacher P y col.
Diabetes 61(3):716-727, Feb 2012 11
- 3 - **La Esteatosis Hepática No Alcohólica se Asocia con Disfunción Diastólica del Ventrículo Izquierdo en los Pacientes con Diabetes Tipo 2**
Bonapace S, Perseghin G, Targher G y col.
Diabetes Care 35(2):389-395, Dic 2011 13
- 4 - **Evaluación de los Efectos de la Glimepirida (Amaryl®) y Repaglinida (novoNorm®) sobre la Progresión de la Aterosclerosis en Conejos Alimentados con una Dieta Rica en Colesterol**
Hadi N, Al-Amram F, Rezeg F y col.
Journal of Cardiovascular Disease Research 3(1):5-11, Ene 2012 15
- 5 - **Lixisenatide: Indicios sobre su Uso Potencial en el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2**
Barnett A
Core Evidence 2011(6):67-79, Sep 2011 16
- 6 - **Relaciones entre la Adiponectina y los Niveles de Distintos Parámetros Metabólicos y Hormonas Sexuales en Pacientes de Edad Avanzada con Diabetes Tipo 2**
Rasul S, Ilhan A, Kautzky-Willer A
Gender Medicine 8(2):93-102 Abr, 2011 18
- 7 - **Caracterización de la Muerte Súbita y el Síndrome de Muerte en Cama en Pacientes Diabéticos Tipo 1: Análisis de 2 Cohortes de Diabetes Tipo 1**
Secrest A, Becker D, Orchard T y col.
Diabetic Medicine 28(3):293-300, Mar 2011 21

Novedades seleccionadas

- 8 - **La Terapia con Insulina Basal Es la Mejor Opción para Mantener Niveles de Glucemia Adecuados después del Fracaso con Metformina en Pacientes con Diabetes Tipo 2**
Bolli G, Lucidi P, Porcellati F, Fanelli C
Diabetes Care 34(Suppl 2):220-224, May 2011 23
- 9 - **Estudian la Relación entre la Secreción de Insulina y de Glucagón en Pacientes con Diabetes Tipo 2**
Menge B, Grüber L, Meier J y colaboradores
Diabetes 60(8):2160-2168, Ago 2011 23
- 10 - **Analizan el Aumento de la Incidencia de Diabetes Tipo 1 en Niños y Adultos Jóvenes**
Imkampe A, Gulliford M
Diabetic Medicine 28(7):811-814, Jul 2011 24
- 11 - **Asociación entre Glucemia en Ayunas y Hemoglobina Glucosilada en Pacientes con Glucemia Alterada o Diabetes Tipo 2**
Ramachandran A, Riddle M, Gerstein H y col.
Diabetes Care, Feb 2012..... 25
- 12 - **Estudian la Relación entre la Proteína C-Reactiva y la Mortalidad por Enfermedad Cardiovascular en Individuos Diabéticos**
Batty G, Kengne A, Czernichow S y col.
Diabetes Care 35(2):396-403, Dic 2011.....25

Más Novedades seleccionadas 26-27
 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 |
|-----------------------------------|---------------------|
| Anatomía Patológica..... | 3, 4 |
| Atención Primaria..... | 1, 3, 4, 10 |
| Bioquímica..... | 1, 3, 4, 9, 11 |
| Cardiología..... | 1-4, 7, 12, 14 |
| Diagnóstico por Imágenes..... | 3 |
| Diagnóstico por Laboratorio..... | 1, 3, 4, 9, 11-14 |
| Educación Médica..... | A, 12-14 |
| Endocrinología y Metabolismo..... | 1-7, 8-11 |
| Epidemiología..... | 1, 3, 7, 10, 11, 14 |
| Farmacología..... | 1-3, 5, 8 |
| Gastroenterología..... | 3 |
| Genética..... | A |
| Geriatría..... | 1, 6, 13 |
| Medicina del Trabajo..... | A |
| Medicina Familiar..... | 1, 3, 7, 12-14 |
| Medicina Farmacéutica..... | 1-4 |
| Medicina Interna..... | 1-6, 8, 9, 11-15 |
| Nefrología y Medio Interno..... | 3, 13 |
| Nutrición..... | A, 4, 8-13 |
| Pediatría..... | 7, 10 |
| Salud Pública..... | 1, 7, 10 |



Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Diabetes

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**Rafael Bernal Castro**
Presidente**Rosa María Hermitte**
Directora PEMC-SIIC

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 Pusioli,
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
SIIC Data Bases
Science & Medicine
Southern Medical Journal
Thrombosis and Haemostasis
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Treatment Issues
Treatments in Endocrinology

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Elias N. Abdala, Miguel Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,
Pablo Bazerque, 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,
Juan Gagliardi, J.G. de la Garza,
Estela Giménez, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Rafael Hurtado, León Jaimovich,
Miguel A. Larguía, 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, 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 Zuffardi.

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
N° 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. En virtud de que
este material ha sido
intelectualmente compuesto por sus
autores exclusivamente, los editores
y patrocinantes no son
responsables por la exactitud,
precisión y vigencia científica de la
información, opiniones y
conclusiones expresadas en su
contenido. Trabajos Distinguidos/
Trabajos Destacados y Temas
Maestros son marcas y
procedimientos internacionales
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

Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.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 - Revisión Sistemática y Metanálisis de la Eficacia de la Educación sobre el Estilo de Vida en la Prevención de la Diabetes Tipo 2: Actualización

Kazue Yamaoka

Función que desempeña: PhD, Chair of Health Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health, Saitama, Japón

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

A sedentary lifestyle accompanied by dietary issues is a central theme in the development of diabetes, and amelioration of related factors is a central theme in the prevention of diabetes. We have evaluated the efficacy of lifestyle education for preventing type 2 diabetes in individuals at high risk by meta-analysis of randomized controlled trials that assessed efficacy according to incidence and a reduced level of plasma glucose 2 hours after a 75 g oral glucose load (2hPG). This article is an update of our former research (Yamaoka & Tango, *Diabetes Care* 28:2780-6, 2005). The study question was whether a lifestyle education program compared with a conventional education improved the overall glucose level or incidence of diabetes in individuals at high risk for type 2 diabetes. Overall estimates were calculated using a random-effects model. Those estimates were confirmed by several models and the possibility of selection bias was examined using a funnel plot. To conclude, lifestyle education was effective for value of mean value of 2hPG and the incidence of type 2 diabetes in high-risk individuals and may be a useful tool in preventing diabetes.

Resumen

Un estilo de vida sedentario acompañado por problemas dietarios es un tema central en la aparición de la diabetes, y el mejoramiento de los factores relacionados es un tema fundamental en su prevención. Nosotros evaluamos la eficacia de la educación sobre el estilo de vida en la prevención de la diabetes tipo 2 en individuos con alto riesgo mediante un metanálisis de ensayos controlados aleatorizados que examinaron la eficacia según la incidencia y una glucemia reducida 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa. Este artículo es una actualización de nuestra investigación anterior (Yamaoka K, Tango T. *Diabetes Care* 28:2780-6, 2005). La pregunta del estudio fue si un programa de educación sobre el estilo de vida, comparado con la educación convencional, mejoraba los valores generales de glucemia o la incidencia de diabetes en personas con alto riesgo de diabetes tipo 2. Las estimaciones globales se calcularon mediante un modelo de efectos aleatorios. Esas estimaciones fueron confirmadas con varios modelos y se examinó la posibilidad de sesgo de selección con un gráfico en embudo. Como conclusión, la educación sobre el estilo de vida fue eficaz para el valor medio de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la incidencia de diabetes tipo 2 en individuos de alto riesgo y puede ser una herramienta útil en la prevención de la diabetes.

Introducción

La diabetes tipo 2 está en aumento en el mundo en gran parte como resultado de la obesidad creciente y de un estilo de vida sedentario. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que para el año 2025 entre 200 y 300 millones de personas en todo el mundo padecerán diabetes tipo 2.¹ Según la OMS, esta epidemia de diabetes está fuertemente relacionada con los cambios en el estilo de vida y los cambios económicos.²

Entre los individuos con diabetes tipo 2, aproximadamente el 50% del riesgo de enfermedad puede ser atribuido a la

exposición ambiental y el 50% a la genética. El logro de cambios del estilo de vida sedentario y la dieta son temas fundamentales en la prevención de la diabetes. La terapia nutricional de los pacientes diabéticos fue recomendada por la *American Diabetes Association* (ADA).³ Considerando la gravedad de la enfermedad y la baja calidad de vida de los pacientes diabéticos, es importante la prevención primaria de la aparición de la diabetes tipo 2. Con este fin, la educación sobre el estilo de vida (dieta y ejercicio combinados) puede ser considerada una herramienta poderosa. Inicialmente se evaluaron los beneficios de la modificación del estilo de vida con el notable estudio realizado en Da Qing, China.⁴

Algunos estudios recientes basados sobre ensayos controlados aleatorizados (ECA) en individuos de alto riesgo mostraron su potencial para prevenir la diabetes tipo 2. En un trabajo anterior llevamos a cabo un ECA de un nuevo

Participó en la investigación: Toshiro Tango, Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health, Saitama, Japón

Patrocinio: Este estudio recibió apoyo económico parcial mediante una beca del 2006 Kao Research Council for the Study of Healthcare Science.

programa de educación dietaria para reducir las concentraciones plasmáticas de glucosa en trabajadores japoneses de sexo masculino y mostramos que dicho programa podía reducir la glucemia al lograr cambios en el ingreso total de energía de las personas con alto riesgo de diabetes tipo 2.⁵ Para evaluar la eficacia de la educación sobre el estilo de vida en la prevención de la diabetes tipo 2 en individuos de alto riesgo, se llevó a cabo una revisión sistemática y un metanálisis de ECA que evaluaban los resultados según la incidencia y una reducción de la glucemia 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa.⁶

Este artículo proporciona nuevos datos sobre el tema del artículo anterior. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de la educación sobre el estilo de vida en la prevención de la diabetes tipo 2 en personas de alto riesgo mediante un metanálisis de ECA.

Estilo de vida sedentario y resistencia a la insulina

Estilo de vida sedentario. En los adultos, el ingreso de energía en la dieta por encima del gasto energético conduce a ganancia ponderal y, dependiendo del grado y el tipo de incremento de peso, acrecienta el riesgo de diabetes tipo 2. La actividad física aumenta la captación de glucosa por el tejido adiposo y la sensibilidad a la insulina y el depósito de glucosa por el hígado.⁷

Diseño y métodos de la investigación

Selección de los estudios y extracción de los datos

La pregunta del estudio fue si un programa de educación sobre el estilo de vida, comparado con la educación convencional, mejoraba los valores generales de glucemia o la incidencia de diabetes en los individuos con alto riesgo de diabetes tipo 2.

Criterios de valoración. Para reducir el riesgo de aparición de diabetes tipo 2 es necesario reducir la glucemia. Por lo tanto, este estudio consideró dos criterios de valoración: la glucemia y la incidencia de diabetes tipo 2. En cuanto a la glucemia, se utilizó la diferencia en el valor de la glucemia 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa entre el basal y más de 6 meses (principalmente 1 año) más tarde. El tamaño del efecto del estudio fue la diferencia de las medias entre las medidas del basal y 1 año más tarde entre la intervención de educación sobre el estilo de vida y los grupos controles. Otros tamaños del efecto fueron la diferencia de riesgo (DR) (o riesgo atribuible) para incidencia de diabetes tipo 2 en el grupo con intervención de educación sobre el estilo de vida comparado con el grupo control.

Participantes. Los sujetos eran adultos con diagnóstico de alto riesgo de diabetes tipo 2 (alteración de la tolerancia a la glucosa;⁸ alteración de la glucemia en ayunas⁹ y fronterizo¹⁰). Las definiciones se ajustaron a la *Japan Diabetes Society* (JDS) y fueron las siguientes. Normal: glucemia en ayunas < 6.1 mmol/l, glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa < 7.8 mmol/l y glucemia 1 hora después de una carga oral de glucosa < 10 mmol/l; diabetes: glucemia en ayunas > 7.0 o glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa > 11.1 mmol/l, y fronterizo: todos los valores restantes entre normal y diabetes. El tipo fronterizo corresponde a la suma de alteración de tolerancia a la glucosa y alteración de la glucemia en ayunas.¹⁰

Tipos de estudios. Se incluyeron los ECA que controlaron a los pacientes por lo menos 6 meses o más. Se aceptó la aleatorización de individuos o de grupos de individuos.

Tipos de intervención. La mayoría de las intervenciones

actuales de educación sobre el estilo de vida se basan en la combinación de educación dietaria y ejercicio. Se seleccionaron intervenciones sobre el estilo de vida (dieta y ejercicios combinados) o sólo educación dietaria. Las intervenciones de control fueron las prescritas antes. En los resultados se resumen los detalles de las intervenciones.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios. Se realizó una búsqueda en Medline y Eric (enero de 1966 a octubre de 2006) para identificar la bibliografía relevante (limitada al idioma inglés). Los términos de la búsqueda fueron términos de texto libre; descriptores médicos de Medline (MeSH: *Medical Subject Heading*). Por ejemplo, se utilizaron como términos de búsqueda: diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucemia en ayunas, fronterizo, etc. para diabetes tipo 2 y trastornos relacionados; ejercicio, adecuación física, nutrición, dieta, etc., para las intervenciones sobre el estilo de vida, y prevención y ECA.

Análisis estadístico

Las estimaciones globales se examinaron mediante un modelo de efectos fijos (método basado en la varianza general), un modelo de efectos aleatorios (método de DerSimonian-Laird¹¹) y el modelo bayesiano de distribuciones *a priori* no informativas (Monte Carlo Markov Chain¹²). Se utilizó la prueba de *chi* cuadrado para evaluar la heterogeneidad entre los ensayos. Al considerar que el modelo de efectos fijos sólo es útil bajo condiciones de homogeneidad y que la potencia de las pruebas estadísticas de heterogeneidad es baja, planificamos utilizar el modelo de efectos aleatorio como método primario independientemente del resultado de la prueba de heterogeneidad. Empleamos los otros modelos para realizar análisis de sensibilidad.

Se utilizó S-plus¹³ para la estimación del modelo de efectos aleatorios y el modelo de efectos fijos y WinBUGSA¹⁴ para el modelo bayesiano (muestra simulada = 1 000, número de muestreo de Gibbs = 10 000). La DR se estimó según el procedimiento de Warn.¹⁵ El detalle del cálculo se describe en otro sitio.⁶

Se muestra el cambio neto en la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa o la tasa de incidencia de cada estudio individual, con líneas que se extienden desde los símbolos de círculos para intervalos de confianza (IC) del 95% en el diagrama de bosque. También se realizó un metanálisis acumulativo según el modelo de los efectos aleatorios¹⁶ para determinar en qué momento (cuándo) se contaba con pruebas suficientes como para demostrar un efecto beneficioso de la educación sobre el estilo de vida. Se llevó a cabo un análisis de subgrupos según tipo de intervención (dieta *versus* estilo de vida [dieta y ejercicio combinados]) y duración del seguimiento (menos de 1 año *versus* 2 años y más) como análisis de sensibilidad. Se examinó visualmente el sesgo de selección con un gráfico en embudo.

Resultados

En concordancia con el QUOROM,¹⁷ la Figura 1 muestra el diagrama de flujo de esta revisión. Ocho estudios^{4,5,18-23} cumplieron los criterios de inclusión estrictos para el análisis de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y 7 estudios^{4,5,18,21,23,25,26} para el análisis de DR y RR. En este proceso se seleccionó un estudio entre los que publicaron resultados del mismo ensayo y se seleccionó una intervención (que daba prioridad a la intervención en el estilo de vida sobre la intervención en la dieta sola) de un estudio. En la

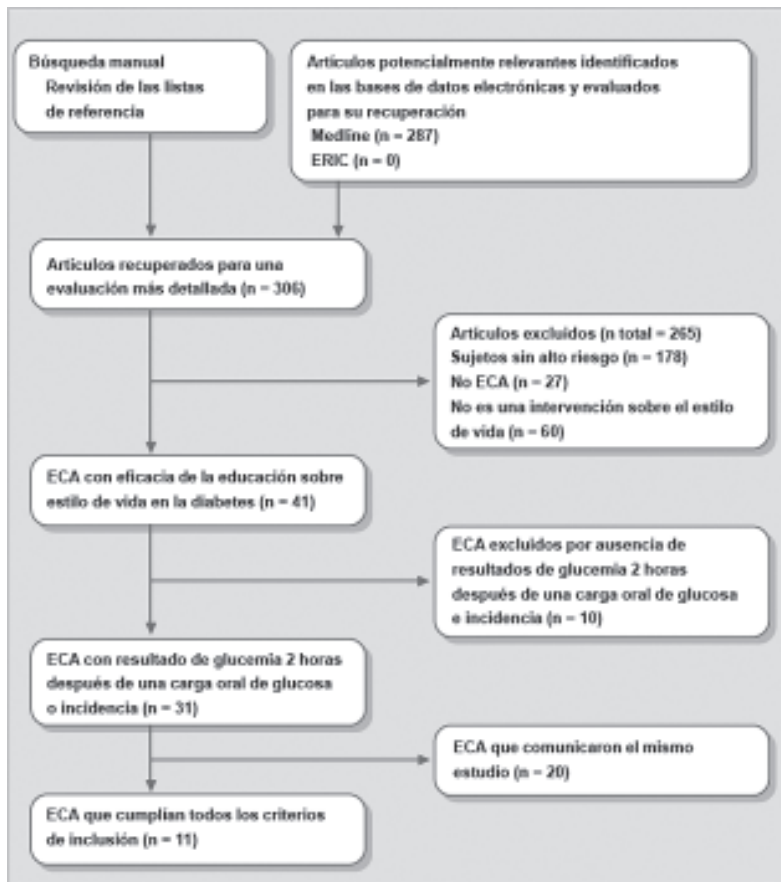


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática. n = número de artículos; ECA, ensayo controlado aleatorizado; ERIC, *Educational Resources Information Center*.

Tabla 1 se muestran las características y los resultados generales de los estudios.

Tipo de intervención

En la Tabla 1 se resumen los tipos de intervención. Casi todos los grupos control recibieron instrucciones generales sobre dieta y ejercicio.

Glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa

Dos estudios^{4,18} no comunicaron la desviación estándar (DE) de las diferencias del basal con respecto al parámetro de valoración de modo que el DE se calculó a partir del DE_{pre} y el DE_{post}. Dos estudios^{18,19} mostraron el IC del 95% en lugar del DE; por lo tanto, se calculó el DE a partir del IC 95% superior y el IC 95% inferior. En los ocho estudios^{4,5,18-23} en los cuales se determinó el nivel de glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa, se mostró heterogeneidad entre los estudios ($p < 0.001$). La Figura 2 muestra el cambio neto en la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa, los resultados del metanálisis acumulativo y las estimaciones globales de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa por distintos métodos. Se muestran las estimaciones del modelo de efectos aleatorios con líneas que se extienden desde los símbolos

cuadrados que representan IC 95%. Se muestra el intervalo de los IC 95% de las estimaciones globales de varios modelos con la línea sólida entre los símbolos romboidales en la figura. Al calcular las estimaciones globales de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa, los resultados no fueron sensibles a r en el intervalo que esperábamos (0.3-0.7); por lo tanto, los datos se presentan con el valor de $r = 0.5$. El análisis acumulativo indicó que a partir de los últimos cuatro estudios, las estimaciones globales fueron significativas. Globalmente, la intervención con educación sobre el estilo de vida de 1 año redujo la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa en 0.91 mmol/l (IC 95%: 0.47-1.33) comparada con la intervención control determinada según el modelo de efectos aleatorios. Se obtuvieron resultados concordantes con el uso de otros modelos, es decir se estimó una reducción de 0.81 mmol/l (IC 95%: 0.60-1.03) mediante el modelo de efectos fijos y una reducción de 0.89 mmol/l (IC 95%: 0.41-1.41) con el modelo bayesiano. Todas las estimaciones globales señalaron una reducción importante de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa en los grupos de intervención con educación sobre el estilo de vida comparados con los grupos controles.

Dado que se detectó heterogeneidad en este análisis combinado, se llevaron a cabo análisis de subgrupos para evaluar la sensibilidad. Se obtuvieron estimaciones globales de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa según la duración del estudio ("1 año" en 6 estudios y "más de 1 año" (6 años y 4.25 años)" en 2 trabajos) y según los tipos de

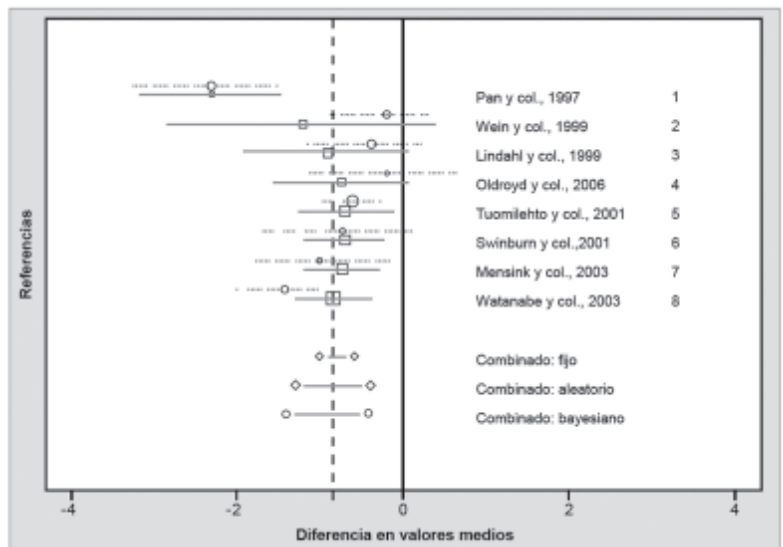


Figura 2. Diagrama del cambio neto en la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa en 8 ensayos controlados aleatorizados de los efectos de la educación sobre el estilo de vida con sus IC 95%: individuales y metanálisis acumulativo.

Se muestra el cambio neto en la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa en cada estudio individual, y las líneas punteadas se extienden desde los círculos que representan los IC 95%. Se muestra el metanálisis acumulativo por el modelo de efectos aleatorios en la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa por cada estudio individual (secuencialmente acumulado), con líneas sólidas que se extienden desde los cuadrados que representan los IC 95%. Se muestran los rangos de IC 95% de las estimaciones globales para varios modelos, con líneas sólidas entre los rombos.

intervención (“educación sobre el estilo de vida”, en 6, y “educación dietaria solamente”, en 2). Al excluir los estudios que excedían 1 año (2 ensayos), los resultados mostraron aún una reducción importante de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa salvo en aquellos del modelo bayesiano.

Se examinó un gráfico en embudo del tamaño de la muestra contra el tamaño del efecto (no se muestra la figura). A partir de las observaciones de los datos, el sesgo de selección no afectó mucho los resultados de este estudio. Además, los factores relacionados de edad promedio, año de publicación del estudio, valor basal de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa e índice de masa corporal (IMC) variaron y fueron analizados visualmente. Desde el punto de vista observacional, los resultados no detectaron ningún sesgo (no se muestran las figuras).

Diferencia de riesgo

En los 7 estudios^{4,5,18,21,24-26} en los cuales se obtuvo la incidencia, el análisis mostró heterogeneidad entre los estudios ($p = 0.001$). La DR indica la magnitud del tamaño del efecto. La Figura 3 muestra la DR de cada estudio y la DR global según varios modelos. Todos los resultados indicaron que los grupos de educación sobre el estilo de vida tuvieron una incidencia relativamente menor que los grupos controles. El riesgo de incidencia de diabetes tipo 2 en el grupo con intervención de educación sobre el estilo de vida se redujo aproximadamente en un 10% ([DR = -0.10, IC 95%: -0.06 a -0.15]) comparado con el grupo con la intervención control por el modelo de efectos aleatorios. Los resultados de otros modelos fueron similares. Específicamente, la DR se estimó como -0.10 (IC 95%: -0.08 a -0.12) por el modelo de efectos fijos y de -0.10 (IC 95%: -0.03 a -0.17) por el modelo bayesiano. Dado que hubo un megaestudio que llevó a cabo el *Diabetes Prevention Program Research Group* (DPPRG),²⁴ lo excluimos del análisis. Aunque la cantidad de sujetos fue pequeña salvo por ese megaestudio, se mostró que el metanálisis de los ensayos pequeños era concordante con los resultados del megaestudio cuando examinamos el modelo de efectos fijos, el modelo de efectos aleatorios y el modelo bayesiano.

Discusión

Este metanálisis proporcionó pruebas de la eficacia de la educación sobre el estilo de vida en los individuos con alto riesgo de diabetes tipo 2 para reducir la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la DR. Redujo la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa aproximadamente 0.90 mmol/l (IC 95%: 0.47-1.33) comparado con el control. También comparado con éste, la incidencia de diabetes al año se redujo un 11% para riesgo atribuible (DR = 0.11, IC 95%: 0.06-0.19), según lo determinó el modelo de efectos aleatorios. También se obtuvieron efectos importantes con otros modelos. Si bien las intervenciones y los métodos de educación sobre el estilo de vida variaron en estos estudios, estos resultados indican que la educación sobre el estilo de vida así como la educación dietaria aislada mejoraron la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y redujeron el riesgo de diabetes tipo 2 en los individuos de alto riesgo.

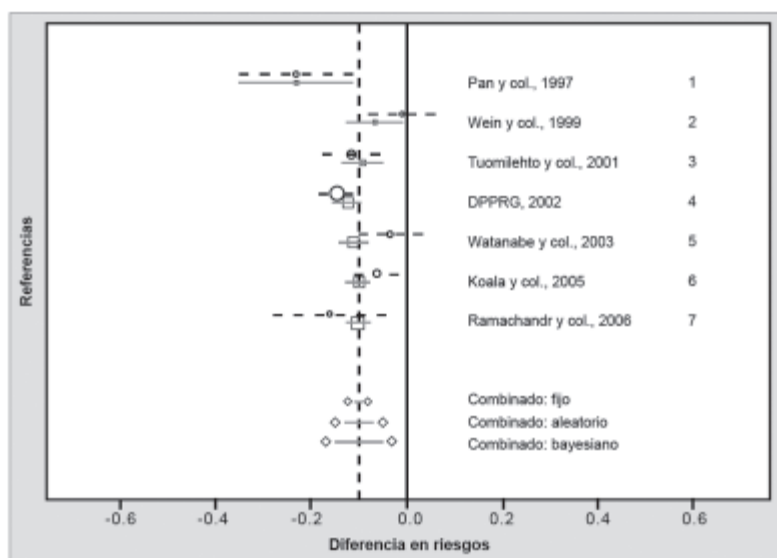


Figura 3. Diagrama de reducción de riesgo en 7 ensayos controlados aleatorizados de los efectos de la educación sobre el estilo de vida con sus IC 95%: individuales y metanálisis acumulado (para una explicación de la figura, véase Figura 2).

En la comunicación previa, se utilizó la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y el RR como medida de efecto. En este análisis, examinamos el tamaño de los efectos para la incidencia de diabetes tipo 2 mediante DR y RR (no se muestra aquí el RR). El primero indica la magnitud del tamaño del efecto y la última indica la fuerza de la relación relativa. Si bien la heterogeneidad fue diferente entre DR y RR, los resultados indicaron un sólido hallazgo de la eficacia de la educación sobre el estilo de vida en los individuos de alto riesgo de diabetes tipo 2 en ambos puntos de vista. A partir de las observaciones visuales de los gráficos del efecto de la educación dietética en función de los factores sobre el tamaño del efecto, los resultados de la DR y el RR no fueron afectados en gran parte por los factores salvo la edad en el momento de la aleatorización (no se muestran las figuras). En ese caso, la edad en el momento de la aleatorización se correlacionó con la tasa de incidencia; específicamente, una edad mayor en el momento de la aleatorización parece tener un efecto fuerte de reducción.

Aunque la educación sobre el estilo de vida en los sujetos de alto riesgo es una piedra angular aceptada de la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2, no existe una revisión formal y sistemática de su eficacia y método de administración. Nuestro estudio aporta pruebas de una relación entre educación sobre el estilo de vida en sujetos de alto riesgo y prevención de la diabetes tipo 2.

Se han publicado varios metanálisis sobre los efectos de la educación sobre el estilo de vida en la GHb de los pacientes diabéticos,²⁹ las dietas de índice hipoglucémico en el tratamiento de la diabetes³⁰ y las respuestas de glucosa e insulina a los suplementos de cromo en la dieta.³¹ Aunque el propósito, los métodos y los tipos de sujetos difirieron, se vio que no sólo son eficaces los cuidados clínicos sino también la educación sobre el estilo de vida. Nuestro estudio se dirigió a examinar la educación sobre el estilo de vida en aquellos individuos con alto riesgo de diabetes tipo 2. Al considerar la mala calidad de vida de los pacientes diabéticos, es importante prevenir esta enfermedad y se debe prestar una atención mucho mayor a la educación sobre el estilo de vida.

Se dice que muchas personas con alto riesgo de diabetes tienen lo que actualmente se denomina síndrome metabólico

y recientemente se ha prestado mucha atención a este síndrome. Los criterios de valoración primarios de los ECA analizados en este estudio fueron designados como glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa o incidencia de diabetes tipo 2. Por lo tanto, no podemos examinar los efectos de la educación sobre el estilo de vida en el síndrome metabólico. La obesidad es un componente de este síndrome. Muchos estudios examinaron el IMC como uno de los criterios de valoración secundarios. Algunos de los estudios individuales^{18-20,22} no encontraron un efecto importante de la educación sobre el estilo de vida sobre la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa pero observaron que afectaba el IMC. Esto significa que puede existir un efecto débil de la intervención sobre el estilo en la pérdida de peso. Se necesitan otros estudios del síndrome metabólico para definir las intervenciones eficaces en este trastorno.

Muchos estudios incluidos en este metanálisis abarcaron sólo una pequeña cantidad de sujetos, con excepción de un ensayo muy grande,²⁴ que se utilizó para el análisis de RR y DR en esta comunicación. Los resultados al excluir este megaestudio también fueron significativos. Los hallazgos sugieren los beneficios clínicos de la educación sobre el estilo de vida. Existe un gran debate de las diferencias entre metanálisis y megaensayo.³² La falta selectiva de publicación de los ensayos negativos parece ser una explicación probable. Nuestros resultados sugieren que se demostró que el metanálisis de los ensayos pequeños concordó con los resultados del DPPRG, para el cual examinamos el modelo de efectos aleatorios y el modelo de efectos fijos y el modelo bayesiano.

Se deben considerar las fortalezas y las limitaciones de este metanálisis. Nuestro estudio tiene varios aspectos sólidos. Hasta lo que sabemos, es el primer estudio en examinar los efectos de la educación sobre el estilo de vida en personas con alto riesgo de diabetes tipo 2 mediante un metanálisis, aunque la educación que se comunicó en los estudios no fue uniforme. También nos concentramos en dos tipos de criterios de valoración, que fueron la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la incidencia. Al considerar que aquellos que tienen valores más altos de glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa es más probable que evolucionen hacia la diabetes, es significativo que tanto la glucemia como la incidencia señalaran el efecto de la educación sobre el estilo de vida comparado con los controles.

Este estudio tiene varias limitaciones importantes. Este análisis se limitó a artículos en idioma inglés, lo que podría introducir un sesgo. Sin embargo, Moher y col.¹⁷ observaron que los metanálisis con restricción del idioma sobreestimaban en promedio el efecto del tratamiento sólo en un 2% comparados con los metanálisis que abarcaban otros idiomas, si bien estos últimos fueron más precisos. Además, sólo se incluyeron ECA, lo que también pudo haber introducido un sesgo. Sin embargo, al considerar que la

calidad de los estudios de educación sobre el estilo de vida así como la educación dietaria aislada pueden estar afectadas por muchos factores de confusión, estas limitaciones pueden ser aceptables. A partir de las observaciones visuales de los gráficos acerca del efecto de la educación sobre el estilo de vida en función de los factores sobre el tamaño del efecto, los resultados no fueron afectados mucho por esos factores. El sesgo de publicación siempre es un problema en el metanálisis. Realizamos búsquedas electrónicas que incluyeron una búsqueda manual y examinamos el tamaño de la muestra en el gráfico en embudo sobre el tamaño del efecto. El gráfico en embudo sugirió poca influencia del sesgo de publicación sobre el tamaño del efecto. Sin embargo, si bien puede ser pequeño no podemos negar la posibilidad de sesgo de publicación. Nuestro estudio presenta una limitación ya que el período de seguimiento se extendió durante más de 6 meses; no obstante, esto puede ser aceptable porque una evaluación anterior podría estar sesgada como resultado de los cambios que se efectuaron sólo porque los sujetos eran conscientes de ser estudiados. En la prevención de la diabetes se justifica el mantenimiento del control a largo plazo. Otra limitación, que fue la variabilidad de la educación sobre el estilo de vida, fue examinada mediante análisis de subgrupos. Si bien la educación sobre el estilo de vida varió, los resultados indicaron que era eficaz.

Si se tienen en cuenta estas limitaciones, el metanálisis proporciona información objetiva de que la educación sobre el estilo de vida es eficaz para reducir la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la incidencia de diabetes tipo 2 en grupos de individuos de alto riesgo y puede ser una herramienta útil en la prevención de la diabetes tipo 2. La prueba más clara de beneficio es en las intervenciones posteriores. El blanco en individuos con alteración de la tolerancia a la glucosa con estilo de vida e intervenciones concentradas alrededor del aumento de la actividad y la alteración de los factores dietéticos ha sido eficaz en la prevención primaria de estos sujetos.⁶ Aunque en esta comunicación hemos agregado nuevos estudios relacionados, los resultados no fueron diferentes de los del estudio anterior.⁶ Esto puede sugerir que las estrategias sobre el estilo de vida pueden producir ciertos efectos en diferentes ambientes sociales, económicos, políticos y culturales. Es necesario prestar mayor atención a los enfoques que incluyen educación sobre el estilo de vida con el objetivo de prevenir la diabetes tipo 2.

Conclusión

El metanálisis que actualizó algunos estudios recientes sobre el tema de nuestra investigación anterior proporcionó una prueba objetiva de que la educación sobre el estilo de vida es eficaz para reducir la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la incidencia de diabetes tipo 2 en grupos de individuos de alto riesgo y puede ser una herramienta útil en la prevención de la diabetes tipo 2.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

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 - Consecuencias de la Introducción de la HbA_{1c} como Criterio Diagnóstico en la Prevalencia y en el Perfil de Riesgo Cardiovascular en Sujetos con Diabetes de Reciente Diagnóstico en Japón: El Toranomon Hospital Health Management Center Study 2 (TOPICS)

Heianza Y, Hara S, Sone H y colaboradores

University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Ibaraki, Japón;
Okinaka Memorial Institute for Medical Research, Tokio, Japón

[Impact of Introducing HbA_{1c} into the Diagnostic Criteria on Prevalence and Cardiovascular Risk Profiles of Individuals with Newly Diagnosed Diabetes in Japan: The Toranomon Hospital Health Management Center Study 2 (Topics 2)]

Diabetes Research and Clinical Practice 95(2):283-290, Feb 2012

En la población japonesa, la introducción de los niveles de la hemoglobina glucosilada como criterio diagnóstico de diabetes permitiría identificar un número sustancial de enfermos no definido como diabético sobre las cifras de la hiperglucemia en ayunas. El perfil de riesgo cardiovascular en ambos grupos podría ser diferente.

Todavía no se ha establecido con precisión la utilidad de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en el diagnóstico de la diabetes. La HbA_{1c} es un marcador de la hiperglucemia crónica y de los incrementos posprandiales de la glucemia, a diferencia de la glucemia en ayunas. Por lo tanto, es posible que los enfermos en quienes se diagnostica diabetes en función de cada uno de estos parámetros tengan perfiles globales de riesgo distintos. Las diferencias podrían ser más importantes todavía en ciertos grupos étnicos. De hecho, se han observado diferencias en la sensibilidad a la insulina y en la función de las células beta entre los sujetos asiáticos y los individuos de raza blanca. Además de la hiperglucemia, de la resistencia a la insulina y de los trastornos de la secreción de la hormona, los pacientes de origen asiático se caracterizan por una menor secreción de insulina en la primera fase, una de las anomalías que tendría un papel decisivo en la aparición de intolerancia a la glucosa o de diabetes tipo 2. Igualmente, diversos trabajos mostraron que para niveles similares de glucosa en sangre, los sujetos de raza negra, los hispanos y los asiáticos tienen una mayor concentración de HbA_{1c} respecto de los enfermos de raza blanca.

Los objetivos de la presente investigación realizada en hombres y mujeres japoneses fueron determinar la utilidad de la HbA_{1c} incorporada como criterio diagnóstico y comparar el perfil de riesgo cardiovascular entre los individuos en quienes la enfermedad se diagnostica por los niveles de la glucemia (DxG) o en función de los niveles de la HbA_{1c} (DxH). Las posibles diferencias tendrían consecuencias terapéuticas muy relevantes.

Pacientes y métodos

La investigación de diseño transversal abarcó a 26 884 sujetos de Japón, de 18 a 91 años (30.6% mujeres) sometidos al rastreo médico habitual en dicho país. Mediante cuestionarios estandarizados se obtuvo información sobre las características demográficas y clínicas y sobre los hábitos de vida, relacionados con la salud. En el presente estudio, se incluyeron pacientes evaluados entre 2002 y 2007. Para aquellos individuos con datos en más de una ocasión, solo se consideraron los resultados del estudio más reciente. El 9% de los participantes tenía dislipidemia y el 10% presentaba hipertensión.

El diagnóstico de diabetes se basó en los criterios propuestos por la *American Diabetes Association* (ADA) y la *World Health Organization*: glucemia en ayunas ≥ 7.0 mmol/l o HbA_{1c} $\geq 6.5\%$; en función de estas dos determinaciones, los pacientes se agruparon en cuatro categorías según la presencia o ausencia de glucemia en ayunas ≥ 7.0 mmol/l y la presencia o ausencia de HbA_{1c} $\geq 6.5\%$.

Se tuvieron en cuenta los niveles de colesterol total, triglicéridos, colesterol asociado con lipoproteínas de alta y baja densidad (HDLc y LDLc, respectivamente) y colesterol no HDL. Las diferencias entre los 4 grupos se analizaron con modelos lineales con ajuste según la edad y el sexo. Los datos categóricos se evaluaron con pruebas de *chi* al cuadrado. Mediante curvas ROC se estableció la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para cada nivel de HbA_{1c}. En otros modelos se consideraron otras dos variables que influyen en la concentración de la HbA_{1c}: la edad (≥ 70 años) y la anemia (hemoglobina < 13.5 g/dl en los hombres y < 12 g/dl en las mujeres). Asimismo, el perfil de riesgo cardiovascular se valoró en dos grupos según la mediana de edad.

Resultados

En la totalidad de la cohorte, la prevalencia de diabetes no diagnosticada previamente fue de 3.6% (n = 978) al considerar el DxG o el DxH; el 0.9% de los pacientes (n = 254) solo reunió el criterio de la HbA_{1c}. El 47.5% de los enfermos con diagnóstico de diabetes presentó los dos requisitos bioquímicos, mientras que el 26% solo reunió el criterio de la HbA_{1c}. El 65% de los pacientes con HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ también tuvo diabetes según la glucemia ≥ 7 mmol/l; a la inversa, el 64% de los sujetos con glucemia ≥ 7 mmol/l también tuvo aumento de la HbA_{1c} ($\geq 6.5\%$).

Los niveles de HbA_{1c} $> 6.5\%$ se asociaron con una especificidad diagnóstica del 99%, pero con una baja sensibilidad, del 64%, en el DxG. Un umbral más bajo de HbA_{1c} ($\geq 5.9\%$) se vinculó con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 88%. La concentración de HbA_{1c} $\geq 6\%$ (presente en el 9.7% de la población) fue el umbral relacionado con el mejor rendimiento diagnóstico: sensibilidad de 86% y especificidad de 92% cuando la diabetes se diagnosticó por la glucemia en ayunas ≥ 7.0 mmol/l.

En los sujetos ≥ 70 años o con anemia (n = 1 254 y 2 196, respectivamente), la probabilidad de resultados discordantes fue mayor (p < 0.0001). En los modelos que excluyeron a los



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

pacientes ≥ 70 años y con anemia se constató que el 67% de los pacientes sin anemia con $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ presentó DxG. El mismo porcentaje de individuos < 70 años con DxH también presentó DxG.

En comparación con los sujetos en quienes la diabetes solo se diagnosticó por la glucemia en ayunas, los enfermos con diagnóstico de diabetes solo por la concentración de HbA_{1c} fueron de más edad; por lo general, de sexo femenino, y tuvieron niveles más bajos de presión arterial sistólica, de presión arterial diastólica y de gamma-glutamyltransferasa (un parámetro que se correlaciona con el depósito hepático de grasas y con la resistencia a la insulina). Por el contrario, los enfermos en quienes el diagnóstico de diabetes solo se basó en la glucemia en ayunas tuvieron cifras más altas de presión arterial sistólica y diastólica.

Las personas con diagnóstico reciente de diabetes, según la HbA_{1c} , no tuvieron adiposidad; los niveles de los triglicéridos fueron semejantes en los pacientes con diagnóstico de DxG y de DxH. Sin embargo, estos últimos tuvieron una menor concentración de HDLc y niveles más altos de LDLc y de colesterol no HDL.

El 15% de los 978 enfermos con diabetes refería tratamiento hipolipemiante y el 21% estaba tratado con fármacos antihipertensivos.

Al evaluar el perfil de riesgo según diferentes umbrales de HbA_{1c} , los enfermos con niveles de $HbA_{1c} \geq 6\%$ y con glucemia en ayunas < 7.0 mmol/l tuvieron una mayor concentración de LDLc y niveles más bajos de HDLc. Las mismas asociaciones se observaron en los sujetos con prediabetes (HbA_{1c} de 5.7% a 6.4% o glucemia en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/l). Los niveles de $HbA_{1c} \geq 5.7\%$ y la glucemia < 5.6 mmol/l se asociaron con una menor concentración de HDLc y con niveles más altos de LDLc y de colesterol no HDL.

Entre los enfermos con diabetes diagnosticada solo por la HbA_{1c} , únicamente el 24% tuvo niveles de HDLc ≥ 1.55 mmol/l (60 mg/dl) y solo el 10.2% tuvo una concentración de LDLc < 2.59 mmol/l (100 mg/dl), umbrales que se consideran para indicar tratamiento hipolipemiante en los enfermos con diabetes.

El 74.8% de los enfermos con DxH tenía hipertensión bien controlada; lo opuesto se observó entre los sujetos con DxG: el 15.4% tenía presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg y solo el 17.8% presentó las cifras deseadas de presión arterial ($< 120/80$ mm Hg). Al analizar dos grupos de enfermos, según la mediana de edad de 52 años, los resultados fueron esencialmente los mismos.

Discusión

La inclusión de la HbA_{1c} como criterio diagnóstico de la diabetes permite identificar a un número importante de enfermos que no se diagnosticaría si solo se considerara la hiperglucemia en ayunas. Además, los enfermos con diagnóstico de diabetes por la HbA_{1c} parecen tener un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable.

En el presente estudio, solo el 65% de los enfermos con $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ presentó glucemia en ayunas ≥ 7.0 mmol/l. Un estudio previo en sujetos de Corea encontró un porcentaje muy similar, de 66%. En cambio, los trabajos en otras poblaciones, por ejemplo, el NHANES, de 1999 a 2006 reveló un porcentaje del 78%, mientras que el *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) mostró un porcentaje de 77%. En la última investigación, se sugirió que el aumento de la HbA_{1c} en ausencia de hiperglucemia en ayunas podría ser un fenómeno muy infrecuente. Otros ensayos, en cambio, indicaron lo contrario.

Los sujetos asiáticos tienen una menor secreción precoz de insulina y niveles más altos de glucemia posprandial, en comparación con las poblaciones occidentales. Posiblemente, la diferencia esté relacionada con el consumo elevado de

arroz en el primer caso, un alimento que se asocia con un índice glucémico alto.

Conclusión

La introducción de los niveles de $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ como criterio diagnóstico de diabetes permitiría identificar a un grupo de enfermos con un perfil más desfavorable de riesgo cardiovascular. De hecho, la glucosilación y la oxidación de los lípidos contribuirían en el proceso aterosclerótico, en los pacientes con diabetes. Por el contrario, los enfermos en quienes la diabetes se diagnostica por la hiperglucemia en ayunas tienen con mayor frecuencia hipertensión mal controlada. La distinción entre ambos fenotipos tendría consecuencias terapéuticas significativas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128617

2 - Los Receptores Cannabinoides Tipo 1 Promueven la Disfunción Cardíaca, el Estrés Oxidativo, la Inflamación y la Fibrosis en la Miocardiopatía Diabética

Rajesh M, Bátkai S, Pacher P y colaboradores

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Rockville, EE.UU.

[*Cannabinoid 1 Receptor Promotes Cardiac Dysfunction, Oxidative Stress, Inflammation and Fibrosis in Diabetic Cardiomyopathy*]

Diabetes 61(3):716-727, Feb 2012

El sistema cannabinoide regula el metabolismo, el consumo de alimentos y el equilibrio energético, entre otras funciones del organismo. La inhibición de los receptores cannabinoides tipo 1 podría brindar beneficios a los pacientes diabéticos que presentan afección cardíaca.

La morbimortalidad de los pacientes diabéticos se debe principalmente a cuadros cardiovasculares como la miocardiopatía diabética. Entre los mecanismos etiológicos de la miocardiopatía diabética se incluyen el estrés oxidativo y nitrosativo, la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs, del inglés *advanced glycation end products*), la activación de vías proinflamatorias y la actividad de proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK).

Según información obtenida en estudios preclínicos y clínicos, el metabolismo, el consumo de alimentos y el balance energético se encuentran regulados por los endocannabinoides y los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1). El rimonabant inhibe dichos receptores y favorece el perfil metabólico e inflamatorio en pacientes obesos y diabéticos. Los receptores CB1 se encuentran en el sistema nervioso central y en tejidos cardiovasculares, entre otros sitios. Su activación deprime el sistema cardiovascular, mecanismo asociado con el *shock* y la insuficiencia cardíaca. En el endotelio coronario, los cardiomiocitos y las células inflamatorias, la estimulación de los receptores CB1 resulta en la activación de las MAPK, la síntesis de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la generación de una respuesta inflamatoria que favorece la aterosclerosis y la disfunción cardíaca. De hecho, se informaron beneficios asociados con el bloqueo CB1 en modelos de diabetes realizados con animales de experimentación.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el papel de los endocannabinoides y de los receptores CB1 respecto de la miocardiopatía diabética tipo 1. Con

dicho fin se emplearon inhibidores selectivos de los receptores CB1 y ratones con bloqueo de los genes que codifican dichos receptores.

Métodos

Se indujo diabetes en ratones C57/BL6J (WT) o en ratones CB1^{+/+} CB1^{-/-} mediante la administración de estreptozotocina (STZ) por vía intraperitoneal. Los animales fueron tratados con antagonistas selectivos de los receptores CB1 (SR141716A/rimonabant) o excipientes durante un período de 11 semanas. Luego, fueron evaluados desde el punto de vista hemodinámico. Los corazones murinos se ejercitaron para luego congelarse y analizarse a nivel bioquímico e histológico. El subgrupo de ratones diabéticos fue tratado con SR141716A/rimonabant o excipientes durante 4 semanas antes de la evaluación hemodinámica.

Los parámetros de interés incluyeron el funcionamiento del ventrículo izquierdo y el nivel de endocannabinoides miocárdicos luego del ejercicio. Los endocannabinoides evaluados fueron la anandamida (N-araquidonoiletanolamida; AEA) y el N-araquidonil-glicerol (2-AG). También se midió el contenido de insulina pancreática y el nivel sanguíneo de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

El miocardio ventricular izquierdo fue homogeneizado con el fin de aislar el ARN, llevar a cabo una transcripción inversa y amplificar los genes de interés mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). Otros análisis efectuados en el tejido miocárdico incluyeron la determinación de los marcadores de estrés oxidativo y nitrosativo 4-hidroxinonenal (4-HNE) y 3-nitrotirosina (3-NT) y de los marcadores de muerte celular fragmentación del ADN y actividad de la caspasa 3 y de la polimerasa (PARP). La acumulación miocárdica de AGE se valoró mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA). Además se aplicó la técnica de *immunoblot* y se analizó el colágeno miocárdico mediante tinción con Sirius Red.

Resultados

La administración de STZ y la consiguiente inducción de diabetes se asociaron con una disminución del peso corporal y un aumento de la glucemia, aunque dicho aumento no difirió significativamente entre los ratones CB1^{-/-} y CB1^{+/+} o los ratones WT tratados con excipientes o antagonistas de los receptores CB1. Tampoco se verificó una diferencia significativa entre los grupos en cuanto a los niveles de HbA_{1c} y el contenido de insulina en el páncreas. La miocardiopatía diabética se asoció con un aumento de la expresión de receptores CB1 y de los niveles de anandamida en comparación con la ausencia de diabetes.

En los ratones CB1^{+/+}, la miocardiopatía diabética se caracterizó por una disminución de los índices de contractilidad sistólica y con una alteración de la función diastólica. La disfunción cardíaca inducida por la diabetes fue menor entre los ratones CB1^{-/-} en comparación con los CB1^{+/+}. En cambio, no se observaron diferencias relacionadas con la función cardíaca entre los ratones CB1^{-/-} y CB1^{+/+} correspondientes al grupo control. La frecuencia cardíaca inicial fue similar entre los ratones CB1^{-/-} y CB1^{+/+} y disminuyó en igual medida en ambos grupos luego de 3 meses de evolución de la diabetes.

La expresión de citoquinas inflamatorias aumentó en el miocardio diabético. Esto coincidió con el estrés oxidativo/nitrosativo y fue menos acentuado en ratones sin receptores CB1. La diabetes se asoció con un aumento del nivel de ARNm de receptores de AGE, acumulación del AGE, inducción de p38/JNK MAPK, activación de caspasa 3 y PARP y fragmentación del ADN en ratones diabéticos CB1^{+/+}. Dichos resultados fueron menos acentuados en ratones sin receptores CB1. Otro hallazgo relacionado con la diabetes fue el aumento de la fibrosis intersticial ventricular izquierda y de la expresión del ARNm de marcadores de fibrosis en

ratones CB1^{+/+}. Una vez más, dichos hallazgos fueron más leves en ratones diabéticos CB1^{-/-}.

El tratamiento crónico con SR141716/rimonabant mejoró la disfunción sistólica y diastólica asociada con la diabetes. La administración de dichos agentes durante 4 semanas también generó mejoras, aunque menos pronunciadas. La diabetes se asoció con un aumento del nivel de inflamación miocárdica, estrés oxidativo/nitrosativo, acumulación de AGE y otros hallazgos que fueron atenuados mediante el tratamiento crónico con antagonistas de los receptores CB1. Dicho tratamiento también disminuyó la activación MAPK, la apoptosis y la muerte celular dependiente de poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP). Por último, la diabetes aumentó la fibrosis miocárdica. Dicho aumento se puso de manifiesto al observar acumulación de colágeno y expresión elevada de marcadores de fibrosis y disminuyó ante el tratamiento crónico con antagonistas de los receptores CB1.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que la diabetes se asocia con un aumento de la expresión de receptores CB1 y de los niveles de endocannabinoides en el miocardio. En segundo lugar, la diabetes se asoció con una disfunción miocárdica que mejoró ante la inhibición genética o farmacológica de los receptores CB1. La inhibición de la función de los receptores CB1, ya sea genética o farmacológica, atenuó la activación de la vía de la MAPK, la muerte celular y el estrés oxidativo/nitrosativo. Dicha inhibición también disminuyó la expresión de receptores de AGE, de receptores de angiotensina II tipo 1 (AT1R) y de la subunidad p47 de la oxidasa NADPH y afectó la expresión de la ATPasa-Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico/endoplásmico (SERCA2a), entre otros marcadores de estrés oxidativo/nitrosativo. Finalmente, la diabetes se asoció con acumulación de AGE y fibrosis que fueron menores en ratones diabéticos tratados con antagonistas CB1 o en ratones CB1^{-/-}.

La síntesis excesiva de endocannabinoides resulta en la activación de los receptores cardiovasculares CB1 y en la aparición de alteraciones cardiovasculares. De hecho, la activación de los receptores CB1 generada por los endocannabinoides puede desencadenar cascadas de señalización que favorecen la muerte celular. A su vez, la delección de los genes que codifican los receptores CB1 o la inhibición farmacológica de los mismos disminuye la inflamación miocárdica, el estrés oxidativo/nitrosativo, la muerte celular y la progresión de la enfermedad. Otros beneficios del antagonismo CB1 son los efectos antiinflamatorios observados en presencia de obesidad. De hecho, se propuso que el bloqueo de los receptores CB1 periféricos puede ser de utilidad en presencia de obesidad visceral.

Existe una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de endocannabinoides y la disfunción coronaria en individuos obesos. En el presente estudio se halló una correlación entre el aumento de la expresión cardíaca de receptores CB1 y los niveles de anandamida en presencia de diabetes. En coincidencia, en pacientes diabéticos con retinopatía se informó un aumento del nivel de anandamida en la retina. La información sobre los mecanismos vinculados con el aumento del nivel de receptores CB1 periféricos en pacientes diabéticos es limitada. Los autores proponen que dicho aumento se vincula con la activación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y factores de transcripción dependientes de la inflamación. También se destaca que en individuos obesos se observó una correlación positiva entre el aumento de los niveles plasmáticos de endocannabinoides, la disfunción circulatoria coronaria y la afección cardíaca.

Tanto el estrés oxidativo/nitrosativo como la activación de vías proinflamatorias y vinculadas con la muerte celular se asocian con la fisiopatología de la miocardiopatía diabética.

No obstante, el tratamiento de los pacientes que la sufren es sintomático. Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten indicar que los antagonistas CB1 brindan beneficios al actuar sobre la disfunción miocárdica, la inflamación, el estrés oxidativo/nitrosativo, la muerte celular, la fibrosis y las vías de señalización implicadas en la miocardiopatía diabética. Al igual que en otros estudios, se observó una asociación entre la miocardiopatía diabética y la disfunción sistólica y diastólica, el aumento del estrés oxidativo y nitrosativo y la activación de vías de señalización vinculadas con el estrés, entre otros hallazgos. Es posible sugerir que la diabetes se asocia con un aumento de la función del sistema renina-angiotensina y que existe un aumento del nivel de receptores de angiotensina II en los cardiomiocitos expuestos a la hiperglucemia, lo cual contribuye a la aparición de miocardiopatía. En coincidencia, la inhibición de dichos receptores tiene efectos beneficiosos. El aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) favorece la disfunción cardíaca mediante la formación de especies reactivas del nitrógeno. Dado que dicha reacción es más rápida en comparación con el efecto de la superóxido dismutasa, los beneficios del óxido nítrico no se manifiestan. La síntesis de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno también modifica la función de proteínas implicadas en la contractilidad miocárdica e influye sobre la peroxidación lipídica, el daño del ADN y la activación de señales vinculadas con el estrés y la muerte celular. La hiperglucemia y las ROS pueden favorecer la acumulación de productos de glucosilación y oxidación no enzimática de proteínas y lípidos y la expresión de sus receptores en el miocardio, lo cual a su vez contribuye a las complicaciones cardiovasculares asociadas a la diabetes. Según lo observado en animales de experimentación, dichas complicaciones son funcionales y estructurales.

La inhibición genética o farmacológica de los receptores CB1 resulta en la atenuación de la disfunción miocárdica y en la disminución de la expresión de receptores AT1 y de AGE, del estrés oxidativo/nitrosativo y de la inflamación, entre otras ventajas. La interacción entre la señalización CB1 y AT1 a nivel cardíaco influye de manera significativa sobre los efectos de la inhibición CB1 en pacientes diabéticos. La inhibición de los receptores CB1 contribuye, entre otras ventajas, con la disminución del estrés oxidativo, la muerte celular y la fibrosis miocárdica. Es posible que la disminución de la fibrosis miocárdica observada ante la administración de SR141716/rimonabant sea responsable de la disminución de la rigidez diastólica.

Los autores sugieren que la inhibición CB1 tiene efectos beneficiosos sobre la disfunción contráctil aun en presencia de miocardiopatía establecida. En otros estudios se informó que la inhibición de los receptores CB1 disminuye la proteinuria y la inflamación vascular en modelos de nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética. Asimismo, aumenta la proliferación de las células beta pancreáticas en caso de diabetes de inicio reciente. Puede sugerirse que la activación excesiva del sistema endocannabinoide y de los receptores CB1 contribuye a la fisiopatología de la miocardiopatía diabética. En cambio, la inhibición de los receptores CB1 resulta beneficiosa para el tratamiento de los pacientes diabéticos que presentan complicaciones cardiovasculares.

Conclusión

La inhibición farmacológica o genética de los receptores CB1 disminuye la afección cardíaca, el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis miocárdica en modelos de diabetes realizados en animales de experimentación.

3 - La Esteatosis Hepática No Alcohólica se Asocia con Disfunción Diastólica del Ventrículo Izquierdo en los Pacientes con Diabetes Tipo 2

Bonapace S, Perseghin G, Targher G y colaboradores

Sacro Cuore Hospital of Negrar, Verona, Italia; University of Milan, Milán, Italia; University of Verona, Verona, Italia

[Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes]

Diabetes Care 35(2):389-395, Dic 2011

Mediante ecocardiografía y estudio Doppler tisular se comprobó que los pacientes con diabetes tipo 2 y esteatosis hepática no alcohólica tienen disfunción diastólica ventricular izquierda, a pesar de que la morfología y la función del ventrículo estén preservadas.

La diabetes tipo 2, cuya prevalencia ha aumentado considerablemente en todo el mundo, representa un factor de riesgo de muerte prematura y de enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente de enfermedad cardíaca isquémica y de insuficiencia cardíaca crónica. No obstante, las anomalías en la función y en la estructura del corazón en los pacientes con diabetes tipo 2 (miocardiopatía diabética) pueden observarse incluso en ausencia de enfermedad isquémica y de hipertensión. Si bien por el momento, las causas de la miocardiopatía diabética se conocen muy poco, la hipertrofia miocárdica, la fibrosis y los depósitos grasos podrían tener una importancia fisiopatológica importante. Asimismo, los trastornos precoces de la función diastólica pueden asociarse con pérdida de la función contráctil.

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es muy frecuente en los individuos diabéticos y con obesidad. Un estudio reciente reveló que la EHNA aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares en las personas sin diabetes, como también en los enfermos diabéticos. Sin embargo, la información sobre la frecuencia y las consecuencias de las anomalías de la función cardíaca en los sujetos con EHNA es limitada.

Un estudio reveló que los sujetos sin diabetes y normotensos con EHNA tienen hallazgos ecocardiográficos compatibles con disfunción diastólica precoz del ventrículo izquierdo (VI) en el Doppler tisular y anomalías en el metabolismo energético del VI en la espectroscopia por resonancia magnética. En un trabajo previo en hombres con diabetes tipo 2, los sujetos con mayor contenido de grasa intrahepática tuvieron trastornos de la perfusión y del metabolismo del miocardio, mientras que la función y la morfología del VI fueron normales, en comparación con las personas con menor depósito intrahepático de grasa.

La ecocardiografía bidimensional con Doppler tisular es el procedimiento más simple y confiable para detectar cambios precoces subclínicos en la función del VI, motivo por el cual, en la presente investigación, aplicaron este procedimiento para identificar cambios cardíacos sutiles en los enfermos con diabetes tipo 2 y EHNA, respecto de los enfermos sin EHNA.

Diseño de la investigación y métodos

La investigación incluyó a 50 pacientes de raza blanca con diabetes tipo 2 (38 hombres) de 64 años en promedio. Fueron excluidos los sujetos con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica o valvular o con insuficiencia cardíaca crónica, cirrosis o nefropatía franca; los pacientes con mal control de la glucemia y las personas que presentaban factores de riesgo de enfermedad hepática crónica, tales como consumo de alcohol o de fármacos

hepatotóxicos, hemocromatosis y hepatitis autoinmune o viral. Tampoco se evaluaron enfermos tratados con tiazolidinedionas. Todas las mujeres incluidas en el estudio eran posmenopáusicas y ninguna utilizaba terapia hormonal de reemplazo.

La isquemia miocárdica asintomática y los trastornos relevantes del ritmo cardíaco se excluyeron mediante electrocardiograma, estudio Holter de 24 horas, ergometría y ecocardiografía Doppler convencional.

El 64% de los enfermos (32 de 50) reunieron los criterios de EHNA (esteatosis hepática en el ultrasonido en personas que consumían menos de 20 g de alcohol por día y que no presentaban hepatitis viral, enfermedad hepática inducida por fármacos, sobrecarga de hierro u otras causas conocidas de hepatopatías).

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se midió la circunferencia de la cintura; se registró la presión arterial y se rastrearon las complicaciones microvasculares diabéticas (neuropatía y nefropatía). Mediante un cuestionario validado se obtuvo información sobre el consumo de alcohol y de tabaco.

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de las enzimas hepáticas, ferritina, creatinina, lípidos y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Los marcadores de hepatitis por virus B y C fueron negativos en todos los pacientes.

A partir del estudio Holter se conoció la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Mediante ecocardiografía convencional se determinaron los diámetros del VI, el espesor de la pared y la masa del VI. Se calculó el volumen de fin de sístole y de fin de diástole del VI, la fracción de eyección en reposo y el volumen máximo de la aurícula izquierda al final de la sístole. Algunas mediciones se ajustaron según el área de superficie corporal. El estudio Doppler permitió conocer la velocidad máxima diastólica precoz transmitral (E), la velocidad máxima diastólica tardía (A), el tiempo de desaceleración de la onda E (Dte) y el tiempo de relajación isovolumétrica. El estudio Doppler tisular brindó información sobre la velocidad diastólica precoz (e') y tardía (a') del anillo mitral y la velocidad sistólica (s'). Se determinaron las deformaciones del miocardio, la elasticidad arterial y la adaptabilidad arterial sistémica.

La esteatosis hepática se diagnosticó mediante ultrasonido hepático (aumento difuso de la ecogenicidad del hígado, respecto de los riñones, y escasa visualización de los bordes de los vasos intrahepáticos y del diafragma); se estableció un puntaje semicuantitativo de esteatosis. La presencia de estenosis carotídea del 30% o mayor se conoció con estudio Doppler. El análisis estadístico se efectuó con modelos ANOVA y correcciones *post hoc* de Bonferroni para las variables con distribución normal y con pruebas de Kruskal-Wallis para las variables sin distribución normal. Las diferencias en las variables categóricas entre los dos grupos de conocieron con pruebas de *chi* al cuadrado. Mediante modelos de regresión logística de variables múltiples se determinaron los factores asociados en forma independiente con un mayor cociente E/e' .

Resultados

Los pacientes con EHNA tuvieron niveles plasmáticos más altos de triglicéridos y de HbA_{1c} , respecto de los individuos sin esteatosis hepática. No obstante, el control glucémico de los participantes fue relativamente favorable (concentración promedio de la HbA_{1c} de 7.3%). Los enfermos con EHNA también presentaron niveles séricos mayores de las enzimas hepáticas; sin embargo, alrededor del 90% de estos pacientes tuvo valores de alanina aminotransferasa y de gamma glutamiltransferasa en el espectro de la normalidad. La edad, el sexo, el IMC, la circunferencia de la cintura, el

tabaquismo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y diastólica, los niveles del colesterol asociado con las lipoproteínas de alta y de baja densidad, la glucemia en ayunas, la duración de la diabetes, la frecuencia de complicaciones microvasculares, la prevalencia de estenosis de la carótida y los tratamientos para la hipertensión, la diabetes y la dislipidemia fueron semejantes en ambos grupos.

Los pacientes con EHNA tuvieron velocidades tisulares e' y s' inferiores, un mayor cociente E/e' , presión de fin de diástole del VI mayor, mayor constante de tiempo de relajación isovolumétrica y mayor cociente entre la presión de fin de diástole del VI y el volumen de fin de diástole del VI, en comparación con los individuos sin EHNA. Asimismo, los pacientes con EHNA presentaron un mayor cociente E /índice de estiramiento longitudinal global en la fase precoz de la diástole. No se observaron diferencias entre los grupos en el volumen de fin de diástole del VI, en el volumen de fin de sístole, en la fracción de eyección ni en los índices de masa del VI y del volumen de la aurícula izquierda, en las velocidades E y A de la onda transmitral, en el cociente E/A , en el Dte, en el tiempo de relajación isovolumétrica, en la elasticidad arterial sistémica, en la adaptabilidad y resistencia vascular y en los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca en 24 horas entre los grupos.

Cuando los pacientes se clasificaron en dos grupos según el $E/e' > 8$, ningún enfermo sin esteatosis presentó un cociente > 8 , en tanto que el 43.7% de los pacientes con EHNA tuvo valores de $E/e' > 8$ ($p < 0.0001$). Ningún participante tuvo valores > 15 .

Las diferencias en los parámetros ecocardiográficos, incluso en el cociente E/e' , se mantuvieron significativas después de considerar los niveles de la HbA_{1c} y de los triglicéridos y las cifras de presión arterial (en los análisis ANCOVA). En los modelos de regresión de variables múltiples, la EHNA fue el parámetro que se asoció más fuertemente con el aumento del cociente E/e' después del ajuste según la edad, el sexo y los triglicéridos. La HbA_{1c} y la hipertensión, sin embargo, tendieron a asociarse con un mayor cociente E/e' (sin significación estadística).

Cuando los enfermos se clasificaron según la gravedad de la esteatosis en el ultrasonido, el cociente E/e' aumentó en forma gradual en los diversos grupos ($p < 0.0001$). La relación positiva entre el cociente E/e' y la gravedad de la esteatosis se mantuvo significativa después de considerar la edad, el sexo, los niveles de los triglicéridos y de la HbA_{1c} y la hipertensión arterial ($p < 0.001$ en los modelos ANCOVA).

Discusión

Por primera vez, se demuestra que los enfermos con diabetes tipo 2 y EHNA tienen hallazgos ecocardiográficos compatibles con disfunción diastólica subclínica del VI. En la actualidad, el estudio Doppler tisular representa la metodología diagnóstica preferida para evaluar dichas anomalías, ya que es más preciso y sensitivo que la ecocardiografía convencional.


Los trastornos observados sugieren que la EHNA compromete las propiedades activas y pasivas del VI durante la diástole; además, la reducción significativa de la velocidad tisular s' sugiere que estos enfermos tendrían compromiso de la función sistólica, respecto de los individuos sin esteatosis. Las anomalías de la función diastólica precoz del VI, observadas en los enfermos con EHNA, fueron independientes de numerosos factores de confusión. Además, ningún participante recibía pioglitazona, un fármaco que reduce el contenido intrahepático y cardíaco de grasa y que mejora las mediciones de la funcionalidad diastólica en los enfermos con diabetes tipo 2.

Diversos estudios recientes sugirieron que la EHNA, especialmente la esteatohepatitis no alcohólica, no solo es un marcador de enfermedad cardiovascular y de trastornos funcionales cardíacos, sino que también participaría en la patogenia de dichas anomalías mediante la liberación sistémica de mediadores proinflamatorios, la resistencia sistémica y hepática a la insulina y la lipemia posprandial. Aunque todavía no se conocen con precisión los mecanismos responsables de la disfunción diastólica del VI en los pacientes con EHNA, la información en conjunto sugiere la participación de interacciones complejas que deberán ser evaluadas en los estudios futuros. Parece poco probable que los trastornos observados obedezcan simplemente a la hipertrofia del VI y a la isquemia miocárdica subclínica. En cambio, la acumulación ectópica de grasa en diversos órganos, entre ellos el corazón, podría tener cierto papel patogénico.

El número limitado de enfermos y el diseño transversal son algunas limitaciones del presente trabajo. Además, cabe recordar que el diagnóstico preciso de la EHNA se establece con el estudio anatomopatológico. Ninguna de las técnicas nuevas de imágenes es útil para distinguir entre la esteatosis simple y las formas más graves de EHNA. En cambio, el ultrasonido se asocia con una adecuada sensibilidad y especificidad en la detección de la esteatosis hepática moderada a grave, no así cuando la infiltración grasa es < 30%.

Conclusión

Los hallazgos de la presente investigación revelan una asociación significativa entre la EHNA y la disfunción diastólica precoz del VI en los enfermos con diabetes tipo 2, independientemente de la hipertensión y de numerosos factores de confusión. Los estudios futuros serán de gran ayuda para comprender los mecanismos fisiopatológicos involucrados en dicha asociación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128621

4 - Evaluación de los Efectos de la Glimepirida (Amaryl®) y Repaglinida (novoNorm®) sobre la Progresión de la Aterosclerosis en Conejos Alimentados con una Dieta Rica en Colesterol

Hadi N, Al-Amram F, Rezeg F y colaboradores

Al-Kufa University, Al-Kufa, Irak

[Evaluation of the Effects of Glimepiride (Amaryl) and Repaglinide (novoNorm) on Atherosclerosis Progression in High Cholesterol-Fed Male Rabbits]

Journal of Cardiovascular Disease Research 3(1):5-11, Ene 2012

La glimepirida y la repaglinida podrían evitar la progresión de la aterosclerosis asociada con la ingesta de lípidos. En el modelo animal utilizado en el estudio, los fármacos redujeron los marcadores inflamatorios y de oxidación.

La diabetes tipo 2 se asocia con aterosclerosis acelerada, un factor importante de riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica. El tratamiento exitoso de la hiperglucemia, en forma aislada, no suele ser suficiente para evitar los eventos cardiovasculares; la hiperlipidemia, la hipertensión arterial y la obesidad, habituales en los enfermos con diabetes,

contribuyen con el riesgo de eventos cardiovasculares. Para concentraciones comparables de colesterol en sangre, la incidencia de aterosclerosis es 3 a 4 veces mayor en los enfermos diabéticos respecto de los pacientes no diabéticos.

Cada vez existen más indicios que avalan el papel de la inflamación en todos los estadios de la aterogénesis.

La inflamación, añaden los autores, participa en la formación y en la progresión de las placas de ateroma, de allí que ciertos fármacos antiinflamatorios podrían ser especialmente útiles para evitar o retrasar la enfermedad aterosclerótica. Las sulfonilureas son los hipoglucemiantes orales de primera línea para los pacientes que no logran el control metabólico adecuado con la dieta. La glimepirida es una sulfonilurea de tercera generación que se administra una vez por día. Diversos estudios sugirieron ventajas de la glimepirida respecto de otras sulfonilureas en términos de la acción insulínica dependiente de la glucosa, de los efectos ahorradores de insulina y del riesgo de hipoglucemia. Además, la glimepirida inhibe la agregación plaquetaria al suprimir selectivamente la vía de la ciclooxygenasa.

Por su parte, los estudios en conejos alimentados con una dieta aterogénica sugirieron que las sulfonilureas contribuyen a evitar la enfermedad cardiovascular; los mismos resultados se observaron en un estudio en pacientes con hiperglucemia. Por ahora, sin embargo, se desconocen los mecanismos por los cuales la glimepirida inhibe la formación de las placas de ateroma.

La repaglinida es un nuevo agente hipoglucemiante derivado del ácido benzoico, con un mecanismo de acción similar al de las sulfonilureas. El fármaco estimula la liberación de insulina por las células beta del páncreas; el efecto obedece a la inhibición de la salida de potasio por los canales dependientes de ATP, a la despolarización de las células y al inducir la entrada de calcio. La repaglinida también mejora la secreción de insulina en los enfermos con diabetes tipo 2. Algunos estudios sugirieron que la repaglinida ejerce efectos antioxidantes al mejorar la actividad de la superóxido dismutasa y al reducir la peroxidación de los lípidos. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la glimepirida y repaglinida sobre la aterosclerosis.

Materiales y métodos

La investigación se llevó a cabo en 24 conejos domésticos, divididos en cuatro grupos. Los animales del primer grupo fueron alimentados normalmente durante 10 semanas; los conejos del segundo grupo recibieron una dieta rica en colesterol (1%) durante el mismo período. Los animales de los dos últimos grupos recibieron esta última dieta en combinación con glimepirida (0.1 mg/kg una vez por día durante las 10 semanas) o repaglinida (en dosis de 0.3 mg/kg una vez por día). Al inicio y durante 2 semanas se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles séricos de los triglicéridos, del colesterol total, del colesterol asociado con las lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad (HDLc, LDLc y VLDLc, respectivamente), de la proteína C-reactiva (PCR) de alta sensibilidad, de la interleuquina (IL) 6 y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). A la décima semana los animales fueron sacrificados; se extirpó la aorta para la medición del contenido de malondialdehído (MDA), del glutatión reducido (GSH) y del espesor de la capa íntima.

Resultados

No se registraron cambios significativos en el peso de los animales de los distintos grupos como tampoco en los niveles de glucemia; sin embargo, en los animales del segundo grupo se registró un aumento de la concentración plasmática de glucosa, probablemente porque la dieta aterogénica reduce los niveles séricos de insulina y aumenta la gluconeogénesis.

En comparación con el grupo control, los valores de colesterol total, de triglicéridos, de HDLc, de LDLc, de VLDLc, del índice aterogénico, de la PCR, de la IL-6, del TNF-alfa, el MDA y el espesor de la capa íntima de la aorta aumentaron, mientras que el GSH disminuyó en los animales alimentados con la dieta aterogénica ($p < 0.05$). La glimepirida y la repaglinida no ejercieron efectos significativos sobre los parámetros lipídicos en comparación con los animales sin tratamiento alimentados con la dieta rica en colesterol; en cambio, limitaron el aumento de la PCR, de la IL-6, del TNF-alfa, del MDA y del espesor de la capa íntima de la aorta, observados en los animales sin tratamiento ($p < 0.05$). Ambos fármacos restauraron los niveles del GSH ($p < 0.05$).

Discusión

Efectos de la glimepirida sobre los parámetros evaluados

El tratamiento con glimepirida no parece afectar los parámetros lipídicos, tal vez como consecuencia de que la dieta aterogénica anula los efectos del fármaco sobre los lípidos. La glimepirida redujo significativamente el aumento de los marcadores de inflamación (PCR, IL-6 y TNF-alfa) en el modelo de aterosclerosis en conejos alimentados con una dieta hipercolesterolémica; los resultados sugieren que la glimepirida inhibe la inflamación vascular asociada con la dieta rica en colesterol. Otros trabajos, señalan los autores, revelaron efectos extrapancreáticos de la glimepirida, tales como la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina, un factor que regula la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-quinasa) en las células adiposas. La PI3-quinasa ha sido involucrada en la producción de óxido nítrico en las células vasculares endoteliales; la información en conjunto sugiere que la glimepirida estimula la producción de óxido nítrico en las células endoteliales, mediante la vía de la PI3-quinasa.

La glimepirida redujo considerablemente los niveles de MDA en la aorta, hallazgo que sugiere una menor producción de especies reactivas de oxígeno y menor peroxidación de lípidos. La glimepirida también evitó la depleción aórtica de GSH en los conejos alimentados con una dieta hipercolesterolémica. Los efectos en conjunto contribuirían al mantenimiento del equilibrio antioxidante, esencial para proteger a los vasos de la peroxidación. La acción antioxidante de la glimepirida podría obedecer a la inhibición celular de la ciclooxigenasa y al aumento de los genes de enzimas antioxidantes, tales como paraoxonasa, superóxido dismutasa y catalasa, al reducir la activación del factor nuclear kappa B o por sus efectos agonistas sobre los PPAR-gamma.

La glimepirida redujo el espesor de la capa íntima de la aorta. Es posible que la glimepirida inhiba específicamente algunos procesos precoces que participan en la formación de las placas de ateroma: inhibición de la adhesión de los monocitos circulantes a las células vasculares endoteliales; inhibición de la migración de los monocitos al espacio subendotelial y su diferenciación posterior a macrófagos, inhibición de las modificaciones oxidativas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) mediadas por las células endoteliales, las células de músculo liso vascular y los macrófagos e inhibición de la captación de LDL oxidadas por los macrófagos.

Efectos de la repaglinida sobre los parámetros evaluados

En la presente investigación, el tratamiento con repaglinida no se asoció con efectos significativos sobre el perfil de lípidos. Los autores recuerdan que la repaglinida es un nuevo hipoglucemiante oral, con posibles efectos antioxidantes.

La repaglinida redujo los marcadores de inflamación (PCR, IL-6 y TNF-alfa) en los conejos alimentados con una dieta hipercolesterolémica. Posiblemente, la acción

antiinflamatoria se vincule con los efectos antioxidantes del fármaco. De hecho, un estudio sugirió que los agentes antioxidantes podrían ser útiles para interferir con la producción de mediadores citotóxicos y proinflamatorios.

La repaglinida inhibió el aumento del MDA en la aorta, un hallazgo que sugiere una menor producción de especies reactivas de oxígeno y menor peroxidación de lípidos. La repaglinida evitó la depleción de GSH y mantuvo la reserva antioxidante, esencial para proteger los vasos de la peroxidación lipídica. Posiblemente, añaden los autores, los efectos antioxidantes de la repaglinida obedezcan a que es un derivado del ácido benzoico. El tratamiento con repaglinida suprimió el aumento del espesor de la capa íntima de la aorta. Los hallazgos en conjunto sugieren que la repaglinida inhibe la respuesta inflamatoria vascular y el estrés oxidativo, responsables del proceso aterosclerótico, concluyen los autores.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/128577

5 - Lixisenatide: Indicios sobre su Uso Potencial en el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2

Barnett A

University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido

[Lixisenatide: Evidence for its Potential Use in the Treatment of Type 2 Diabetes]

Core Evidence 2011(6):67-79, Sep 2011

El lixisenatide es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón. En ensayos de fases II y III, este fármaco ha demostrado mejorar el control glucémico, reducir los niveles de hemoglobina glucosilada y disminuir el peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2. Su uso, combinado con otras drogas antidiabéticas, puede dar lugar a nuevas estrategias terapéuticas para esta enfermedad.

A nivel mundial, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) continúa en ascenso. En Europa, se calculó que para el año 2010 el 8.5% de la población adulta padecía esta enfermedad. Estas cifras denotan la importancia de prevenir esta afección, así como de ayudar a aquellos que la tienen a prevenir sus complicaciones.

En los últimos años mucho se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos patogénicos involucrados en la progresión de la DBT2 y han surgido nuevas terapias. Algunos de estos avances tienen relación con el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), el cual se libera en el intestino a los pocos minutos de ingerir alimentos. Este péptido presenta varias propiedades que pueden convertirlo en un agente útil contra la DBT2; entre ellas, estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhibe la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y promueve la saciedad, además de tener efectos sobre el crecimiento de las células beta.

Existen dos estrategias terapéuticas tendientes a sacar ventaja de estas acciones. Por un lado, se encuentran los agonistas del receptor del GLP-1, que presentan una vida media considerablemente mayor que la del péptido endógeno; por otro lado, están los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que prolongan notablemente la vida

media del GLP-1 endógeno. Ambas estrategias han sido probadas con éxito como terapia adyuvante en el tratamiento de la DBT2 y su uso está recomendado por las principales autoridades en la materia.

El lixisenatide es un agonista del receptor de GLP-1 que está siendo actualmente investigado en ensayos clínicos de fase III. Si bien este fármaco tiene una vida media corta (2 a 4 horas), presenta una fuerte afinidad por su receptor, por lo que puede ser administrado una vez al día. El presente trabajo resume toda la información disponible sobre el lixisenatide hasta junio de 2011.

Hallazgos preclínicos

El perfil farmacológico preclínico del lixisenatide demuestra un gran número de efectos en el corto y largo plazo que son altamente relevantes para mantener la homeostasis de la glucemia.

El efecto beneficioso del fármaco sobre el control de la glucemia ha sido demostrado tanto en animales sanos como en modelos de DBT2. En los primeros, el lixisenatide logró mejorar la secreción de insulina estimulada por glucosa, mientras que en los segundos, consiguió preservar el patrón bifásico de secreción de insulina que se ve afectado en los pacientes con DBT2.

Asimismo, el fármaco demostró reducir la glucemia luego de una sobrecarga oral de glucosa en forma dependiente de la dosis, tanto en animales sanos como enfermos. Se sugiere que este efecto tendría relación con una inhibición del vaciamiento gástrico y con un retraso en la absorción intestinal de la glucosa. A su vez, la administración crónica de lixisenatide en animales enfermos evitó el deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa y se asoció con una disminución en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

Por otra parte, indicios hallados en estudios en animales indican que el lixisenatide es capaz de mantener el número y la función de las células beta mediante la estimulación de la proliferación y neogénesis de los islotes y la inhibición de la apoptosis.

Farmacocinética y farmacodinamia

Dos ensayos han determinado el efecto de respuesta dependiente de la dosis del lixisenatide y han demostrado que el fármaco fue capaz de restaurar exitosamente la liberación de insulina en pacientes con DBT2 que se encontraban en tratamiento con hipoglucemiantes orales.

En uno de los estudios, en el que se utilizaron dosis crecientes de lixisenatide, la concentración del fármaco se incrementó en forma dependiente de la dosis, alcanzando el pico de concentración entre la hora y las dos horas de su administración. Las dosis de 5 a 20 μ g, tanto en regímenes de una vez al día como de dos veces al día, fueron asociadas con mejoras significativas en los principales criterios de valoración. La vida media informada fue de 2.7 a 4.3 horas, y fue levemente más prolongada en el régimen de dos tomas diarias.

En el otro estudio, en comparación con placebo, la inyección subcutánea de 20 μ g de lixisenatide logró mejorar ambas fases de respuesta de la insulina luego de la administración de un bolo intravenoso de glucosa.

Por otra parte, se evaluó la farmacocinética y la seguridad del fármaco en pacientes con insuficiencia renal y se concluyó que la exposición a la droga se incrementa en este tipo de pacientes, por lo que se sugiere la necesidad de un ajuste de dosis.

Por último, un estudio que investigó el efecto de la respuesta en relación con la dosis en ocho regímenes diferentes halló reducciones estadísticamente significativas en los niveles de HbA_{1c} en todos los grupos de tratamiento en

comparación con el placebo, además de una disminución dependiente de la dosis en la glucemia en ayunas y en la glucemia posprandial. Además, los efectos sobre el control de la glucemia se acompañaron de una reducción en el peso corporal.

Eficacia

El programa de ensayos clínicos de fase III para lixisenatide, que comenzó en 2008, consta de dos partes. La primera, que incluye más de diez ensayos con más de 4 500 pacientes enrolados, evalúa la eficacia y seguridad de la droga en adultos con DBT2 tratados con distintos hipoglucemiantes orales o insulina, mientras que la segunda parte del programa evalúa una combinación de lixisenatide con glargina (análogo de la insulina de acción prolongada).

Según los resultados disponibles, los grupos tratados con lixisenatide se asociaron con mejoras significativas en los niveles de HbA_{1c} en comparación con el placebo. Más aun, un gran número de pacientes que recibieron esta droga alcanzaron un nivel de HbA_{1c} de 6.5% o menor. Asimismo, el uso de lixisenatide se asoció con una mejora significativa tanto en la glucemia en ayunas como en la glucemia posprandial, así como con un descenso en el peso corporal.

Al comparar lixisenatide con exenatida (otro agonista del GLP-1), el primero no resultó inferior al segundo en términos de eficacia; las mejoras en la glucemia en ayunas y en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} menor de 7% fueron comparables entre ambos grupos.

Resultados favorables de eficacia y seguridad fueron hallados con el uso de lixisenatide como terapia adyuvante en pacientes que no alcanzaban un buen control glucémico con una sulfonilurea, con metformina o sin ella.

Por otra parte, el deterioro progresivo de la función de las células beta y el incremento de la resistencia a la insulina, sumado a la liberación de glucosa hepática como resultado de la hipersecreción de glucagón, conduce a la elevación de la glucemia en ayunas y de la glucemia posprandial en los pacientes con DBT2. Por lo tanto, se ha sugerido la necesidad de utilizar una combinación de terapias que actúen sobre los distintos tipos de alteración fisiopatológica. En este sentido, se ha postulado la posibilidad de utilizar agonistas del receptor de GLP-1 combinados con insulina basal. Los resultados disponibles de los ensayos llevados a cabo sobre este tema indican que la adición de lixisenatide al tratamiento con insulina basal mejora significativamente el control glucémico en comparación con el placebo.

Aún se esperan los resultados de un estudio que compara los efectos de lixisenatide con los de sitagliptina como terapia adyuvante en pacientes obesos menores de 50 años que no logran un buen control glucémico con metformina. También se aguardan los resultados de un estudio sobre aumento del riesgo cardiovascular asociado al uso de lixisenatide.

Seguridad y tolerabilidad

Los efectos adversos más frecuentes con lixisenatide son los gastrointestinales. Generalmente, se presentan náuseas, diarrea y vómitos. Aunque estos efectos suelen ser transitorios y dependientes de la dosis, en algunos casos han llevado a la interrupción del tratamiento.

En forma similar a otros agonistas del GLP-1, el lixisenatide sólo estimula la secreción de insulina y suprime la secreción de glucagón en presencia de glucemia elevada, por lo que el riesgo de hipoglucemia debería ser menor comparado con otras terapias antidiabéticas. De hecho, los resultados disponibles avalan esta hipótesis, ya que se han informado pocos casos de hipoglucemia, ninguno de ellos grave.

Por otra parte, la formación de anticuerpos ocurre en un número significativo de pacientes tratados con agonistas del

receptor de GLP-1. En el caso del lixisenatide, aún no se cuenta con suficiente información como para establecer la relevancia de este tema.

Discusión y conclusión

Los resultados de los ensayos de fase III con lixisenatide demuestran que el fármaco presenta las propiedades esperadas para un agonista del receptor de GLP-1, ya que mejora el control glucémico con un bajo riesgo de hipoglucemia. Si se aprueba, este fármaco será el tercer agonista del receptor de GLP-1 en entrar al mercado luego de la exenatida y del liraglutide, con los cuales tendrá que competir.

Comparado con exenatida, los resultados iniciales han demostrado un efecto no inferior del lixisenatide en cuanto a la reducción de la HbA_{1c} y a la pérdida de peso, con un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable. Por su parte, aún no se cuenta con suficiente información para comparar la acción de liraglutide y lixisenatide.

En cuanto al régimen de dosificación, la administración de 20 µg de lixisenatide una vez al día ha demostrado la mejor relación entre eficacia y tolerabilidad. En este sentido, el régimen de una sola toma diaria es más conveniente para el cumplimiento terapéutico, y le permite competir con el régimen de dos tomas diarias de la exenatida y de una toma diaria del liraglutide.

Por otra parte, el lixisenatide parece producir resultados similares a los otros agonistas mencionados en relación con su acción sobre el peso corporal. De hecho, la adición de esta droga al tratamiento con sulfonilureas se asoció con una disminución significativa del peso corporal en comparación con el placebo.

El efecto del lixisenatide sobre la glucemia posprandial sumado a la tendencia a la pérdida de peso ha conducido a investigar los efectos combinados de esta droga con insulinas de acción prolongada. Además de estos efectos, tanto los agonistas del receptor de GLP-1 como los análogos de insulina (como la glargina) ejercen una función protectora sobre las células beta, lo que sugiere que ambos agentes combinados podrían constituir una nueva opción terapéutica para la preservación del número de células beta en los pacientes con DBT2. Los hallazgos sobre el tema sugieren que esta nueva estrategia terapéutica podría ser capaz de modificar la progresión de la enfermedad.

En conclusión, la información disponible indica que el lixisenatide mejora el control glucémico con un bajo riesgo de hipoglucemia; además, presenta un efecto beneficioso sobre el peso corporal y podría modificar la progresión de la enfermedad. Se debe tener presente que el principal factor que parece distinguir a esta droga de la exenatida y del liraglutide es su potente efecto posprandial. Esta propiedad brindaría efectos beneficiosos en pacientes con HbA_{1c} levemente elevada, en los que es difícil alcanzar una respuesta terapéutica adecuada con otras terapias anti-diabéticas. A su vez, esta característica es conveniente para su uso en combinación con insulina basal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128625

6 - Relaciones entre la Adiponectina y los Niveles de Distintos Parámetros Metabólicos y Hormonas Sexuales en Pacientes de Edad Avanzada con Diabetes Tipo 2

Rasul S, Ilhan A, Kautzky-Willer A

Medical University of Vienna, Viena, Austria

[Relations of Adiponectin to Levels of Metabolic Parameters and Sexual Hormones in Elderly Type 2 Diabetic Patients]

Gender Medicine 8(2):93-102 Abr, 2011

La adiponectina es una proteína que desempeña un importante papel en el control de la glucemia y en el catabolismo de los ácidos grasos. Una concentración alta de adiponectina sérica se asocia con un buen control metabólico y un perfil lipídico favorable, mientras que los bajos niveles de esta proteína se asocian con hígado graso en las mujeres y baja concentración de testosterona en los hombres.

La diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) es un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas como resultado de alteraciones en la secreción o actividad de la insulina.

La adiponectina es una proteína derivada del adipocito que tiene un papel importante en la supresión de varios trastornos metabólicos (entre ellos, la DBT2) dado que tiene relación con la regulación de la glucemia y el catabolismo de los ácidos grasos. Esta proteína se produce principalmente en el tejido adiposo visceral y presenta una correlación negativa con la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes, y con el índice del hígado graso en quienes no padecen la enfermedad.


Las mujeres tienen una concentración más alta de adiponectina que los hombres. Asimismo, los cambios en los niveles de esta proteína relacionados con la edad también difieren entre hombres y mujeres. La concentración de adiponectina ha sido asociada fuertemente y de manera independiente con un menor riesgo de DBT2, ya que los niveles plasmáticos bajos han demostrado ser un factor predictivo para esta enfermedad.

Por otra parte, recientemente se ha postulado una asociación potencial entre los niveles plasmáticos de las hormonas sexuales y el riesgo de DBT2. En estudios clínicos se demostró que los bajos niveles circulantes de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) se asocian con alteraciones en la tolerancia a la glucosa y aumento de la resistencia a la insulina, por lo que constituyen un factor predictivo del riesgo de DBT2 en hombres y mujeres.

Además, se ha informado que un alto nivel de estradiol se asocia con resistencia a la insulina en las mujeres posmenopáusicas, mientras que un bajo nivel de testosterona en hombres se asocia no sólo con DBT2 sino también con obesidad visceral, dislipidemia y resistencia a la insulina. Asimismo, la testosterona total y los niveles de SHBG son factores predictivos independientes para el riesgo de síndrome metabólico y diabetes en los varones.

Aunque se sabe que los niveles plasmáticos de adiponectina se correlacionan positivamente con la concentración sérica de testosterona y SHBG en hombres y mujeres que no padecen diabetes, poco se sabe acerca de su relación con los parámetros del control metabólico y con los niveles de hormonas sexuales en pacientes con DBT2.

En consecuencia, se llevó a cabo un estudio con el fin de investigar las diferencias específicas de sexo en pacientes con DBT2 con respecto a la relación entre los niveles de adiponectina y los siguientes parámetros: edad, índice de masa

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

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Diabetes



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

corporal, relación cintura/estatura, modelo homeostático para la evaluación del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), índice del hígado graso, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucemia en ayunas, péptido C, insulina, parámetros lipídicos y de función renal y hepática, SHBG, testosterona y estradiol.

Métodos

Del estudio participaron pacientes con diagnóstico de DBT2 que se encontraban en tratamiento con hipoglucemiantes orales (metformina y sulfonilureas) o insulina. Para el diagnóstico de la enfermedad se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o glucemia ≥ 200 mg/dl en la prueba de tolerancia oral a la glucosa o $HbA_{1c} \geq 6.5\%$).

Los siguientes fueron considerados criterios de exclusión: insuficiencia hepática, insuficiencia renal, quimioterapia, terapia de reemplazo hormonal con glucocorticoides, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo y síndrome de Cushing.

Un total de 100 pacientes, 62 hombres (edad promedio: 60 ± 9 años) y 38 mujeres posmenopáusicas (edad promedio: 64 ± 9 años) participaron del estudio. De cada participante se obtuvieron muestras de sangre luego de al menos 12 horas de ayuno a fin de determinar la concentración de adiponectina, hormonas sexuales y demás parámetros metabólicos analizados. A su vez, se registró la presión arterial, la estatura y la circunferencia de cintura, y se calculó el índice de masa corporal, el HOMA-IR, el índice del hígado graso y la relación cintura/estatura.

Resultados

La adiponectina sérica resultó estar significativamente más elevada en las mujeres que en los hombres. A su vez, también se hallaron diferencias en la edad, el índice de masa corporal, la relación cintura/estatura y la creatinina sérica entre ambos sexos. Tal como se esperaba, los niveles séricos de testosterona total, testosterona libre y estradiol difirieron significativamente entre los grupos.

Luego del ajuste por edad e índice de masa corporal, en ambos grupos se observó una correlación significativa positiva entre la adiponectina y los niveles de SHBG y lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como una correlación significativa negativa entre dicha proteína y el HOMA-IR, el índice del hígado graso, la HbA_{1c} , la glucemia, el péptido C y los triglicéridos.

Al analizar los datos para hombres y mujeres en forma separada, se halló que en los hombres la adiponectina obtuvo una correlación significativa negativa con HOMA-IR, HbA_{1c} , glucemia, péptido C, triglicéridos y albúmina, y una correlación significativa positiva con SHBG, testosterona total y HDL. Un análisis de regresión múltiple reveló que HDL, SHBG y glucemia constituyen los mejores factores predictivos de la concentración de adiponectina en los hombres. Además, los investigadores consideran importante destacar que en los participantes de sexo masculino la testosterona total obtuvo una asociación significativa negativa con la circunferencia de cintura y la relación cintura/estatura, y que los niveles séricos de gamma glutamiltransferasa (GGT) mostraron una asociación significativa positiva con los valores de HOMA-IR.

Por su parte, el análisis de la información obtenida en el grupo de las mujeres indica una correlación significativa negativa entre adiponectina y HOMA-IR, relación cintura/estatura, GGT, triglicéridos e índice del hígado graso, mientras que se obtuvo una correlación significativa positiva

con los niveles de HDL. En este caso, el análisis de regresión múltiple indicó que HDL es el factor predictivo más importante de la concentración de adiponectina en las mujeres. También en las mujeres los niveles de GGT obtuvieron una correlación positiva con HOMA-IR.

Discusión

De acuerdo con sus autores, el presente estudio demuestra que el dimorfismo sexual descrito para la concentración de adiponectina también está presente en pacientes con DBT2. Esta diferencia entre los sexos podría contribuir a explicar el dimorfismo sexual de las complicaciones de la diabetes.

En concordancia con otros estudios, el presente ensayo encontró una asociación positiva entre adiponectina y HDL, y negativa entre la dicha proteína, la HbA_{1c} y los triglicéridos. Esto confirma la hipótesis de que los niveles altos de adiponectina desempeñarían un papel en la disminución del riesgo ateroesclerótico asociado con la DBT2. La concentración alta de adiponectina también podría estar asociada con una reducción en la incidencia de otras complicaciones de la diabetes. Asimismo, la asociación negativa entre adiponectina y HOMA-IR también estaría indicando que la baja concentración de esta proteína es una característica de las enfermedades metabólicas, hallazgo que también ha sido postulado previamente.

Un hallazgo novedoso que aporta este estudio es la asociación positiva entre adiponectina y SHBG en ambos grupos. A su vez, se halló una correlación negativa entre los niveles de SHBG y el HOMA-IR, por lo que se sugiere que los niveles de SHBG podrían predecir simultáneamente los niveles de adiponectina y la gravedad de la resistencia a la insulina en pacientes con DBT2.

Otro hallazgo del presente estudio es la correlación positiva entre adiponectina y testosterona total sólo en el grupo de sexo masculino. Esta asociación ya había sido descrita previamente en hombres y mujeres sanos pero no en personas con diabetes. Si bien el mecanismo exacto por el que se produce este fenómeno no está claro, esta diferencia de sexo en la relación entre adiponectina y testosterona podría estar reflejando diferencias en la masa grasa corporal y en la distribución grasa corporal entre hombres y mujeres con diabetes. En los hombres, los altos niveles de testosterona suelen asociarse con una función de protección contra la obesidad y el síndrome metabólico, mientras que en las mujeres esta hormona se asocia con alteración en la tolerancia a la glucosa, incremento de la grasa visceral y aumento del riesgo cardiovascular. El presente estudio avala la hipótesis de que la testosterona se asocia con un incremento en la concentración de adiponectina, reducción de la masa grasa y mejoría en el control glucémico en hombres con diabetes.

Por otra parte, también se halló en los hombres, pero no en las mujeres, una asociación inversa entre adiponectina y niveles de albúmina sérica, pero aún se requieren más estudios para comprender el significado de esta asociación.

Entre las participantes de sexo femenino no se encontró ninguna asociación entre adiponectina y HbA_{1c} , glucemia o péptido C. Sin embargo, se observó una asociación inversa entre adiponectina y HOMA-IR, lo cual destaca la importancia de utilizar esta proteína como herramienta para el control metabólico de las mujeres con diabetes. También en este grupo la adiponectina obtuvo una relación inversa con la relación cintura/estatura y el índice del hígado graso, por lo que se sugiere que los niveles bajos de adiponectina podrían predecir la presencia de hígado graso en pacientes de sexo femenino y edad avanzada que padecen diabetes.

Por último, se halló una correlación negativa significativa entre adiponectina y los niveles séricos de GGT en las pacientes de sexo femenino. La concentración de GGT es

considerada como un factor predictivo de síndrome metabólico y DBT2. Recientemente, este parámetro ha sido propuesto como marcador de resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos. En el presente estudio, se encontró que los niveles de GGT se asociaron con los de HOMA-IR tanto en hombres como en mujeres, por lo que se sugiere que podrían ser utilizados como marcador de resistencia a la insulina también en los pacientes con diabetes. El dimorfismo sexual de la correlación de adiponectina con el índice de hígado graso y la GGT hallado en el estudio avala la hipótesis de que los niveles de esta proteína difieren según el sexo en pacientes de edad avanzada con diabetes, lo que podría atribuirse a las diferencias en la distribución grasa regional entre hombres y mujeres.

Conclusión

La adiponectina tiene un papel importante en el control metabólico, tanto en hombres como en mujeres con DBT2. Las bajas concentraciones de adiponectina se asociaron con un incremento en la incidencia de hígado graso en las mujeres y con una disminución de los niveles de testosterona en los hombres. Asimismo, los niveles altos de adiponectina se asociaron con un mejor control glucémico y un mejor perfil lipídico, por lo que podrían asociarse con una tasa más baja de complicaciones de la diabetes en pacientes de edad avanzada.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124779

7 - Caracterización de la Muerte Súbita y el Síndrome de Muerte en Cama en Pacientes Diabéticos Tipo 1: Análisis de 2 Cohortes de Diabetes Tipo 1

Secrest A, Becker D, Orchard T y colaboradores

University of Pittsburgh; University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, EE.UU.

[Characterizing Sudden Death and Dead-in-Bed Syndrome in Type 1 Diabetes: Analysis from Two Childhood-Onset Type 1 Diabetes Registries]

Diabetic Medicine 28(3):293-300, Mar 2011

Se reconocen algunos factores asociados con la muerte súbita inexplicable y el síndrome de muerte en cama en pacientes con diabetes tipo 1. Si bien son una causa poco frecuente de mortalidad, la incidencia de estas afecciones es hasta 10 veces superior en los individuos diabéticos tipo 1 en comparación con la población general.

En 1991, se publicó una casuística de 22 sujetos de entre 12 y 43 años con diabetes tipo 1, aparentemente sanos, que fallecieron durante el descanso. En casi todos los casos, no se reconocieron las causas definidas de mortalidad en la autopsia. Se postuló que el denominado «síndrome de muerte en cama» (SMC) podía deberse a hipoglucemia nocturna.

A partir de esa casuística, se han informado más de 100 eventos compatibles con SMC en distintas naciones. En este contexto, se advierte que en 2 estudios se ha señalado que la muerte súbita (MS) es la causa de mortalidad en más del 20% de los sujetos jóvenes con diabetes tipo 1, en comparación con una tasa del 1% al 5% en la población general. Aunque en una revisión previa se expresó que del 5% al 6% de los fallecimientos de pacientes con diabetes

tipo 1 podrían corresponder a SMC, las causas subyacentes de mortalidad no se han definido. Las teorías posibles involucran a la hipoglucemia, las arritmias malignas, la neuropatía cardíaca autonómica o la asociación de estos procesos.

En el presente ensayo se describen los resultados de una evaluación de los casos de MS no explicados, incluidos en 2 estudios de observación con seguimiento prolongado de individuos con diabetes tipo 1.

Pacientes y métodos

Se identificaron los casos de MS en dos bases de datos de incidencia de diabetes tipo 1 diagnosticada en la niñez, a partir de la información del *Children's Hospital of Pittsburgh* y el *Allegheny County Registry*. Los criterios de inclusión para este análisis comprendieron el diagnóstico de diabetes tipo 1 entre enero de 1965 y diciembre de 1979, la indicación de insulina al momento del egreso hospitalario, la edad inicial menor de 18 años y la residencia en áreas vecinas a Pittsburgh y Allegheny. El total de pacientes fue de 1 319.

Se obtuvo información de cada potencial participante mediante la consulta de los registros de mortalidad de la seguridad social o del *National Death Index*. Asimismo, se reunieron datos de las historias clínicas o la eventual información de autopsias.

El criterio principal de valoración consistió en los eventos de MS inexplicable, definida como los casos de mortalidad sin testigos ni causa reconocible inmediata, en un contexto que no incluía el tratamiento intrahospitalario por una enfermedad potencialmente mortal. Se recolectaron datos acerca de parámetros antropométricos, clínicos, de laboratorio y electrocardiográficos. Además, se efectuaron análisis predefinidos de subgrupos.

Toda la información reunida se procesó con pruebas estadísticas específicas y se definió como significativo un valor de $p < 0.10$, dado el reducido número de participantes.

Resultados

Se verificaron un total de 329 fallecimientos (24.9%) en los registros de ambas bases de datos de pacientes con diabetes tipo 1. El 77.5% de estos casos ($n = 255$) fueron evaluados y clasificados por un comité especializado. Los eventos no clasificados eran estadísticamente más recientes y se habían presentado en individuos de mayor edad y con mayor tiempo de evolución de la enfermedad ($p < 0.001$ para todas las variables).

En el subgrupo de 255 casos clasificados, el 19% ($n = 47$) correspondían a MS; a su vez, el 40% de esos eventos ($n = 19$) se consideraron episodios de MS no explicable. En consecuencia, la incidencia de estos casos para la población de estudio se calculó en 45.4 eventos por cada 100 000 personas al año. La mayoría de estos episodios se informó en varones de raza blanca en el período comprendido entre 1983 y 2007. El 47.3% de los casos de MS no explicable ($n = 9$) no presentaban antecedentes de complicaciones de la diabetes, aunque en 2 pacientes se señalaron antecedentes de consumo excesivo de alcohol. De esta cohorte de 19 sujetos, solo se disponía de resultados de autopsia en 6 casos (31.6%). Se advierte que, sobre la base de la definición habitual del SMC (edad menor de 50 años, ausencia de complicaciones graves de la diabetes, hallazgo del paciente muerto en el lecho), solo 7 individuos en este análisis cumplían con los criterios propuestos, con una incidencia de SMC de 16.7 por cada 100 000 personas al año.

Se dividió a los 19 participantes con MS no explicable en 2 subgrupos, correspondientes a sujetos con criterios de SMC ($n = 7$) o con mortalidad por otras causas ($n = 12$). En la comparación de ambos subgrupos, se verificó que las personas con SMC tenían una mayor probabilidad de ser

varones y de no estar casados al momento del fallecimiento. Los autores advierten que tanto los pacientes con SMC como con MS inexplicable por otras causas no tenían una mayor probabilidad de realización de autopsia ($p = 0.50$) en relación con otros enfermos. De acuerdo con el comité de clasificación, las causas de los fallecimientos de los participantes con SMC incluían hiperglucemia o hipoglucemia ($n = 4$; 57%), miocardiopatía descubierta en la autopsia ($n = 1$; 14%) o causas desconocidas ($n = 2$; 29%). En el subgrupo de sujetos con MS no explicable de otro origen, se reconocieron casos de hiperglucemia o hipoglucemia ($n = 2$; 17%), complicaciones crónicas de la diabetes ($n = 6$; 50%) o causas desconocidas ($n = 4$; 33%).

En un análisis de subgrupos, se evaluaron las características distintivas de 133 participantes del *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study* (51 fallecidos y 82 pacientes vivos). El 16% ($n = 8$) de los casos de mortalidad se clasificaron como MS no explicables, de los cuales 3 individuos (6%) cumplían criterios de SMC. Ningún caso de SMC y solo un sujeto con MS inexplicable de otro origen estaban casados al momento de la muerte, en comparación con cerca de la mitad y más de la mitad de los pacientes fallecidos por otra causa o bien vivos, en orden respectivo. No se comprobaron diferencias en los valores de presión arterial, frecuencia cardíaca y colesterol entre los grupos. En cambio, se verificó un nivel muy superior de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en los pacientes con SMC en comparación tanto con los subgrupos de individuos con MS no explicable de otro origen, otras causas de mortalidad o que permanecían vivos ($11.2 \pm 2.2\%$, $8.8 \pm 1.1\%$, $9.8 \pm 1.9\%$ y $8.5 \pm 1.4\%$, en ese orden). Del mismo modo, los pacientes con SMC se caracterizaban por un índice de masa corporal reducido ($19.3 \pm 1.0 \text{ kg/m}^2$) en relación con los enfermos con MS inexplicable de otro origen ($22.3 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$), el cual era muy inferior a los valores informados en sujetos con mortalidad por otras causas ($24.9 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$) o en quienes permanecían vivos ($25.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$). Por el contrario, no se advirtieron diferencias significativas entre los pacientes con SMC y los integrantes de los restantes grupos en términos de las complicaciones de la diabetes o en la prevalencia de otros factores de riesgo. Se destaca que los individuos con SMC o MS inexplicable no presentaban signos de prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma.

Discusión

En el presente análisis, los autores presentan la caracterización de la incidencia de MS no explicable con la inclusión de los casos de SMC en 2 cohortes diferentes de pacientes con diabetes tipo 1. La tasa de ambos eventos se estimó en 7.8% y 2.8% de los fallecimientos catalogados por el *Mortality Classification Committee*, respectivamente. En los individuos con criterios de SMC se reconocieron niveles más elevados de HbA_{1c} , el uso de mayores dosis de insulina y un menor índice de masa corporal en comparación con los restantes individuos con diabetes tipo 1. En los dos tercios de los casos de MS inexplicable, no se dispuso de datos de autopsia; asimismo, no fue posible reconocer una causa subyacente en alrededor de un tercio de los individuos afectados. En este contexto, el diagnóstico *post mortem* resultó especulativo y, con frecuencia, no específico.

Si bien el aporte de la MS no explicable y el SMC no pareció significativo, no se ha definido si estos procesos son más frecuentes en los pacientes diabéticos tipo 1 en relación con la población general de la misma edad. Las tasas de incidencia descritas en este estudio son similares a las informadas en revisiones previas sobre el SMC en sujetos con diabetes tipo 1. Sin embargo, cuando se compararon la

incidencia, ya sea de todos los casos de MS o bien de los episodios de MS inexplicable sucedidos en pacientes menores de 50 años, se advirtió que la MS no explicable parece 10 veces más frecuente en los pacientes diabéticos tipo 1 en relación con la población general. Además, los resultados parecen confirmar los datos de protocolos previos, en los que tanto la MS inexplicable como el SMC se asocian con mayor incidencia en varones.

Se postula que los potenciales mecanismos subyacentes del SMC incluyen la hipoglucemia nocturna y la neuropatía cardíaca autonómica no diagnosticada. Se presume que la reducción de la actividad parasimpática con predominio relativo del sistema simpático podría inducir arritmias ventriculares, repolarización cardíaca anormal o prolongación del intervalo QTc. No obstante, estos cambios electrocardiográficos no se reconocieron en el presente estudio. De todos modos, se advierte la posibilidad de que la hipoglucemia nocturna pueda asociarse con prolongación aguda del intervalo QTc, como se ha demostrado en otros ensayos. Igualmente, la hipoglucemia nocturna puede persistir por varias horas como consecuencia de la insuficiencia autonómica asociada con esta alteración, con inadecuada respuesta al glucagón y la adrenalina en presencia de hipoglucemia.

Conclusión

Si bien se reconocieron ciertos factores predictivos de MS inexplicable y SMC en los pacientes con diabetes tipo 1, los autores concluyen que estas afecciones involucran a una reducida proporción de enfermos. Por lo tanto, se requieren mayores estudios epidemiológicos con datos de múltiples centros para definir variables predictivas y elaborar estrategias de prevención.

 + Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122467

Novedades seleccionadas

8 - La Terapia con Insulina Basal Es la Mejor Opción para Mantener Niveles de Glucemia Adecuados después del Fracaso con Metformina en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Bolli G, Lucidi P, Porcellati F, Fanelli C

Diabetes Care 34(Suppl 2):220-224, May 2011

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), cuando las modificaciones del estilo de vida y la terapia con metformina no logran mantener la glucemia en el nivel adecuado, la mejor opción es el inicio del tratamiento con insulina basal en forma oportuna.

La comprensión de la compleja relación que existe entre la hiperglucemia y las complicaciones de la DBT2 ha permitido postular que solo un estricto control glucémico, aplicado en forma precoz y sostenida en el tiempo, es capaz de evitar de manera eficaz la aparición o progresión de las complicaciones, tanto microvasculares como macrovasculares.

Las autoridades europeas y norteamericanas en materia de diabetes han propuesto la implementación de modificaciones del estilo de vida sumado al tratamiento con metformina apenas se arriba al diagnóstico de DBT2, con el fin de reducir rápidamente los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) a menos de 7.0%. Con la implementación de este «primer paso» del tratamiento, se logra alcanzar dicho objetivo en un gran número de pacientes.

Sin embargo, hay enfermos que no logran un buen control de su glucemia con ese primer paso, o que presentan una respuesta inicial adecuada, pero que la pierden a los pocos meses o años. En estos casos es necesario aplicar una terapia más intensiva para lograr el objetivo, lo cual se ha denominado «segundo paso» del tratamiento. La implementación de este segundo paso debe hacerse en el momento oportuno, es decir, tan pronto como sea posible después de notar el fracaso del primer paso. Por eso se requiere un monitoreo continuo de los niveles de HbA_{1c} cada 2 o 3 meses, de forma tal de poder identificar rápidamente la tendencia al incremento en este parámetro.

La opción disponible más simple para el segundo paso es la adición de otro hipoglucemiante oral, ya sea una sulfonilurea o una tiazolidindiona. Esta estrategia puede reducir la HbA_{1c} a menos de 7.0% en muchos pacientes, pero su durabilidad suele ser limitada. Otra opción es la adición de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, aunque presenta como desventaja un elevado costo.

La siguiente opción razonable para el segundo paso es la adición de insulina basal o de un agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). Los agonistas del GLP-1 tienen ciertas ventajas en comparación con la insulina (reducen el peso corporal, no tienen un alto riesgo de hipoglucemia y no requieren titulación) pero, a su vez, presentan una tolerabilidad limitada por sus efectos adversos gastrointestinales, son fármacos muy costosos y no se cuenta con experiencia suficiente en relación con su durabilidad. En contraste, la insulina basal no tiene limitaciones en cuanto a su tolerabilidad o durabilidad y es un tratamiento relativamente económico.

La terapia con insulina basal presenta algunos beneficios cuando se la utiliza como segundo paso en el tratamiento de la DBT2. Este fármaco disminuye en forma eficaz y predecible la glucemia en ayunas y, en alguna medida, también la glucemia posprandial, lo que lleva a una reducción de la

glucemia promedio de 24 horas y de la HbA_{1c} . Asimismo, la administración de insulina es indolora, la titulación de la preparación basal es sencilla, presenta un bajo riesgo de hipoglucemia y la dosis puede ser adaptada a las necesidades del paciente. A diferencia de lo que sucede con otras sustancias, la insulina no presenta intolerancia o reacciones adversas. Además, ejerce numerosos efectos beneficiosos más allá de sus efectos sobre la glucemia (reduce la lipólisis y la concentración de ácidos grasos libres en plasma, mejora el perfil lipídico y promueve la síntesis de óxido nítrico por parte del endotelio). Como desventajas, pueden mencionarse el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso.

En conclusión, luego del fracaso de las modificaciones del estilo de vida y de la terapia con metformina para mantener la HbA_{1c} en menos de 7.0%, la terapia con insulina basal debe iniciarse en forma oportuna, y es preferible a otras opciones como segundo paso en el tratamiento de la DBT2. La opción alternativa está dada por los agonistas del GLP-1, aunque sus limitaciones colocan a estos como fármacos de segunda elección en relación con la insulina basal. De todos modos, aunque aún se requieren más estudios sobre el tema, es muy probable que en un futuro se utilice una combinación de estas dos alternativas para lograr mejores resultados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/123620

9 - Estudian la Relación entre la Secreción de Insulina y de Glucagón en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Menge B, Grüber L, Meier J y colaboradores

Diabetes 60(8):2160-2168, Ago 2011

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), los niveles de glucagón con frecuencia están elevados y la secreción pulsátil de insulina se encuentra alterada. Aparentemente, la alteración en la interacción entre glucagón e insulina contribuiría a la hiperglucagonemia de estos pacientes.

Varios estudios han informado concentraciones elevadas de glucagón en pacientes con DBT2; sin embargo, aún no están claras las razones que dan lugar a este fenómeno. Los elevados niveles de glucagón en estos pacientes contribuyen al exceso de producción de glucosa hepática que los caracteriza.

La secreción de insulina en personas sanas se produce en forma pulsátil, generalmente, cada 5 minutos. Tanto la amplitud como la frecuencia de los pulsos se encuentran alteradas en los pacientes con DBT2. Por su parte, modelos con animales han sugerido un patrón de secreción pulsátil también para el glucagón. En estos modelos se ha descrito una relación inversa entre la secreción posprandial de insulina y la de glucagón, la cual desaparece luego de la reducción de la masa de células beta con la consiguiente hiperglucagonemia. Estos estudios han permitido especular que la reducción de la secreción de insulina podría ser la causa de la insuficiente supresión del glucagón en los pacientes con DBT2.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio con el fin de determinar si existe un patrón de secreción pulsátil para el glucagón en los seres humanos, si hay una relación inversa entre la secreción de insulina y glucagón, y si los patrones de secreción del glucagón y su interacción con la secreción de insulina son diferentes en personas sanas y en pacientes con DBT2.

Un total de 13 voluntarios sanos y 12 enfermos de DBT2 participaron del estudio. Los participantes fueron evaluados en dos ocasiones, separadas por 1 a 4 semanas: por un lado, una prueba en ayunas de 60 minutos en la que se recogieron muestras de sangre a intervalos de 1 minuto; y por el otro, una prueba con ingestión de alimentos en la que las muestras fueron recogidas a intervalos regulares hasta los 240 minutos (de los 30 a los 90 minutos la recolección se realizó a intervalos de 1 minuto). A partir de las muestras, se determinaron las concentraciones de glucemia, insulina y glucagón, y se cuantificó la secreción pulsátil para ambas hormonas.

Según los resultados del estudio, tanto la insulina como el glucagón se secretan en forma pulsátil, aunque en los pacientes con diabetes los pulsos de insulina posprandial se redujeron en un 74%. En ayunas, no se encontró una relación temporal en la secreción de ambas hormonas en ninguno de los dos grupos. Sin embargo, en el estado posprandial, se observó una asociación inversa entre los pulsos de insulina y de glucagón en los sujetos sanos. En cambio, esta asociación no resultó significativa en los pacientes con diabetes.

Por lo tanto, del presente estudio se desprenden los siguientes hallazgos: en primer lugar, el glucagón se secreta en forma pulsátil y coordinada, con pulsos secretorios que se producen cada 5 minutos aproximadamente; en segundo lugar, los niveles de glucagón e insulina circulantes se relacionan inversamente, y los patrones de insulina probablemente controlen a los de glucagón; y por último, en los pacientes con DBT2, la asociación posprandial que existe en la secreción de ambas hormonas se encuentra significativamente alterada.

Si la hiperglucagonemia de los pacientes con diabetes se atribuye a la atenuación de la secreción pulsátil de insulina, la consecuencia lógica podría ser considerar como objetivo terapéutico restaurar este tipo de secreción. De hecho, varios estudios que evaluaron regímenes de administración pulsátil de insulina en pacientes con diabetes han demostrado una mayor supresión de la producción de glucosa hepática con el uso de esta estrategia. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los medios terapéuticos disponibles no son capaces de imitar con exactitud la secreción pulsátil de la insulina endógena.

En conclusión, el presente estudio demuestra que, en personas sanas, la secreción de insulina y de glucagón se produce en pulsos, los cuales suceden en forma recíproca a intervalos de 5 minutos aproximadamente. En pacientes con DBT2, los pulsos de insulina posprandial disminuyen significativamente, y la interacción entre ambas hormonas se encuentra notablemente alterada.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/124755

10 - Analizan el Aumento de la Incidencia de Diabetes Tipo 1 en Niños y Adultos Jóvenes

Imkampe A, Gulliford M

Diabetic Medicine 28(7):811-814, Jul 2011

En las últimas décadas se ha observado un incremento continuo en la incidencia de diabetes tipo 1, más en niños que en adultos jóvenes. Además, se ha postulado una variación estacional en dicha incidencia, aunque solo podría ser evidente en los niños.

En el Reino Unido, la mayoría de los análisis de incidencia de diabetes tipo 1 ha involucrado a niños menores de 14 años. Por lo tanto, investigadores de dicho país decidieron llevar a cabo un estudio con el fin de evaluar y actualizar las tendencias de incidencia de esta enfermedad entre 1991 y 2008, tanto en niños de 0 a 14 años como en adultos jóvenes de entre 15 y 34 años.


La información para el estudio fue obtenida a partir de una base de datos nacional que se utiliza para el registro de datos de atención primaria de la población. Se consideró que un paciente tenía diabetes tipo 1 si presentaba las siguientes características: diagnóstico de diabetes mellitus antes de los 35 años, prescripción de insulina dentro de los 3 meses del diagnóstico y ausencia de prescripción de hipoglucemiantes orales por más de 91 días. Se excluyeron los casos de diabetes gestacional, a no ser que existiera un diagnóstico de diabetes previo al embarazo.

Un total de 3 002 pacientes reunían los criterios de inclusión para participar en el estudio. De estos, 1 565 pertenecían al grupo etario de entre 0 y 14 años y 1 437 se encontraban en el grupo de entre 15 y 34 años.

De acuerdo con el análisis de la información obtenida, la incidencia de diabetes se incrementó durante el período en estudio, tanto en los niños como en los adultos jóvenes. Asimismo, la incidencia fue menor en las mujeres que en los hombres: aumentó de 7 a 10/100 000 en las mujeres, frente a un aumento de 13 a 20/100 000 en los hombres. Por su parte, el incremento anual por grupo etario fue mayor en niños que en adultos jóvenes (4.1% contra 2.8%). Además, se encontró una variación estacional en los niños de 0 a 14 años, dado que la incidencia de diabetes se incrementó significativamente durante los meses del otoño y el invierno. En los adultos jóvenes, se observó una tendencia hacia una menor incidencia en el verano, pero que no resultó estadísticamente significativa.

El aumento en la incidencia de la diabetes tipo 1 ha sido descrito en varias poblaciones de Europa y del resto del mundo en las últimas décadas. De todos modos, se cuenta con escasa información al respecto para el caso de los adultos. Una predominancia masculina luego de la pubertad ha sido descrita por varios autores, aunque se desconocen las razones de esta tendencia. En cuanto a la variación estacional, estudios previos también han señalado un máximo de incidencia en los niños durante los meses de otoño e invierno; este hecho avala la hipótesis de una relación causal por parte de influencias ambientales, entre las que se incluyen infecciones virales, niveles hormonales, distintos patrones de actividad física y cambios en la exposición al estrés.

Los autores del presente trabajo destacan que la amplia población en estudio brinda información representativa a nivel nacional. Además, el ensayo aporta información sobre la incidencia de diabetes tipo 1 en adultos jóvenes, grupo etario del que no se contaba con muchos datos hasta el momento. Asimismo, reconocen dos limitaciones del estudio: por un lado, aunque se utilizaron estrictos criterios de exclusión para identificar a los pacientes con diabetes tipo 1, existe la posibilidad de contaminación con otros tipos de diabetes, y por otro, también existe la posibilidad de haber

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

excluido a mujeres con diabetes tipo 1 por considerarlas como casos de diabetes gestacional.

En conclusión, el presente estudio ha demostrado que la tendencia al aumento de la incidencia de diabetes tipo 1 descrita previamente sigue vigente. El incremento observado es notable tanto en niños como en adultos jóvenes de ambos sexos. La incidencia de diabetes en niños fue más alta en el invierno y más baja en primavera y verano. Esta tendencia a la variación estacional no fue observada en el grupo de adultos jóvenes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/124785

11 - Asociación entre Glucemia en Ayunas y Hemoglobina Glucosilada en Pacientes con Glucemia Alterada o Diabetes Tipo 2

Ramachandran A, Riddle M, Gerstein H y colaboradores

Diabetes Care, Feb 2012

La estrecha relación que existe entre hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y la glucemia en ayunas (GA) en pacientes con alteraciones de la glucemia no se ve afectada significativamente por factores étnicos o geográficos. Sin embargo, el uso de fármacos antidiabéticos altera esta relación y debe ser tenido en cuenta cuando se interpretan los valores de HbA_{1c} .

Se ha demostrado que la HbA_{1c} , parámetro muy utilizado para el tratamiento de la diabetes, tiene una estrecha correlación con otros parámetros de control glucémico, entre ellos, la GA. Comparada con otras mediciones directas de la glucemia, la medición de la HbA_{1c} presenta una mejor reproducibilidad y una mejor estabilidad de la muestra, así como una menor variación intrapersonal. Sin embargo, esta técnica también tiene ciertas limitaciones, tales como las variaciones genéticas en la estructura de la hemoglobina, las cuales podrían alterar su relación con la glucosa.

Se ha sugerido que los niveles de HbA_{1c} y los de glucemia pueden diferir por factores étnicos y geográficos. Sin embargo, poco se sabe acerca de estos niveles en las diferentes poblaciones. En un estudio llevado a cabo a nivel global se analizaron los niveles de GA y de HbA_{1c} con el fin de establecer la relación entre ambos factores en personas con alteración moderada de la glucemia y factores de riesgo cardiovascular, además de determinar si la relación entre ambos factores se modifica con el uso de hipoglucemiantes orales y evaluar si esto difiere en personas de distintas regiones o etnias.

El análisis incluyó información de 12 527 pacientes de diferentes regiones (Norteamérica, Sudamérica, Europa, Australia, Asia e India) y etnias (blancos, hispanos, negros, asiáticos, entre otros); el 82% tenían diagnóstico de DBT2, mientras que el 18% restante presentaban alteración en la GA o en la prueba de tolerancia oral a la glucosa.


De acuerdo con los resultados del estudio, se encontró una fuerte relación entre la GA (en el intervalo de 5.6 a 9.0 mmol/l) y la HbA_{1c} , independientemente de la región de procedencia o de la raza. No obstante, esta relación fue influenciada por el uso de fármacos antidiabéticos. En dicho intervalo de GA, sin el uso de fármacos antidiabéticos, por cada 1.0 mmol/l más alto de GA, la HbA_{1c} se incrementó en promedio un 0.43%. Por su parte, con el uso de fármacos antidiabéticos, este promedio se incrementó en un 0.26%.

Por lo tanto, el estudio demuestra que existe una clara relación entre los niveles de GA superiores a 5.6 mmol/l y los de la HbA_{1c} . Demuestra, además, que esta relación se modifica si el

paciente se encuentra en tratamiento con fármacos antidiabéticos, pero no se ve afectada por el origen étnico o la ubicación geográfica. Con niveles superiores a los 9.0 mmol/l, se observó un menor incremento en la HbA_{1c} a niveles más altos de GA.

Se desconoce la razón por la cual la relación entre GA y HbA_{1c} se altera con el uso de hipoglucemiantes orales. Una posible explicación podría ser que tanto la metformina como las sulfonilureas (sustancias más comúnmente utilizadas) disminuyen la GA en mayor medida que la glucemia posprandial. Otra explicación podría tener que ver con que las personas que nunca han sido medicadas con fármacos antidiabéticos son menos propensas a modificar sus hábitos de vida o a controlar sus niveles de glucemia. Más allá de los mecanismos por los cuales se produce este fenómeno, la alteración en la relación entre GA y HbA_{1c} debe ser tenida en cuenta tanto para el tratamiento clínico como para la interpretación de la información epidemiológica. Por su parte, la ausencia de diferencias en dicha relación en las distintas poblaciones analizadas sugiere que los niveles de GA tienen una relación mucho más fuerte con los niveles de HbA_{1c} que cualquiera de las variables asociadas con factores étnicos o geográficos.

En conclusión, el presente estudio confirma la relación entre GA y HbA_{1c} en personas con glucemia alterada o DBT2, relación que es independiente de la región geográfica o grupo étnico al cual pertenece el paciente, pero que se ve afectada por el uso de fármacos antidiabéticos. Estos hallazgos destacan la utilidad de la medición de HbA_{1c} para determinar el estado glucémico y sugieren que el uso de fármacos antidiabéticos debe ser tenido en cuenta al interpretar los valores de HbA_{1c} .

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/128578

12 - Estudian la Relación entre la Proteína C-Reactiva y la Mortalidad por Enfermedad Cardiovascular en Individuos Diabéticos

Batty G, Kengne A, Czernichow S y colaboradores

Diabetes Care 35(2):396-403, Dic 2011

La proteína C-reactiva (PCR), un biomarcador de inflamación, es un conocido factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Las concentraciones de PCR que se ubican en la parte superior de la curva de distribución dentro del rango normal y por encima de ella se asocian con un mayor riesgo a largo plazo de ECV y mortalidad por cualquier causa en diferentes poblaciones. Se ha sugerido que la asociación de la PCR con la ECV se modifica por la presencia de diabetes; sin embargo, se han efectuado pocos estudios sobre este tema.

En el presente trabajo, los expertos investigaron las asociaciones de los niveles plasmáticos de PCR con la mortalidad de causa cardiovascular y por todas las causas. Además, evaluaron si estas asociaciones eran modificadas por el sexo y otros factores comunes de riesgo cardiovascular. Finalmente, examinaron si el conocimiento de la PCR puede mejorar la predicción de riesgo de ECV más allá de los factores de riesgo convencionales solos.

Los participantes fueron personas de cuyos datos sobre el estado de la diabetes y la PCR estaban disponibles al inicio del estudio. Se tomaron muestras de sangre periférica y se determinaron las concentraciones de PCR y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). La mediana de seguimiento fue de 93 meses. Todas las muertes se registraron de acuerdo con su

certificado de defunción. La clasificación de la causa de defunción se basó en la información del certificado de defunción junto con las observaciones hechas por el médico certificador. Los diagnósticos de causa de muerte se hicieron utilizando las ediciones 9 y 10 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 y CIE-10).

De un total de 25 979 participantes incluidos, 1 283 (4.9%) eran diabéticos. La mayoría de los sujetos eran de raza blanca (97.7%). La mediana de la PCR fue de 3.2 mg/l para los participantes diabéticos y de 1.8 mg/l para aquellos sin diabetes ($p < 0.0001$). Durante el período de seguimiento de 93 meses se registraron 2 767 defunciones, de las cuales 957 fueron atribuidas a ECV. La PCR se asoció con un riesgo 53% mayor (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 43% a 64%) de muerte de causa cardiovascular y 43% mayor (IC 95%: 38% a 49%) de mortalidad por todas las causas. Estas asociaciones no difirieron según el estado de la diabetes (ambos $p \geq 0.08$), el sexo u otros factores de riesgo. El agregado de la PCR a los factores de riesgo convencionales logró mejoras menores en las predicciones en forma global y por separado de acuerdo con el estado de la diabetes, pero no para la mortalidad por ECV.

Los resultados de este estudio confirman que la PCR es un factor de riesgo independiente de ECV y de mortalidad por cualquier causa. Las asociaciones de la PCR con estos dos resultados parecen ser similares en los participantes con diabetes y sin ella. La magnitud de la relación de la PCR con la ECV y la mortalidad por cualquier causa no parece variar notablemente según el estado de la diabetes, el sexo y otros factores convencionales de riesgo cardiovascular. El conocimiento de la PCR es un dato útil para predecir la mortalidad por todas las causas, más allá de lo que puede estimarse sobre la base de los factores de riesgo convencionales por sí solos. Sin embargo, el estado de la PCR no aporta datos relevantes para la predicción de la mortalidad por ECV en personas con diabetes.

Los autores de este estudio sugieren que los niveles de PCR brindan información complementaria a la proporcionada por factores de riesgo cardiovascular convencionales, que ayuda a predecir el riesgo de ECV con mayor precisión. Por otra parte, afirman que las mejoras en las predicciones que se logran al tener en cuenta los valores de PCR no se ven afectadas por el sexo del paciente, y probablemente sean similares en personas con diabetes y sin diabetes. De todas maneras, dichas mejoras son modestas y no son suficientes como para recomendar la determinación rutinaria de la PCR con el fin de mejorar la predicción del riesgo de mortalidad de los pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/128626

13 - Encuentran Nuevos Biomarcadores Urinarios que Podrían Predecir la Aparición de Daño Renal en Pacientes con Diabetes Tipo 1

Schlatter D, Maahs D, Smell-Bergeon J y colaboradores

Diabetes Care 35(3):549-555, Ene 2012

A pesar de los grandes avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1, los sujetos que sufren esta enfermedad aún viven 15 años menos que los individuos sanos. Después de 30 años de padecer diabetes mellitus tipo 1 (DBT1), la incidencia acumulada de insuficiencia renal terminal es del 7.8%. Hasta hace un tiempo se creía que la aparición de complicaciones renales e insuficiencia renal terminal en personas con diabetes seguía un camino lineal que

implicaba la aparición de microalbuminuria y su progresión hacia la proteinuria franca. Sin embargo, los ensayos clínicos han demostrado recientemente que la función renal, medida por la tasa de filtración glomerular (TFG), declina antes de la aparición de proteinuria, y que el daño renal puede avanzar incluso cuando la microalbuminuria ha retrocedido. Por lo tanto, es prioritario identificar nuevos biomarcadores de enfermedad renal temprana.

Los autores estudiaron los biomarcadores tempranos de daño renal diabético antes de la aparición de insuficiencia renal (IR). Se seleccionaron sujetos adultos con DBT1 que inicialmente no tenían complicaciones renales ($n = 465$) y se los siguió con el fin de pesquisar la aparición de microalbuminuria o macroalbuminuria (MA) y la disminución temprana de la función renal (DTFR, definida como una caída anual en la TFG estimada $\geq 3.3\%$). La fase proteómica del ensayo se llevó a cabo en 13 pacientes que para la visita a los 6 años habían progresado a MA (tasa de excreción de albúmina [TEA] ≥ 20 mg/min o cociente albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g en dos muestras de orina tomadas durante la noche) y en 11 sujetos que permanecieron normoalbuminúricos (TEA < 7.5 mg /min) y cumplieron la función de grupo control. Se identificaron cuatro proteínas relevantes (glucoproteína de Tamm-Horsfall [THG], alfa-1 glucoproteína ácida [AGP], clusterina y progranulina) que fueron medidas por enzimoimmunoensayo (ELISA) en 74 pacientes, subdivididos en 4 grupos: grupo A, función renal normal ($n = 35$); grupo B, DTFR sin MA ($n = 15$); grupo C, MA, sin DTFR ($n = 16$), y grupo D, DTFR más MA ($n = 8$).

En un modelo evaluado, la THP y la progranulina fueron significativamente predictivas de DTFR y MA en pacientes con DBT1. Además, la AGP fue un predictor marginal ($p = 0.07$) de DTFR y MA. En otro modelo que incluyó las cuatro proteínas, la THP se asoció significativamente con la función renal, pero la clusterina, la progranulina, y la AGP no fueron predictivas de la aparición de DTFR y MA de forma estadísticamente significativa.

En este estudio de validación mediante ELISA, los autores fueron capaces de confirmar el valor de varias proteínas previamente identificadas como posibles factores predictivos de nefropatía diabética temprana. La THP es la proteína más abundante en la orina normal. Esta ha sido sugerida como un marcador útil de daño renal, y su disminución ha sido registrada en pacientes con DBT1 y en pacientes con daño renal, con DBT1 o sin ella. En el presente estudio, los expertos observaron que los niveles de THP aumentaron significativamente en los pacientes que presentaron tanto DTFR como albuminuria. También se han informado incrementos en los niveles de AGP en sujetos con nefropatía diabética, por lo que se piensa que esta proteína puede servir como un marcador precoz y de progresión de la nefropatía diabética.

Si bien las otras proteínas incluidas en el modelo no se asociaron directamente con la nefropatía diabética, pudieron correlacionarse con toxicidad o daño renal. La clusterina podría participar en la prevención de la apoptosis por estrés oxidativo y así prevenir la glomerulopatía asociada con el envejecimiento. Por otra parte, la progranulina es un factor de crecimiento que participa en la cicatrización de heridas y tiene un probado efecto antiinflamatorio. Sin embargo, cuando las proteasas degradan la progranulina a péptidos, se puede observar un efecto proinflamatorio.

Por lo tanto, los investigadores afirman haber encontrado datos preliminares interesantes sobre un grupo de proteínas que podrían ser utilizadas para predecir la aparición de los primeros signos de nefropatía diabética, como la microalbuminuria, la macroalbuminuria y el descenso significativo de la función renal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/128627

14 - Demuestran que el Aumento de la Dispersión del Intervalo QT Predice la Mortalidad por Causa Cardiovascular a 15 Años en Sujetos con Diabetes Tipo 2

Giunti S, Gruden G, Bruno G y colaboradores

Diabetes Care 35(3):581-583, Ene 2012

En la población general, la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) y el incremento de la dispersión del intervalo QT (QTd) son predictores independientes de mortalidad, ya que reflejan alteraciones de la repolarización del miocardio ventricular. Sin embargo, en los sujetos con diabetes tipo 2, el papel predictivo del QTc y la QTd para la mortalidad por todas las causas y para la mortalidad de causa cardiovascular sigue siendo controvertido. Los autores realizaron un estudio prospectivo con el fin de evaluar el papel predictivo del QTc aumentado y la QTd para la mortalidad por todas las causas y para la mortalidad de causa cardiovascular en una población no seleccionada de sujetos con diabetes tipo 2 después de un período de seguimiento prolongado.

En 1991 se seleccionaron 1 540 pacientes con diabetes tipo 2. Se contaba con registros electrocardiográficos (ECG) adecuados para calcular el QTc y la QTd de 1 359 participantes (88%, 580 hombres y 779 mujeres). Se determinaron los intervalos RR y QT a ciegas en el trazado de un ECG en reposo, a partir de cinco latidos consecutivos en la derivación V5. Un QTc > 0.44 s se consideró anormalmente prolongado. Los intervalos RR y QT se midieron en tres ciclos cardíacos consecutivos en las seis derivaciones torácicas. La dispersión del QTc fue calculada como la diferencia entre los intervalos QTc máximo y mínimo en cualquier derivación torácica. Una QTd > 0.080 s se consideró anormalmente elevada.

Durante el período de seguimiento (de 1991 a 2006), los pacientes fueron evaluados entre tres y cuatro veces por año. Las causas de muerte fueron codificadas de acuerdo con la clasificación CIE-9. Finalmente, se realizó el análisis estadístico de los datos.

Al inicio, los participantes con un aumento del intervalo QTc (n = 354) o QTd (n = 448) eran mayores en edad y tenían valores de tensión arterial sistólica o diastólica más elevados. Los pacientes con una QTd aumentada también tenían mayores concentraciones de creatinina y fibrinógeno. La información del seguimiento estuvo disponible para 1 357 individuos (99.8%). Durante el seguimiento murieron 862 pacientes al cabo de 12.450 años-persona. De estos, 440 sujetos fallecieron por enfermedades cardiovasculares. En comparación con los pacientes con QTd \leq 0.08 s, el *hazard ratio* (HR) para la mortalidad de causa cardiovascular fue de 1.26 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.02-1.55) en los pacientes con aumento de la QTd, y sólo se redujo ligeramente después de múltiples ajustes por edad, sexo, hipertensión arterial, tabaquismo, cociente apolipoproteína (apo)B/apoA1, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), enfermedad coronaria y microalbuminuria/macroalbuminuria. En contraste, la prolongación del QTc no aumentó el HR para la mortalidad por todas las causas y para la mortalidad de causa cardiovascular.

Según sus autores, este estudio demuestra que, en una gran cohorte de pacientes con diabetes tipo 2, el aumento de la QTd confiere mayor riesgo de mortalidad de causa cardiovascular a largo plazo, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. A diferencia de lo observado en trabajos anteriores, el presente ensayo no identificó el QTc como un factor predictor de mortalidad por todas las causas y de mortalidad de causa cardiovascular, posiblemente debido a diferencias en el diseño del estudio y

a los valores utilizados como umbral del QTc prolongado. Sin embargo, los hallazgos de este estudio ratifican que la QTd es un mejor predictor de riesgo cardiovascular que el QTc en pacientes con diabetes tipo 2.

La principal limitación de este trabajo fue la evaluación manual del intervalo QT. Por otro lado, las principales ventajas fueron el diseño de tipo prospectivo, la gran cantidad de participantes, la selección de una muestra representativa de la población diabética y la determinación centralizada de los parámetros evaluados.

Por todo lo expuesto, los investigadores sostienen que el aumento de la QTd es un factor predictor de la mortalidad de causa cardiovascular en sujetos con diabetes tipo 2. Este hallazgo puede ayudar a identificar a las personas con mayor riesgo cardiovascular mediante el uso de una herramienta no invasiva y de bajo costo como es el ECG.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/insic.php/128628

15 - Describen una Mejora del Riesgo Coronario Relativo Asociado con la Intervención Temprana Multifactorial en Pacientes Diabéticos


Fhärm E, Cederholm J, Rolandsson O y colaboradores

Diabetic Medicine 29(2):198-206, Feb 2012

La diabetes es un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria; asimismo, los pacientes diabéticos presentan algunas comorbilidades (hipertensión, dislipidemia) con mayor frecuencia que los sujetos sin diabetes. El control intensificado de la glucemia se ha vinculado con la reducción del riesgo cardiovascular en metanálisis de estudios controlados y aleatorizados. Se postula que la intervención sobre múltiples factores de riesgo podría ser más eficaz que el abordaje convencional. Además, la intervención precoz podría incrementar los beneficios de la terapia multifactorial en relación con las complicaciones de la diabetes y la mortalidad. No obstante, se admite que no se dispone de información acerca de los posibles beneficios de la intervención precoz sobre los factores de riesgo en términos del riesgo cardiovascular a largo plazo. En el presente estudio, los autores se propusieron una evaluación de esta tendencia y de los objetivos a largo plazo en el abordaje de la glucemia, la presión arterial, los lípidos plasmáticos y otros factores de riesgo en sujetos con diabetes tipo 2.

La base de datos *Swedish National Diabetes Register* (NDR) se fundamenta en la información obtenida en forma anual por enfermeros y médicos en el nivel de atención primaria de la salud. En este estudio se incluyeron 19 382 pacientes con diabetes tipo 2 (11 115 varones y 8 267 mujeres) que participaron de programas transversales sucesivos entre 2003 y 2008. Participaron todos los sujetos de 30 a 70 años que fueron incorporados 3 años después del diagnóstico de la enfermedad. Se excluyeron los individuos con cardiopatía isquémica.

Asimismo, se complementó un subanálisis de 4 293 casos (2 460 varones y 1 833 mujeres) de los cuales se disponía de

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

datos iniciales y de información de los controles anuales en términos de los cambios en los factores de riesgo coronario. Se definió en forma epidemiológica a los pacientes con diabetes tipo 2 como aquellos individuos que recibían tratamiento con dieta o hipoglucemiantes orales y que habían sido diagnosticados a una edad no menor de 30 años, o bien a aquellos que recibían insulina como monoterapia o asociada con hipoglucemiantes orales y que habían sido diagnosticados a partir de los 40 años.

Se obtuvieron los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), presión arterial y colesterol total y sus fracciones unidas a lipoproteínas de baja y alta densidad (LDLc y HDLc, respectivamente). El riesgo coronario absoluto a los 10 años (definido por la probabilidad de mortalidad, muerte súbita o infarto de miocardio no mortal) se calculó mediante la ecuación del *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Del mismo modo, se calculó la proporción de riesgo modificable a partir del riesgo absoluto y el riesgo óptimo, el cual se estimó para un paciente no fumador, con niveles similares de edad y duración de la diabetes, una HbA_{1c} de 6.1% y valores normales de presión arterial y HDLc.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas y se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

De acuerdo con los investigadores, no se identificaron diferencias en la media de edad o en la distribución por sexos a lo largo de los años. Las metas locales para la HbA_{1c} (concentración menor de 7.3%), presión arterial (inferior a 140/85 mm Hg), colesterol total (menor de 5.0 mmol/l) y LDLc (inferior a 3.0 mmol/l) se cumplieron en el 78%, 66%, 56% y 61% de los participantes, en orden respectivo.

Se verificó una tendencia lineal a la reducción del colesterol total y de la presión arterial sistólica y diastólica ($p < 0.001$ para todos los parámetros) a lo largo de los años en todos los participantes, sin diferencias entre los sexos. Para la HbA_{1c} se comprobaron mayores valores en los primeros años, con un efecto significativo cuadrático y no lineal ($p < 0.001$). En cambio, las tasas de tabaquismo no se modificaron en el período de estudio. Se destaca el incremento acentuado del uso de antihipertensivos e hipolipemiantes a lo largo de los años, aunque se admite que el 24% de los pacientes hipertensos no recibían tratamiento y la mayoría de los sujetos dislipidémicos no alcanzaban las metas de la terapia.

Se señala que la media del riesgo coronario absoluto a 10 años ($n = 13\ 850$) descendió a lo largo del período de análisis, con un efecto significativo cuadrático y no lineal ($p < 0.001$), debido a un leve incremento en el último año de evaluación coincidente con un aumento de la HbA_{1c} . En los varones, el promedio del riesgo coronario a los 10 años era de alrededor del doble del valor descrito para las mujeres. En cambio, en términos del riesgo coronario modificable, se informó una reducción a lo largo del seguimiento, con una tendencia significativa, cuadrática y no lineal ($p < 0.001$), si bien los niveles fueron similares para mujeres y varones.

En el subgrupo de pacientes seguidos en forma individual desde el diagnóstico, se comprobó una reducción leve pero significativa de la media de la HbA_{1c} . La proporción de participantes que alcanzaron la meta de HbA_{1c} inferior a 7.3% se incrementó durante el seguimiento, así como las tasas de tratamiento con insulina, hipoglucemiantes orales o ambos. No obstante, la proporción de individuos con $HbA_{1c} \leq 6.1\%$ no aumentó de forma significativa. En esta cohorte, los niveles de presión arterial se redujeron significativamente, mientras que el colesterol total y el LDLc disminuyeron en alrededor del 9%. No se describieron modificaciones en el nivel de HDLc. La utilización de antihipertensivos e hipolipemiantes se elevó de un 50% a un 65% y de un 27% a un 53%, en ese orden. Se destaca que, en este subgrupo de

pacientes, la media del riesgo coronario absoluto era 2 veces superior en los varones en comparación con las mujeres. Por otra parte, se verificó un incremento leve pero significativo de la media de este riesgo en todos los pacientes en función de la mayor edad y de los tiempos más prolongados de evolución de la diabetes. Sin embargo, el riesgo coronario modificable no variaba en relación con la edad y la duración de la enfermedad, sino que se redujo en forma significativa a partir del diagnóstico y durante el seguimiento, tanto en varones como en mujeres.

Los autores afirman que, en esta evaluación de los datos de los participantes del NDR, la mayor parte de los varones y mujeres con diabetes de corta evolución alcanzaban las metas nacionales para la terapia de los factores de riesgo coronario, con una tendencia temporal progresiva a un mejor control de estas variables. Estos resultados se asociaron con una débil tendencia a un menor riesgo coronario absoluto en los años recientes y una disminución del riesgo coronario relativo del orden del 20%.

En el subgrupo de participantes de los cuales se disponía de datos tanto desde el diagnóstico como a lo largo del seguimiento, se verificó una optimización de los factores de riesgo comparables a los de la totalidad de la cohorte de estudio. En este subgrupo se comprobó una reducción de la HbA_{1c} , la presión arterial, el colesterol total y el LDLc, sin cambios en la prevalencia de tabaquismo. Estos cambios se acompañaron de una intervención intensificada y multifactorial sobre la hiperglucemia, la hipertensión y la dislipidemia, con destacado aumento del uso de antihipertensivos e hipolipemiantes. De acuerdo con los investigadores, este análisis del subgrupo permitió demostrar la importante repercusión de los cambios en los factores de riesgo en relación con la mejora del riesgo coronario modificable estimado a los 10 años. Tanto el riesgo absoluto como el riesgo óptimo se incrementaron en función de la edad y de la duración de la diabetes. En cambio, el riesgo modificable disminuyó del 38% inicial al 19% durante el seguimiento. Se agrega que la aplicación de este concepto de riesgo modificable podría mejorar la interpretación de los cambios en la estimación del riesgo en la práctica cotidiana.

Se advierte que el valor relativamente reducido del riesgo absoluto en el momento del diagnóstico es la consecuencia de la detección. La aplicación de herramientas para la definición individual del riesgo en pacientes con diabetes ha sido fundamentada en estudios en los que se ponía en dudas su valor como un equivalente de enfermedad coronaria. La ecuación del UKPDS para el cálculo de riesgo coronario absoluto se considera útil en pacientes diabéticos, pero no ha sido validada en grandes grupos poblacionales. En datos del estudio ADVANCE, se admitió una sobreestimación de 4 años en el riesgo de enfermedad coronaria definido por la ecuación de UKPDS; se advierte que la mitad de los participantes del estudio ADVANCE eran de origen chino, población en la cual otros sistemas de evaluación, como la escala Framingham, se han asociado con valoración excesiva del riesgo.

Si bien se reconocen las limitaciones metodológicas del modelo de análisis, los expertos hacen énfasis en que se demostró un alto porcentaje de obtención de las metas de tratamiento en el seguimiento de pacientes con diabetes tipo 2, tanto en una evaluación transversal como en el control longitudinal de casos individuales a partir del diagnóstico. El mejor control de los factores de riesgo se asoció con un riesgo residual modificable del 20%. Se concluye que el valor del uso de escalas de riesgo modificable en la práctica clínica requiere de mayor evaluación en un futuro estudio clínico.

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 características podría ser distintiva en los enfermos en quienes la diabetes se diagnostica por los niveles de la hemoglobina glicosilada (HbA _{1c})? | A) La mayor frecuencia de hipertensión no controlada. B) El perfil lipídico más desfavorable. C) Ambas. D) Ninguna de ellas. |
| 2 | ¿Qué consecuencias puede tener la inhibición de los receptores cannabinoides CB1 miocárdicos en caso de diabetes? | A) Disminución de la afección cardíaca. B) Aumento del estrés oxidativo. C) Aumento de la inflamación y disminución de la fibrosis miocárdica. D) Aumento de la fibrosis miocárdica. |
| 3 | ¿Cuál de los siguientes es un hallazgo habitual en los sujetos con diabetes tipo 2 y esteatosis hepática no alcohólica? | A) Disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. B) Fibrilación auricular. C) Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. D) Todos ellos. |
| 4 | ¿Qué efectos tiene el tratamiento con glimepirida y repaglinida en conejos alimentados con una dieta rica en colesterol? | A) Reducen los marcadores de inflamación. B) Inhiben el estrés oxidativo. C) Ambos efectos. D) Ningún efecto. |
| 5 | ¿Cuál es el mecanismo de acción del lixisenatide? | A) Es un antagonista del receptor de GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón). B) Es un agonista del receptor de GLP-1. C) Es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4. D) Es un agonista de la dipeptidil peptidasa 4. |
| 6 | ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con la adiponectina? | A) Se produce principalmente en el tejido adiposo visceral. B) Presenta una correlación negativa con la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes. C) Presenta una correlación negativa con el índice del hígado graso en pacientes que no tienen diabetes. D) Todas son correctas. |
| 7 | ¿Cuál de estas afirmaciones relacionadas con la muerte súbita y el síndrome de muerte en cama es correcta para los pacientes con diabetes tipo 1? | A) Su incidencia es hasta 10 veces superior que en la población general. B) Se atribuyen a hiperglucemia matinal. C) Se vinculan con el efecto Somogyi. D) Todas son correctas. |

Respuestas Correctas

| TD N° | Respuestas | Fundamentaciones | Opción |
|-------|---|---|--------|
| 1 | El perfil lipídico más desfavorable. | La introducción de los niveles de HbA _{1c} mayores o iguales a 6,5% como criterio diagnóstico de diabetes permitirá identificar a un grupo de enfermos con un perfil más desfavorable de riesgo cardiovascular. | B |
| 2 | Disminución de la afección cardíaca. | La inhibición farmacológica o genética de los receptores CB1 disminuye la afección cardíaca, el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis miocárdica en modelos de diabetes realizados con animales de experimentación. | A |
| 3 | Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. | La esteatosis hepática no alcohólica se asocia con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en los pacientes con diabetes tipo 2. | C |
| 4 | Ambos efectos. | En este modelo animal, ambos fármacos reducen los marcadores inflamatorios y de oxidación. | C |
| 5 | Es un agonista del receptor de GLP-1. | El lixisenatide es un agonista del receptor de GLP-1 que está siendo actualmente investigado en ensayos clínicos de fase III. Si bien este fármaco tiene una vida media corta (2 a 4 horas), presenta una fuerte afinidad por su receptor, por lo que puede ser administrado una vez al día. | B |
| 6 | Todas son correctas. | La adiponectina es importante en la supresión de varios trastornos metabólicos (entre ellos, la diabetes tipo 2) dado que tiene relación con la regulación de la glucemia y el catabolismo de los ácidos grasos. Presenta una correlación negativa con la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes, y con el índice del hígado graso en quienes no padecen la enfermedad. Su concentración es más elevada en las mujeres que en los hombres. | D |
| 7 | Su incidencia es hasta 10 veces superior que en la población general. | Si bien son una causa poco frecuente de mortalidad, la incidencia de estas afecciones es hasta 10 veces superior en los individuos diabéticos tipo 1 en comparación con la población general. La hipoglucemia nocturna y la neuropatía cardíaca autónoma formarían parte de la patogenia. | A |