



Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

Trabajos Distinguidos,
Serie **Diabetes**

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Eduardo Baldi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirshon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovtis, Miguel A. Largaña, 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, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentínuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Diabetes

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Comité de Expertos

(en actualización)

Marta Barontini
Oscar Bruno
Mauricio Jadzinsky
Oscar Levalle
Hugo Niepomniszcze

Marco Rivarola
Maximino Ruiz
Isaac Sinay
Jorge Sires
Roberto Soto

Fuentes Científicas (DBT)

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 Weigh Disorders
Ecology of Food and Nutrition
Endocrine Reviews
Endocrinology
European Journal of Clinical Nutrition
European Journal of Endocrinology
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
Fertility and Sterility

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

Artículos originales

(<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 originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

1 - Ensayo Controlado sobre la Supervisión de la Población Diabética mediante el Empleo de una Herramienta Informática ("PopMan")



Richard W. Grant, Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Assitant in Medicine,
General Medicine Unit, Massachusetts General
Hospital, and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

Otro trabajo de su autoría: Wexler D, Grant RW,
Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Gender disparities
in treatment of cardiac risk factors in patients with

type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 28(3):514-520, 2005.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat046/06123010a.htm

Abstract

Background: Population-level strategies to organize and deliver care may improve diabetes management. In a multi-clinic controlled trial, we assessed changes in type 2 diabetes management comparing patients receiving population management vs. usual care and identified potential patient-related barriers to effective diabetes management. **Research design & methods:** We created diabetes patient registries (n = 3 079) for four primary care clinics within a single academic health center. In the intervention clinic (n = 898), a nurse practitioner (NP) used novel clinical software ("PopMan") to identify patients on a weekly basis with outlying values for visit and testing intervals and last measured levels of hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), LDL-cholesterol (LDLc), and blood pressure (BP). For these patients, the NP emailed a concise patient-specific summary of evidence-based management suggestions directly to primary care providers (PCPs). We compared overall changes in risk factor testing, medication prescription, and risk factor levels from baseline (1/01/00 - 8/31/01) to follow-up (12/01/01 to 7/31/03). In a subset analysis, we also assessed changes in the evidence-based management of the first 149 intervention patients compared to a matched cohort of 149 control patients receiving usual care at a second primary care clinic. **Results:** Patients had a mean age of 65 years, most were white (81%) and the majority received government insurance (62%). Nearly two-thirds (62%) of intervention patients had potential barriers to effective care, including depression (35%), substance abuse (26%), and prior non-adherence to care plans (18%). From baseline to follow-up, the increase in proportion of patients tested for HbA_{1c} (p = 0.004) and LDLc (p < 0.001) was greater in the intervention compared to control sites, whereas improvement in diabetes-related medication prescription and levels of HbA_{1c}, LDLc, and BP were similar in all clinics. In the subset analysis, we found that PCPs followed testing recommendations more often (78%) than therapeutic change recommendations (36%, p = 0.001). **Conclusions:** Population management with clinical recommendations sent to PCPs had a modest impact on risk factor testing but not metabolic control compared to usual care. Depression and substance abuse were prevalent patient-level barriers to effective care. The intervention was limited by good overall quality of care at baseline and temporal improvements in all control clinics. Further research into more effective methods of translating population registry information into action is required.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des046/06123010i.htm

Antecedentes

El tratamiento de la diabetes de tipo 2 es oneroso (representa el 25% del presupuesto de salud [MediCare] en los Estados Unidos) e inadecuado.^{1,2} En encuestas nacionales la

Participaron en la investigación: Henry C. Chueh, MD, Laboratory of Computer Science; James B. Meigs, MD, MPH, General Medicine Unit, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School.

(*)Artículo breve escrito por el autor para Trabajos Distinguidos edición en papel.



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet: se edita en: www.siicsalud.com/des/des046/06123010i.htm

Resumen

Antecedentes: Las estrategias a escala poblacional para la organización y la prestación de asistencia en salud pueden mejorar el tratamiento de la diabetes. En un estudio controlado realizado en varias clínicas, analizamos los cambios producidos en el tratamiento de la diabetes tipo 2 mediante la comparación de pacientes que reciben tratamiento poblacional en contraposición a pacientes que reciben tratamiento habitual e identificamos obstáculos potenciales vinculados al paciente que pueden impedir el efectivo tratamiento de la diabetes. **Diseño del estudio y método:** Creamos registros de pacientes diabéticos (n = 3 079) para cuatro clínicas de atención primaria en un único centro de salud universitario. En la clínica donde se practicó la intervención (n = 898), una enfermera profesional (EP) empleó un novedoso programa de computación ("PopMan") para la identificación semanal de pacientes con valores atípicos –durante las visitas y en los intervalos y las últimas mediciones– de hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}), colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y presión arterial (PA). En el caso de estos pacientes la EP envió mediante correo electrónico un conciso resumen, específico para cada caso, de las sugerencias de tratamiento basadas en los datos obtenidos a los prestadores de atención primaria (PaP) o a los médicos de cabecera (MC). Comparamos los cambios globales en la valoración de factores de riesgo, la prescripción de medicación y los niveles de factores de riesgo iniciales (1/1/00 al 31/8/01) hasta el seguimiento (1/12/01 al 31/7/03). En un análisis secundario también evaluamos cambios en el tratamiento basado en los datos de los primeros 149 pacientes intervenidos comparándolos con una cohorte de 149 pacientes controles que recibían tratamiento habitual en una segunda clínica de atención primaria. **Resultados:** Los pacientes tenían una edad promedio de 65 años, la mayoría era de raza blanca (81%) y estaban incluidos en la seguridad social (62%). Casi dos tercios de los pacientes intervenidos (62%) demostraron obstáculos potenciales hacia el tratamiento efectivo, los cuales incluyeron depresión (35%), abuso de drogas (26%) y falta de adhesión a tratamientos previos (18%). Desde el inicio hasta el seguimiento, el incremento en la proporción de los pacientes en los que se evaluó HbA_{1c} (p = 0.004) y LDLc (p < 0.001) fue mayor en la intervención comparada con los sitios controles, mientras que una mejora en la prescripción de la medicación relacionada con la diabetes y los niveles de PA, HbA_{1c} y LDLc fue similar en todas las clínicas. En un análisis secundario encontramos que los PaP o los MC siguieron las recomendaciones sobre estudios más a menudo (78%) que las recomendaciones que apuntaban a cambios en el tratamiento (36%; p = 0.001). **Conclusiones:** El tratamiento de la población mediante recomendaciones enviadas por correo electrónico a los PaP y a los MC tuvo un impacto modesto sobre la evaluación de factores de riesgo, pero no sobre el control metabólico, en comparación con la atención habitual. La depresión y el abuso de drogas fueron obstáculos prevalentes del paciente en el tratamiento efectivo. La intervención fue limitada por la buena calidad global del tratamiento inicial y por mejoras temporales en todas las clínicas controles. Se requieren investigaciones futuras de métodos efectivos que permitan trasladar la información de los registros poblacionales a la acción.

mayoría de los pacientes diabéticos no logran los objetivos recomendados en cuanto al control glucémico, de la presión arterial (PA) o del colesterol, a pesar de la disponibilidad y eficacia de los medicamentos para el tratamiento de estos trastornos.³⁻⁵ Esta brecha entre la atención óptima y la actual destaca la necesidad de abordajes innovadores para cambiar la práctica actual de la atención y el cuidado de la diabetes.^{6,7} El tratamiento poblacional es una estrategia nueva para el

cuidado de esta enfermedad que toma en cuenta a todos los pacientes dentro de una organización clínica determinada, busca eliminar las restricciones durante las visitas individuales a la clínica y permite la evaluación de quienes no poseen citas de seguimiento pendientes. El tratamiento poblacional tiene dos componentes relacionados: 1) la información de la organización y 2) la acción clínica. La primera permite la revisión de una población de pacientes para identificar individuos específicos que requieren cambios en su tratamiento clínico (es decir, pacientes que no se realizaron un examen oftalmológico en dos años, una determinación de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en el último año, una cifra de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) por encima de 8.0, o a quienes no se les recetó aspirina). La acción clínica requiere medios efectivos de pasaje de la información reunida y organizada en el primer paso hacia cambios en la atención. Dichas acciones pueden ser llevadas a cabo por médicos, personal de apoyo (como enfermeras) o incluso por los propios pacientes. En su forma más avanzada desde el punto de vista tecnológico, el tratamiento poblacional radica en la recolección automática y electrónica de datos clínicos, como la fecha de las consultas, de los exámenes de laboratorio y sus resultados, el registro de signos vitales y cambios en las medicaciones.

Diseño de la investigación y métodos

Realizamos un ensayo controlado sobre el tratamiento poblacional en una clínica en la que se aplicó el sistema informático en comparación con la atención habitual en tres instituciones similares en un período de 20 meses.^{8,9} Diseñamos un programa de computación (Population Manager o "PopMan") para clasificar en una base de datos los pacientes con diabetes, establecida según diversos criterios, como el valor más reciente de HbA_{1c}, colesterol o PA, el tiempo transcurrido desde la última consulta y desde el último examen de laboratorio efectuado. En la clínica donde se realizó la intervención, una enfermera profesional con experiencia en diabetes utilizó el programa PopMan semanalmente para identificar los pacientes con resultados anormales. Con la aplicación de las Recomendaciones de Prácticas Clínicas de la American Diabetes Association (ADA)¹⁰ a los pacientes en el listado con las cifras más elevadas de HbA_{1c} y colesterol, el supervisor de la población envió un informe clínico individualizado al prestador de atención primaria (PaP) de cada paciente mediante correo electrónico, aportando recomendaciones específicas para la realización de pruebas en relación con los factores de riesgo y con cambios en la terapéutica. Los pacientes en las tres clínicas de control recibieron la atención habitual. El período de intervención fue precedido por un lapso inicial de recolección de datos (del 1/1/00 al 31/8/01) y un intervalo de tres meses durante el cual se solucionaron problemas técnicos relacionados con el programa de computación. Para el período inicial y para el de intervención, se calculó la proporción de pacientes en los listados de cada clínica con determinaciones para HbA_{1c}, LDLc y PA, los últimos valores registrados para cada uno de los factores de riesgo y para cada período de tiempo, y los regímenes terapéuticos al final de cada intervalo temporal.

Estudio secundario de las acciones recomendadas por el supervisor

En los primeros 150 pacientes revisados por el supervisor del grupo poblacional dentro del intervalo de tiempo definido también categorizamos el tipo de recomendación realizada (análisis de HbA_{1c}, PA o colesterol contra cambios en el tratamiento de la hiperglucemia, hipertensión arterial o hiperlipidemia) y evaluamos los cambios en el tratamiento clínico en los tres meses posteriores a la realización de dichas recomendaciones. Los cambios en el tratamiento se identificaron mediante la revisión de la base electrónica de datos médicos (BDME) empleada en todas las clínicas para las notas sobre las visitas posteriores, teléfonos y direcciones de

Tabla 1. Cambios en los índices de pruebas desde el inicio.

	Intervención clínica (n = 898)	3 controles clínicos (n = 2 542)	Valor p
HbA _{1c} , % realizado al inicio	95.1	96.4	
Cambio porcentual	+1.4	-1.4	0.004
LDL, % realizado al inicio	69.9	82.9	
Cambio porcentual	+14.7	+4.0	0.001
PA, % realizado al inicio	94.2	96.7	
Cambio porcentual	+2.0	+2.4	0.9

HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; LDL = colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad, PA = presión arterial; Inicio = 1/2000 a 9/2001, período de intervención = 12/ 2001 a 7/2003.

los pacientes y resultados de los análisis de laboratorio. Comparamos el número de cambios efectuados en la atención y el cuidado entre los pacientes que formaron parte del grupo en el cual se realizó la supervisión con una cohorte de control compuesta por pacientes diabéticos de una clínica de control igualados 1 a 1 según edad, nivel de colesterol total y de HbA_{1c}.

Resultados

El tamaño de los registros de diabetes varió entre 352 y 1 137 pacientes, y el de la clínica donde se aplicó el programa de computación diseñado (n = 898) fue similar al valor medio general para todas las instituciones. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca y con un promedio de edad de 65 años. Cerca de un tercio de los pacientes recibían tratamiento con insulina y el 31% presentaba diagnóstico de enfermedad coronaria.

Durante el período de intervención de 20 meses, el supervisor de la población revisó 446 pacientes (el 54%) 542 veces (es decir, 1.2 veces por paciente) y proveyó 414 intervenciones activas para 343 pacientes (41% del registro). Los problemas identificados con mayor frecuencia incluyeron la falta de realización de análisis recientes para la identificación de factores de riesgo, parámetros de laboratorio elevados y falta de prescripción de aspirina. La presencia de problemas simultáneos fue frecuente: 94 pacientes (21%) tenían los tres factores de riesgo aumentados y en 71 (16%) no se disponía de parámetros recientes de laboratorio. En comparación con las clínicas de control, la población en que se realizó la intervención mencionada tuvo incrementos mayores, en términos de proporción de pacientes con pruebas de HbA_{1c} y LDLc, y un pequeño pero significativo descenso en la presión arterial diastólica (tabla 1). Además, en un grupo significativamente mayor de casos pertenecientes a la estrategia de intervención se evaluó la microalbuminuria. Los niveles de los factores de riesgo (HbA_{1c}, LDLc, PA) mejoraron para todas las cohortes formadas por la atención en las clínicas desde el inicio hasta los períodos de seguimiento, mientras que solamente la presión diastólica tuvo una mejoría más significativa en la población en la que se efectuó la intervención (15.2% contra 7.2% que alcanzó el objetivo de < 80 mm Hg; p < 0.001) en comparación con la población control. En forma global, una mayor proporción de participantes logró alcanzar el objetivo de HbA_{1c} < 7 en la clínica donde se realizó la intervención en comparación con los controles clínicos (tabla 2).

Se repitió el análisis mencionado más arriba en el subgrupo de los pacientes que recibieron las prácticas de intervención del supervisor del grupo poblacional igualados en una razón 1 a 1 según edad, sexo y raza/etnia a un grupo seleccionado al azar de pacientes control. Los resultados de este análisis "dentro del tratamiento" no difirieron cualitativamente de la evaluación global por cohortes.

Análisis detallado de los primeros 149 pacientes

De los primeros 149 pacientes identificados por el supervisor de la población (16.4% de la población diabética en el centro

Tabla 2. Cambios en los niveles de los factores de riesgo desde el inicio.

	Intervención clínica (n = 898)	3 controles clínicos (n = 2 542)	Valor p
Porcentaje inicial de HbA _{1c} , %	7.9	7.8	
Cambio en HbA _{1c}	- 0.3	-0.3	0.7
Cambio en el porcentaje de pacientes con HbA _{1c} ≤ 7.0%			0.09
LDL inicial, mg/dl	106	105	
Cambio en LDL	-11	-10	0.5
Cambio en el porcentaje de pacientes con LDL ≤ 100 mg/dl			0.9
PA inicial, mm Hg	133/76	132/76	
Cambio en PA	-2.6/-4.4	-2.1/-1.5	0.7/0.06
Cambio en el porcentaje de pacientes con PA ≤ 130/80 mg Hg			0.4

HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; LDL =colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad, PA = presión arterial; período inicial = 1/2000 a 9/2001, período de intervención = 12/ 2001 a 7/2003.

donde se utilizó el programa informático) con las cifras más elevadas de HbA_{1c} y de colesterol total, la media de la edad fue de 58 años (desvío estándar [DE] 14 años), el 53% perteneció al sexo femenino, el valor medio de HbA_{1c} fue de 9.7 (DE 2.7, valores entre 5 y 15) y la cifra de colesterol total medio fue de 211 mg/dl (DE 51, valores límite de 112 a 343 mg/dl).

En general, el supervisor de la población realizó 216 recomendaciones de tratamiento (a razón de 1.4 por paciente) relacionadas con la determinación o tratamiento de la hiperglucemia, hipertensión o hiperlipidemia.

En el subgrupo de 110 pacientes con visitas de seguimiento a los PaP efectuadas a los 3 meses, dichos facultativos siguieron las recomendaciones acerca de la realización de pruebas de forma más significativa que las de tipo terapéutico (p = 0.001). Los médicos observaron obstáculos a la atención clínica en el DBME en la cohorte que perteneció a la clínica donde se aplicó el programa PopMan (62%). Los cuatro obstáculos más frecuentes para la correcta atención fueron: los problemas de salud mental (con inclusión de ansiedad y depresión) en 52 participantes (35% de la cohorte en la que se aplicó el programa de computación), antecedentes de poca adhesión a los planes de atención (39 pacientes, 26%), el abuso de sustancias actual o previo (27 casos, 18%) y la presencia de comorbilidad grave que limitó la efectividad del tratamiento de la diabetes (14 pacientes, 9%). Varios casos (41, 28%) presentaron más de un obstáculo, según lo informado en la BDME.

Conclusiones

El tratamiento poblacional representa un abordaje novedoso para incrementar el compromiso de los pacientes con el sistema médico. A diferencia de la supervisión de los casos, en el que un enfoque temporalmente intenso se sustenta en el hecho de dirigir recursos sustanciales hacia pacientes individuales con mayores necesidades, el tratamiento poblacional busca utilizar de manera más efectiva los recursos existentes para mejorar el nivel general de atención para una población dada de pacientes.¹¹

Los resultados de nuestro ensayo controlado sobre la supervisión de la población conducen a las siguientes conclusiones: 1) la "selección de información" de un gran listado de pacientes diabéticos con el empleo de una aplicación informática clínica innovadora puede identificar, de manera efectiva, un grupo dinámico de pacientes con fechas de realización de exámenes y de resultados fuera de los parámetros normales con el tiempo; 2) el pasaje de esta información en acciones concretas a través del informe de los PaP mediante el correo electrónico –aun cuando fue realizado en el contexto de una BDME avanzada por un facultativo con

buenos conocimientos sobre la enfermedad y respetado por los PaP– tuvo un efecto muy modesto sobre los resultados, y 3) la marcada mejoría en las tasas de realización de determinaciones basales y del control de factores de riesgo en el centro donde se efectuó la intervención fueron, en gran medida, equiparados con mejorías similares en las tres clínicas de control, lo que destaca la importancia fundamental de estudios rigurosos, estrictos y controlados para demostrar la eficacia verdadera de la traslación de las intervenciones realizadas en el campo de la investigación.

Nuestros hallazgos sobre un modesto pero significativo impacto en los parámetros globales de atención sugieren que el tratamiento poblacional es un abordaje valioso. Nuestro método, el envío de recomendaciones mediante mensajes de correo electrónico directamente hacia los PaP, representa una modalidad relativamente simple. Las estrategias para implementar cambios en la atención y el cuidado de los pacientes con control metabólico escaso que no requieren acciones por parte de los PaP, como las

cartas y requisitorias de las pruebas de laboratorio de manera directa para la identificación de pacientes y para la programación de consultas de seguimiento con los PaP, nutricionistas o diabetólogos, según fuese necesario, podrían tener un impacto aun mayor y deberían ser estudiadas.

Los médicos informaron la presencia de obstáculos para la atención clínica efectiva para la mayoría de los pacientes de la cohorte en la que se realizó la prueba de intervención informatizada. La verificación de los listados médicos electrónicos de una cohorte de pacientes es un procedimiento directo y permite detectar fallas relativas a los objetivos del tratamiento basados en los datos. La suposición de remarcar estas fallas provocará una mejoría en el control metabólico que representará la multitud de obstáculos presentes en el "mundo real" que interfieren con la terapéutica basada en las pruebas. Las intervenciones futuras para la mejoría del control metabólico en pacientes con diabetes tipo 2 deben también puntualizar la elevada prevalencia de problemas relacionados con la salud mental y el abuso de sustancias y los obstáculos para la adhesión a la medicación y a los cambios más saludables en el estilo de vida.

Nuestros hallazgos destacan la importancia de realizar el pasaje de la investigación con controles adecuados (en lugar del empleo de diseños "antes y después") para aportar una evaluación valiosa de estrategias novedosas de intervención. Los esfuerzos futuros para trasladar el componente de selección de la información del tratamiento poblacional en cambios notorios en la atención necesitarán una integración más efectiva entre un equipo interdisciplinario de prestadores de salud y los propios pacientes.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, otros datos del autor,
bibliografía completa y full text.

Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de julio de 2006 en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

a - ¿Son útiles los marcadores genéticos para predecir la diabetes tipo 1 en hermanos?



Petri Kulmala, Columnista Experto de SIIC

Institución: Departamento de Pediatría, Universidad de Oulu, Oulu, Finlandia

El prolongado período prodrómico antes de la aparición de las manifestaciones clínicas de la diabetes tipo 1 ofrece la oportunidad de identificar a los individuos en quienes ya se ha iniciado el ataque autoinmune del páncreas endocrino. La predicción de la enfermedad, es decir, la evaluación del riesgo de progresión a enfermedad manifiesta, ha sido uno de los principales objetivos en la investigación de la diabetes en los últimos veinte años. Los marcadores humorales, genéticos y metabólicos resultaron herramientas predictivas útiles. Junto con los datos acumulados sobre las posibilidades de prevenir la enfermedad, existe una urgente necesidad de definir estrategias predictivas para diversas poblaciones. Nuestro trabajo reciente fue el primero en evaluar los cuatro principales autoanticuerpos asociados con la enfermedad y su relación con los marcadores genéticos HLA en una gran serie basada en la población, constituida por hermanos de niños con diabetes tipo 1. De acuerdo con estos resultados, recomendamos el uso de autoanticuerpos solamente, en vez de la combinación con marcadores genéticos, como la primera línea de pesquisa en hermanos de pacientes. Por otro lado, cuando es necesario identificar los sujetos más susceptibles, por ejemplo para estudios de intervención, el análisis adicional de los marcadores HLA constituye una herramienta excelente para calificar el riesgo entre los hermanos de los niños afectados con autoanticuerpos positivos.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/12/104.htm

Extensión aproximada: 6 páginas



b - Aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en la diabetes



John A. Colwell, Columnista Experto de SIIC

Institución: Medical University of South Carolina, Charleston, EE.UU.

Las personas con diabetes tienen de dos a cuatro veces más riesgo de morir por enfermedad coronaria (EC). Un individuo con diabetes tipo 2 que no sufrió un infarto de miocardio tiene el mismo riesgo de padecerlo que una persona sin diabetes que tuvo un infarto de miocardio previo. La tasa de eventos coronarios en la diabetes tipo 2 oscila entre 2% y 8% por año, las tasas en los adultos con diabetes tipo 1 con factores de riesgo cardiovascular superan el 1% por año. Las plaquetas de las personas con diabetes son sensibles a los agentes agregantes plaquetarios y liberan una cantidad excesiva de tromboxano. Las bajas dosis de aspirina bloquean la síntesis de tromboxano al acetilar irreversiblemente la ciclooxigenasa plaquetaria. Los ensayos sobre prevención primaria y secundaria indican que la utilización de bajas dosis de aspirina podría reducir el riesgo de infarto de miocardio no mortal en un tercio. La *American Diabetes Association* (ADA), la *American Heart Association* (AHA) y el *US Preventive Services Task Force*

concordaron en que los individuos con alto riesgo para EC deberían ser tratados con bajas dosis de aspirina (75-162 mg/día). Los beneficios superan los riesgos de hemorragia grave con tasas de infarto de miocardio de 1% o más por año. Existe una base racional para la terapia con bajas dosis de aspirina en adultos con diabetes más al menos un factor de riesgo adicional para EC. Es necesaria la realización de más estudios sobre el tratamiento antiplaquetario en las personas con diabetes a fin de clarificar estas recomendaciones para los subgrupos específicos de diabetes.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/12/105.htm

Extensión aproximada: 10 páginas

c - Destrucción de las células beta en la diabetes mellitus y respuesta a los antioxidantes

Elida González, Columnista Experta de SIIC

Institución: Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina

Se analiza, en islotes pancreáticos de ratas inyectadas con estreptozotocina, el contenido de óxido nítrico (NO), prostaglandinas (PG) y especies reactivas de oxígeno (ROS), y la eventual interrelación que existe entre ellos en el período temprano de la destrucción pancreática. Los niveles de ROS, NO, lipoperoxidación y prostanoideos inflamatorios son mayores en islotes de ratas diabéticas que en los provenientes de animales sanos, y su producción se modula positivamente entre sí, sugiriendo la ausencia de mecanismos regulatorios que acoten el daño producido sobre las células beta. Los niveles de 15-desoxi-delta^{12,14} PGJ₂ (15dPGJ₂), ligando natural de PPARγ cuya actividad antiinflamatoria se ejerce por inhibición de NOS inducible y de ciclooxigenasa 2, se encuentran disminuidos en islotes diabéticos. Su agregado al medio de cultivo de estos islotes origina una disminución en la síntesis NO y de PGE₂, así como una caída en la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa en islotes de animales sanos y diabéticos. Este compuesto parece modular negativamente la producción de PGE₂ y NO, que provocan la reacción inflamatoria en el modelo de rata diabética por estreptozotocina. Se pone en evidencia un desajuste de este mecanismo limitante en el animal diabético, que extiende y perpetúa la lesión del páncreas endocrino.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/12/106.htm

Extensión aproximada: 14 páginas

Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional 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: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

2 - Prevalencia, Predisposición y Prevención de la Diabetes Tipo 2

Cheng D

Department of Obesity and Metabolic Research, Pharmaceutical Research Institute, Princeton, EE.UU.

[Prevalence, Predisposition and Prevention of Type II Diabetes]

Nutrition & Metabolism 2:29, 2005

El aumento en la frecuencia de diabetes, observado en las últimas décadas, acompañó a un incremento similar en la incidencia de obesidad.

La prosperidad económica es un arma de doble filo: si bien por un lado permite que más ciudadanos se beneficien con los avances tecnológicos también se asocia con el incremento de ciertas enfermedades, por ejemplo, la diabetes. El notable aumento en la prevalencia de dicha patología en los últimos años la ha transformado en una nueva amenaza del siglo XXI por lo que deberán destinarse máximos esfuerzos para comprender mejor su etiología y fisiopatología de manera tal que sea posible su prevención.

Epidemia de la diabetes tipo 2

En 2002, más de 18 millones de norteamericanos tenían diabetes, y se estima que hacia 2010 el número ascenderá a 221 millones. Existen dos formas principales de la enfermedad; en los pacientes con diabetes tipo 1 hay destrucción de las células beta del páncreas productoras de insulina, por un mecanismo esencialmente autoinmunitario. El resultado final es la deficiencia hormonal absoluta. En cambio, la diabetes tipo 2 se caracteriza por deficiencia de insulina y por un estado de resistencia a la hormona. Esta es la forma más frecuente: entre el 90% y el 95% de los pacientes tienen diabetes tipo 2.

Según los resultados del *National Health Interview Survey*, la incidencia de la enfermedad en 1990-1992 era 6.4 veces más alta que la registrada en 1935-1936. Entre 1990 y 1999, la frecuencia aumentó un 40% más y el riesgo más alto se registra en las mujeres hispanas, en quienes la probabilidad de tener diabetes a lo largo de la vida es del 52.5%. El problema no se limita a las naciones industrializadas, también se observa en los países en vías de desarrollo. Asimismo, en los últimos años, la prevalencia de diabetes se elevó considerablemente en las dos naciones más pobladas del mundo: China e India. Otro hecho a tener en cuenta es que la edad de inicio de la patología descendió; por ejemplo, en Japón se registró un aumento de 4 veces en la incidencia de diabetes en niños de 6 a 15 años.

La enfermedad se acompaña de una elevación importante en la morbilidad y mortalidad, fundamentalmente por causa cardiovascular. La prevalencia de enfermedad cardíaca isquémica entre diabéticos de 18 a 44 años es 14 veces más alta que la que se observa en aquellos sin diabetes. La hiperglucemia también ocasiona daño en vasos de extremidades, ojos y riñones.

Obesidad, síndrome metabólico y prediabetes

Determinados factores ambientales, entre ellos la adopción de un estilo de vida más sedentario y las modificaciones en los hábitos alimentarios que elevan el riesgo de obesidad, sin duda han contribuido con el incremento en la frecuencia de diabetes. La hipótesis está fuertemente avalada por las observaciones en poblaciones de inmigrantes: por ejemplo, la

prevalencia de diabetes en zonas urbanas de la India aumenta dramáticamente en las regiones más pobladas; la incidencia también se elevó en africanos que inmigraron a regiones urbanas de los Estados Unidos. Por otro lado, antes de 1990, la incidencia de diabetes en Japón era relativamente baja pero la frecuencia de la enfermedad aumentó considerablemente entre los japoneses que viven en los Estados Unidos. La mayor incidencia de diabetes en poblaciones de China también varía según los cambios epidemiológicos. Con excepción de los esquimales, muchos indios de América del Norte tienen una prevalencia más alta de diabetes que la población general. Sin embargo, todos los estudios de población revelan un patrón similar en términos de cambios ambientales y de adaptación a un estilo sedentario como consecuencia de la industrialización y de movimientos migratorios a regiones urbanas.

El incremento en la frecuencia de diabetes y de obesidad ocurrió simultáneamente. Según la definición de la Organización Mundial de la Salud alrededor del 65% de la población adulta de los Estados Unidos tiene sobrepeso y el 30% de ellos es obeso. En dicha clasificación se considera que un índice de masa corporal (IMC) de 25 a 30 define sobrepeso mientras que valores superiores a 30 establecen obesidad. Por su parte, según los resultados del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) en una muestra representativa de la población norteamericana, la frecuencia de sobrepeso se elevó en aproximadamente un 40%, fenómeno que también ocurrió en la población de menos edad. Directa e indirectamente, la obesidad se ha transformado en un problema de máxima importancia a nivel de salud pública. No sólo ocasiona notable pérdida de la productividad sino que genera importantes gastos por las patologías médicas asociadas, entre ellas enfermedad cardiovascular, cáncer, hipertensión y diabetes tipo 2. En un estudio de seguimiento de 16 años en más de 84 000 mujeres, alrededor del 80% de los casos de diabetes tipo 2 pudo atribuirse a la combinación de inactividad y aumento del peso corporal.

La modificación en la composición de la dieta, además del total de calorías, es otro factor importante a tener en cuenta entre los elementos que motivaron los cambios epidemiológicos. El mayor consumo de azúcares refinados aumenta la lipogénesis hepática e induce trastornos del metabolismo de la glucosa que podrían representar la base de la resistencia a la insulina.

Por el momento se desconoce la verdadera asociación molecular entre obesidad y diabetes tipo 2. Una teoría pone especial énfasis en las alteraciones de lípidos que se observan en los pacientes con obesidad o sobrepeso; es posible que la acumulación de ácidos grasos o de derivados de éstos en músculo e hígado induzca un estado de resistencia a la insulina. A nivel celular, cabe la posibilidad de que la acumulación de diacilglicerol active a la proteína quinasa C (PKC) que fosforila y activa otras serinas quinasas. En definitiva, se produce la fosforilación de sitios serina en el sustrato 2 del receptor de insulina (IRS) con lo cual se bloquean los mecanismos de señalización dependientes de insulina. También se sugirió que la ceramida, un producto del metabolismo de los ácidos grasos, disminuye la señalización mediada por insulina en músculos. Se ha visto que la ceramida bloquea la fosforilación de tirosina del IRS-1 estimulada por insulina y el posterior reclutamiento y activación de la quinasa PI3. Las anomalías en el metabolismo de las grasas y el estado de resistencia a la insulina constituyen un círculo vicioso. La hiperinsulinemia, en presencia del aumento de las grasas, origina resistencia a la insulina en células adiposas y

músculo. Además, la resistencia a la insulina incrementa aun más las alteraciones en el metabolismo hepático de las grasas. La acumulación de ácidos grasos también se acompaña de efectos dañinos en las células beta, productoras de insulina.

La obesidad y la resistencia a la insulina son patologías que a menudo coexisten en un mismo enfermo. Además, suele observarse hipertensión y dislipidemia. En 1988, Reaven introdujo la definición de síndrome metabólico o síndrome X para poner énfasis en la presencia simultánea de múltiples alteraciones metabólicas aunque, en esencia, el trastorno esencial es la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria con trastornos en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Estos últimos se reflejan en diversos grados de intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y descenso de la concentración de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Actualmente, las anomalías agrupadas en el llamado síndrome metabólico con resistencia a la insulina incluyen intolerancia a la glucosa de diversa magnitud, dislipidemia, disfunción endotelial, aumento de los factores procoagulantes y elevación de los marcadores inflamatorios.

El *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)* propuso una definición práctica de síndrome metabólico en presencia de 3 o más de 5 de los siguientes criterios: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, disminución de los niveles de HDLc, hipertensión e hiperglucemia. Por su parte, la OMS define síndrome metabólico cuando hay al menos una anomalía en el metabolismo de la glucosa (diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina) en presencia de por lo menos otras dos alteraciones: hipertensión; obesidad; dislipidemia y microalbuminuria. No obstante, señala el autor, las diferencias sutiles entre una definición y otra no cambian la conclusión global de que la prevalencia de síndrome metabólico es elevada; según criterios del ATP III se estima en 21.8%. Tampoco existen dudas de que las anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, la homeostasis en el peso corporal, en el metabolismo de los lípidos y en la regulación de la presión arterial tienden a presentarse simultáneamente. La utilidad clínica y el valor de diagnosticar síndrome metabólico está en discusión, y los profesionales deberían evaluar y tratar todos los factores de riesgo cardiovascular sin prestar demasiada atención a tratar de establecer si el enfermo reúne o no los criterios del síndrome.

Diversos estudios epidemiológicos mostraron que la diabetes tipo 2 surge en el transcurso de años, desde la declinación inicial en la eficacia de la insulina hasta el colapso total de la función de las células beta. En la mayoría de los enfermos se detecta resistencia a la insulina mucho antes de que aparezca intolerancia a la glucosa. Aunque no puede considerarse que el síndrome metabólico sea sinónimo de diabetes, una amplia mayoría de estos enfermos presentará diabetes si no se corrige la alteración metabólica. Existen dos criterios de definición de prediabetes: alteración de la tolerancia a la glucosa (*impaired glucose tolerance*, IGT) y alteración de la glucemia en ayunas (*impaired fasting glucose*, IFG). La *American Diabetes Association* (ADA) considera que una glucemia posprandial de 140 a 199 mg/dl es IGT mientras que los valores de 110 a 125 mg/dl representan IFG.

Ciertas complicaciones, por ejemplo la retinopatía, se asocian con la hiperglucemia pero el riesgo de otras, como la enfermedad cardiovascular, comienza en el estado prediabético. Se ha visto que los pacientes con IFG tienen mayor frecuencia de enfermedad macrovascular y es por ello que la resistencia a la insulina se considera un parámetro independiente de riesgo de patología cardíaca; de allí la importancia de detectar IGT.

En este contexto, aunque la prueba de tolerancia a la glucosa lleva tiempo, la determinación de la glucemia en ayunas no brinda la misma información. De hecho ambas anomalías representan trastornos diferentes del metabolismo de la glucemia, un fenómeno de particular importancia, fundamentalmente en sujetos con sobrepeso.

Genética de la diabetes tipo 2 y de la obesidad

La diabetes tipo 2 y la obesidad son enfermedades poligénicas y por ende los estudios de población no encontraron genes "específicos" de patología. En cambio, el abordaje de gen candidato –a través del análisis de mutaciones infrecuentes– identificó genes asociados con diabetes y obesidad.

Los ajustes en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico, si bien no evitan por completo la aparición de la patología, pueden demorar su inicio. Cuatro estudios aleatorizados coinciden en que las modificaciones en los hábitos de vida –cambio en la dieta, reducción del IMC y aumento de la actividad física– son eficaces para prevenir la aparición de diabetes. La ADA recomienda que todas las personas con sobrepeso, de 45 años o más y con prediabetes deberían incluirse en programas de prevención de la diabetes. La misma actitud debe considerarse en individuos más jóvenes con exceso de peso, prediabetes y otros factores de riesgo.

Modificación en el estilo de vida

Los resultados favorables del *Diabetes Prevention Program* (DPP) avalan la sugerencia de que los cambios en el estilo de vida que incluyen aumento de la actividad física y descenso de la ingesta de calorías, son eficaces para prevenir o al menos retrasar la aparición de la enfermedad en poblaciones de alto riesgo. Curiosamente, señala el autor, en la investigación mencionada, la metformina sólo se asoció con un efecto moderado. Sin embargo, debido a que este agente actúa a través de la activación de la AMPK, una quinasa que se activa con la actividad física, es razonable pensar que el ejercicio –al actuar por el mismo mecanismo molecular– no se asocie con acción beneficiosa adicional.

Las recomendaciones oficiales establecen que la mejor opción en términos de alimentación es la dieta baja en grasas y rica en carbohidratos.

La disminución del peso interrumpiría la interacción patológica existente entre el sobrepeso y la diabetes tipo 2; por lo tanto, cualquier droga que se asocia con descenso del peso o que simula los efectos de la actividad física es útil para prevenir la aparición de diabetes.

Fármacos contra la obesidad

En trabajos de seguimiento en enfermos con exceso importante de peso sometidos a cirugía bariátrica se confirmó la eficacia de este procedimiento en la prevención de diabetes. Por ejemplo, en un estudio de 109 pacientes con intolerancia a la glucosa, el índice de conversión fue de 0.15 casos por 100 personas/año, 30 veces más bajo que el observado en el grupo control, de 4.72 casos por 100 personas/año. Otro estudio prospectivo realizado en Suecia, el *Swedish Obese Subjects* (SOS), comparó la frecuencia de diabetes en 346 pacientes sometidos a cirugía de derivación gástrica o a tratamiento no farmacológico convencional para la obesidad. A lo largo de 8 años de seguimiento, el abordaje tradicional no tuvo efectos sobre el peso corporal mientras que la cirugía destinada a lograrlo se acompañó de reducción sostenida de peso de 18 a 30 kg. Esta modificación disminuyó en 5 veces la incidencia de diabetes.

El orlistat es una de las pocas drogas contra la obesidad. En el *Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects* (XENDOS), la Comisión Europea siguió a 3 305 pacientes obesos tratados con orlistat o placebo durante 4 años. Los primeros no sólo presentaron una reducción en el peso sino también un descenso del 37% en la incidencia de diabetes. Asimismo, el tratamiento con orlistat permitió disminuir la dosis de drogas antidiabéticas en un 23%. Sin embargo, el fármaco se acompañó de efectos adversos gastrointestinales que complicaron el cumplimiento de la terapia.

El rimonobant es el primer antagonista selectivo del receptor canabinoide tipo 1 (CB1) creado para el tratamiento de la obesidad. Actualmente está siendo evaluado en estudios en fase III. El agente actúa a nivel central y por mecanismos periféricos, entre ellos descenso de la lipogénesis y aumento

de la oxidación de ácidos grasos. Los resultados de estudios clínicos sugieren que el rimonobant también podría ser útil en pacientes con síndrome metabólico. Por ejemplo, el *Metabolic Syndrome Rimobant in Obesity Europe* (RIO Europe) mostró que el tratamiento con 20 mg diarios de la droga se asocia con descenso sustancial del peso corporal y con movilización importante del tejido adiposo abdominal. Más aun, el rimonobant se acompaña de efectos favorables sobre parámetros lipídicos y sobre el perfil de la glucemia y mejora la sensibilidad a la insulina.

Otros mecanismos que pueden prevenir la diabetes

La troglitazona, un agonista del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR)-gamma, aumenta la sensibilidad a la insulina. El agente debió ser retirado del mercado en 1998 por su toxicidad hepática.

La acarbosa, un inhibidor de alfa-glucosidasa, inhibe la hidrólisis de oligosacáridos no absorbibles y de polisacáridos en monosacáridos aptos para ser absorbidos en los enterocitos. El fármaco es especialmente útil para reducir las cifras de glucemia posprandial. En un estudio multicéntrico y controlado con placebo, enfermos con intolerancia a la glucosa fueron asignados a 100 mg de acarbosa o placebo, 3 veces por día. Luego de 3.3 años de seguimiento en promedio, el 32% de los sujetos del grupo activo en comparación con 42% de los del grupo control presentó diabetes. Además, la droga mejoró considerablemente la tolerancia a la glucosa.

Las estrategias que incluyen la preservación de la función de las células beta del páncreas también representan opciones útiles para prevenir la progresión de la diabetes. Entre ellas cabe considerar las terapias a base de péptido similar glucagón (GLP)-1, una incretina que estimula la síntesis y secreción de insulina y que promueve el crecimiento y la supervivencia de las células beta. Además, el GLP-1 inhibe la motilidad del tracto gastrointestinal con lo cual se demora el pasaje de nutrientes al intestino delgado y se eleva el nivel de saciedad. Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP) IV, una proteasa responsable de la degradación del GLP-1 endógeno, aumentan la vida media de esta incretina y reducen las variaciones en el nivel de glucemia en pacientes con diabetes.

Conclusiones

Desde el punto de vista epidemiológico e individual, la epidemia actual de obesidad y diabetes representa un importante problema en términos sanitarios. No existen dudas de que ciertos cambios desfavorables en el estilo de vida han participado, y lo siguen haciendo, en contra en este sentido; por fortuna cada vez se dispone de más drogas contra la obesidad y reductoras del apetito. En este contexto, añaden los autores, no parece irracional pensar que la humanidad se encuentra en el inicio de la era en la que la prevención de la diabetes tipo 2 es posible.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06316017.htm

3 - Mecanismos Moleculares de Resistencia a la Insulina

Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR y Barthel A

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Universitäts Klinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania

[*Molecular Mechanisms of Insulin Resistance*]

Diabetic Medicine 22(6):674-682, Jun 2005

La disfunción de las moléculas que participan en el proceso de señalización de la insulina, ciertas adipoquinas y el nivel de ácidos grasos libres pueden contribuir a la resistencia a la insulina.

Más de 90% de los pacientes con diabetes mellitus presentan diabetes tipo 2 (DBT2). Además de la falla de las células beta, el principal evento que contribuye a la DBT2 es la resistencia a la insulina de los tejidos blanco. La insulina reduce los niveles plasmáticos de glucosa al facilitar la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo y al inhibir la producción hepática de glucosa.

En estado de resistencia a la insulina (RI), estos órganos no responden a la insulina de manera adecuada, lo que conduce a hiperglucemia y a un incremento reactivo de la secreción pancreática de insulina. Los niveles elevados de insulina pueden compensar la reducida respuesta insulínica sólo por un tiempo hasta que finalmente se manifiesta la DBT2. El desarrollo de DBT2 es un proceso de varios pasos con importantes influencias genéticas y ambientales.

Señalización de insulina

El receptor de insulina consiste de un sitio de unión del ligando extracelular y de dominios intracelulares tirosina quinasa (TQ). La unión de insulina a la porción extracelular del receptor activa la TQ con la consiguiente fosforilación de residuos específicos de tirosina, lo que permite que varias proteínas –sustrato del receptor de insulina (SRI), Cbl y proteína asociada a Cbl (CAP)– se unan a sitios receptores intracelulares y se fosforilen. Las SRI más importantes en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono parecen ser la SRI-1 e SRI-2. En los seres humanos las mutaciones de la proteína SRI-1 se asocian con RI. Los ratones transgénicos sin SRI-2 presentan DBT como resultado de la falla de las células beta.


Los ácidos grasos libres (AGL) circulantes y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) pueden incrementar la fosforilación de las SRI, lo que altera la transducción de señales de insulina. Además, la estimulación sostenida con insulina puede derivar en la degradación de la proteína SRI.

Las SRI tienen varios dominios de interacción para reclutar otras moléculas señalizadoras, como fosfoinositol-3-quinasa (PI3K), para formar grandes complejos proteicos en la membrana plasmática.

La PI3K –un mediador central de los efectos de la insulina– presenta tres isoformas. Las PI3K de clase I parecen ser el principal efector de la señalización de insulina y activan a la proteína quinasa B (PKB) mediante la generación de PIP2 (fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato) y PIP3 (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato). Las de clase Ib son quinasas reguladas por proteína G y las de clases II y III no parecen tener un papel en la señalización de la insulina.

La activación de PI3K se produce por su unión a sitios fosforilados de proteínas SRI, lo que genera PIP2 y PIP3, que se unen a la quinasa dependiente de fosfoinositol 1 (PDK1).

Un sustrato de PDK es la PKB, una serina/treonina quinasa con 3 isoformas (alfa, beta y gamma) que media los efectos de la insulina sobre el transporte de glucosa, la síntesis de glucógeno, la síntesis proteica, la lipogénesis y la supresión de la gluconeogénesis hepática. La PKB regula la captación de glucosa por transportadores de glucosa (GLUT) y el metabolismo intracelular de la glucosa en tejidos insulinosensibles (IS).

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

La PKB se localiza en el citoplasma y la estimulación con insulina produce su translocación a la membrana plasmática, donde puede unirse a PIP2 y PIP3. En la membrana, la PKB se sitúa junto a la PDK y se activa por la fosforilación de sus dos sitios reguladores principales. Luego de la activación, la PKB se separa de la membrana para afectar los procesos metabólicos como la síntesis de glucógeno y el transporte de glucosa y partes de la PKB activada se translocan al núcleo para afectar la expresión génica. Los sustratos para la fosforilación directa por PKB incluyen GSK3 (glucógeno sintetasa quinasa-3) y miembros de la familia Foxo de factores de transcripción.

La terminación de la señalización de la insulina depende de fosfatasa específicas, como la PTP1B (proteína-tirosina-fosfatasa 1B); la PTEN (fosfatasa y homólogo de la tensina) que inactiva los productos lipídicos de la PI3K; y SHIP2, una inositol 5'fosfatasa, cuya delección génica homocigota en ratones determina incremento de la IS. La PTP1B, SHIP2 y PTEN podrían constituir potenciales blancos terapéuticos para el tratamiento de la DBT2.

Metabolismo de la glucosa

Alrededor del 75% de la glucosa posprandial se acumula en el músculo esquelético por la acción de la insulina. La activación de la PI3K produce la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática con el consecutivo incremento del transporte de glucosa dentro del músculo y del tejido adiposo. Las isoformas atípicas de la PKC incrementan la captación de glucosa por GLUT4 cuando son activadas por PI3K/PDK1. Recientemente se describió un modelo alternativo independiente de PI3K mediante el cual la unión de insulina a su receptor activa la proteína G pequeña TC10 vía la proteína CAP lo que produce la translocación de GLUT4.

La PKB podría tener un papel potencial en la patogenia de la RI. Los datos de modelos animales sugieren un papel de la isoforma PKB-beta (Akt2) en la homeostasis de la glucosa. Los ratones con delección de dicha isoforma mostraron RI con un fenotipo semejante a la DBT2 en seres humanos. Estudios en seres humanos sobre mutaciones posreceptor heredadas detectaron una mutación sin sentido en el dominio quinasa de PKB-beta en una familia de pacientes RI.

El PGC-1 (PPARgamma coactivador 1) interviene en la regulación de la expresión génica de GLUT4 en células musculares y en la producción de glucosa hepática.

La hiperglucemia en ayunas en pacientes con DBT2 es el correlato clínico del incremento de la síntesis hepática de glucosa debido a la RI, resultado de la falta de inhibición de las dos enzimas gluconeogénicas: la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la subunidad catalítica de la glucosa-6-fosfatasa (G6Fasa). La insulina inhibe la expresión de estas enzimas a nivel transcripcional, proceso mediado por la activación de PKB. Tres factores de transcripción de la familia Foxo (1a, 3a y 4) pueden unirse a los promotores de los genes de ambas enzimas y la fosforilación de las proteínas Foxo por PKB produce inactivación transcripcional e inhibición de la expresión génica de estas enzimas. Las proteínas Foxo parecen estar involucradas en la regulación de la expresión génica gluconeogénica dependiente de insulina y de la RI. La delección parcial del gen Foxo1 en ratones RI produce disminución de ARNm de G6Fasa y de los niveles de insulina.

Además, los miembros de la familia de factores de transcripción del factor nuclear hepático (FNH) podrían estar involucrados en la regulación del metabolismo de la glucosa por insulina. El FNH1 incrementa el efecto de la insulina sobre el promotor del gen de G6Fasa. Aunque los defectos genéticos de algunos factores de transcripción del FNH (1alfa y 4alfa) son la base de algunas formas de diabetes tipo MODY, el papel de dichos factores en la patogenia de la DBT2 no resulta claro.

La inhibición de GSK3 mediada por PKB es el mecanismo clave por el que la insulina promueve la síntesis de glucógeno. La síntesis de glucógeno en pacientes diabéticos es 50% inferior que en sujetos sanos. En condiciones basales, GSK3 es activa y al fosforilar la glucógeno sintetasa, inhibe la síntesis de glucógeno. La fosforilación de GSK3 por PKB la inhibe. La

alteración del depósito hepático de glucógeno y de la actividad de la glucógeno sintetasa son hallazgos comunes en la RI.

El tejido adiposo puede modular el metabolismo de la glucosa mediante la regulación de los niveles circulantes de AGL y por la secreción de adipoquinas, por lo que se comporta como un órgano endocrino. Los AGL circulantes pueden deteriorar la IS del músculo. Randle mostró que los AG inhiben la captación de glucosa por el músculo cardíaco de ratas. Los niveles de AGL se correlacionan inversamente con la sensibilidad a la insulina en seres humanos. La captación de glucosa es el paso limitante para la RI inducida por AG. La acumulación de AG intracelulares altera la señalización a través de SRI/PI3K con reducción de la translocación de GLUT4 a la membrana. Los AGL pueden incrementar la fosforilación de SRI, con el deterioro de la transducción de la señal de la insulina.

Las adipoquinas secretadas por el tejido adiposo que modulan la homeostasis de la glucosa incluyen TNFalfa, leptina, adiponectina y resistina. El TNFalfa presenta propiedades antagónicas de la insulina; aumenta la fosforilación de SRI y reduce la expresión de GLUT4, y así contribuye a la RI.

La leptina y la adiponectina pueden promover la IS. Los seres humanos con déficit de leptina o mutaciones de su receptor son obesos. La adiponectina tiene efectos insulinosensibilizantes ya que interviene en la inhibición de la secreción hepática de glucosa así como en la captación y utilización de glucosa por el músculo y tejido adiposo y su expresión se encuentra reducida en obesos. La resistina tiene efectos antagónicos de la insulina: reduce el transporte de glucosa dependiente de insulina y aumenta la glucemia en ayunas y la producción hepática de glucosa.

Las tiazolidindionas (TZD) son drogas antidiabéticas que mejoran la IS; son ligandos del receptor nuclear activador de la proliferación de peroxisomas gamma (PPARGgamma) que inducen la diferenciación de adipocitos –los que expresan más GLUT4 y generan menos AGL– y parecen redistribuir los triglicéridos hacia el tejido adiposo, donde se expresa menos TNFalfa. Las mutaciones de PPARgamma pueden causar hipertensión y RI.

La identificación de defectos en el proceso de señalización de la insulina es un prerrequisito para el desarrollo de nuevos y más específicos compuestos antidiabéticos.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/dat044/05829000.htm

4 - Informe del Grupo de Trabajo del *National Heart, Lung and Blood Institute* y del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* acerca de las Complicaciones Cardiovasculares

Libby P, Nathan DM, Abraham K y colaboradores

Brigham and Women's Hospital, MGH Diabetes Center, Boston; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, y otros centros participantes, EE.UU.

[Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications]

Circulation 111(25):3489-3493, Jun 2005

Las complicaciones microvasculares de la diabetes tipo 1 se conocen bien; por el contrario, el compromiso macrovascular y su tratamiento han sido evaluados en la diabetes tipo 2.

La enfermedad cardiovascular (ECV) representa la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Las complicaciones microvasculares de la

diabetes tipo 1 se conocen bien pero las alteraciones macrovasculares y su tratamiento han sido esencialmente evaluadas en pacientes con diabetes tipo 2. En 2003, y con el objetivo esencial de mejorar la prevención y el tratamiento, el *National Heart, Lung and Blood Institute* y el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* patrocinaron una reunión para tratar de identificar y de comprender mejor los mecanismos que participan en la aparición de ECV en sujetos con diabetes. Desde el punto de vista de la investigación básica y clínica son particularmente importantes distintos factores de riesgo únicos en pacientes con diabetes tipo 1. La reunión abarcó tres sesiones que se comentan a continuación.

Estado actual del conocimiento de la diabetes tipo 1 y ECV

El incremento epidémico en la frecuencia de diabetes tipo 2 en los EE.UU. acrecentó el interés en el estudio de sus complicaciones; sin duda, la más importante es la ECV, dado que ocasiona 65% a 75% de las muertes en estos pacientes. Al realizar una comparación, la diabetes tipo 1 es mucho menos frecuente y, por lo general, se inicia a edades más tempranas. Si bien con frecuencia no se asocia con los factores de riesgo tradicionales que se observan en pacientes con diabetes tipo 2, el riesgo relativo de ECV ajustado por edad en individuos con diabetes tipo 1 puede ser mayor incluso que el de sujetos con diabetes tipo 2. No obstante, con excepción del riesgo sustancial que confiere la enfermedad renal, se sabe poco acerca de los riesgos específicos de ECV en pacientes con diabetes tipo 1. Los mecanismos mediante los cuales la glucemia contribuye con la ECV a través de complicaciones microvasculares y de cambios metabólicos secundarios aún merecen más investigación, pero sin duda pueden analizarse mejor en pacientes con diabetes tipo 1, en quienes el efecto puede considerarse en forma independiente de los factores de riesgo habitualmente presentes en sujetos con diabetes tipo 2.

Los estudios en pacientes con esta enfermedad confirmaron el beneficio de la reducción de la presión arterial, del control de lípidos y del tratamiento con aspirina en la prevención de la ECV. Por el contrario, ningún trabajo demostró los efectos del control de la glucemia sobre los eventos cardiovasculares en sujetos con diabetes tipo 1. El *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), un estudio de seguimiento a largo plazo del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), utilizó mediciones ultrasonográficas para determinar el espesor de las capas íntima y media de la carótida, un marcador de aterosclerosis que se correlaciona con los eventos clínicos. En el transcurso de 6 años, los pacientes que recibieron terapia intensiva durante el DCCT presentaron progresión más lenta de las lesiones de la carótida en comparación con los sujetos asignados a terapia convencional.

Muchos factores contribuirían con la disfunción endotelial y la aterosclerosis acelerada en pacientes con diabetes, aun en ausencia de enfermedad renal. La hiperglucemia, el incremento en el nivel de ácidos grasos circulantes, la alteración en el patrón de lipoproteínas y los productos derivados de glucosilación y oxidación pueden dañar el endotelio vascular y originar su disfunción con cambios proinflamatorios y protrombóticos. El estrés oxidativo, la activación de la proteína quinasa C y otras vías de señalización y el aumento de la expresión de moléculas de adhesión son algunos de los factores que participarían en estas alteraciones. Los pacientes con diabetes tipo 1 presentan compromiso de la vasodilatación dependiente del endotelio que, a su vez, depende de la disponibilidad de óxido nítrico. Asimismo, la función de las células de músculo liso y la vasodilatación independiente del endotelio se encuentran comprometidas.

Fundamentalmente, la aterosclerosis es un estado inflamatorio, con elevación de los triglicéridos, descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y acumulación de partículas de baja densidad densas y

pequeñas, cambios asociados con aumento de la actividad proinflamatoria. Los individuos con diabetes también presentan un estado protrombótico por mayor activación de plaquetas, mayor expresión del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y por incremento de los niveles de fibrinógeno, reactantes de fase aguda. La hiperglucemia se asociaría con más producción de proteínas modificadas por productos finales de glucosilación avanzada que inducen oxidación e inflamación.

Investigación acerca de la patogenia y la evolución clínica de la ECV

La incidencia de ECV en participantes del DCCT fue bastante baja, pero la edad promedio, al final del estudio, sólo fue de 33 años. Sin embargo, la progresión más lenta de la aterosclerosis subclínica en pacientes del EDIC, en comparación con el grupo control, se destacó y manifestó el beneficio a largo plazo asociado con el control estricto de la glucemia. Sin embargo, la terapia antidiabética intensiva en el DCCT fue causa frecuente de aumento de peso (fenómeno que ocurrió en el 25% de los pacientes). En estos individuos también fue más común la aparición de componentes del síndrome metabólico, tales como hipertensión y dislipidemia. La microalbuminuria precedió a la hipertensión en el grupo control y lo opuesto ocurrió en el grupo de terapia intensiva. Por lo tanto parecería que, en la última década, el síndrome metabólico reemplazó a la nefropatía como un precursor importante de ECV en pacientes con diabetes tipo 1.

Disfunción endotelial en diabetes tipo 1 y resistencia a la insulina

La disfunción endotelial es un marcador conocido de daño vascular y predictor de eventos coronarios. Su etiología se desconoce pero se sabe que la insulina estimula la ON sintasa aunque su función se anula en los estados de resistencia a la insulina. Por su parte, la infusión crónica de insulina en sujetos sanos se asocia con disfunción del endotelio; por este motivo, el papel final de la hormona aún debe determinarse. La célula adiposa es una fuente importante de citoquinas que intervienen en la captación de glucosa mediada por insulina y en la inflamación vascular. Algunas de ellas –factor de necrosis tumoral alfa, leptina, PAI-1, interleuquina 6 y angiotensinógeno– son proinflamatorias, mientras que otras, como la adiponectina, son protectoras vasculares por sus efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos. Los niveles séricos bajos de adiponectina se asocian con progresión de la calcificación de las coronarias (CC) en pacientes con diabetes tipo 1 y en sujetos no diabéticos, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.

La hiperglucemia contribuye con la disfunción del endotelio en todos los pacientes con diabetes por mecanismos que no se comprenden por completo. La infusión de glucosa en individuos sanos altera la vasodilatación dependiente del endotelio en arteria braquial, tal vez al comprometer la biodisponibilidad de ON.

La mejor comprensión de los mecanismos que participan en la relación entre la obesidad central y los primeros estadios de la albuminuria seguramente permitirá la creación de nuevas terapias para pacientes con ECV y patologías renales. La posibilidad de que el aumento de peso asociado con los agentes antidiabéticos acompañe una evolución cardiovascular adversa merece mayor análisis.

Estudios de intervención para reducir las complicaciones cardiovasculares

La incidencia de enfermedad coronaria es del 1% a 2% por año en personas jóvenes, asintomáticas y con diabetes tipo 1. Hacia la cuarta década de la vida, más del 70% de los hombres y 50% de las mujeres con diabetes tipo 1 presenta CC, un marcador de placas ateroscleróticas y la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en estos sujetos. La aterosclerosis avanzada y la miocardiopatía diabética contribuyen con el exceso de mortalidad; además, en

comparación con la población general, en pacientes con diabetes tipo 1 la ECV tiene lugar a edades más tempranas, es más difusa y se asocia con mayor mortalidad y con índices más altos de insuficiencia cardíaca y de reestenosis coronaria. Las mujeres con diabetes tipo 1 se encuentran afectadas con igual frecuencia que los hombres y mueren por ECV mucho más comúnmente que las mujeres sin diabetes.

Los individuos con diabetes tipo 1 y proteinuria evidencian un riesgo mucho mayor de enfermedad coronaria fatal; sin embargo, la relación causal y temporal entre enfermedad coronaria y nefropatía diabética aún no se ha definido. Es posible que ambas situaciones compartan factores de riesgo y que la enfermedad coronaria no sea sólo consecuencia de la dislipidemia y de la hipertensión asociadas con nefropatía. Debe destacarse que la concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad (LDLc y HDLc, respectivamente) sería más favorable en sujetos con diabetes tipo 1 en comparación con controles no diabéticos. Sin embargo, estos pacientes presentan alteraciones cualitativas, como por ejemplo predominio de partículas de baja densidad pequeñas y densas, con fuerte capacidad aterogénica. La inflamación crónica –determinada por la elevación en el recuento de glóbulos blancos o de la proteína C-reactiva– también se asocia con enfermedad coronaria clínica y CC en sujetos con diabetes tipo 1.

Hasta hace poco tiempo, la hiperglucemia crónica se vinculaba en forma incierta con la aparición de complicaciones macrovasculares en estos pacientes. Sin embargo, algunos estudios recientes con tomografía por emisión de electrones revelaron una progresión mucho más importante de la CC en pacientes con hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) por encima de 7.5% en comparación con sujetos con valores más bajos. Además, los participantes del DCCT con tratamiento convencional (HbA_{1c} de 9% en promedio) progresaron en forma mucho más marcada de las lesiones de las carótidas en el transcurso de 6 años de observación en relación con los sujetos asignados a tratamiento intensivo (HbA_{1c} de alrededor de 7.2%). En conclusión, afirman los expertos, los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tendrían los mismos determinantes de riesgo de enfermedad coronaria, aunque la contribución de hiperglucemia, dislipidemia y resistencia a la insulina sería distinta según el tipo de diabetes.

Tratamientos para prevenir enfermedad coronaria

Aunque existen por lo menos cuatro opciones de intervención en prevención primaria en diabetes tipo 1, los estudios clínicos controlados aún no avalan ninguna de ellas en particular. La introducción de los análogos de la insulina y las bombas de infusión permiten alcanzar con mayor seguridad niveles más bajos de HbA_{1c} (inferiores a 7%) en muchos pacientes adultos con diabetes tipo 1. Por su parte, la terapia óptima con insulina, la actividad física, el control de peso y los agentes que aumentan la sensibilidad a la insulina reducen el estado de resistencia a la hormona. Además, es común que los pacientes reciban tratamiento con aspirina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y estatinas desde edades más tempranas.

El descenso de la presión arterial, en especial con IECA, sin duda mejora la función renal y revierte o retrasa la progresión de la microalbuminuria, un marcador predictivo importante de enfermedad coronaria. Sin embargo, aunque varios estudios demostraron la utilidad del tratamiento con IECA, betabloqueantes y diuréticos sobre la evolución cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, no se encontraron beneficios similares en individuos con diabetes tipo 1. Las recomendaciones actuales para todos estos pacientes incluyen mantener la presión arterial por debajo de 130/80 mm Hg.

Las estatinas son drogas eficaces para reducir el colesterol y los eventos coronarios pero la mayoría de los estudios se realizó en individuos con diabetes tipo 2. No obstante, la información disponible en pacientes con diabetes tipo 1 sugiere un efecto favorable similar. Por el momento, el *Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education*

Program identifica la diabetes como una situación de riesgo elevado aun en ausencia de enfermedad coronaria. En sujetos con LDLc de 100 mg/dl o más se recomienda el descenso a valores más bajos. No obstante, en sujetos con diabetes con enfermedad coronaria el objetivo óptimo sería lograr un nivel de LDLc por debajo de 70 mg/dl.

El principal obstáculo para aplicar ampliamente medidas de prevención primaria de enfermedad coronaria en diabetes tipo 1 es la falta de trabajos clínicos adecuados que demuestren seguridad y eficacia a largo plazo. La diabetes tipo 1 difiere en el aspecto fisiopatológico de la diabetes tipo 2 y los resultados en estos últimos pacientes no serían aplicables a los primeros; por ello todavía debe establecerse con precisión la sensibilidad y el valor predictivo positivo de los puntos de valoración en la población con diabetes tipo 1.

La isquemia silenciosa es frecuente y se estima que el 24% de los pacientes asintomáticos con diabetes tipo 1 de más de 35 años presentan isquemia con el ejercicio, en el registro Holter o en la centellografía de perfusión. Además, en la angiografía, el 10% manifiesta estenosis coronaria de más del 50%. Algunos estudios pequeños con ultrasonografía en modo B de carótidas sugirieron que los pacientes con diabetes tipo 1 muestran espesor de la íntima y media en relación con la duración de la diabetes. La CC es un proceso activo por lo general asociado con la evolución de la placa aterosclerótica. Varios trabajos en pacientes con diabetes tipo 1 demostraron índices de CC específicos por edad y asociaciones con varios factores clásicos de ECV. Sin embargo, la información disponible a la fecha no sugiere que la CC permita predecir eventos ateroscleróticos tan bien como la valoración del espesor de la íntima y media de carótida por ultrasonografía.

En conclusión, afirman los autores, los estudios brindan información adicional en relación con la incidencia de eventos clínicos, la progresión de puntos de evolución y su relevancia en enfermedad clínica. Sin embargo, se requiere mayor investigación para establecer la interacción precisa con otros factores de riesgo, entre ellos, los elementos genéticos. Los esfuerzos futuros deberán evaluar diferentes opciones en prevención primaria, secundaria y terciaria y también determinar la importancia de otros puntos de evaluación, además de los parámetros clínicos.



Información adicional en

www.siiisalud.com/dato/dat045/05o24010.htm

5 - Más allá de las Lipoproteínas de Baja Densidad: Tríada Aterogénica Lipídica en la Diabetes Mellitus Tipo 2 y el Síndrome Metabólico

Nesto RW

Department of Cardiovascular Medicine, Lahey Clinic, Burlington, EE.UU.

[Beyond Low-Density Lipoprotein: Addressing the Atherogenic Lipid Triad in Type 2 Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome]

American Journal of Cardiovascular Drugs 5(6):379-387, 2005

Los fibratos son más efectivos que los inhibidores de la reductasa para tratar la dislipidemia en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más frecuente de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). La morbilidad y la mortalidad por DBT son resultado de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) o macrovasculares (enfermedad coronaria [EC], cerebrovascular y vascular periférica). El

objetivo del tratamiento consiste en mejorar el control glucémico, que puede reducir la probabilidad de complicaciones microvasculares, aunque no tiene efectos apreciables sobre las macrovasculares, responsables de la mayoría de las muertes.

La hiperglucemia es sólo uno de los factores de riesgo cardiovascular (CV) en los pacientes con DBT. Los lípidos son determinantes importantes de ECV en pacientes con DBT2, por lo que constituyen un objetivo terapéutico. Estos pacientes suelen presentar la tríada lipídica o dislipidemia aterogénica caracterizada por incremento de los triglicéridos, bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y predominio de partículas pequeñas y densas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

Síndrome metabólico como predictor de DBT2

Los factores de riesgo para ECV comprenden resistencia a la insulina (RI), dislipidemia, hipertensión arterial (HTA) y obesidad, que también son características observadas en pacientes con síndrome metabólico (SM) o DBT2.

La definición del SM del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) incluye 3 o más de las siguientes características: hiperglucemia, obesidad central, hipertrigliceridemia, niveles séricos bajos de HDLc e HTA. Por su parte, la definición del SM de la *International Diabetes Federation* (IDF) toma como signo clínico principal la obesidad central, sumado a 2 o más factores de riesgo (hiperglucemia, hipertrigliceridemia, HDLc bajo e HTA).

El número de personas con SM se encuentra en aumento debido al incremento poblacional sumado a la mayor prevalencia de HTA, hipertrigliceridemia y obesidad central.

Los procesos fisiopatológicos que conducen a DBT2 abarcan la RI y los defectos en la secreción de insulina. El estado prediabético se caracteriza por intolerancia a la glucosa, alteración de la glucemia en ayunas o ambos.

Las causas del SM son similares a las de la DBT2, es decir, factores de riesgo asociados al estilo de vida: obesidad central y sedentarismo.

Muchos pacientes con intolerancia a la glucosa e hiperglucemia en ayunas con diagnóstico de SM progresan a DBT2 debido al agravamiento del metabolismo de la glucosa. Una minoría presenta deficiente secreción de insulina previa a la DBT2 y la mayoría muestra RI pronunciada. Más del 95% de los hombres con SM pueden presentar RI. El estado prediabético, que incluye muchos pacientes con SM, parece ser importante para el desarrollo de la aterosclerosis y, en este caso, el conjunto de factores de riesgo sería responsable de la morbilidad y mortalidad CV más que la hiperglucemia *per se*.

La tríada aterogénica lipídica

La aterogénesis progresa como resultado del perfil lipídico aterogénico, de la disfunción endotelial y de la incorporación de células inflamatorias. La ruptura de la placa aterosclerótica puede conducir a la formación de un trombo y resultar en un infarto de miocardio o ictus. La tríada aterogénica lipídica es una característica del SM y de la DBT2 y 2 de sus componentes –hipertrigliceridemia y bajo HDLc– constituyen criterios diagnósticos de SM tanto para la definición del NCEP como de la IDF.

La tríada lipídica parece ser la principal causante de la aterosclerosis coronaria y predice los eventos CV en pacientes con DBT2. La elevación de los triglicéridos (> 204 mg/dl) duplica el riesgo de morbilidad o mortalidad por EC, los bajos niveles de HDLc (< 38.6 mg/dl) representan un factor de riesgo de ECV y las LDL pequeñas y densas son altamente aterogénicas, dado que tienen mayor probabilidad de formar LDL oxidadas y son depuradas con mayor dificultad.

El elevado índice de masa corporal, la hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia sugieren la presencia de RI, lo que conduce al incremento de los niveles séricos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que contienen una elevada concentración de triglicéridos. Esto resulta en hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDLc. Las partículas grandes de VLDL determinan la

preponderancia de LDL pequeñas y densas. La reducción del tamaño de las LDL se correlaciona con el grado de intolerancia a la glucosa y nivel sérico de triglicéridos. El grado de RI se asocia con un incremento del tamaño y nivel sérico de VLDL, reducción de partículas de HDL cardioprotectoras y del tamaño de LDL. Los pacientes con elevados niveles de triglicéridos o de insulina pueden beneficiarse de la reducción del riesgo coronario con fibratos.

Tratamiento de la dislipidemia diabética

En primera instancia, la terapia para la dislipidemia diabética suele dirigirse a reducir el nivel de LDLc (< 100 mg/dl en pacientes con DBT u otros equivalentes de riesgo de EC). Si los triglicéridos son > 200 mg/dl, el objetivo secundario es el colesterol no HDL, sin un valor determinado para la elevación del HDLc.

El tratamiento de la dislipidemia en pacientes con DBT2 y SM con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (I-HMG-CoAR) puede dejar un exceso de riesgo para ECV, dado que reduce el LDLc pero es menos efectivo para normalizar los niveles de triglicéridos y HDLc. Los resultados de estudios recientes que evaluaron los I-HMG-CoAR han sido variados: 2 no mostraron efecto significativo sobre los resultados CV en subgrupos de pacientes diabéticos; el *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* mostró que 10 mg/d de atorvastatina pueden reducir los eventos CV en la población diabética, aunque ésta debe mostrar al menos otro factor de riesgo. El abordaje de la tríada aterogénica lipídica en pacientes con DBT y SM puede beneficiarlos en forma sustancial. Los fibratos –fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozil– son apropiados para el tratamiento de la dislipidemia asociada con DBT2 y SM, dado que suelen ser más efectivos que los I-HMG-CoAR para normalizar los niveles séricos de HDLc y triglicéridos.

Mediante la acción sobre el receptor activado por el factor proliferante de peroxisomas alfa (PPAR-alfa), los fibratos tienen efectos múltiples sobre el metabolismo de las lipoproteínas: reducen los triglicéridos séricos, aumentan el HDLc y normalizan la densidad y composición de las partículas de LDLc. Además, muestran efectos sobre factores involucrados en la aterogénesis, como la función endotelial, la inflamación y la coagulación (aunque los I-HMG-CoAR demostraron efectos similares).

Se han obtenido resultados prometedores de varios estudios sobre fibratos, que incluyen el *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) y el *Veterans Affairs Cooperative Studies Program HDLc Intervention Trial* (VA-HIT). En el estudio BIP, los pacientes con triglicéridos > 200 mg/dl presentaron 39.5% menos eventos coronarios con bezafibrato que con placebo, y se observó una significativa reducción del 29% en eventos coronarios en sujetos con SM. En el estudio VA-HIT, el gemfibrozil redujo el criterio de valoración compuesto por muerte por EC, infarto de miocardio no fatal o ictus en 32% y mortalidad por EC en 41%.

Actualmente está en marcha el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD), diseñado para evaluar al fenofibrato en una gran población de pacientes con DBT2, muchos de los cuales presentan SM. Sus resultados aclararán la eficacia y seguridad del fenofibrato para reducir la morbilidad CV en pacientes con DBT y SM, y el perfil de seguridad de la terapia combinada de fenofibrato y un I-HMG-CoAR. Un número de pacientes tratados con I-HMG-CoAR logran los niveles deseados de LDLc pero no de triglicéridos y HDLc, otros corrigen sus niveles de triglicéridos y HDLc con fibratos, pero no de LDLc. En estos casos, puede ser apropiado combinar ambas drogas, aunque esto conlleva un incremento del riesgo de miopatía. Este riesgo se relaciona con la concentración plasmática del I-HMG-CoAR, que es mayor cuando se combina con gemfibrozil. Sin embargo, no se ha observado esta elevación de la concentración de I-HMG-CoAR con fenofibrato. Esto parece deberse a que el gemfibrozil, pero no el fenofibrato, puede inhibir la glucuronidación de los I-HMG-CoAR (proceso involucrado en la eliminación de estas drogas).

Por ello, en caso de emplear tratamiento combinado debe evitarse el gemfibrozil; además, debe descartarse la terapia combinada en pacientes propensos a efectos adversos musculares. El tratamiento farmacológico para la dislipidemia debe iniciarse luego de la implementación de las intervenciones sobre el estilo de vida, aunque en individuos con ECV y LDLc > 100 mg/dl, el inicio debe ser simultáneo. Las intervenciones sobre el estilo de vida incluyen medidas nutricionales con reducción de la ingestión de grasas saturadas, el incremento de la actividad física y el abandono del cigarrillo.

El ezetimibe –inhibidor selectivo de la absorción de colesterol– puede emplearse solo o combinado con I-HMG-CoAR. Como monoterapia reduce el LDLc un 18%, los triglicéridos de 2% a 6% e incrementa el HDLc en 1% a 2%; combinado puede disminuir la necesidad de emplear dosis elevadas de I-HMG-CoAR, logrando reducciones de los triglicéridos de 18% a 33% e incremento del HDLc de 1% a 9%, por lo que puede resultar útil en pacientes con DBT o SM con hipertrigliceridemia persistente a pesar del tratamiento con I-HMG-CoAR.

Los fibratos constituyen un tratamiento adecuado para la dislipidemia asociada a la DBT y al SM. El estudio FIELD determinará la eficacia del fenofibrato para reducir la morbilidad CV en pacientes con DBT2 y SM, concluye el autor.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat046/06123007.htm

6 - Tratamiento de la Diabetes Según las Normas Asistenciales Aceptadas: Proyección de 10 Años del Impacto Sanitario y Económico en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 y 2

Minshall ME, Roze S, Palmer AJ y colaboradores

Center for Outcomes Research, Fishers, EE.UU.; Center for Outcomes Research, Basilea, Suiza

[*Treating Diabetes to Accepted Standards of Care: A 10-Year Projection of the Estimated Economic and Health Impact in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States*]

Clinical Therapeutics 27(6):940-950, Jun 2005

El mantenimiento de niveles de hemoglobina glicosilada entre 7% y 6.5% en pacientes diabéticos podría determinar el ahorro de 50 000 a 72 000 millones de dólares en los próximos 10 años .

Uno de los principales desafíos que enfrenta la profesión médica es la incidencia creciente de diabetes (DBT) mellitus en el mundo desarrollado. En los EE.UU., la DBT y sus complicaciones tienen un costo anual estimado en más de 130 000 millones de dólares (u\$s). La prevalencia de la DBT en los EE.UU. es de 18 millones de casos y llegará a 30 millones en 2030.

La DBT tipo 1 (DBT1), que representa 10% de todos los casos de esta enfermedad, se caracteriza por deficiencia de insulina por la destrucción inmune de las células beta pancreáticas y su tratamiento consiste en la administración de insulina exógena. En la DBT tipo 2 (DBT2), que representa 90% de los casos, se observa deterioro de la respuesta secretoria de insulina a la glucosa y resistencia a la insulina y su tratamiento incluye dieta, ejercicio, antidiabéticos orales e insulina.

El control de la glucemia retrasa o previene las complicaciones de la DBT, lo que fue observado en varios estudios. Por ejemplo, los resultados del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) en DBT1 mostraron que un control

estricto de la glucemia (hemoglobina glicosilada [HbA_{1c}] < 7.2%) se asocia con reducción del riesgo de retinopatía, microalbuminuria y neuropatía en 76%, 43% y 69%, respectivamente. La *American Diabetes Association* (ADA) estableció un nivel deseado de HbA_{1c} de 7% basado en datos epidemiológicos. Sin embargo, la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) recomienda un objetivo de HbA_{1c} de 6.5%, debido a pruebas de un umbral de glucemia menor para prevenir la microangiopatía diabética.

Los autores realizaron un estudio para determinar el impacto económico de mantener niveles de HbA_{1c} de 7% o 6.5% en los pacientes con DBT1 y DBT2 no controlada en los EE.UU. Para ello, compararon estos niveles de HbA_{1c} con los de los valores medios poblacionales de HbA_{1c} empleando el *Center for Outcomes Research Diabetes Model* (CDM), utilizado para realizar una proyección del impacto clínico y económico de un nivel típico de HbA_{1c} de 8.95% o niveles reducidos: 7% (estándar) y 6.5% (objetivo) en pacientes con DBT1 no controlada en un período de 10 años. El CDM fue empleado en forma similar para los pacientes con DBT2 para comparar el impacto de niveles de HbA_{1c} de 7.8% o reducidos (7% y 6.5%).

Métodos

El CDM fue diseñado para predecir la aparición y progresión de DBT1 y DBT2 en períodos de 5 años o más mediante el empleo de los mejores datos disponibles publicados. Este modelo es una aplicación de Internet programada en C++ asociada con un modelo de cálculo matemático. La estructura del modelo comprende 15 submodelos que simulan complicaciones relacionadas con la DBT (angor, cataratas, insuficiencia cardíaca congestiva, úlceras de pie y amputación, hipoglucemia, cetoacidosis, acidosis láctica, edema macular, infarto de miocardio, nefropatía, neuropatía, enfermedad vascular periférica, retinopatía e ictus) y mortalidad no específica. Durante una simulación, los submodelos corren en paralelo para incluir los pacientes con complicaciones concomitantes.

En 2002 se calculó que la prevalencia de DBT en los EE.UU. era de 4.6%, cifra utilizada en el presente análisis. La prevalencia de DBT1 calculada fue de 0.46%, y la de DBT2, 4.1%. La incidencia anual de DBT1 fue calculada en 0.1178 por 1 000 personas y la de DBT2, de 4.5 por 1 000 personas. El riesgo anual de eventos adversos, como hipoglucemia, se fijó en 3% en todos los análisis.

Los costos de los eventos comprenden los recursos médicos empleados en la fase aguda del tratamiento (0 a 3 meses) y hasta 1 año después. Los costos de estado comprenden los recursos médicos utilizados pasado un año para continuar el tratamiento. El costo del evento (0 a 1 año) para el ictus fue estimado en u\$s 45 230 y el costo de estado, en u\$s 15 095, y para una amputación, de u\$s 34 144 y de u\$s 1 227, respectivamente.

En la simulación se asumió que 100% de los pacientes con DBT1 y 30% de los pacientes con DBT2 utilizaban insulina. El costo anual del tratamiento con insulina se fijó en u\$s 1 778 por paciente e incluyó elementos para el monitoreo de la glucosa, para la administración de insulina y el costo medio anual del uso.

El costo anual de los antidiabéticos orales (ADO) se fijó en u\$s 666 por paciente. Se asumió que 70% de los pacientes con DBT2 recibían ADO.

También se tuvo en cuenta la proporción de pacientes que tomaban otras drogas como estatinas, inhibidores de la convertasa, etcétera.

El empleo de insulina de los pacientes con DBT1 se consideró durante el período completo de simulación de 10 años, sin uso de ADO. Los costos del tratamiento, la proyección de complicaciones y otros costos fueron comparados entre cada agrupo de HbA_{1c} (8.95%, 7% y 6.5%). En aquellos con DBT2 se consideró que 70% recibirían ADO y que 30% recibirían insulina durante los 10 años. Para simplificar los cálculos, el tratamiento simultáneo con insulina y ADO en DBT2 no fue considerado.

Los costos del tratamiento de la DBT2, las complicaciones proyectadas y otros costos fueron comparados entre los grupos con HbA_{1c} (7.8%, 7% y 6.5%). El estudio se centró en el ahorro calculado mediante diferencias absolutas en HbA_{1c}, al comparar poblaciones con niveles bajos o niveles promedio de HbA_{1c}.

Para calcular el costo total del impacto de la DBT1 y la DBT2 en EE.UU. se utilizaron estimaciones de la ADA de 2002 sobre los costos indirectos como pérdida de la productividad, mortalidad prematura e invalidez. La ADA estimó los costos indirectos de DBT en u\$s 40 000 millones y los costos médicos directos en u\$s 92 000 millones. Por lo tanto, los costos indirectos representaron 43% de los costos médicos directos. Este porcentaje de costos indirectos fue multiplicado por la estimación de costos médicos directos del CDM. Luego se sumaron los costos directos e indirectos para determinar los costos totales de la DBT en EE.UU. Los costos y los efectos clínicos fueron descontados en 3% por año, según recomendaciones oficiales del *Public Health Service* de los EE.UU.

La simulación que utilizó CDM fue estructurada para proyectar la incidencia de las complicaciones relacionadas con la DBT y el costo ocasionado, los costos del tratamiento completo y el impacto sobre el presupuesto total de los EE.UU.

Resultados

Para los pacientes con DBT1 no controlada y niveles de HbA_{1c} de 8.95%, el mantenimiento de esos niveles en 7% y 6.5% ahorraría u\$s 2 900 millones y u\$s 3 600 millones, respectivamente, en costos médicos directos en 10 años. Cuando se incluyeron los costos indirectos, el ahorro proyectado para ese mismo período aumentó a u\$s 4 200 y u\$s 5 200 millones, respectivamente.

La reducción de los niveles de HbA_{1c} media de 7.8% a 7% en pacientes con DBT2 no controlada ahorraría u\$s 31 500 millones en costos médicos directos en 10 años. Además, la reducción de 7.8% a 6.5% ahorraría u\$s 46 700 millones en costos médicos directos. Cuando se incluyeron los costos indirectos, el ahorro proyectado se incrementó a u\$s 45 100 millones y u\$s 66 800 millones, respectivamente.

El ahorro total puede calcularse sumando el ahorro para DBT1 y DBT2. Como el ahorro de costos médicos directos para DBT1 fue u\$s 2 900 millones y u\$s 3 600 millones para los niveles estándar y deseados de HbA_{1c}, respectivamente, y para DBT2, u\$s 31 500 millones y u\$s 46 700 millones, el ahorro total sería de u\$s 34 400 millones (2 900 + 31 500 millones) a u\$s 50 300 millones (3 600 + 46 700 millones). Por lo tanto, mantener los niveles de HbA_{1c} en 7% (estándar) y 6.5% (objetivo) en pacientes con DBT1 y DBT2 no controlada puede determinar un ahorro total de costos médicos directos de aproximadamente u\$s 35 000 millones a u\$s 50 000 millones en 10 años.

Como los costos médicos indirectos para niveles estándar y deseados de HbA_{1c} fueron de u\$s 4 200 y u\$s 5 200 millones (DBT1) y u\$s 45 100 y u\$s 66 800 millones (DBT2), el ahorro total sería de u\$s 49 300 millones (u\$s 4 200 + 45 100 millones) y de u\$s 72 000 millones (u\$s 5 200 + u\$s 66 800 millones). Por lo tanto, cuando se incluyeron los costos indirectos, el ahorro total sería de aproximadamente u\$s 50 000 millones y u\$s 72 000 millones para niveles de HbA_{1c} de 7% y 6.5%, respectivamente. Estos totales corresponden a 4% y 6% del total anual de los costos de atención de la salud de u\$s 1 300 millones de millones en EE.UU.

Con una mayor tasa de descuento y un período de tiempo más corto se observó reducción del ahorro, pero éste aumentó cuando el período de tiempo se prolongó. El ahorro debe compararse con el costo de alcanzar los niveles de HbA_{1c} deseados y la probabilidad de alcanzar los objetivos clínicos.

Discusión

El nivel promedio de HbA_{1c} en pacientes diabéticos estadounidenses es de 7.8% a 8.6% y un tercio de todos los pacientes con DBT tienen niveles > 9.5%. Los resultados de este

estudio indican que en el futuro puede ahorrarse dinero en los costos de salud si se aconseja a los médicos que tengan como meta niveles de HbA_{1c} de 7% a 6.5%. Además, los resultados de otros estudios sugieren que estos niveles de HbA_{1c} parecen asociarse con mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

El mantenimiento de niveles de HbA_{1c} de acuerdo con las guías de tratamiento de la DBT (ADA y AACE) puede conducir a un ahorro financiero de u\$s 35 000 millones a u\$s 72 000 millones en EE.UU. en los próximos 10 años y, si se consideran los costos indirectos, entre u\$s 50 000 millones y u\$s 72 000 millones.

 + Información adicional en www.siiisalud.com/dato/dat047/06124003.htm

7 - El Colesterol no HDL como Predictor de Enfermedad Cardiovascular en Diabetes Tipo 2

Lu W, Resnick H, Jablonski K y colaboradores

Medstar Research Institute and Washington Hospital Center, Washington, EE.UU.

[Non-HDL Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes]

Diabetes Care 26(1):16-23, Ene 2003

La determinación del colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad podría ser de utilidad para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es actualmente la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes (DBT). Debido a que se ha incrementado el riesgo de ECV en estos sujetos es importante identificar los factores que pueden aumentar el riesgo cardiovascular (CV).

En la DBT tipo 2 se presenta una dislipidemia característica con triglicéridos elevados, reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de composición alterada. Esta dislipidemia constituye un importante factor de riesgo CV en los pacientes con DBT. Algunos investigadores han sugerido que la medición del colesterol no HDL, que refleja el colesterol total (CT) menos el HDL, es decir todas las apolipoproteínas B que contienen lipoproteínas aterogénicas, podría ser un marcador útil de este riesgo combinado. Un estudio reciente mostró que el colesterol no HDL es mejor predictor de ECV que el LDLc.

El *Strong Heart Study* es un estudio poblacional de la ECV y sus factores de riesgo en indios norteamericanos, población con una alta prevalencia de DBT y, por ende, mayor riesgo CV. Utilizando los datos de este estudio, los autores evaluaron la capacidad del colesterol no HDL y de las lipoproteínas para predecir ECV en los pacientes con DBT.

Métodos

Los participantes, entre julio de 1989 y enero de 1992, fueron indios norteamericanos de entre 45 y 74 años provenientes de las siguientes tribus: Akimel O'odham (Pima), Pee Posh (Maricopa) y Tohono-Oodham (Papago), tribus de Arizona central que habitan las comunidades de Gila River, Salt River y Ak-Chin; las 7 tribus del sudoeste de Oklahoma (Apache, Caddo, Comanche, Delaware, Fort Sill Apache, Kiowa y Wichita); y los Sioux Oglala y del río Cheyenne en Dakota del Sur, y de la comunidad de Spirit Lake en el área de Fort Totten de Dakota del Norte.

La evaluación de base consistió en entrevistas, examen físico, pruebas de laboratorio y electrocardiogramas de 4 549 hombres y mujeres. Se realizó una prueba de tolerancia oral

con 75 g de glucosa y se midió la glucosa plasmática 2 horas después de la carga.

Se midió glucosa, colesterol, triglicéridos, lípidos, lipoproteínas, fibrinógeno, HbA_{1c}, albúmina urinaria, creatinina urinaria y tamaño de partículas de LDL.

Se realizaron mediciones antropométricas y se consideró hipertensos a los pacientes con presión sistólica > 140 mm Hg o presión diastólica > 90 mm Hg o a los que tomaban antihipertensivos. El diagnóstico de DBT se realizó por glucemia en ayunas > 126 mg/dl o > 200 mg/dl luego de 2 horas de la prueba de tolerancia oral con 75 g de glucosa.

De 4 168 pacientes sin ECV, 2 108 presentaban DBT y fueron incluidos en el análisis. Se identificaron las muertes totales y ECV fatal entre el inicio y el 31 de diciembre de 1998.

Las causas de muerte por ECV incluyeron infarto agudo de miocardio (IAM), muerte súbita cardíaca, enfermedad coronaria (EC), ictus, insuficiencia cardíaca congestiva y otras ECV fatales. Los eventos CV no fatales comprendían EC, IAM, ictus y otras ECV. Los índices de incidencia de ECV fatal y no fatal fueron calculados por 1 000 personas/año.

Resultados

Los hombres y mujeres con DBT en quienes se presentó ECV eran de mayor edad y tenían mayor HbA_{1c} y presión sistólica. Los valores de inicio de CT, LDLc, triglicéridos, triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), colesterol asociado a VLDL (VLDLc), relación albúmina/creatinina, fibrinógeno, colesterol no HDL y relación CT/HDLc fueron significativamente superiores en los pacientes con DBT en quienes se desarrolló ECV que en aquellos sin dicha enfermedad.

Durante los 9 años de seguimiento se presentó ECV en 521 de los 2 108 participantes diabéticos y en 145 de los 2 060 sin DBT. La incidencia de ECV fatal y no fatal fue de 34.1/1 000 personas/año (37.2 en hombres y 32.3 en mujeres) en diabéticos y 8.9 en no diabéticos (18.3 en hombres y 2 en mujeres). Los terciles más altos y medios de los parámetros de lipoproteínas fueron comparados con el tercio más bajo en relación con el riesgo de ECV. Aunque los parámetros de lipoproteínas fueron todos predictores significativos de riesgo de ECV en hombres y mujeres con DBT (excepto HDLc en mujeres), el colesterol no HDL fue un predictor más fuerte (excepto por la relación CT/HDLc en hombres) con un *hazard ratio* (HR) de 2.23 en hombres y 1.8 en mujeres. Las concentraciones de colesterol no HDL en aumento mostraron una relación significativa y curvilínea con ECV y riesgo de EC. El colesterol no HDL se asoció con un mayor índice de probabilidades de IAM que otro parámetro lipídico y fue mayor que el resto excepto respecto de la relación CT/HDLc para EC.

El valor predictivo del colesterol no HDL para EC y ECV no resultó mayor en aquellos con triglicéridos > 150 mg/dl.

Conclusiones

La diabetes se asocia con mayor incremento de ECV. Aunque muchos factores intervienen en la aterosclerosis acelerada observada en pacientes con DBT, las anomalías de las lipoproteínas son contribuyentes clave. La LDL, la principal lipoproteína que contiene colesterol, es un determinante mayor de aterosclerosis en pacientes con DBT. Mientras que la concentración promedio de LDL en estos sujetos puede no ser mayor que la de los no diabéticos, las modificaciones en la composición de sus partículas, como densidad, potencial oxidativo y glucación, determinan que aun niveles normales de LDL sean altamente aterogénicos. Otras anomalías de lipoproteínas en pacientes con DBT incluyen cambios en las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Los remanentes de VLDL e IDL se acumulan como resultado del metabolismo alterado de las lipoproteínas; ambos tipos de partículas son muy aterogénicas. También, las lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos pueden ser captadas por macrófagos, lo que conduce al incremento de la formación de células espumosas y aterosclerosis acelerada en pacientes con niveles aumentados de triglicéridos. El incremento de VLDL también se asocia con aumento de los factores protrombóticos y procoagulantes.

Los datos de este estudio muestran que tanto en hombres como en mujeres con DBT, el colesterol no HDL es un fuerte predictor de ECV; el HR fue mayor que para LDLc o triglicéridos. Respecto de la relación CT/HDLc, el colesterol no HDL tuvo un HR mayor en mujeres (1.8 vs. 1.48) pero fue levemente menor en hombres (2.23 vs. 2.46).

En resumen, los resultados de este estudio muestran que el colesterol no HDL es un predictor significativo de ECV en hombres y mujeres diabéticos. La simple medición del colesterol no HDL, que puede realizarse en ausencia de condiciones de ayuno y que puede determinarse independientemente de la concentración de triglicéridos, podría ser de particular utilidad clínica. En los pacientes con DBT el objetivo sería alcanzar un nivel de colesterol no HDL < 130 mg/dl.



+ Información adicional en

www.siiisalud.com/dato/dat043/05606016.htm

8 - Abordajes Prácticos para la Terapia con Mezclas de Análogos de Insulina en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Rolla A, Rakel R

Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston; Department of Family and Community Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

[Practical Approaches to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus with Premixed Insulin Analogues]

Clinical Therapeutics 27(8):1113-1125, Ago 2005

Las mezclas preparadas de antemano con análogos de insulina se asocian con un perfil de acción más fisiológico, se pueden administrar más cerca de las comidas y se acompañan de reducciones más importantes de la glucemia posprandial.

La resistencia a la insulina y la disfunción progresiva de las células beta del páncreas son hallazgos característicos de la diabetes tipo 2; dichas anomalías se asocian con elevación de los niveles de la glucemia en el transcurso de los años y, finalmente, después de cierto tiempo, los enfermos con diabetes tipo 2 requieren terapia con insulina. La decisión de comenzar esta forma de tratamiento es difícil, tanto para el enfermo como para el profesional. Habitualmente el paciente siente temor por la necesidad de aplicarse inyecciones diariamente, por la posibilidad de aumentar de peso y por el riesgo de sufrir hipoglucemia. Por su parte, para los médicos, el cambio de tratamiento requiere tiempo adicional para enseñar a los pacientes y para realizar un control adecuado. Afortunadamente, en la actualidad se dispone de análogos de la insulina que poseen un perfil de acción más predecible y fisiológico respecto de los preparados de insulina humana. Más aun, los nuevos preparados con agujas más finas reducen ostensiblemente el dolor asociado con las aplicaciones.

Algunas modificaciones puntuales en la molécula de insulina nativa alteran la farmacocinética de los análogos luego del depósito subcutáneo, de manera tal que el tiempo de absorción puede reducirse (análogos de acción rápida: insulina lispro, aspart) o aumentarse (análogos de acción lenta: insulina glargina) y, por ende, la actividad hipoglucemiante.

Los análogos de la insulina de acción rápida se asocian con mayor flexibilidad y conveniencia en la administración en términos de los tiempos de ingesta. En enfermos que no desean aplicarse varias inyecciones por día para cubrir las modificaciones de la glucemia que se producen en asociación con la incorporación de alimentos, las mezclas de análogos de insulina representan una estrategia útil y segura de

tratamiento. Además le evitan al paciente la necesidad de mezclar diferentes preparados de insulina. En esta revisión se analiza la eficacia y seguridad de distintas mezclas de análogos de la insulina respecto de insulina humana 70/30 o insulina basal y su aplicación en pacientes con diabetes tipo 2.

Se revisaron todos los trabajos publicados en inglés que compararon insulina aspart 70/30 o insulina lispro 75/25 con insulina humana 70/30, insulina protamina Hagedorn (NPH) o insulina glargina, hasta mayo de 2005.

Homeostasis de la glucosa

Los autores recuerdan que en personas normales, la secreción basal de insulina tiene lugar a un índice bajo, lo cual limita la producción hepática de glucosa entre las comidas. Con la ingesta, se producen grandes variaciones en los niveles séricos de insulina que reducen posibles cambios importantes en la concentración de glucosa posprandial. La insulina endógena alcanza su nivel máximo entre 15 y 45 minutos después de las comidas; el objetivo primordial en pacientes con diabetes tipo 2 es corregir el déficit de insulina sin que se produzca hiperglucemia o hipoglucemia. Por lo tanto, cuando se planifica la terapia con insulina se intenta reproducir el patrón fisiológico y controlar la glucemia posprandial (GPP) y la glucemia en ayunas (GA).

La mayoría de los tratamientos tradicionales prestaban atención al control de la GA, pero los resultados de numerosos estudios, entre ellos el *Third National Health and Nutritional Examination Survey*, mostraron que la hiperglucemia posprandial es común incluso en enfermos diabéticos con un buen control metabólico, a juzgar por la concentración de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Por su parte, la información en conjunto indica que el control inadecuado de la GPP representa un factor de riesgo más importante que la falta de control de la GA, en términos de enfermedad cardiovascular y mortalidad global. A medida que el paciente alcanza las cifras deseadas de HbA_{1c} , el control de la GPP se torna cada vez más importante. En el momento de considerar la reducción del riesgo cardiovascular y el inicio de la terapia con insulina debe contemplarse la disminución de la GA y de la GPP.

Terapia fisiológica de reemplazo con insulina

Uno de los principales obstáculos en el tratamiento con insulina ha sido lograr un patrón de secreción lo más fisiológico posible. Cuando se inyecta insulina humana regular en tejido subcutáneo 30 a 45 minutos antes de las comidas se forman agregados y por lo tanto la absorción pico es sumamente variable. El pico máximo de absorción suele ocurrir 1 a 2 horas después, mucho tiempo más tarde de que se produzca la elevación de la glucosa en sangre. El efecto neto final es la hiperglucemia posprandial y un mayor riesgo de hipoglucemia 4 a 8 horas después de la ingesta. La terapia basal en bolo con múltiples inyecciones por día o con una bomba de insulina representa la estrategia más fisiológica de tratamiento, requerida por la mayoría de los enfermos con diabetes tipo 1 y por algunos pacientes con diabetes tipo 2. En un esquema de múltiples inyecciones por día, la insulina basal se inyecta una o dos veces por día y se agrega insulina de acción corta o rápida con cada comida. Sin embargo, este abordaje requiere que los pacientes apliquen 4 o más inyecciones diarias, que controlen la glucemia antes de cada inyección y que ajusten la dosis en virtud de la cantidad de carbohidratos de los alimentos. Obviamente, cualquiera de estos esquemas requiere un nivel educativo adecuado y mucha motivación. En los pacientes que por diversas razones no están dispuestos a recibir un esquema tan intensivo de tratamiento, los preparados mezclados de antemano con insulina basal (NPH) y prandial pueden ser una alternativa práctica ya que pueden aplicarse en una única inyección.

Análogos de insulina premezclados

Permiten corregir los requerimientos basales y posprandiales de insulina. Actualmente, en los Estados Unidos se dispone de dos preparados de este tipo: insulina aspart bifásica 70/30

(70% insulina aspart protamina y 30% de insulina aspart) e insulina lispro bifásica 75/25 (75% de insulina lispro protamina y 25% de insulina lispro). El componente protamina corrige la glucemia basal mientras que el análogo de acción rápida controla las modificaciones de la GPP. Dichos preparados brindan un mejor control que la insulina regular: las concentraciones pico de insulina son más altas y se obtienen más rápidamente con insulina aspart 70/30 e insulina lispro 75/25 que con las mezclas de insulina humana. Más aun, debido a que la variabilidad de un día a otro en la absorción y depuración es inferior, los análogos de acción rápida se asocian con un perfil hipoglucemiante más fisiológico en comparación con la insulina humana regular.

Ingesta y administración

Una de las desventajas de la terapia con insulina regular es que debe ser administrada 30 a 60 minutos antes de las comidas, un requisito que no puede ser cumplido por todos los pacientes. Cuando esto no ocurre y la inyección se aplica 15 minutos antes de las comidas o justo antes de la ingesta, los niveles hormonales se elevan demasiado lentamente como para cubrir las demandas posprandiales, con lo cual aumenta el riesgo de hiperglucemia inmediata y de hipoglucemia tardía. En cambio, en virtud de que el componente de acción rápida se absorbe más velozmente que la insulina regular, los pacientes pueden aplicar este preparado dentro de los 15 minutos antes de la ingesta.

Efecto sobre la GPP

Las mezclas de análogos de insulina son más eficaces para controlar las modificaciones de la GPP. Varios estudios controlados mostraron que tanto la insulina aspart 70/30 como la insulina lispro 75/25 descienden las variaciones de la GPP sustancialmente más que la insulina humana. Además, estos preparados son más eficaces para lograr las cifras de HbA_{1c} que establecen las recomendaciones vigentes: menos de 7%, según la *American Diabetes Association* (ADA), y 6.5% o más baja, según la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE).

Se observaron reducciones más importantes en los valores de HbA_{1c} en pacientes tratados con análogos de insulina, respecto de insulina glargina, cuando los enfermos interrumpieron la terapia con secretagogos o inhibidores de la glucosidasa alfa. No obstante, en algunos estudios los episodios de hipoglucemia leve fueron significativamente más comunes en pacientes del primer grupo. En cambio, no se registró hipoglucemia grave en ningún trabajo.

Riesgo de hipoglucemia

El riesgo de hipoglucemia se eleva en asociación con numerosas variables, entre ellas la ausencia de ingesta, incompatibilidad horaria entre la administración de las comidas y de insulina, sobredosis de insulina, ejercicio y alcohol. Debido al perfil de acción más fisiológico, los análogos de insulina se asocian con menor riesgo de hipoglucemia, en especial por la noche. En este contexto, los estudios con monitoreo continuo de la glucemia son más útiles para brindar valoraciones precisas acerca de la frecuencia de episodios de hipoglucemia en el transcurso de las 24 horas. Además, permiten detectar diferencias potenciales entre distintas formas de tratamiento. Un trabajo aleatorizado de 2 semanas en 160 pacientes con diabetes tipo 2 mostró que la frecuencia de hipoglucemia nocturna era 20% más baja en los enfermos asignados a insulina aspart 70/30 en comparación con los tratados con insulina humana 70/30. Asimismo, la incidencia de hipoglucemia global fue ligeramente inferior con insulina aspart 70/30.

Estos preparados son aptos para enfermos que reúnen ciertas características, entre ellas, pacientes que necesitan un esquema simple de tratamiento; sujetos con HbA_{1c} de más de 8.5% con tratamiento hipoglucemiante oral óptimo, hiperglucemia posprandial persistente bajo terapia con insulina basal, enfermos que no aceptan efectuar monitoreos más frecuentes de la glucemia y sujetos que

por diversas razones no pueden preparar las mezclas de medicación.

Las mezclas preparadas de antemano habitualmente se administran dos veces por día, antes del desayuno y de la cena, las dos comidas más importantes en los habitantes de los Estados Unidos. En caso necesario puede agregarse un secretagogo o un análogo de acción rápida para cubrir las variaciones posprandiales de la glucemia.

La dosis debe ajustarse en cada paciente para evitar la hipoglucemia y el aumento excesivo de peso. Muchos pacientes continúan con el tratamiento hipoglucemiante oral durante al menos un tiempo. El comienzo con una dosis baja de insulina por lo general evita la hipoglucemia. El régimen inicial a menudo es determinado por la concentración de la glucemia y de la HbA_{1c} y por el peso corporal.

Existen viales, lápices y dosificadores, todos ellos fáciles de utilizar fuera del hogar con lo cual se reduce considerablemente la ansiedad que genera cargar y usar una jeringa en público. Además, todos estos dispositivos son más aptos para pacientes con problemas visuales o de destreza.

Monitoreo de la glucemia

Habitualmente es razonable controlar las cifras de glucemia en ayunas y la GPP 1 vez o más por día, cada 3 o 4 días. Por lo general se prefiere comenzar con esquemas terapéuticos más sencillos y la frecuencia de los controles se estipula en función de las variaciones de la glucemia y del número de inyecciones. Además, en caso de que el enfermo presente síntomas de hipoglucemia siempre debe efectuarse un control.

La hipoglucemia mayor no puede ser autotratada mientras que los síntomas de hipoglucemia leve pueden revertir con la ingesta de pequeñas cantidades de carbohidratos. El ejercicio y la falta de ingesta en horas habituales son causas comunes de hipoglucemia; los pacientes deben ser correctamente asesorados en este sentido.

Discusión

La introducción de preparados con mezclas de análogos de la insulina que se absorben y depuran más rápidamente y con un perfil farmacocinético más fisiológico que la insulina humana permitió un mayor uso de insulina en pacientes con diabetes tipo 2. Estos preparados tienen la ventaja de que con una única inyección se cubren las demandas basales y posprandiales, con lo cual se simplifica considerablemente el tratamiento. Pueden administrarse inmediatamente antes o durante las comidas, una, dos o tres veces por día según las necesidades y la misma fórmula puede emplearse en diferentes etapas en la progresión de la enfermedad.

En comparación con los sujetos que reciben insulina basal una vez por día, los que siguen tratados con metformina y que se aplican además una mezcla de análogos dos veces por día tienen menos variabilidad en las cifras de glucemia posprandial y más probabilidad de alcanzar las cifras de HbA_{1c}. Sin embargo, por el momento ningún trabajo analizó la frecuencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares ya que la mayoría de los estudios duró 52 semanas o menos. Las investigaciones futuras también deberán determinar aspectos relacionados con costos, adhesión a la terapia y calidad de vida.

 Información adicional en www.siiusalud.com/dato/dat047/06316012.htm

9 - Aprovechando el Potencial Terapéutico del Péptido 1 Similar al Glucagón: Revisión Crítica

Baggio L, Drucker D

Department of Medicine, University of Toronto, Toronto General Hospital, Banting and Best Diabetes Centre, Toronto, Canadá

[*Harnessing the Therapeutic Potential of Glucagon-Like Peptide-1: A Critical Review*]

Treatments in Endocrinology 1(2):117-125, 2002

La capacidad del péptido 1 similar al glucagón de reducir la glucemia a través de diversos mecanismos hace que sea una interesante alternativa de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2.


La diabetes tipo 1 representa alrededor del 10% de todos los casos de diabetes; obedece a la falta absoluta de insulina por depleción de las células pancreáticas beta. La supervivencia de enfermos con diabetes tipo 1 depende de la administración exógena de insulina. En la patogenia de la diabetes tipo 2 interviene la secreción inadecuada de insulina por las células beta del páncreas, habitualmente en el contexto de un estado de resistencia a la insulina. Por lo general, los pacientes con diabetes tipo 2 también presentan obesidad.

En la actualidad se dispone de varias drogas para el tratamiento de pacientes con diabetes. Incluyen insulina y análogos de insulina; sulfonilureas; análogos de meglitinida que estimulan la liberación de insulina a partir de células beta; metformina –una biguanida que disminuye la liberación hepática de glucosa; tiazolidindionas, agonistas de los receptores activados por proliferador de peroxisomas, que incrementan la sensibilidad a la insulina y aumentan la acción de la hormona en tejidos periféricos y los inhibidores de alfa glucosidasa que inhiben la absorción gastrointestinal de glucosa.

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) son incretinas segregadas por el intestino en respuesta a la ingesta de nutrientes. Aumentan la secreción de insulina estimulada por glucosa. Las propiedades insulínicas de GLP-1 y de GIP dependen de la glucosa y representan nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, se ha visto que la administración de GIP a enfermos con diabetes tipo 2 no es útil para estimular la secreción de insulina.

GLP-1 es un producto postranscripcional derivado del proglucagón, liberado por el intestino en respuesta a nutrientes y a factores neurales y endocrinológicos. GLP-1 actúa como una incretina. Al ser secretado por las células intestinales L, luego de la ingesta, aumenta la liberación de insulina mediada por glucosa. Asimismo, estimula la expresión y biosíntesis del gen de proinsulina de manera tal que evita la depleción de insulina de las células beta de los islotes. Los ratones con alteración genética del receptor de GLP tienen hiperglucemia en ayunas e intolerancia a la glucosa en combinación con reducción de la concentración de insulina mediada por glucosa. GLP-1 también confiere sensibilidad en células beta, resistentes a la glucosa.

GLP-1 desciende los niveles de glucemia mediante la supresión de la secreción de glucagón. La acción insulínica de GLP-1 depende de la glucosa de forma tal que cuando la glucemia se normaliza deja de estimularse la secreción de insulina y se evita así la aparición de hipoglucemia. Por el contrario, la secreción de glucagón aumenta después de la hipoglucemia a pesar de la terapia con GLP-1. Por el momento y en virtud de que la experiencia clínica con GLP es limitada, debe determinarse con precisión el riesgo verdadero de hipoglucemia en relación con el tratamiento con GLP-1. La molécula también bloquea el vaciado gástrico con lo cual se demora el tránsito de nutrientes desde el estómago al intestino y, por ende, las modificaciones en la glucemia asociadas con la ingesta.

 Información adicional en www.siiusalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Se detectaron receptores GLP-1 y fibras nerviosas inmunorreactivas en regiones del sistema nervioso central, importantes reguladores de numerosas funciones homeostáticas, entre ellas del comportamiento de la ingesta. GLP-1 también participa en la disponibilidad de glucosa por su acción sobre el hígado, músculo periférico y tejido adiposo.

El tratamiento de la línea celular pancreática no endocrina AR42J con GLP-1 induce la diferenciación en células que producen y liberan insulina. GLP-1 también promueve la diferenciación de células ductales en células parecidas a las de islote.

GLP-1 como agente terapéutico en diabetes mellitus

GLP-1 aumenta la secreción de insulina mediada por glucosa y reduce la concentración de glucemia en ayunas y posprandial en pacientes con diabetes tipo 2, tal como demostraron numerosas investigaciones. Por su parte, se vio que el efecto persiste aún después de tres semanas de la administración subcutánea de GLP-1, tres veces por día inmediatamente antes de las comidas. En enfermos con diabetes tipo 1 desciende los niveles de glucosa en ayunas y posprandial y disminuye las necesidades de insulina en relación con la ingesta, probablemente mediante la inhibición de la secreción de glucagón o del vaciado gástrico. Más aún, se ha visto que GLP-1 es capaz de mejorar el control de la glucemia cuando se combina con metformina y en enfermos que no responden a sulfonilureas, un fenómeno que sugiere que GLP-1 podría ser útil para restaurar la función de las células beta en pacientes con etapas más avanzadas de la enfermedad.

En enfermos con diabetes tipo 2, GLP-1 desciende la incorporación de alimentos e induce saciedad. Luego de 6 semanas de tratamiento se observa descenso de la glucemia; mejor control metabólico; aumento de la sensibilidad a la insulina y reducción del peso corporal. Este último efecto es muy importante si se tiene en cuenta que la obesidad es un contribuyente esencial en el desarrollo de diabetes tipo 2. El hecho de que GLP-1 induzca descenso de la glucemia a través de varios mecanismos hace que el agente sea particularmente interesante para el tratamiento de enfermos con diabetes. No obstante, una de sus principales desventajas es su corta vida media (inferior a los 2 minutos) por la rápida inactivación por la proteasa dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). Entre las estrategias destinadas a superar este obstáculo se incluyen la introducción de análogos de GLP-1 resistentes a DPP-IV, la inhibición de la actividad de DPP-IV y la identificación y aplicación de pequeñas moléculas no peptídicas agonistas del receptor GLP-1.

Dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV)

DPP-IV es una glicoproteína con múltiples funciones anclada a la superficie de las células; una parte del dominio extracelular también circula en plasma. La DPP-IV fragmenta dipéptidos con alanina o prolina, entre ellos GIP o GLP-1 de manera tal que se modifica su actividad o los torna inactivos. DPP-IV se expresa en muchos tejidos, inclusive en la superficie de células endoteliales. DPP-IV metaboliza GLP-1; los productos de degradación se unen con baja afinidad al receptor de GLP-1 y por ende pueden actuar como antagonistas competitivos. En pacientes con diabetes y en personas sanas, el GLP-1 administrado por vía intravenosa o subcutánea se degrada rápidamente antes de alcanzar la circulación sistémica; por este motivo los análogos de GLP-1 resistentes a DPP-IV es posible que sean agentes hipoglucémicos más eficaces que el GLP-1 nativo.

Análogos de GLP-1 resistentes a DPP-IV

Se han sintetizado varios productos de este tipo que se asocian con mayor estabilidad plasmática y mayor actividad insulinotrópica.

Diversas modificaciones químicas se acompañan de mayor acción hipoglucemiante, efecto más prolongado, mayor capacidad de unión a albúmina y, por ende, prolongación de la vida media y descenso de la incorporación de alimentos y del peso, entre otras propiedades.

Un análogo natural de GLP-1 es exendina-4, un agonista del receptor de GLP-1 que simula las acciones biológicas de este último, entre ellas la secreción de insulina estimulada por glucosa; vaciado gástrico, comportamiento alimenticio y neogénesis y proliferación de células beta. Exendina-4 no es sustrato de DPP-IV y por lo tanto tiene una vida media más prolongada; además es mucho más eficaz que GLP-1. En virtud de estas características, es un agente hipoglucemiante más potente que GLP-1.

En la actualidad GLP-1, exendina-4 y otros derivados están siendo evaluados como posibles agentes terapéuticos en pacientes con diabetes. Los estudios realizados hasta ahora demostraron que la administración de GLP-1 en infusión subcutánea continua durante 6 semanas se asocia con eficacia en términos de regulación de la glucosa. Sin embargo, se desconoce si el beneficio se mantiene en terapias más prolongadas.

Inhibición de la actividad de DPP-IV

La inhibición farmacológica de hasta un 90% de la actividad de DPP-IV con el inhibidor valina pirrolidida se asocia con incremento de los niveles de GLP-1 y de los efectos insulinotrópicos y glucorregulatorios de GLP-1. En ratones intolerantes a la glucosa alimentados con dietas ricas en grasas, la inhibición de la actividad de DPP-IV incrementa el nivel de GLP-1 intacto endógeno y mejora la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina. Asimismo, los ratones con inactivación del gen de DPP-IV depuran más rápidamente una sobrecarga de glucosa y muestran una elevación más importante de la concentración de insulina inducida por glucosa en asociación con el incremento de los niveles de GLP-1 biológicamente activo.

En conjunto, la información disponible a la fecha sugiere que la inhibición de DPP-IV representa una alternativa promisoriosa de terapia en enfermos con diabetes tipo 2. Sin embargo, DPP-IV también degrada varias citoquinas y péptidos regulatorios que contienen alanina o prolina, entre ellos neuropéptido Y, factor liberador de hormona de crecimiento y péptido YY. Además, la DPP-IV participa en la activación de las células T de forma tal que la inhibición farmacológica prolongada, como parte del tratamiento de la diabetes, podría asociarse con importantes efectos adversos. Por lo tanto, en estos enfermos la función inmunitaria debería controlarse regularmente.

Estrategias terapéuticas alternativas

Se intenta identificar moléculas pequeñas no peptídicas que se unan al receptor de GLP-1 y que simulen los efectos de esta partícula. En teoría, estas moléculas se podrían administrar por vía oral. En este contexto, recientemente se identificó a la molécula T 0632 con capacidad de inhibir la función del receptor GLP-1. La identificación de dichas partículas y la comprensión de su interacción con el receptor permitiría crear nuevas moléculas no peptídicas agonistas del receptor de GLP-1.

Se ha visto que sólo una pequeña cantidad del GLP-1 que se almacena en intestino se libera en sangre en respuesta a la ingesta de nutrientes. Debido a que en pacientes con obesidad y con diabetes tipo 2 hay alteración en la secreción de GLP-1, la movilización de GLP-1 desde los depósitos intestinales representa un abordaje terapéutico alternativo para aumentar el estímulo sobre los receptores GLP-1. El incremento de la liberación de GLP-1 mediante uno o varios factores nutritivos, neurales o endocrinos se asociaría seguramente con efectos beneficiosos en sujetos con diabetes.

Los esquemas actuales de tratamiento incluyen la administración de GLP-1 por vía intravenosa o subcutánea. Sin embargo, la administración oral sin duda incrementaría el cumplimiento de los enfermos con la terapia. Recientemente se creó una tableta para uso oral; los estudios preliminares con este preparado muestran resultados alentadores.

Conclusiones

Las propiedades hipoglucemiantes que ejerce GLP-1 por diversos mecanismos motivaron su interés como agente terapéutico en pacientes con diabetes tipo 2. El péptido también reduce el apetito y promueve descenso de peso a corto plazo; por su parte, el reciente descubrimiento de su efecto inductor de la proliferación de células beta y de la neogénesis de islotes tiene consecuencias de máxima importancia en pacientes con diabetes tipo 2, una enfermedad que se caracteriza por la pérdida gradual de la funcionalidad del páncreas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06316013.htm

10 - Estrategias para Identificar Adultos con Alto Riesgo de Diabetes Tipo 2

Edelstein S, Brancati F, Barrett-Connor E y colaboradores

Diabetes Prevention Program Coordinating Center, George Washington University, Rockville, EE.UU.

[Strategies to Identify Adults at High Risk for Type 2 Diabetes]

Diabetes Care 28(1):138-144, Ene 2005

La glucemia en ayunas de sangre capilar constituye un adyuvante útil en los programas de pesquisa de diabetes tipo 2 junto con la edad y el índice de masa corporal.

Si bien hay muchos tratamientos disponibles para los adultos con diabetes (DBT), estas terapias son sólo parcialmente efectivas para disminuir el riesgo de complicaciones graves. Por ende, la prevención primaria de la DBT tipo 2 representa una estrategia interesante para reducir la morbilidad relacionada con la DBT.

El Programa para la Prevención de la Diabetes (*The Diabetes Prevention Program* [DPP]) mostró que entre los adultos con alto riesgo de DBT tipo 2, esta enfermedad puede prevenirse o posponerse mediante un régimen de pérdida de peso y actividad física regular o por la utilización diaria de metformina. El DPP definió los adultos con alto riesgo de DBT tipo 2 como aquellos con alteraciones en la tolerancia oral a la glucosa (ITOG; glucemia a las 2 horas entre 140-199 mg/dl después de una sobrecarga de glucosa oral de 75 g) y con aumento en los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas (AGA, glucosa plasmática de 95-125 mg/dl después de un ayuno nocturno de 10 horas).

Los objetivos de los autores de este estudio fueron determinar cómo la pesquisa puede verse afectada por la presencia de factores de riesgo establecidos, como la edad, sexo, raza, índice de masa corporal (IMC), antecedentes familiares de DBT y los beneficios de preseleccionar a las personas con niveles elevados de glucosa en sangre capilar.

Materiales y métodos

El objetivo de la pesquisa del DPP fue identificar eficientemente y reclutar una cohorte de adultos con alto riesgo de DBT tipo 2. Como primer paso, la evaluación de los criterios de elección comprendió una breve entrevista y una medición de la glucosa en sangre, principalmente de sangre capilar. Sin embargo, algunas veces las determinaciones se realizaron el mismo día de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) mediante sangre venosa y otras 1-90 días antes de la PTOG. Los individuos potencialmente elegibles fueron invitados a someterse a una PTOG estándar con 75 g de glucosa oral (paso 2) y aquellos que cumplieron los criterios de elegibilidad por sus niveles de glucosa en ayunas y a las 2 horas de la PTOG fueron convocados a un examen médico (paso 3). De las 158 177 personas contactadas, 79 190 fueron potencialmente elegibles (sin antecedentes de DBT, 25 años o

más edad, IMC > 24 kg/m²), y el análisis de los autores se centró en los 30 383 participantes que completaron la PTOG.

Sobre la base de una única PTOG los individuos se clasificaron en tres categorías: 1) niveles normales de glucosa en ayunas (< 95 mg/dl) o tolerancia normal a la glucosa (glucosa a las 2 horas < 140 mg/dl); 2) diabetes según los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA): glucosa en ayunas > 126 mg/dl o > 200 mg/dl luego de 2 horas de la PTOG; 3) AGA entre 95-125 mg/dl e ITOG (glucosa a las 2 horas entre 140-199 mg/dl). Este tercer grupo cumplió los criterios glucémicos de elegibilidad del DPP (ITOG/AGA) y se clasificó como de alto riesgo para DBT. Los resultados de la medición de glucosa provenientes del laboratorio bioquímico central (LBC) fueron utilizados para la elegibilidad. Se instruyó a las clínicas para que no remitieran las muestras de sangre al LBC si los niveles de glucosa en ayunas obtenidos eran < 80 mg/dl o > 140 mg/dl o si los valores de glucosa a las 2 horas eran < 120 mg/dl o > 220 mg/dl.

En cuanto a la metodología estadística, el análisis se centró en dos resultados principales de la PTOG: 1) elegibilidad de acuerdo con el DPP (presencia de ITOG y AGA) y 2) DBT tipo 2 no diagnosticada previamente. La estratificación por variables incluyó la edad (grupos de 10 años), raza (blanca, afroamericanos, hispanoamericanos, amerindios y asiáticos y nativos de las islas del Pacífico), sexo, IMC (grupos de 5 kg/m²), antecedentes familiares de DBT y mediciones de glucosa en el paso 1, en incrementos de 5 mg/dl. Las comparaciones se realizaron mediante las pruebas de chi cuadrado. Se determinaron las asociaciones independientes de toda la gama de variables mediante el modelo de regresión logística múltiple de las personas con o sin muestras de glucosa en ayunas en sangre capilar 1-90 días antes de la PTOG como variable independiente; se calcularon los riesgos relativos (RR) ajustados con los intervalos de confianza del 95% (IC).

Resultados

De las 30 383 personas que completaron la PTOG, 12 490 (41.1%) muestras tuvieron resultados que no cumplieron los criterios de elección para ser remitidos al LBC; mientras que 17 893 (58.9%) cumplieron los criterios y fueron enviadas al LBC. La mayoría de las PTOG de los laboratorios locales se clasificaron de bajo riesgo (82.8%) o DBT no diagnosticada previamente (9.5%). De las muestras remitidas al LBC, el 40.8% cumplió los criterios de alto riesgo (ITOG-AGA) y el 15.4% de DBT. Los datos conjuntos mostraron un 27.2% de ITOG-AGA y un 13% de DBT no diagnosticada previamente. No hubo diferencias en cuanto al sexo en los resultados de ITOG-AGA o DBT.

Tanto la edad como el IMC se asociaron positiva y significativamente con ITOG y con ITOG o DBT; mientras que los antecedentes familiares de DBT no se relacionaron con mayor riesgo. Los resultados de la pesquisa fueron similares en las personas de raza blanca, afroamericanos e hispanoamericanos, pero fueron significativamente mayores en asiáticos y nativos de las islas del Pacífico, y menores en los amerindios. En los individuos de raza blanca, afroamericanos e hispanoamericanos, la edad y el IMC demostraron una relación significativa y positiva con ITOG/AGA o DBT; mientras que en los asiáticos y nativos de las islas del Pacífico, la edad mostró una asociación significativa, pero no así el IMC. En los amerindios, prácticamente no hubo relación con la edad o el IMC, aunque el análisis se vio limitado por el pequeño número de casos.

Los niveles venosos de glucosa en ayunas se asociaron significativamente con ITOG-AGA y con ITOG-AGA más DBT recientemente diagnosticada. Algo similar ocurrió con las determinaciones de glucosa en ayunas en sangre capilar y con las mediciones en sangre capilar obtenidas 1-90 días antes de la PTOG. Las 3 correlaciones más significativas de riesgo de ITOG/AGA o DBT fueron la edad, el IMC y los niveles de glucosa en el paso 1 de la pesquisa. A valores de glucosa por debajo de 100-105 mg/dl, la mayor edad y el IMC aumentado se asociaron con aproximadamente el doble de riesgo de

ITOG-AGA e ITOG-AGA más DBT recientemente diagnosticada. Sin embargo, con niveles de glucosa superiores a 105 mg/dl ni la edad ni el IMC agregaron valor predictivo. El análisis multivariado se efectuó en 5 276 personas con glucemias en sangre capilar obtenidas 1-90 días antes de la PTOG.

En los modelos sin glucemia capilar, la edad se asoció significativamente con la ITOG-AGA. En comparación con los individuos < 40 años, aquellos de 60 años o más tuvieron dos veces más probabilidad de tener ITOG-AGA. La relación de la edad con la ITOG-AGA o la DBT fue aún más significativa, con un riesgo 4 veces mayor en las personas de 60 años o más en comparación con las < 40 años. Estas asociaciones fueron independientes del sexo, raza, IMC y antecedentes familiares y sólo fueron levemente atenuadas por el ajuste adicional por la glucosa medida en sangre capilar 1-90 días antes de la PTOG. El IMC mostró una asociación independiente, significativa. Sólo los asiáticos y los nativos de las islas del Pacífico tuvieron un RR 70-80% mayor de ITOG/AGA, pero más de 4 veces de ITOG/AGA o DBT, ajustados por otros factores de riesgo. En cambio, los riesgos en afroamericanos, hispanoamericanos, amerindios y otros grupos étnicos fueron similares a los de las personas de raza blanca.

Los antecedentes familiares de DBT se asociaron débilmente con ITOG/AGA e ITOG/AGA o DBT; el sexo no fue un factor predictivo. La glucosa medida en sangre capilar 1-90 días antes de la PTOG mostró una asociación significativa con ITOG-AGA o DBT de reciente diagnóstico. En comparación con los niveles de glucosa entre 80-89 mg/dl, aquellos con valores entre 120-129 mg/dl tuvieron 50 veces mayor probabilidad de tener ITOG-AGA o DBT. La relación de glucemia capilar con ITOG/AGA fue más compleja. Comparados con los valores de glucosa entre 80-89 mg/dl, los niveles entre 100-109 mg/dl tuvieron el doble de posibilidad de tener ITOG-AGA; mientras que aquellos con valores ≥ 130 mg/dl tuvieron sólo un quinto de probabilidades de tener ITOG/AGA, debido al mayor porcentaje en este grupo que reunía los criterios de DBT. La introducción de la variable glucosa medida en sangre capilar 1-90 días antes de la PTOG en los modelos de ITOG/AGA produjo nula o escasa atenuación del valor predictivo de otras características.

Discusión

Comentan los autores que la estrategia de reclutamiento y elegibilidad del DPP tuvo éxito en identificar adultos con alto riesgo de DBT tipo 2 entre varios grupos raciales y permitió establecer una guía para el uso más eficiente de la PTOG. El DPP detectó que el 27% de las personas examinadas tenían ITOG/AGA, porcentaje que se elevó al 40.8% cuando se consideraron sólo las muestras analizadas por el LBC. La edad, el IMC y la glucemia en ayunas en el paso 1 de la pesquisa fueron factores predictivos independientes de alto riesgo de DBT, aun cuando la glucosa se midió en sangre capilar 1-90 días antes de la PTOG.

El patrón similar de resultados en la mayoría de los grupos raciales fue inesperado, ya que gran parte de la bibliografía existente documentó la presencia de un riesgo excesivo de ITOG y DBT tipo 2 en las minorías étnicas de los EE.UU. La explicación más probable radica en el proceso de selección antes de la PTOG, ya que la consiguiente eliminación de los individuos blancos de bajo riesgo podría ser la causa de los resultados similares en personas de raza blanca, afroamericanos, hispanoamericanos y amerindios.

En conclusión, el enfoque de pesquisa diseñado por el DPP permitió la identificación de los individuos con alto riesgo de DBT tipo 2 y puede ser útil en los ámbitos clínico y de la salud pública. La edad, el IMC y la glucemia capilar en ayunas parecen ser los elementos clave para los futuros programas de pesquisa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06316014.htm

11 - Efectos del Entrenamiento Físico sobre la Homeostasis de la Glucosa

Boulé N, Weisnagel S, Lakka T y colaboradores

Division of Kinesiology, Laval University, Sainte-Foy, Canadá; Human Genomics Laboratory, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge, EE.UU.

[Effects of Exercise Training on Glucose Homeostasis]

Diabetes Care 28(1):108-114, Ene 2005

En ausencia de una pérdida sustancial de peso, la práctica regular de ejercicios es necesaria para la obtención de mejoras sostenidas en la homeostasis de la glucosa.

Ensayos clínicos y estudios prospectivos resaltan la importancia de la actividad física o de la combinación de la actividad física más las modificaciones en la dieta en la prevención de la diabetes tipo 2. Los ensayos basados en el entrenamiento físico demostraron mejoras en la sensibilidad a la insulina en diversos grupos de individuos. El objetivo de este estudio fue analizar los efectos de un programa de entrenamiento físico sobre la sensibilidad a la insulina, la secreción de insulina y otras variables derivadas de la prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa (PTGEV), con la consideración de los efectos de posibles factores de confusión como la edad, la raza, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), así como los cambios en la adiposidad y en la aptitud física.

Material y métodos

El *HERITAGE Family Study* es un ensayo multicéntrico de entrenamiento físico, cuyo objetivo principal es evaluar el papel de los factores genéticos en las respuestas cardiovascular, metabólica y hormonal al ejercicio aeróbico en familias sedentarias. Participaron 316 mujeres (109 de raza negra y 207 blancas) y 280 hombres (64 de raza negra y 216 blancos) de los cuales se dispuso de los datos completos de la PTGEV. Un subgrupo de mujeres (n = 40, edad entre 40 y 65 años) no presentó ciclos menstruales en un período de más de 2 años. Los criterios de inclusión fueron: hijos de 17 años o más y padres de hasta 65 años, de vida sedentaria (ausencia de actividad física regular más de una vez por semana en los 6 meses previos).

El programa de entrenamiento se llevó a cabo en bicicletas ergométricas. Las personas comenzaron a entrenar con una frecuencia cardíaca asociada con el 55% de su consumo de oxígeno máximo (VO_{2max}) inicial por 30 minutos/día hasta una frecuencia cardíaca asociada con el 75% de su VO_{2max} por 50 minutos/día al final de la semana 14. Esta intensidad y duración se mantuvieron las restantes 6 semanas. La frecuencia se mantuvo en 3 sesiones por semana durante las 20 semanas de duración del programa de entrenamiento. La PTGEV se realizó la mañana siguiente a un ayuno nocturno de 12 horas. La PTGEV inicial se efectuó antes del comienzo del programa de entrenamiento; mientras que la PTGEV posentrenamiento se efectuó, en promedio, después de 52.3 sesiones de entrenamiento (desvío estándar = 3.9).

Las mujeres se examinaron durante la fase folicular. También se determinaron los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ayunas 1 a 3 días después de la última sesión de ejercicio. Los niveles plasmáticos de insulina se midieron por radioinmunoensayo; mientras que la glucosa plasmática se determinó enzimáticamente. En cuanto a las variables derivadas de la PTGEV se utilizó el índice de desaparición de la glucosa (K_g) como un índice de tolerancia total a la glucosa endovenosa. El índice de sensibilidad a la insulina (S_i) y de efectividad de glucosa (S_g) se derivaron del análisis MINMOD. La respuesta aguda de insulina a la glucosa ($RAI_{glucosa}$) también derivó del programa MINMOD como el área integrada bajo la curva entre los minutos 0 y 10 de la PTGEV. El índice de disposición (D_i), definido como el producto de S_i y $RAI_{glucosa}$ se utilizó como un índice global de homeostasis de la glucosa y de

capacidad de las células beta del páncreas para compensar la resistencia a la insulina. El área de glucosa debajo de la concentración de glucosa en ayunas (G_{ABF}) se calculó mediante el método trapezoidal.

En cuanto a la metodología estadística, se utilizó el ANOVA de medidas repetidas para determinar el efecto de la intervención del programa de ejercicio sobre las variables derivadas de la PTGEV y considerar las potenciales interacciones con la raza y el sexo.

Resultados

La edad de las mujeres de raza negra fue de 32.9 años (30.8-35 años) y de 35.1 años (33.1-37 años), las de raza blanca. El IMC fue de 27.7 kg/m² (26.6-28.9 kg/m²) y 24.7 kg/m² (24.1-25.4 kg/m²). La edad de los hombres fue 33.1 años (30.2-36 años) para la raza negra y de 36.5 años (34.5-38.6 años) los de raza blanca; mientras que el IMC fue de 26.6 kg/m² (25.4-27.8 kg/m²) y 26.3 kg/m² (25.6-26.9 kg/m²), respectivamente. Luego del programa de entrenamiento de ejercicios de 20 semanas, el peso medio disminuyó en 0.3 ± 2.3 kg ($p = 0.007$) y la circunferencia de cintura media se redujo en 1 ± 3 cm ($p < 0.001$). El VO_{2max} aumentó de 31.7 ± 8.9 a 37.2 ± 9.6 ml O₂/kg/min ($p < 0.001$). Hubo cambios medios significativos en las variables derivadas de la PTGEV entre los valores iniciales y posteriores al entrenamiento, como un 10% de incremento en la S_i ($p < 0.001$), una disminución del 3% en la $RAI_{glucosa}$ ($p = 0.04$), un incremento del 7% en D_i ($p = 0.008$), un aumento del 11% en S_g ($p < 0.001$), un incremento del 3% en K_g ($p = 0.02$) y una disminución del 7% en G_{ABF} ($p = 0.02$).

El porcentaje de pacientes que no presentó cambios o una disminución en los parámetros de la PTGEV fue el siguiente: S_i 42%; $RAI_{glucosa}$ 55%; D_i 44%; S_g 45%; K_g 44% y G_{ABF} 54%. Antes del comienzo del programa de entrenamiento, la media de la S_i fue aproximadamente un 61% más elevada en las personas de raza blanca en comparación con las de raza negra ($p < 0.001$) y un 12% más alta en las mujeres con respecto a los hombres ($p = 0.03$). La interacción significativa tiempo x sexo indicó que el incremento medio en la S_i fue mayor en los hombres en comparación con las mujeres (16% versus 5%, $p = 0.02$). El aumento medio en la S_i fue mayor en los individuos negros con respecto a los blancos, pero la interacción tiempo x raza no fue estadísticamente significativa (16% versus 8%, $p = 0.15$).

Las personas con peso normal al inicio tendieron a un menor incremento medio en la S_i (6%) en comparación con aquellas con sobrepeso (14%) y obesidad (15%), aunque la diferencia no fue significativa ($p = 0.33$). No hubo diferencias significativas en los cambios en la S_i entre las 272 mujeres premenopáusicas y las 40 posmenopáusicas (5% y 3%, respectivamente, $p = 0.82$). La $RAI_{glucosa}$ media inicial fue más de 2 veces más elevada en las personas de raza negra en comparación con las de raza blanca, aunque el cambio medio no fue estadísticamente significativo entre las dos razas; la $RAI_{glucosa}$ disminuyó globalmente ($p = 0.04$). Sin embargo, en el cuartil con la tolerancia más elevada a la glucosa (K_g media de 2.5% por minuto), la media de la $RAI_{glucosa}$ disminuyó en un 14%; mientras que en el cuartil con la tolerancia más baja a la glucosa (K_g media de 1% por minuto), este parámetro aumentó en un 7% ($p < 0.001$ entre los cuatro cuartiles, con consideración de las potenciales interacciones con el sexo y la raza).

La media del G_{ABF} disminuyó en un 7% ($p = 0.02$), lo que indica que los valores de glucosa luego del programa de ejercicios no fueron tan bajos al final de la PTGEV. Antes del programa de intervención de ejercicios hubo una asociación positiva entre G_{ABF} y K_g ($r = 0.49$, $p < 0.001$). Además, se encontró una asociación inversa entre el G_{ABF} inicial y los cambios en K_g ($r = -0.30$, $p < 0.001$), lo cual sugiere que aquellos con los valores iniciales más elevados de G_{ABF} (glucosa más baja al final de la PTGEV) tuvieron menores incrementos o reducciones en la tolerancia a la glucosa. Si bien los valores iniciales de S_{ir} , S_{gr} , $RAI_{glucosa}$ y K_g disminuyeron con el aumento de la edad ($r = -0.11$, -0.13 , -0.24 y -0.33 , respectivamente,

todos con $p < 0.001$), no se encontraron asociaciones entre la edad y los cambios inducidos por el ejercicio en S_{ir} , S_{gr} , $RAI_{glucosa}$, D_i , K_g o G_{ABF} .

Los cambios en la S_i no se asociaron con cambios en el peso, circunferencia de cintura, aptitud física y niveles plasmáticos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta y baja densidad o triglicéridos. Por otro lado, se encontró una asociación positiva entre los cambios en $RAI_{glucosa}$ y los cambios en el peso corporal ($r = 0.13$, $p = 0.002$), circunferencia de cintura ($r = 0.10$, $p = 0.02$), triglicéridos plasmáticos ($r = 0.10$, $p = 0.02$) y colesterol total ($r = 0.09$, $p = 0.03$).

Estos hallazgos sugieren que los participantes que tuvieron mayor pérdida de peso presentaron mayor disminución en la secreción de insulina, a pesar de no mostrar grandes cambios en la sensibilidad a la insulina. La insulina en ayunas se redujo en un 8% ($p < 0.001$), 24 horas después del ejercicio. Esta disminución fue bastante similar al incremento medio del 10% en la S_i estimado de la PTGEV. Sin embargo, los valores de insulina en ayunas retornaron a los niveles iniciales después de 72 horas. La glucemia en ayunas aumentó levemente 24 y 72 horas después del ejercicio previo. Hubo una interacción significativa tiempo x raza que sugirió un mayor incremento en los niveles de glucosa en ayunas en los sujetos de raza negra en comparación con los blancos ($p = 0.008$).


Discusión

Comentan los autores que el principal hallazgo de su estudio fue que la práctica de ejercicio regular produce efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina y otras medidas derivadas de la PTGEV. Sin embargo, aunque los efectos de la práctica regular estructurada de ejercicios fueron sumamente variables, se produjeron mejoras en virtualmente todas las variables derivadas de la PTOG. Estas mejoras resultaron en un mejor control, tanto de los niveles elevados como bajos de glucosa y una mejor homeostasis global de la glucosa. Independientemente de la raza, los hombres presentaron mayores aumentos en la sensibilidad a la insulina que las mujeres y los participantes con menor tolerancia a la glucosa tuvieron un incremento en la secreción de insulina. Los niveles de insulina en ayunas sugieren que los aumentos en la sensibilidad a la insulina observados 24 horas después de una sesión de ejercicios fueron transitorios, ya que desaparecieron después de 72 horas.

Estos resultados avalan la importancia de la frecuencia cuando se instaure un programa de ejercicios. Un hallazgo novedoso del presente estudio es que el entrenamiento físico no sólo incrementó la tolerancia a la glucosa endovenosa, con la consiguiente protección contra la hiperglucemia posprandial, sino que también protegió contra los bajos niveles de glucosa al final de la PTGEV.

En conclusión, si bien los efectos de la práctica regular estructurada de ejercicios fueron muy variables, se produjeron mejoras en virtualmente todas las variables derivadas de la PTGEV. En ausencia de una pérdida sustancial de peso, la práctica regular de ejercicios es necesaria para la obtención de mejoras sostenidas en la homeostasis de la glucosa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06316016.htm

 Información adicional en www.siicsalud.com; autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Novedades distinguidas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC. Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de media página.

12 - Relación entre Enfermedad Periodontal y Mortalidad en Pacientes Diabéticos

Saremi A, Nelson R, Tulloch-Reid M y colaboradores

Diabetes Care 28(1):27-32, Ene 2005

Las personas con diabetes y enfermedad periodontal (EP) grave pueden ser especialmente susceptibles a padecer complicaciones vasculares de los pequeños y grandes vasos, las cuales influyen en gran medida en la morbilidad y mortalidad asociadas con la diabetes.

La EP es una inflamación bucal crónica y frecuente que se caracteriza por la destrucción de tejidos blandos y hueso; su evolución está regulada en gran parte por factores del huésped, como la presencia de diabetes. Aunque todavía no se conoce con claridad la patogénesis de la EP en los pacientes que padecen diabetes, la evidencia sugiere que puede ser el resultado de una exposición prolongada a la hiperglucemia.

Por otra parte, es posible que la inflamación asociada con la EP desempeñe un papel central en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular (ECV). Asimismo, la infección periodontal crónica puede asociarse con algunos cambios en el torrente sanguíneo y en los órganos hematopoyéticos, los que pueden activar ciertas sustancias inflamatorias. Diversas investigaciones realizadas con anterioridad encontraron una relación entre los marcadores de inflamación, algunas alteraciones del metabolismo de la glucosa y la ECV. Es posible que la inflamación crónica y leve esté asociada con la disfunción endotelial, la cual podría ser uno de los mecanismos por los que se relacionan la diabetes, la EP y la enfermedad cardiovascular.

Los autores examinaron los efectos de la EP en la mortalidad general y la relacionada con las cardiopatías en 628 sujetos mayores de 35 años con diabetes tipo 2 (DBT2). Los participantes eran de origen amerindio (de las etnias pima y tohono o'odham) y las evaluaciones se realizaron periódicamente durante un promedio de 11 años; se registraron los datos obtenidos de los interrogatorios, los exámenes clínicos, bioquímicos y odontológicos. Aproximadamente el 60% de los participantes tenía EP grave y, de este grupo, la mayoría había perdido todas las piezas dentales.

En el período analizado fallecieron 204 individuos. Las tasas de mortalidad de causas naturales ajustadas para la edad y el sexo se expresaron como el número de muertes por cada 1 000 personas/año de seguimiento. Con este criterio, ante una EP leve o ausente, se obtuvo una cifra de 3.7, mientras que para los casos de EP moderada o grave, las tasas respectivas fueron de 19.6 y 28.4. La mayoría de las defunciones por ECV se debieron a cardiopatía isquémica y la principal causa de fallecimientos relacionados con la DBT2 fue la nefropatía diabética. La combinación de estas complicaciones ("cardiorrenal") fue el principal motivo de la mortalidad observada en ambos sexos. Otras causas de muerte cardiovascular o diabética no tuvieron asociación significativa con la EP.

Luego de tener en cuenta edad, sexo, duración de la diabetes, niveles de hemoglobina glicosilada, macroalbuminuria, índice de masa corporal, concentraciones del colesterol sérico, hipertensión, alteraciones del electrocardiograma y tabaquismo actual, los análisis estadísticos revelaron que, en comparación con los sujetos con EP ausente, leve o moderada, los sujetos con EP grave tenían un riesgo 3.2 veces mayor de morir por cardiopatía isquémica y nefropatía diabética. El 57% de los fallecimientos de origen cardiorrenal se relacionó con la exposición a la EP grave.

La EP comparte numerosos factores de riesgo con la ECV: diabetes, edad avanzada, hábito de fumar, estilos de vida,

nivel socioeconómico, dieta y accesibilidad a las prestaciones de salud. Asimismo, los pacientes con EP grave presentan varios factores que aumentan el riesgo de padecer cardiopatía isquémica y nefropatía diabética: complicaciones ateroscleróticas, edad avanzada, control deficiente de la glucemia, elevadas concentraciones séricas de colesterol, macroalbuminuria e hipertensión. Además se observó que los individuos de la etnia pima con diabetes y EP grave tenían un menor índice de masa corporal, lo cual puede señalar la presencia de una patología de base, ya que se asoció con mayores tasas de mortalidad en esta población.

La EP no sólo representa una carga importante en la salud de los indios pima, sino que además es un factor de predicción de los fallecimientos de origen cardiorrenal en quienes padecen DBT2, por lo que los autores manifiestan que la enfermedad periodontal se suma a los factores de riesgo tradicionales de estas enfermedades.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06315017.htm

13 - Disfunción Miocárdica en Pacientes con Diabetes Tipo 2

González-Vilchez F, Ayuela J, Ares M y colaboradores

International Journal of Cardiology 101(1):53-58, May 2005

La diabetes es un fuerte factor de riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, tal como lo demostraron numerosos estudios longitudinales. Recientemente, un amplio estudio epidemiológico mostró, mediante ecografía, aumento de la masa ventricular izquierda y reducción del volumen ventricular y de la función del miocardio en pacientes con diabetes tipo 2. Los hallazgos fueron independientes del índice de masa corporal y de la presión arterial. Por su parte, diversos estudios histológicos demostraron hipertrofia de miocitos, fibrosis perivascular y aumento de la matriz de colágeno, de los triglicéridos celulares y de los lípidos en la membrana celular, observaciones que parecen asociarse con un aumento de la glucosilación no enzimática de las proteínas y con el estrés oxidativo, fenómenos característicos del estado diabético.

El objetivo de este estudio fue evaluar, en un grupo altamente seleccionado de individuos con diabetes tipo 2 sin isquemia de miocardio ni hipertensión, la existencia de disfunción miocárdica mediante una nueva técnica Doppler tisular y métodos ecocardiográficos convencionales. Asimismo se intentó establecer la relación entre la alteración de la funcionalidad del miocardio y los trastornos metabólicos, según marcadores de estrés oxidativo y parámetros indicadores de fibrosis del miocardio.

Se estudiaron 25 pacientes de menos de 60 años con diabetes tipo 2 según guías recientes. Ningún enfermo presentaba hipertensión sistémica; tres sujetos estaban medicados con estatinas y uno recibía gemfibrozil. La enfermedad coronaria clínicamente significativa se excluyó por la ausencia de patología cardíaca; por examen físico normal; por electrocardiograma normal; por ausencia de anomalías en la motilidad de la pared en la ecocardiografía; por una prueba normal de ejercicio (protocolo Bruce); y por ausencia de isquemia en el electrocardiograma ambulatorio de 24 horas.

Los resultados se compararon con los de 12 sujetos sanos equiparables en edad y sexo.

La ecocardiografía se realizó con un transductor multifrecuencia y con registro electrocardiográfico continuo. Las dimensiones internas del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular así como el espesor de la pared posterior se midieron al final de la sístole y de la diástole según recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*. Se utilizaron métodos convencionales para calcular la masa del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección, el espesor relativo de la pared, la fracción de acortamiento sistólica del ventrículo izquierdo y el estrés de fin de sístole.

El flujo de entrada mitral se examinó por Doppler (velocidad pico precoz [E] y tardía [A]) al igual que el tiempo de desaceleración de la onda E y el tiempo de relajación isovolumétrico ventricular izquierdo. La eficiencia contráctil del miocardio se evaluó mediante el acortamiento ventricular sistólico en relación con el estrés de fin de sístole.

Asimismo, se utilizó la velocidad tisular sistólica Doppler del anillo mitral lateral como índice de la función ventricular sistólica izquierda. Recientemente, recuerdan los autores, se vio que este parámetro está reducido en pacientes con diabetes tipo 2 no complicada, a pesar de tener una fracción de eyección normal. La función diastólica se valoró mediante el cociente E/A, el tiempo de desaceleración de la onda E, el tiempo de relajación isovolumétrico y la velocidad de propagación del flujo.

Desde el punto de vista bioquímico se determinó la concentración de péptido carboxiterminal de procolágeno tipo 1 (PCTI) que se sabe está fuertemente relacionado con el contenido de colágeno del miocardio en pacientes con hipertensión esencial, la actividad sérica de glutatión peroxidasa (como marcador de estrés oxidativo) y el nivel plasmático de angiotensina II y de aldosterona.

El espesor de la pared posterior y el espesor relativo de la pared fueron significativamente mayores en pacientes con diabetes en comparación con controles, fenómeno que sugiere remodelamiento concéntrico del ventrículo izquierdo. La masa del ventrículo izquierdo tendió a ser más grande en los primeros, pero las diferencias no fueron significativas. No se observaron diferencias en los parámetros estándar de función sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección y fracción de acortamiento) entre los sujetos diabéticos y controles. El acortamiento endocárdico corregido por estrés estuvo claramente reducido en enfermos con diabetes; asimismo, el acortamiento de la pared media corregido por estrés también fue inferior en estos pacientes (aunque no alcanzó nivel estadístico) en comparación con los controles.

Cabe destacar que mediante Doppler tisular los enfermos presentaron valores mucho más bajos de velocidad sistólica del anillo mitral lateral respecto de los controles. En relación con la funcionalidad diastólica, el cociente E/A fue más bajo en los pacientes diabéticos y también se detectó en ellos una reducción muy significativa de la velocidad diastólica temprana del anillo mitral.

Los pacientes tuvieron niveles más altos de malondialdehído, angiotensina II, triglicéridos y hemoglobina glucosilada respecto de los individuos sanos. La concentración de PCTI también tendió a ser superior en los primeros.

Se observó una correlación negativa entre el acortamiento endocárdico corregido por estrés y la velocidad sistólica del anillo mitral lateral y los niveles de PCTI.

El acortamiento endocárdico corregido por estrés y la velocidad sistólica del anillo mitral se asociaron significativamente con los niveles de glutatión peroxidasa. Asimismo, se comprobó una relación significativa entre la velocidad diastólica temprana del anillo mitral y la glutatión peroxidasa.

En este estudio se evaluaron pacientes en quienes se pudieron excluir otras variables de confusión razonablemente bien ya que la enfermedad no llevaba una larga evolución, la presión arterial era normal, el control metabólico era bueno y no había signos de enfermedad coronaria. En los pacientes se encontraron indicios de remodelamiento concéntrico del ventrículo izquierdo con tendencia a la hipertrofia; datos sugestivos de depresión sutil de la funcionalidad sistólica del

ventrículo izquierdo y alteraciones en la función diastólica. Las observaciones coinciden con estudios previos que sugirieron la posibilidad de una verdadera miocardiopatía diabética. En opinión de los autores, esta nueva técnica tisular Doppler podría ser de utilidad para evaluar el compromiso miocárdico incipiente, para monitorear la evolución de la enfermedad y para controlar la respuesta a las intervenciones farmacológicas.



Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/dat044/05808016.htm

14 - Efectos de la Exenatida (Exendina-4) sobre el Control de la Glucemia en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Buse J, Henry R, Han J y colaboradores

Diabetes Care 27(11):2628-2635, Nov 2004

En enfermos con diabetes tipo 2 que no responden satisfactoriamente al tratamiento con sulfonilureas, el agregado de exenatida es seguro y eficaz. Se asocia con buen control metabólico y descenso del peso sin incremento de la incidencia de hipoglucemia grave.

Las sulfonilureas son una clase de fármacos que comúnmente se indican en pacientes con diabetes tipo 2. Son agentes eficaces y seguros cuando se los utiliza como monoterapia o en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes o insulina, aunque la hipoglucemia y el aumento de peso son efectos adversos de consideración. La exenatida (Ex) es una incretina con actividad sobre el metabolismo de la glucemia, similar a la que se observa con el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). En el trabajo actual se determina la utilidad de la Ex en términos de mejoría de la glucemia en un período de 30 semanas en pacientes con control metabólico inadecuado, en tratamiento con sulfonilureas.

Participaron pacientes de 22 a 76 años con diabetes tipo 2, medicados con la dosis máxima eficaz de sulfonilureas como monoterapia, durante al menos 3 meses.

Se incluyeron, entre febrero de 2002 y agosto de 2003, 377 adultos. El estudio tuvo un diseño aleatorizado, a triple ciego, controlado con placebo y en paralelo. Los puntos principales de evaluación fueron los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y la seguridad. La investigación abarcó una fase inicial de 4 semanas a simple ciego con la inyección subcutánea de placebo, dos veces por día. Posteriormente, los enfermos fueron aleatoriamente asignados a Ex en dosis de 5 μ g o a placebo, por vía subcutánea, dos veces por día durante un mes, y luego a tratamiento con Ex en dosis de 5 μ g o 10 μ g o placebo, también por vía subcutánea, dos veces por día antes de la ingesta por la mañana y por la tarde, durante otras 26 semanas.

Los valores de HbA_{1c} descendieron en todos los grupos de estudio entre el momento del rastreo y la aleatorización. La concentración de HbA_{1c} fue comparable en los dos grupos tratados con Ex durante las 12 primeras semanas, a diferencia de lo observado con placebo. Hacia la semana 30, la modificación en la concentración de HbA_{1c} fue de -0.86% en pacientes tratados con 10 μ g de Ex y de -0.46 en los que recibieron 5 μ g de Ex. En los asignados a placebo se constató un incremento de 0.12% ($p \leq 0.0002$). Al final del estudio, el 34.2% y el 26.7% de los pacientes tratados con 10 y 5 μ g de Ex, respectivamente, lograron valores de HbA_{1c} de 7% o menores, en ambos casos, las cifras fueron sustancialmente más altas que las registradas con placebo ($p < 0.0001$). De los sujetos evaluables con valores iniciales de $HbA_{1c} > 7\%$, 41.3% del grupo Ex 10 μ g y 32.6% del grupo Ex 5 μ g alcanzaron una cifra de $HbA_{1c} \leq 7\%$ a la semana 30.

La glucemia en ayunas basal fue similar en todos los grupos de tratamiento. Hacia la semana 30, se constató una disminución de -0.6 y de -0.3 mmol/l en los pacientes tratados

con 10 y con 5 µg de Ex, respectivamente, en comparación con un incremento de 0.4 mmol/l en el grupo placebo.

Los pacientes que recibieron 10 µg de Ex presentaron una pérdida progresiva del peso corporal con 1.6 kg menos de peso, al final del estudio.

La incidencia de efectos adversos graves fue baja: 4% en el grupo de Ex, 10 µg; 3% en los pacientes tratados con Ex, 5 µg, y 8% en el grupo placebo.

Las manifestaciones secundarias más comunes fueron gastrointestinales, esencialmente náuseas.

Los resultados del estudio indican que el uso prolongado de Ex, en dosis de 5 o 10 µg se asocia con mejoría en el control de la glucemia: el 33% y el 41% de los enfermos lograron los objetivos en términos de concentración de HbA_{1c} (igual o por debajo del 7%), en comparación con el 9% de los pacientes del grupo placebo que completó la investigación. Asimismo, el tratamiento se acompañó de pérdida importante de peso sin mayor incidencia de episodios de hipoglucemia. Por su parte, la mejoría en la relación entre proinsulina e insulina observada en los sujetos de los grupos activos indica el efecto beneficioso de la droga sobre la masa de células beta. En conclusión, en enfermos con diabetes tipo 2 tratados con sulfonilureas que no logran el control metabólico esperado, el agregado de Ex puede inducir mejoría sustancial en la concentración de HbA_{1c} sin que se incremente el riesgo de episodios de hipoglucemia. El fármaco ocasiona, además, descenso importante y sostenido del peso corporal.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06316011.htm

15 - Adiponectina en la Resistencia a la Insulina y Función Endotelial

Singhal A, Jamieson N, Fewtrell M y colaboradores

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 90(8):4615-4621, Ago 2005

La obesidad es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Si bien el mecanismo que relaciona la masa grasa con la enfermedad vascular no se ha dilucidado, se observó que los individuos obesos presentan disfunción endotelial vascular, la cual es esencial para la patogénesis de la aterosclerosis y predice riesgo cardiovascular. Sin embargo, la base molecular para la asociación entre adiposidad y función endotelial está poco clara. El tejido adiposo secreta varias sustancias bioactivas, o adipocitoquinas, las cuales pueden afectar la función vascular, entre ellas la adiponectina, una molécula que parece tener importantes propiedades antiaterogénicas y antidiabéticas. Se hallaron bajas concentraciones de adiponectina en individuos obesos, con resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y en personas con alto riesgo de enfermedad coronaria cardíaca. Los estudios *in vitro* sugieren que la adiponectina reduce el desarrollo de la aterosclerosis por inhibición de la adhesión de monocitos, formación de células espumosas y proliferación de células del músculo liso, así como la estimulación de la producción de óxido nítrico. En los seres humanos la hipoadiponectinemia se asocia con función endotelial deficiente en pacientes diabéticos e hipertensos y en individuos sanos.

El objetivo del presente estudio fue examinar la relación entre adiponectina, resistencia a la insulina y disfunción endotelial y su asociación con los trastornos inflamatorios y metabólicos típicos de la obesidad en población sana no obesa. El estudio se realizó en adolescentes. Con el fin de evaluar el papel la adiponectina en el desarrollo temprano de resistencia a la insulina y enfermedad vascular, sin la presencia de los factores de riesgo comunes en la población de mayor edad. Participaron 294 adolescentes (13-16 años) que presentaban una amplia variedad de índices de masa corporal.

Los autores hallaron que la concentración menor de adiponectina se asoció con índice de resistencia a la insulina en adolescentes pero no con la disfunción endotelial ni distensibilidad arterial. Estos datos avalan la hipótesis de que la adiponectina afecta la sensibilidad a la insulina, aun en los jóvenes, pero no influye en el desarrollo de disfunción endotelial temprana del proceso aterosclerótico.

La asociación de baja adiponectina con resistencia a la insulina en los adolescentes adquiere más importancia en el contexto de la epidemia actual de obesidad infantil. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que una menor concentración de adiponectina es clave en la composición corporal de los niños y el mayor riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad vascular y, lo que es significativo, esta baja concentración tiene valor predictivo para riesgo futuro de diabetes tipo 2 en individuos mayores, población de riesgo y en niños obesos.

El papel de la adiponectina en la patogénesis de la resistencia a la insulina en los jóvenes merece una mayor consideración.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06206012.htm

16 - Terapias contra la Diabetes Tipo 2 Basadas en el Péptido 1 Similar al Glucagón

Gallwitz B

Treatments in Endocrinology 4(6):361-370, 2005

El principio terapéutico del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) brinda una nueva y atractiva perspectiva al tratamiento de la diabetes.

La experimentación fisiológica demostró que la glucosa administrada en forma oral produce una respuesta insulínica mayor que la observada luego de su inyección intravenosa. La diferencia en esta respuesta de la insulina fue denominada "efecto incretina", y las hormonas gastrointestinales involucradas en la secreción de insulina luego de la ingestión oral de glucosa fueron llamadas "incretinas".

La primera incretina descubierta fue el péptido gástrico inhibitorio, también conocido como péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). En 1985 se descubrió el GLP-1, reconocido como un potenciador de la secreción de insulina inducida por la glucosa y factor contribuyente sustancial del efecto incretina. Los niveles plasmáticos del GLP-1 aumentan de 6 a 8 veces luego de una comida con carbohidratos. Este péptido no estimula la secreción de insulina frente a niveles séricos normales de glucosa, por lo cual no causa hipoglucemia. En los pacientes con diabetes tipo 2, el GLP-1 aún estimula en forma efectiva la secreción de insulina, mientras que el GIP pierde gran parte de su potencial insulínico. Además de su efecto reductor de la glucemia, el GLP-1 presenta una variedad de efectos fisiológicos adicionales que podrían ser beneficiosos en la terapia contra la diabetes tipo 2.

Datos de estudios en animales e *in vitro* demostraron que el GLP-1 aumenta la masa de células beta a través de la estimulación de la neogénesis en el islote celular y la inhibición de la apoptosis de dichas células. La mejoría de la función de las células beta producida por el GLP-1 puede ser observada en forma indirecta a partir de la capacidad aumentada de secreción de insulina en los humanos que reciben dicho tratamiento. El GLP-1 podría representar un método terapéutico atractivo para los pacientes con diabetes tipo 2 debido a sus múltiples efectos, como la estimulación de la saciedad en el sistema nervioso central a partir de su actuación como transmisor en el hipotálamo o de su cruce a través de la barrera hematoencefálica. A su vez, el GLP-1 influye sobre varias funciones gastrointestinales, como el ralentamiento del vaciado gástrico y la inhibición de la

secreción ácida. Sin embargo, el GLP-1 es degradado rápidamente luego de su administración intravenosa o subcutánea, por lo cual no puede ser considerado para su utilización en la terapia de rutina. Por eso, diversos ensayos clínicos se encuentran investigando análogos del GLP-1 de larga duración (por ejemplo, la liraglutida) que son resistentes a la degradación y son llamados "miméticos de las incretinas".

La exenatida es el único mimético de la incretina disponible en EE.UU. para la terapia de los pacientes con diabetes tipo 2. Este agente es una forma sintética del péptido natural llamado exendina-4, el cual presenta una alta coincidencia en las secuencias de aminoácidos con el GLP-1 y no es degradado por la dipeptidil peptidasa IV. Por su parte, también son objeto de estudio inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, vildagliptina, sitagliptina y saxagliptina).

Otros efectos del GLP-1 incluyen la cardioprotección, la neuroprotección, la inducción del aprendizaje y la memoria, la estimulación de los nervios sensoriales aferentes, la estimulación de la producción de surfactante pulmonar y la dilatación de los vasos pulmonares, entre otros.

El GLP-1, con sus múltiples modos de acción sumados a su efecto normalizador de la glucemia, representa una prometedora alternativa para el tratamiento de la diabetes tipo 2. En teoría, este agente podría ser de utilidad en el enlentecimiento de la progresión de la diabetes y ejercería sus efectos sobre el peso corporal y sobre la masa y función de las células beta del páncreas. En la actualidad, se encuentra bajo investigación el efecto de los llamados "miméticos de las incretinas" y de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV. Se sabe que los primeros presentan la ventaja de activar en forma exclusiva los receptores del GLP-1 y que los segundos pueden ser administrados en forma oral (lo cual podría ser menos costoso), aunque sus múltiples efectos, además del aumento del GLP-1 endógeno, aún deben ser elucidados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06227009.htm

17 - El Síndrome Metabólico en los Pacientes Diabéticos con Propensión a la Cetosis

Otiniano M, Balasubramanyam A, Maldonado M

Journal of Diabetes and its Complications 19(6):313-318, Nov 2005

Más del 40% de los pacientes con diabetes con propensión a la cetosis (DPC) presentan síndrome metabólico (SM). Estos pacientes muestran un mejor control de la glucemia, una mayor reserva funcional de células beta y una mayor probabilidad de presentar un curso no dependiente de la insulina, que aquellos que no presentan el mencionado síndrome.

El SM comprende la existencia de resistencia a la insulina, aumento del peso corporal con acumulación de grasa abdominal, dislipidemia e hipertensión. Las personas que reúnen estas características se encuentran en un riesgo aumentado de presentar diabetes mellitus de tipo 2, enfermedades cardiovasculares y muerte, tanto por estas últimas como por otras causas. Cada componente del SM aumenta el riesgo cardiovascular y, en combinación, se multiplican.

La patogénesis del SM aún resulta poco clara. Sin embargo, se sabe que en su producción actúan factores ambientales, como la dieta y la actividad física, junto con factores genéticos aún desconocidos. La prevalencia del síndrome en los adultos de EE.UU. ha sido estimada en 22%; a su vez, estudios epidemiológicos previos confirmaron que el SM aparece frecuentemente en una amplia variedad de grupos étnicos.

La DPC es considerada como una complicación de la diabetes tipo 1. Sin embargo, en años recientes se describieron cohortes de pacientes con DPC que presentan características clínicas de diabetes tipo 2. Los autores del presente trabajo

describieron previamente marcadores que ayudan a distinguir entre las personas con DPC con un fenotipo típico de diabetes tipo 1 de aquellos con una forma de diabetes tipo 2. Sin embargo, sostienen, no siempre resulta fácil realizar esta distinción sin analizar la historia natural de la enfermedad con respecto a la dependencia de la insulina en el largo plazo.

En la presente investigación, los autores analizaron la hipótesis de que los pacientes con propensión a la cetosis con un fenotipo de diabetes tipo 2 tienen mayor probabilidad de presentar características del SM que aquellos con un fenotipo típico de diabetes tipo 1. El estudio fue diseñado con el objeto de caracterizar prospectivamente un grupo de pacientes con DPC, pertenecientes a diferentes etnias, con relación a los aspectos del SM.

El estudio comprendió un período de 3 años. Un total de 172 pacientes con DPC y pertenecientes a 4 grupos étnicos diferentes fueron separados en dos grupos, según tuvieran o no SM.

Se observó que el 43% de los pacientes presentaba por lo menos 3 características del SM (grupo SM+), mientras que el 57% presentaba menos de 3 características de este (grupo SM-). El grupo SM+ mostró una mayor reserva funcional de células beta, según la medición realizada a través del estudio de estimulación con glucagón. A su vez, una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo SM+ mostraba una reserva funcional de células beta preservada con respecto al grupo SM- (70% y 30%, respectivamente). Luego de un seguimiento de 12 meses, los pacientes con SM mostraban niveles significativamente inferiores de hemoglobina glucosilada que los pacientes sin este síndrome (8.3% y 9.8%, respectivamente), y mayores valores en la relación entre el péptido C y la glucosa (2.01 y 1.14, respectivamente). Con respecto a los tratamientos adoptados durante el seguimiento, en el grupo SM- el 4% fue tratado sólo con dieta y ejercicios, el 71% sólo con insulina, el 10% con insulina y medicación oral y el 15% sólo con esta última; por su parte, en el grupo SM+, los respectivos porcentajes fueron de 6%, 54%, 20% y 20%.

Los resultados del presente trabajo demuestran que los pacientes con DPC que presentan SM tienen, a su vez, una mayor reserva funcional de células beta que aquellos que no presentan este síndrome, además de un mejor control de la glucemia. Independientemente de su etnia, estos pacientes también muestran una probabilidad significativamente menor de presentar dependencia a la insulina en el largo plazo. Por eso, concluyen los autores, la presencia del SM parece servir como un marcador del fenotipo de diabetes de tipo 2 en un paciente con DPC y como un factor predictor de la evolución en el largo plazo con respecto al control de la glucemia, la dependencia de la insulina y la preservación de la función de las células beta.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06316009.htm

18 - Papel del Médico en el Cuidado de los Pies de los Pacientes con Diabetes Tipo 2

De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M y colaboradores

Journal of Diabetes and its Complications 19(6):319-327, Nov 2005

Los médicos deben tomar conciencia acerca del gran potencial de prevención existente con respecto a las complicaciones graves del pie en los pacientes diabéticos. Para ello, deben identificarse los pacientes en mayor riesgo y dedicar mayor atención a aquellos individuos que presentan otras complicaciones por su diabetes o una condición socioeconómica baja.

Las complicaciones de las extremidades inferiores en la diabetes representan una condición frecuente e incapacitante, que afecta tanto la calidad de vida como la utilización de los recursos para la atención de la salud. La


diabetes es la principal causa de amputación de los miembros inferiores, la cual está generalmente precedida por úlceras de pie y gangrena. La ulceración del pie puede tener lugar hasta en el 15% de los pacientes diabéticos durante su vida, y aproximadamente del 14% al 24% de las personas que presentan una úlcera de pie requerirán una amputación. Por su parte, del 30% al 50% de las personas que sufren una primera amputación requerirán amputaciones adicionales dentro de los siguientes 3 años, y el 50% morirá dentro de los 5 años posteriores a una amputación mayor.

Las consecuencias devastadoras de las complicaciones del pie pueden ser evitadas en la gran mayoría de los casos. La identificación de los pacientes en riesgo representa el primer paso en el logro de este objetivo, seguida por la educación del paciente acerca de la prevención. En el contexto de un estudio nacional realizado en Italia acerca de la relación entre la calidad de la atención y varios aspectos de la diabetes tipo 2, los autores del presente trabajo investigaron varios elementos relacionados con el cuidado del pie en una población de pacientes con diabetes.

Los pacientes (n = 3 564) respondieron un cuestionario acerca de si habían recibido información sobre el cuidado de sus pies, cuán seguido habían hecho examinar sus pies en el último año y cuán seguido lo hacían ellos mismos.

El 6.8% de los pacientes participantes habían presentado complicaciones en sus extremidades inferiores. La presencia de complicaciones en el pie se correlacionó con el tratamiento con insulina, el hábito de fumar, los bajos niveles de educación y la presencia de otras complicaciones de la diabetes. Más del 50% de los pacientes respondió que no había hecho examinar sus pies por un médico en el último año, y el 28% sostuvo que no había recibido educación con respecto al cuidado de sus pies. Los pacientes con menores niveles de educación escolar e ingresos, así como aquellos con sobrepeso, mostraron una probabilidad menor de haber recibido educación acerca del cuidado del pie. Los médicos mostraron una probabilidad mayor de examinar los pies en los pacientes de sexo masculino, aquellos con menores ingresos, complicaciones del pie o tratados con insulina, pero no en los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones del pie, es decir, aquellos con neuropatía diabética o enfermedad vascular periférica. El 33% de los pacientes respondió no realizarse autoexámenes de sus pies. Las personas que habían recibido educación con respecto a sus pies o aquellos cuyos pies habían sido examinados, presentaron una mayor probabilidad de revisar sus pies en forma regular.

Los resultados del presente trabajo demuestran que la atención a las complicaciones del pie de los pacientes diabéticos es generalmente inadecuada y que una proporción importante de pacientes con diabetes tipo 2 no reciben una educación apropiada acerca del cuidado de sus pies. Al respecto, sostienen los autores del presente trabajo, los médicos deben tomar conciencia de que su conducta con respecto a sus pacientes puede desempeñar un papel crucial en la orientación de las prácticas de éstos y aumentar las actividades de autocuidado de los pies. Esto, a su vez, puede contribuir en forma sustancial a la reducción de la incidencia de esta frecuente y costosa complicación.

 **Información adicional en**
www.siiicsalud.com/dato/dat047/06316010.htm

19 - Factores de Riesgo para el Síndrome Metabólico en la Niñez

Chen W, Srinivasan S, Li S y colaboradores

Diabetes Care 28(1):126-131, Ene 2005

El síndrome metabólico (SM) incluye diversas características patológicas: obesidad, alteraciones del metabolismo de la glucosa y la insulina, dislipidemia e hipertensión; también está

relacionado con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y mortalidad elevada. Si bien se encontraron las variables del SM tanto en niños como en adultos, todavía no se sabe muy bien cómo influye la presencia de estos factores en la infancia sobre el riesgo cardiovascular en la vida adulta.

La mayoría de las investigaciones epidemiológicas realizadas se concentraron en el valor predictivo de la agrupación de las principales variables de riesgo en niveles adversos. Por otra parte, se informó que las personas que no presentan estos factores tienen una mayor expectativa de vida, lo cual disminuye los costos de los cuidados de la salud. Las variables relacionadas con el SM pueden persistir desde la infancia hasta la vida adulta; para analizar el efecto de la agrupación de estos factores en niveles favorables en las primeras etapas de la vida sobre el riesgo cardiovascular del adulto, los autores analizaron los datos obtenidos en el *Bogalusa Heart Study*. En esta investigación epidemiológica realizada en Louisiana (EE.UU.) se registraron periódicamente los factores de riesgo cardiovascular de 1 474 personas, 552 de raza negra y 922 de raza blanca. Las edades de los participantes oscilaron entre los 4 y los 17 años al comenzar el estudio en 1982 y entre 19 y 41 años, cuando finalizó en 2003; el tiempo promedio de seguimiento fue de 15.8 años. Además de los exámenes clínicos periódicos, se efectuaron determinaciones serológicas (lípidos, insulina y glucosa) y ecografías carotídeas. Las principales variables de riesgo analizadas en el presente trabajo fueron: índice de masa corporal (IMC), resistencia a la insulina, presión arterial sistólica y el índice colesterol total/colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

El 9% de los niños incluidos en el estudio presentaba 3 de los 4 factores analizados por debajo del percentilo 25, hallazgo que fue significativamente mayor que el esperado por los efectos del azar. Estos niños tenían una prevalencia menor del SM en la edad adulta (3.8%) en comparación con los sujetos que en la infancia tenían menos de 3 variables de riesgo en los cuartiles inferiores (14.6%). La mayor prevalencia de la agrupación de factores de riesgo en niveles bajos en la niñez se asoció con la ausencia de antecedentes paternos de coronariopatía, hipertensión y diabetes tipo 2. El valor promedio del espesor de las capas media e íntima de la carótida en la vida adulta disminuyó a medida que aumentaba la cantidad de factores de riesgo que se encontraban en el cuartilo inferior en la infancia. Al tener en cuenta el cuartilo superior (75%), la prevalencia del SM en los adultos de 19 a 41 años incluidos en este estudio fue del 13.6%, siendo ligeramente superior en las personas de raza blanca (15.2%) que en las de raza negra (11.1%).

Los autores señalan que el principal descubrimiento de su investigación, en base a los datos del *Bogalusa Heart Study*, es que la constelación de componentes del SM que se hallan en niveles inferiores tiene lugar en la infancia y se asocia con un bajo riesgo cardiovascular en la vida adulta. Esto se debe a las características que adopta el SM, el espesor de las capas media e íntima de la carótida y a los antecedentes familiares de coronariopatías, hipertensión y diabetes tipo 2. En concordancia con investigaciones anteriores, se vio una interrelación entre las variables del síndrome metabólico, tanto a nivel continuo como categórico; entre ellas, la obesidad y la resistencia a la insulina juegan un papel patogénico en el desarrollo de la enfermedad.

Al finalizar, los investigadores comentan que la carga genética puede tener un papel importante en el mantenimiento de la agrupación de factores de riesgo en niveles bajos a través de los años. Por otra parte, la asociación entre las variables de estas características y el SM en la edad adulta, independientemente de los antecedentes familiares de riesgo cardiovascular, subraya la influencia del estilo de vida adoptado a edad temprana sobre el riesgo cardiovascular de la vida adulta.

 **Información adicional en**
www.siiicsalud.com/dato/dat047/06301019.htm

Contacto Directo

con expertos

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

Médico o institución consultante

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional

C.P. Localidad País Teléfono

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

.....

Firma Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
1	Ensayo Controlado sobre la Supervisión...	• Dr. Richard W. Grant. General Medicine Unit, Massachusetts General Hospital. 50 Stanford St. 9th Floor, Boston, MA, EE.UU.
2	Prevalencia, Predisposición y...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
3	Mecanismos Moleculares de...	• Dr. S. Schinner. Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Universitäts Klinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania
4	Informe del Grupo de Trabajo...	• Dr. P. Libby. Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, EE.UU.
5	Más allá de las Lipoproteínas...	• Dr. R. W. Nesto. Department of Cardiovascular Medicine, Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts 02493, EE.UU.
6	Tratamiento de la Diabetes...	• M. E. Minshall. CORE-Center for Outcomes Research-USA, LLC, Fishers, IN 46038, EE.UU.
7	El Colesterol no HDL como...	• Dr. W. Lu. MedStar Research Institute and Washington Hospital Center, Washington DC, EE.UU.
8	Abordajes Prácticos para la...	• Dr. Arturo R. Rolla. Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, EE.UU.
9	Aprovechando el Potencial Terapéutico...	• Dr. Danile J. Drucker. Toronto General Hospital, 200 Elizabeth Street, Toronto, M5G 2C4, Canadá
10	Estrategias para Identificar Adultos...	• DPP Coordinating Center, George Washington University, 6110 Executive Blvd. Suite 750 Rockville, MD 20852, EE.UU.
11	Efectos del Entrenamiento Físico...	• Dr. S. John Weisnagel. Diabetes Research Unit, S-27, Centre Hospitalier Université Laval, Laval University, 2705 Boulevard Laurier Sainte-Foy, Québec, G1V 4G2 Canadá
12	Relación entre Enfermedad...	• Dr. Robert G. Nelson. 1550 E. Indian School Rd., Phoenix, AZ 85014, EE.UU.
13	Disfunción Miocárdica en...	• Dr. F. González-Vilchez. Servicio de Cardiología, 3a Sur, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. de Valdecilla s/n. 39008, Santander, España
14	Efectos de la Exenatida...	• Dr. Alain D. Baron. Clinical Research, Amylin Pharmaceuticals, 9360 Towne Centre Dr, Suite 110, San Diego, CA 92121, EE.UU.
15	Adiponectina en la Resistencia...	• Dr. A. Singhal. Medical Research Council, Childhood Nutrition Research Centre, Institute of Child Health, 30 Guilford Street, Londres, Reino Unido
16	Terapias contra la Diabetes...	• Dr. B. Gallwitz. Department of Medicine, Eberhard-Karls-University D-72076, Tübingen, Alemania
17	El Síndrome Metabólico en los...	• Dr. M. Maldonado. Division of Endocrinology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine NJ 08543 Princeton EE.UU.
18	Papel del Médico en el...	• Dr. A. Nicolucci. Department of Clinical Pharmacology and Epidemiology, Consorzio Mario Negri Sud S. Maria Imbaro, Italia
19	Factores de Riesgo para el...	• Dr. G. S. Berenson. Tulane Center of Cardiovascular Health, 1440 Canal St. Suite 1829, Nueva Orleans, LA 70112, EE.UU.

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo de las secciones Artículos originales y distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada del fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes factores son los principales limitantes de la correcta atención y seguimiento de pacientes diabéticos identificados a través de un listado médico electrónico?	A) Bajo nivel socioeconómico. B) Origen no estadounidense. C) Raza negra o asiática. D) Problemas de salud mental.
2	¿Qué alternativas pueden ser útiles en pacientes obesos para prevenir la aparición de diabetes tipo 2?	A) Modificaciones en la dieta y ejercicio. B) Drogas contra la obesidad. C) Cirugía bariátrica. D) Todas ellas.
3	La resistencia a la insulina puede derivar de:	A) El incremento de los ácidos grasos libres. B) La disfunción de ciertas proteínas de señalización intracelular. C) La acción de ciertas adipocinas. D) Todas son correctas.
4	¿Cuál de las siguientes citoquinas producidas por la célula adiposa es antiaterogénica?	A) Adiponectina. B) Leptina. C) Interleuquina 6. D) Factor de necrosis tumoral alfa.
5	Los criterios diagnósticos del síndrome metabólico incluyen:	A) Obesidad central. B) Hipertrigliceridemia. C) Hiperglucemia. D) Las tres opciones son correctas.
6	El mantenimiento de niveles de HbA _{1c} en el 7% para los pacientes diabéticos en EE.UU. puede determinar un ahorro financiero aproximado en los próximos 10 años de:	A) 50 millones de dólares. B) 50 000 dólares. C) 50 000 millones de dólares. D) 5 millones de dólares.
7	El colesterol no HDL:	A) Es peor predictor de enfermedad cardiovascular que el LDLc. B) Incluye las lipoproteínas VLDL, IDL e LDL. C) Refleja la relación colesterol total/HDLc. D) No puede ser determinado en ayunas.
8	¿Qué ventajas presenta la terapia con mezclas de análogos de insulina, preparadas de antemano respecto de insulina humana?	A) Tiene un perfil de acción más fisiológico. B) Puede administrarse más cerca de las comidas. C) Reduce más considerablemente la glucemia posprandial. D) Todas las anteriores.
9	¿Qué acciones tiene el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)?	A) Estimula la secreción de insulina mediada por glucosa. B) Inhibe la secreción de glucagón. C) Inhibe el vaciado gástrico. D) Todas ellas.
10	¿Cuáles fueron los factores predictivos independientes y significativos de alto riesgo de intolerancia oral a la glucosa/niveles elevados de glucosa en ayunas o diabetes no diagnosticada previamente?	A) Raza, índice de masa corporal (IMC), edad. B) Raza, edad, glucemia en ayunas. C) Edad, IMC, glucemia en ayunas. D) Raza, glucemia en ayunas, IMC.
11	¿Qué efectos produjo un programa de entrenamiento físico sobre la sensibilidad a la insulina?	A) Ninguno. B) Incremento significativo. C) Incremento no significativo. D) Disminución no significativa.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Problemas de salud mental.	Los cuatro obstáculos más frecuentes para la correcta atención fueron: los problemas de salud mental, mala adhesión a los planes de atención, abuso de sustancias actual o pasado y presencia de comorbilidad grave que limitó la efectividad del tratamiento de la diabetes.	C
2	Todas ellas.	Según el grado de obesidad, cada una de estas opciones puede contribuir a prevenir o al menos demorar la aparición de diabetes tipo 2.	D
3	Todas son correctas.	La disfunción de las moléculas que participan en el proceso de señalización de la insulina, ciertas adipocinas y el nivel de ácidos grasos libres pueden contribuir a la resistencia a la insulina.	D
4	Adiponectina.	Entre las citoquinas producidas por la célula adiposa, algunas tienen acción proinflamatoria mientras que otras, como la adiponectina, es protectora vascular por sus efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos.	A
5	Las tres opciones son correctas	La definición del síndrome metabólico del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III incluye 3 o más de los siguientes: hipertensión, hipertrigliceridemia, niveles séricos bajos de HDLc e hipertensión.	D
6	50 000 millones de dólares.	En EE.UU., el ahorro financiero total sería de aproximadamente \$50 000 millones en los próximos 10 años si los pacientes diabéticos alcanzan y mantienen niveles de HbA _{1c} de 7%.	C
7	Incluye las lipoproteínas VLDL, IDL e LDL.	El colesterol no HDL incluye todas las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B consideradas aterogénicas: lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), muy baja (VLDL) y baja (LDL) y aun lipoproteína(a).	B
8	Todas las anteriores.	Las mezclas preparadas de antemano con análogos de insulina se asocian con un perfil temporal de acción más fisiológico, se pueden administrar más cerca de las comidas y se acompañan de reducciones más importantes de la glucemia posprandial en comparación con la insulina humana.	D
9	Todas ellas.	El GLP-1, a través de estas y otras funciones, ejerce una importante acción reguladora sobre el metabolismo de la glucosa y por este motivo surge como una interesante alternativa de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2.	D
10	Edad, IMC, glucemia en ayunas.	La edad, el IMC y los niveles de glucosa en ayunas de sangre capilar obtenidos 1-90 días antes de la prueba de tolerancia oral a la glucosa fueron factores predictivos independientes de alto riesgo de diabetes.	C
11	Incremento significativo.	Después de la implementación de un programa de entrenamiento físico se produjo un incremento del 10% (p < 0.001) en la sensibilidad a la insulina con respecto a los valores iniciales.	B

Retiración Contratapa

Contratapa