Claves de Diabetología
Suplemento de Salud Ciencia
Vol. 4, Nº 2 - Marzo 2008
es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

# La variación genética en el *locus* de la ECA se asocia con riesgo de nefropatía diabética

Vincent van Gogh, «Ciruelo floreciente (después de Hiroshige)», óleo sobre tela, 1887.

*Se observó una disminución del riesgo de nefropatía diabética en personas con diabetes tipo 1 de raza blanca y asiáticos con diabetes tipo 2 asociada con el genotipo II del* locus *de la enzima convertidora de angiotensina.*

**Daniel Ng,** Columnista Experto de SIIC, Singapur, Singapur

## Expertos invitados

### Artículo original

**La variación genética en el *locus* de la enzima convertidora se asocia con riesgo de nefropatía diabética**
Daniel Ng, Singapur, Singapur. Pág. 3

## Novedades seleccionadas

**El ejercicio físico mejora la función de las células beta pancreáticas en ancianos con alteración de la tolerancia a la glucosa**
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág.6

**Analizan el papel de la vitamina D en la patogénesis de la diabetes tipo 2**
Diabetes, Obesity and Metabolism. Pág. 6

**La vildagliptina mejora la función de los islotes pancreáticos y el metabolismo periférico de la glucosa**
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág. 7

**Describen el papel del factor de crecimiento similar a la insulina...**
Diabetes, Obesity and Metabolism. Pág. 7

**El tratamiento crónico con sildenafil mejora la función endotelial en hombres con diabetes tipo 2**
Diabetic Medicine. Pág. 8

**El consumo elevado de café se asocia con mayor concentración sérica de adiponectina**
Diabetes Care. Pág. 9

**Revisan la eficacia y seguridad de los hipoglucemiantes orales**
Annals of Internal Medicine. Pág. 9

**El estrechamiento de las arteriolas retinianas predice mayor riesgo de diabetes**
Diabetes. Pág. 11

**Factores asociados con la progresión y el tratamiento de la diabetes tipo 2**
Diabetes Care. Pág. 11

**La rosiglitazona reduce el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos**
Diabetic Medicine. Pág. 12

**Asociaciones cromosómicas de la función renal y la albuminuria...**
Diabetic Medicine. Pág. 14

**El tratamiento urgente con metformina tendría efecto cardioprotector ante el infarto agudo de miocardio**
Diabetes. Pág. 14

**Estudian asociación entre concentraciones de incretinas y trastornos en la homeostasis de glucosa**
Diabetes. Pág. 15

**Investigan la relación entre testosterona, albúmina...**
Diabetes Care. Pág. 15

**Influencia de la diabetes sobre la mortalidad luego de un síndrome coronario agudo**
JAMA. Pág. 16

**La enfermedad por hígado graso no alcohólico se asocia con resistencia a la insulina, estrés oxidativo y disfunción endotelial**
Diabetes Care 31(3):562-568, Mar 2008. Pág. 18

*Más novedades págs.* 19-24

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Presidente**
Rafael Bernal Castro
**Dirección Científica**
Marcelo Corti

**Claves de Diabetología**
Suplemento de Salud(i)Ciencia es una publicación de SIIC

**Dirección Científica**
Oscar Levalle

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

**Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases:***
Pág. 6 - Iván Generalic , "Carga del heno", óleo sobre tela, 1959; pág. 9 - Renato Guttuso, "Café Greco", óleo sobre tela, 1976; pág. 11 - Marianne von Verefkin, "Autorretrato" (detalle), témpera sobre papel en cartón, ca.1910; pág. 15 - Werner Tübke, "Clase obrera e intelectualidad" (detalle), mural, parte central, óleo sobre madera, 1972/73; pág. 19 - José Vela Zanetti, "La cosecha" (detalle), ceras y aguadas, 1980; pág. 21 - Félix Vallotton, "La cena, efecto de lámpara" (detalle), óleo sobre madera, 1899; pág 22 - Georges de la Tour, "Mujer con pulga", óleo sobre tela, ca.1635.

**SIIC, Consejo superior**
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901,
admiedit@siicsalud.com

Los textos de *Claves de Diabetología* han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Con excepción de los artículos escritos para SIIC, firmados por sus autores, las demás novedades científicas fueron resumidas objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que resumen.
Los contenidos científicos de *Claves de Diabetología* son responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.

Prohibida su reproducción total o parcial. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 272918. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723.
ISSN 1667-8982.

Impreso en G.S. Gráfica, Charlone 958, Avellaneda, Bs. As. Tel.: 4228-6682.

Información adicional en **www.siicsalud.com**: otros autores, conflictos de interés, etc.

Artículo completo en **www.siic.info**



*SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.*

# La variación genética en el *locus* de la enzima convertidora se asocia con riesgo de nefropatía diabética

**Daniel Ng,** Columnista Experto de SIIC
Assistant Professor, National University of Singapore, Singapur, Singapur
**Siti Nurbaya Binte Ramli,** BSc, National University of Singapore, Singapur, Singapur
**Kee-Seng Chia,** MD, National University of Singapore, Singapur, Singapur
**David Koh,** MD, PhD, National University of Singapore, Singapur, Singapur
**Bee-Choo Tai,** PhD, National University of Singapore, Singapur, Singapur

*Abstract*

*The association between the ACE insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy has been debated for the past decade. To clarify this situation, we have updated our previous meta-analysis to include relevant studies published since 1994, yielding a total of 17 791 subjects from 53 studies. Cases (n = 9 556) were type 1 or 2 diabetic subjects with incipient or advanced diabetic nephropathy while controls (n = 8 235) were largely normoalbuminuric. No obvious publication bias was detected. Using a minimal case definition based on incipient diabetic nephropathy, II subjects had a 22% lower disease risk compared to D allele carriers (pooled OR = 0.78, 95%CI = 0.70-0.87). While there was a risk reduction among Caucasians with either type 1 or type 2 diabetes, the association was most marked among type 2 diabetic Asians (Chinese, Japanese, Koreans) (OR = 0.64, 95%CI = 0.51-0.80); this OR is significantly different from that obtained for type 2 diabetic Caucasians (OR = 0.89, 95%CI = 0.78-1.01) (p = 0.0105). With a stricter case definition based on advanced diabetic nephropathy, a comparable risk reduction of 19-30% was observed among the three subgroups. This reduction was statistically significant among type 2 diabetic Asians and Caucasians with type 1 but not type 2 diabetes. This updated meta-analysis strengthens the hypothesis that genetic variation at the ACE locus contributes to risk for diabetic nephropathy.*

**Key words:** ACE polymorphism, diabetic nephropathy, ethnicity, publication bias, random effects model

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

Resumen

Durante la última década se ha debatido la asociación entre el polimorfismo de inserción/deleción del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la nefropatía diabética. Para aclarar esta situación actualizamos nuestro metanálisis previo para incluir algunos estudios pertinentes publicados desde 1994, lo que arroja un total de 17 791 sujetos provenientes de 53 estudios. Los casos (n = 9 556) eran personas con diabetes tipo 1 o tipo 2 con nefropatía diabética incipiente o avanzada, mientras que los controles (n = 8 235) eran en su mayor parte normoalbuminúricos. No se detectó ningún sesgo obvio de publicación. Con el uso de una definición de caso mínima sobre la base de la nefropatía diabética incipiente, los sujetos con genotipo II tuvieron una disminución del 22% en el riesgo de enfermedad en comparación con los portadores del alelo D (OR acumulado = 0.78, IC 95% = 0.70-0.87). Si bien se observó una disminución del riesgo entre pacientes de raza blanca con diabetes tipo 1 o tipo 2, la asociación fue más pronunciada entre los asiáticos (chinos, japoneses, coreanos) con diabetes tipo 2 (OR = 0.64, IC 95% = 0.51-0.80); este OR es significativamente diferente del obtenido para los pacientes de raza blanca con diabetes tipo 2 (OR = 0.89, IC 95% = 0.78-1.01) (p = 0.0105). Con una definición de caso más estricta, basada en la nefropatía diabética avanzada, se observó una reducción comparable del riesgo del 19% al 30% entre los tres subgrupos. Esta reducción fue estadísticamente significativa entre los asiáticos con diabetes tipo 2 y los caucásicos con diabetes tipo 1, pero no entre los de raza blanca con diabetes tipo 2. Este metanálisis actualizado fortalece la hipótesis de que la variación genética en el *locus* del gen de la ECA contribuye al riesgo de la nefropatía diabética.

**Palabras clave:** polimorfismo ECA, nefropatía diabética, etnia, sesgo de publicación, modelo de efectos aleatorios

## Introducción

La nefropatía diabética es la causa principal de insuficiencia renal terminal en muchos países desarrollados a pesar de las intervenciones farmacológicas para controlar algunos factores de riesgo modificables, sobre todo la hiperglucemia y la hipertensión.[1-3] La eficacia de estas intervenciones puede depender del genotipo de los pacientes, las pruebas epidemiológicas apoyan firmemente un papel de la predisposición genética en la causalidad de la nefropatía diabética tanto en la diabetes tipo 1 como tipo 2.[4] Entre los genes investigados, el de la enzima convertidora de angiotensina I *(ECA)* es el mejor estudiado.[5] En nuestro metanálisis previo de 47 estudios que abarcó 14 727 sujetos, el genotipo II para el polimorfismo de inserción/deleción (Ins/Del) de *ECA* se asoció con una reducción global del 22%

Recepción: 1/2/2007 - Aprobación: 1/8/2007
Primera edición, www.siicsalud.com: 26/8/2007
**Enviar correspondencia a:** Daniel Ng, Department of Community, Occupational and Family Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore. 16 Medical Drive MD3, Singapur, 117597, Singapur
cofnpkd@nus.edu.sg
**Patrocinio:** Este estudio recibió el apoyo del *National Medical Research Council,* Singapur (NMRC/0850/2003, NMRC/1018/2005).

en el riesgo de nefropatía diabética comparado con los portadores del alelo D.[5] Una observación interesante fue que el efecto protector del genotipo II pareció ser más fuerte entre las personas asiáticas con diabetes tipo 2 comparadas con sus análogos de raza blanca, si bien con una significación limítrofe (p = 0.02).[5] En esta actualización, volvimos a evaluar la asociación entre polimorfismo de Ins/Del de *ECA* y la nefropatía diabética y también reexaminamos la cuestión de los posibles efectos específicos del origen étnico. Este metanálisis actualizado representó un incremento de más del 10% en el tamaño del conjunto de los datos sobre nuestra revisión anterior, tanto en términos de la cantidad de estudios evaluados (n = 53) como en la cantidad de sujetos diabéticos (n = 17 791).

## Sujetos, materiales y métodos

### *Selección de estudios y recopilación de datos*

Realizamos una búsqueda de posibles estudios para incluir en este metanálisis actualizado como fue detallado previamente.[5] Se consideraron los estudios cuando proporcionaban información suficiente como para permitir efectuar una comparación de la distribución de genotipos de Ins/Del de *ECA* entre casos y controles. Los casos fueron pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con nefropatía diabética incipiente (microalbuminuria) o avanzada (proteinuria/macroalbuminuria, insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal terminal), mientras que los controles fueron definidos predominantemente sobre la base de la normoalbuminuria. Además de los 47 estudios revisados previamente,[6] se identificaron e incluyeron para el análisis 6 estudios nuevos.[6-11] La información pertinente extraída de los estudios incluyó nombres de primer autor y autores correspondentes, año de publicación, referencia de la revista, país donde se había llevado a cabo el estudio, población en estudio, diseño del estudio, método de genotipificación, tipo de diabetes, definiciones de casos y controles, y distribución de genotipos Ins/Del.

### *Análisis estadísticos*

Se realizaron gráficos en embudo *(funnel plots)* de las estimaciones del efecto basadas en el logaritmo del *odds ratio* en función del error estándar para evaluar la posibilidad de sesgo de publicación.[12] Se evaluó la desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg entre los controles en los estudios individuales con la prueba de chi cuadrado para precisión de ajuste. Se obtuvo la magnitud de la asociación genética entre polimorfismo de Ins/Del de *ECA* y nefropatía diabética con el cálculo de *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Se empleó un modelo de efectos aleatorios porque se aceptó que los 53 estudios representaban una muestra aleatoria de la población más grande de estos estudios y cada estudio tenía su propio tamaño de efecto subyacente. Según este modelo, se acepta que existe un tamaño de efecto poblacional medio alrededor del cual varía el OR específico del estudio. Dado que el modelo de efectos aleatorios propiamente tiene en cuenta la heterogeneidad entre los estudios tales como las diferencias en el diseño del estudio (estudios de casos y controles, transversales y de cohorte) y definiciones de casos para nefropatía diabética, proporciona una evaluación más conservadora de la importancia de la asociación que aquella basada sobre efectos fijos.[13] El análisis de los subgrupos de datos para los individuos con diabetes tipo 1 se restringió a los sujetos de raza blanca dado que representaban la mayoría (81%) de estos estudios. En el caso de los pacientes con diabetes tipo 2, los datos fueron analizados por separado para individuos de raza blanca y asiáticos (chinos, japoneses y coreanos). Se calculó el riesgo de nefropatía diabética atribuible a la portación del alelo D utilizando la fórmula

$$\hat{\lambda} = \frac{ad - bc}{d\,(a + b)}$$

donde *a* y *c* constituyen la cantidad de casos y controles que son portadores del alelo D, mientras que *b* y *d* son casos y controles homocigotas para el alelo I.[14]

## Resultados

Un total de 53 estudios que abarcaron 9 556 casos y 8 235 controles cumplieron los criterios para ser incluidos en esta revisión. Veintiún estudios (sujetos de raza blanca 17, otras razas 4) incluyeron diabéticos tipo 1, mientras que los 32 estudios restantes se llevaron a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 (sujetos de raza blanca 11, asiáticos 18 y otras razas 3). Los 17 estudios en los pacientes de raza blanca con diabetes tipo 1

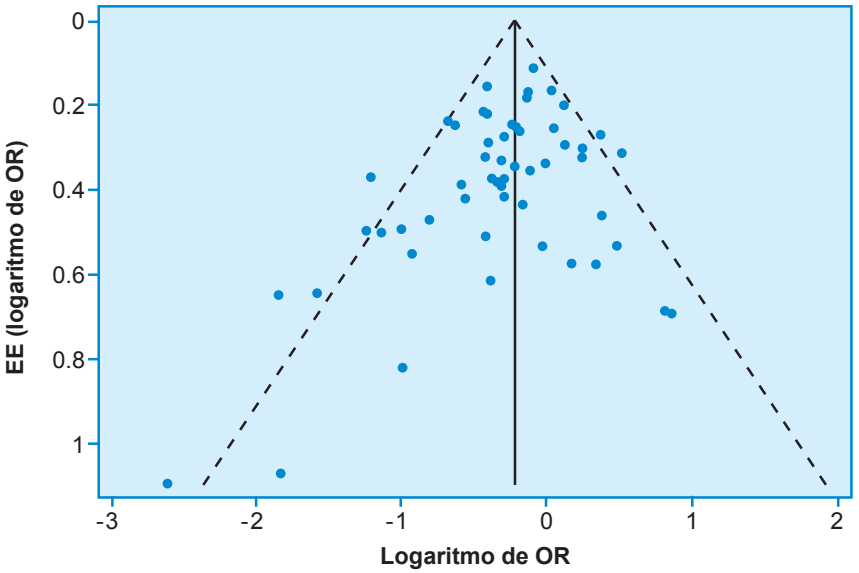


**Figura 1.** Gráfico en embudo para la evaluación del sesgo de publicación en los estudios de asociación del polimorfismo de Ins/Del de *ECA*.

http://www.siic.info

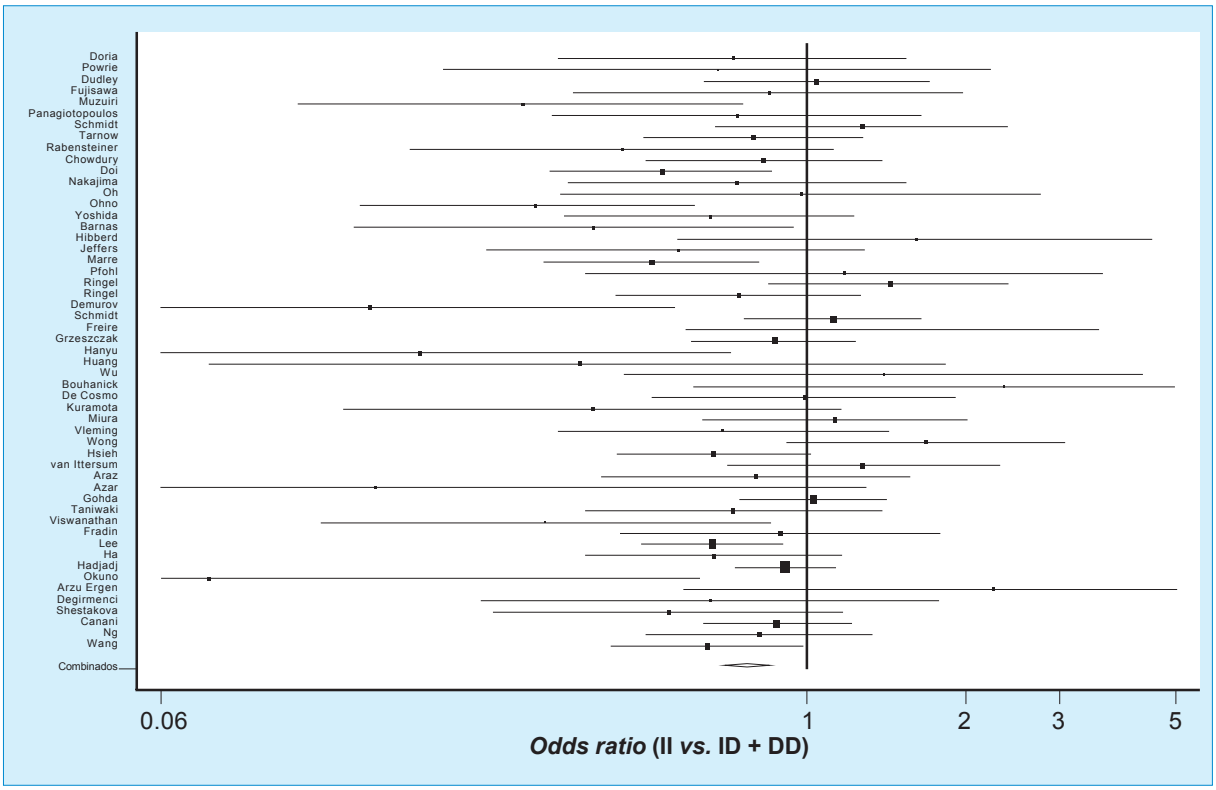


**Figura 2.** *Odds ratio* e intervalo de confianza del 95% asociado para comparar el genotipo II de *ECA* con los genotipos ID y DD combinados. Se presentan las estimaciones para cada estudio y las estimaciones acumuladas para todos los sujetos, diabéticos tipo 1 de raza blanca, diabéticos tipo 2 de raza blanca y asiáticos.

contribuyeron con 1 799 casos y 1 867 controles. Entre los estudios con personas con diabetes tipo 2, los 11 trabajos que incluyeron pacientes de raza blanca contribuyeron con 5 146 casos y 3 135 controles mientras que los 18 estudios en asiáticos incluyeron 2 169 casos y 2 734 controles. Antes del metanálisis, evaluamos nuestro conjunto de datos para analizar la presencia potencial de un sesgo de publicación utilizando un gráfico en embudo de la estimación del logaritmo de *odds ratio* para el genotipo II, comparado con DD + ID en función de su error estándar (Figura 1). Se observó una dispersión considerable alrededor de la estimación del logaritmo de *odds ratio* acumulado cuando el error estándar era grande y se aproximó a la convergencia para formar un embudo simétrico a medida que el error disminuía. Como sucedió en nuestra revisión anterior,[5] no hubo ningún signo obvio de sesgo de publicación y fue probable que los pequeños estudios negativos fueran publicados.

En la asociación de Ins/Del con nefropatía diabética se computaron las estimaciones de OR acumulado específico de estudio y global junto con el IC del 95% respectivo para el genotipo II comparado con DD + ID. El OR acumulado global de 0.78 (IC del 95% 0.70-0.87) indicó una protección importante contra la nefropatía diabética para el genotipo II en comparación con la portación del alelo D, con una reducción del 22% del riesgo. Al considerar sólo los estudios en pacientes de raza blanca, el OR acumulado fue de 0.81 (IC del 95% 0.64-1.03) para diabetes tipo 1 y 0.89 (IC del 95% 0.78-1.01) para diabetes tipo 2 y por lo tanto no alcanzó significación estadística formal. Por el contrario, el efecto protector del genotipo II fue evidente en las personas asiáticas con diabetes tipo 2, con un OR de 0.64 (IC del 95% 0.51-0.80). La diferencia del OR entre los individuos asiáticos con diabetes tipo 2 y los de raza blanca es estadísticamente significativa con un valor de p = 0.0105.

En un intento por reducir una clasificación incorrecta se utilizó el requisito de una duración mínima de la diabetes para definir los controles en varios estudios. Así, también limitamos nuestro análisis a los estudios que emplearon "controles de duración prolongada". El OR en los estudios realizados en pacientes de raza blanca con diabetes tipo 1 (5 estudios) fue 0.78 (IC del 95% 0.51-1.21). En los estudios llevados a cabo en personas de raza blanca con diabetes tipo 2 (4 estudios) y asiáticas (7 estudios), las estimaciones de OR fueron 0.92 (IC del 95% 0.73-1.16) y 0.68 (IC del 85% 0.43-1.06), respectivamente. El metanálisis se repitió también con datos provenientes de 29 estudios que habían definido los casos sólo sobre la base de la presencia de la nefropatía diabética avanzada. El OR acumulado global basado en 3 209 casos avanzados y 5 421 controles fue 0.75 (IC del 85% = 0.65-0.87). La reducción del riesgo asociada con el genotipo II fue comparable entre los individuos de raza blanca con diabetes tipo 1 (OR = 0.70, IC del 95% = 0.50-0.98), los de raza blanca con diabetes tipo 2 (OR = 0.81, IC del 95% = 0.62-1.05) y los asiáticos con diabetes tipo 2 (OR = 0.72, IC del 95% = 0.57-0.89).

## Discusión

La experiencia colectiva de la investigación de las causas genéticas de enfermedades complejas frecuentes son los a menudo conflictivos resultados obtenidos de los estudios de asociación. Una forma posible de sintetizar estos hallazgos dispares es realizar un metanálisis amplio, y en esta revisión actualizada de 53 estudios observamos pruebas para afirmar la asociación entre polimorfismo Ins/Del *ACE* y nefropatía diabética. La reducción en el riesgo de la enfermedad asociado con el genotipo II, además de ser compatible con nuestros resultados anteriores,[5] también fue estadísticamente más fuerte debido al conjunto de datos sustancialmente más grande. Asimismo, esta mejoría se observó en los análisis de los subgrupos, los que mostraron particularmente que el efecto protector del genotipo II era más pronunciado en los asiáticos con diabetes tipo 2 que en sus análogos de raza blanca (p = 0.0105).

A pesar de nuestros hallazgos positivos, se puede observar que la reducción global del 22% en el riesgo de enfermedad asociada con el genotipo II tiene un efecto de tamaño modesto.

http://www.siic.info

Este efecto de tamaño puede explicar la dificultad que enfrentan los estudios individuales que no alcanzan la potencia suficiente y que intentan reproducir esta asociación genética. No obstante, otra razón plausible subyacente a esta dificultad podría ser que entre los distintos haplotipos de *ECA* descritos,[15] sólo uno puede conferir realmente riesgo para la nefropatía diabética. De hecho, esta hipótesis fue evaluada recientemente en pacientes de raza blanca con diabetes tipo 2.[11] Por lo tanto, aunque el polimorfismo Ins/Del propiamente dicho no se asoció significativamente con nefropatía diabética en ese estudio, el análisis de los haplotipos que tuvo en cuenta los polimorfismos de un solo nucleótido A-5466C y T-3892C puso en evidencia casi una duplicación de un haplotipo específico del alelo D en los casos comparados con los controles ($p = 0.009$).[11] La interpretación de esta asociación no es inmediatamente evidente pero se puede postular que este haplotipo de riesgo especifica potencialmente una combinación de variaciones genéticas que modulan la expresión de *ECA* en algunos tipos de células renales cuando están expuestas al medio diabético. En el contexto de un sistema renina-angiotensina intrarrenal,[16] esta alteración de la expresión de *ECA* puede ejercer entonces efectos pleiotrópicos en el riñón que conducen a la nefropatía diabética.[17]

En conclusión, están aumentando las pruebas que apoyan la hipótesis de que la variación genética en el *locus* de *ECA* contribuye al riesgo de la nefropatía diabética. Además, la magnitud de este efecto genético parece ser particularmente impresionante entre los asiáticos con diabetes tipo 2. El conocimiento más profundo de la naturaleza de esta asociación genética junto con su ramificación potencial para las intervenciones clínicas que utilizan inhibidores del sistema renina-angiotensina[16] surgirá a través de las futuras investigaciones que consideren la influencia de la diversidad de haplotipos de *ECA*.[17]

Copyrigth © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicsalud.com

*Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.*

**Bibliografía**

1. Singapore Renal Registry. First report of the Singapore Renal Register 1997.

2. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States 2004.

3. Jones CA, Krolewski AS, Rogus J, et al. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population: do we know the cause? Kidney Int 67:1684-91, 2005.

4. Ng DPK, Krolewski AS. Molecular genetic approaches for studying the etiology of diabetic nephropathy. Current Mol Med 5:511-27, 2005.

5. Ng DPK, Tai BC, Koh D, et al. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: A meta-analysis of studies reported during 1994-2004 and comprising 14,727 subjects. Diabetologia 48:1008-16, 2005.

6. Arzu Ergen H, Hatemi H, Agachan B, et al. Angiotensin-I converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients. Exp Mol Med 36:345-50, 2004.

7. Degirmenci I, Kebapci N, Basaran A, et al. Frequency of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic subjects. Int J Clin Pract 59:1137-42, 2005.

8. Shestakova MV, Vikulova OK, Nosikov VV. Role of genetic factors and arterial hypertension in development and progression of diabetic nephropathy (DN) in type 1 diabetes mellitus. Diabetes 54(Suppl 1):A195, 2005.

9. Canani LH, Costa LA, Crispim D, et al. The presence of allele D of angiotensin-converting enzyme polymorphism is associated with diabetic nephropathy in patients with less than 10 years duration of type 2 diabetes. Diabet Med 22:1167-72, 2005.

10. Wang Y, Ng MCY, So WY, et al. Prognostic effect of insertion/deletion polymorphism of the ACE gene on renal and cardiovascular clinical outcomes in Chinese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 28:348-54, 2005.

11. Ng DPK, Placha G, Choo S, et al. A disease haplotype for advanced nephropathy in type 2 diabetes at the ACE locus. Diabetes 55:2660-63, 2006.

12. Whitehead A. Meta-analysis of controlled clinical trials. Chichester: John Wiley & Sons, pp. 197-213, 2002.

13. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. Statistical Methods in Medical Research 2:121-145, 1993.

14. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research, 3rd ed. London: Blackwell, pp. 521, 1994.

15. Keavney B, McKenzie CA, Connell JMC, et al. Measured haplotype analysis of the angiotensin-I converting enzyme gene. Hum Mol Genet 7:1745-51, 1998.

16. Navar LG. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension. Kidney Int 65:1522-32, 2004.

17. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 17:2985-91, 2006.

18. Jacobsen PK, Tarnow L, Parving HH. Time to consider ACE insertion/deletion genotypes and individual renoprotective treatment in diabetic nephropathy? Kidney Int 69:1293-95, 2006.

*Resúmenes amplios de trabajos recién seleccionados de revistas, generales y especializadas, de alcance internacional.*

## El ejercicio físico mejora la función de las células beta pancreáticas en ancianos con alteración de la tolerancia a la glucosa

**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 93(2):387-392, Feb 2008

Ann Arbor, EE.UU.

En personas de edad avanzada con alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), la práctica de ejercicio reduce en el corto plazo la resistencia a la insulina y mejora la función de las células beta del páncreas.

La prevalencia de diabetes tipo 2 y ATG aumenta con la edad; la adiposidad y la reducción de la actividad física son factores de riesgo asociados con el envejecimiento que predisponen a la aparición de ATG y resistencia a la insulina. La progresión a ATG y diabetes tipo 2 se caracteriza por el deterioro progresivo de la función de las células beta del páncreas.

En un estudio reciente llevado a cabo en una población de edad avanzada con ATG se observó que la implementación de intervenciones relacionadas con el estilo de vida reducía en forma significativa la incidencia de diabetes. Sin embargo, hasta el momento se desconoce el mecanismo exacto por el cual dichas intervenciones previenen la aparición de diabetes y, en particular, ejercen efectos en la función de las células beta en los ancianos. Por otra parte, si bien se sabe que el ejercicio físico aumenta la sensibilidad a la insulina, se desconocen sus efectos en la función de las células beta en personas de edad avanzada con ATG. En la presente investigación, se analizaron los efectos agudos de la realización de ejercicio aeróbico durante 7 días en la función de las células beta del páncreas y la sensibilidad a la insulina en una población de personas añosas con ATG.

El estudio incluyó 12 pacientes sedentarios con ATG y mayores de 60 años, quienes participaron en un programa de ejercicio aeróbico durante 7 días (60 minutos diarios) a 60%-70% de la reserva de frecuencia cardíaca. Al inicio del estudio y luego de la finalización del programa se estudió la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina, la secreción de insulina y la función de las células beta pancreáticas. Estas variables fueron analizadas a través de la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (PITG) con inyección de solución de dextrosa al 50% e insulina y obtención de 29 muestras sanguíneas durante un período de 180 minutos.

El promedio de edad de los participantes fue de 68 años. La concentración media de glucemia en ayunas fue de 106 mg/dl, mientras que el nivel promedio de glucemia a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa fue de 160 mg/dl. Diez pacientes cumplían por lo menos tres criterios clínicos de síndrome metabólico, mientras que los dos restantes cumplían dos de esos criterios.

Los resultados de la PITG al inicio y después de 7 días no mostraron modificaciones significativas entre ambos momentos en la glucemia en ayunas (101 y 103 mg/dl, respectivamente), insulinemia en ayunas (16 y 15 μU/ml) ni en los valores de efectividad de la glucosa (1.4 y 1.2 x $10^{-2}$/$min^{-1}$) y la constante de desaparición de la glucosa (1.1 y 1.2 $min^{-1}$). La realización de ejercicio produjo un aumento de 59% en la sensibilidad a la insulina (de 1.7 a 2.6 x $10^{-4}$ x $min^{-1}$/μU.ml) y una disminución de 12% en la respuesta aguda de insulina a la inyección de glucosa (de 40 a 35 μU/ml). El producto de estas dos últimas variables (índice de disposición) mostró un incremento de 31% (de 70 a 90). Además, después de la realización de ejercicio no se observaron modificaciones significativas en los niveles de lípidos en ayunas y de ácidos grasos libres. Tampoco se produjeron cambios de importancia estadística en los niveles de adipocitoquinas y catecolaminas, con excepción de una tendencia decreciente en los valores de leptina (de 21.5 a 20.3 ng/ml).

Estos resultados señalan que la realización de ejercicio aeróbico por parte de individuos de edad avanzada con ATG produce en el corto plazo una reducción de la resistencia a la insulina y una mejoría en la función de las células beta del páncreas.

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

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95937

## Analizan el papel de la vitamina D en la patogénesis de la diabetes tipo 2

**Diabetes, Obesity and Metabolism** 10(3):185-197, Mar 2008

Barcelona, España

La vitamina D parece desempeñar un papel en la patogénesis de la diabetes tipo 2. Las alteraciones en su estado o acciones pueden afectar la sensibilidad a la insulina, la función de las células beta del páncreas o ambas. A pesar de que se conoce la existencia de una asociación entre la diabetes tipo 1 y la deficiencia de vitamina D, aún no se sabe con claridad si existe una relación entre la vitamina D y la diabetes tipo 2. La vitamina D modula la expresión del gen receptor de insulina y la secreción de insulina, por lo cual es muy posible que participe en la patogénesis y progresión de la diabetes tipo 2.

Las principales acciones biológicas de la vitamina D incluyen el mantenimiento de la homeostasis y la regulación del remodelamiento óseo a través del incremento de la captación intestinal del calcio ingerido y de su reabsorción renal. Sin embargo, la vitamina D también ejerce un papel en la secreción de insulina. Las células beta del páncreas presentan receptores de vitamina D, mientras que en el tejido pancreático se observan proteínas de unión a la vitamina. Se ha observado que en pacientes con diabetes tipo 2 leve, el tratamiento con vitamina D mejora la secreción de insulina ante la administración oral de glucosa, lo cual se acompaña de un incremento significativo de los niveles séricos de calcio y de una reducción en los niveles de ácidos grasos libres. Los efectos de la vitamina D sobre la secreción de insulina podrían responder al aumento de la concentración intracelular de calcio a través de canales de calcio no selectivos dependientes del voltaje con la consiguiente exocitosis de la insulina intracelular. A su vez, la vitamina D

estimula la síntesis de insulina a través de la activación de la biosíntesis proteica en los islotes pancreáticos.

Se cree que la hipovitaminosis D representa un factor de riesgo de intolerancia a la glucosa. Los resultados de un estudio epidemiológico efectuado en una población en riesgo de diabetes tipo 2 mostraron en esta última una reducción de la concentración sérica de vitamina D. En una investigación efectuada en Bulgaria, el tratamiento de mujeres con diabetes tipo 2 con vitamina D normalizó parcialmente la secreción y acción de la insulina. Sin embargo, los datos existentes indican que la hipovitaminosis D parece ser un factor de riesgo de intolerancia a la glucosa sólo en algunas poblaciones pues esta asociación no se ha observado en individuos afroamericanos. En sujetos con glucemia normal, la deficiencia de vitamina D se asocia con mayor prevalencia de síndrome metabólico; por su parte, la prevalencia de diabetes tipo 2 se relaciona con mayor frecuencia de obesidad, la cual comúnmente se asocia con hipovitaminosis D.

Los polimorfismos identificados en el gen del receptor de vitamina D incluyen los denominados *Apal, Bsml, Fokl, Taql* y *Tru9l* y podrían contribuir a la patogénesis de la diabetes tipo 2 a través de la alteración en el metabolismo de calcio, la modulación de la función de los adipocitos y de la secreción de insulina y la modificación de la expresión de citoquinas. También se han identificado polimorfismos en el gen codificador de la proteína de unión a la vitamina D asociados al metabolismo de la glucosa. Las diferentes variantes de dicha proteína se unen a los metabolitos de vitamina D con afinidad variable, lo cual afecta la concentración intracelular de la vitamina en las células beta del páncreas.

La vitamina D parece participar en la patogénesis de la diabetes tipo 2. Al respecto, hasta el momento se han identificado varios polimorfismos en genes relacionados con la vitamina, asociados con la aparición de trastornos en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, los mecanismos exactos por los cuales la vitamina D podría contribuir a la aparición de diabetes tipo 2 aún no se conocen con claridad. Los futuros descubrimientos en este aspecto ayudarán a identificar nuevos objetivos terapéuticos en el tratamiento y prevención de la diabetes.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95936

## La vildagliptina mejora la función de los islotes pancreáticos y el metabolismo periférico de la glucosa

**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**
93(2):459-464, Feb 2008

Pittsburgh, EE.UU.

En los pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con vildagliptina mejora la función de los islotes pancreáticos y el metabolismo de la glucosa en los tejidos periféricos. El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (PIDG) son incretinas que tienen diversos efectos en la homeostasis de la glucosa.

El GLP-1 aumenta la secreción de insulina e inhibe la liberación de glucagón en forma dependiente de la glucosa, demora el vaciamiento gástrico e induce saciedad. Los fármacos inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) mejoran la secreción de insulina dependiente de la glucosa y reducen la liberación posprandial de glucagón. Se ha observado que la vildagliptina –un inhibidor de DDP-4– atenúa la resistencia a la insulina durante las comidas, aunque no demora significativamente el vaciamiento gástrico después de múltiples dosis. Sin embargo, hasta el momento se desconoce el efecto de la vildaglitpina en la utilización periférica de la glucosa. En la presente investigación, sus autores buscaron determinar los mecanismos de acción de la vildagliptina en la función de los islotes pancreáticos y la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos.

El estudio incluyó 16 pacientes con diabetes tipo 2 y una concentración promedio de hemoglobina glicosilada de 7.1%. Los participantes fueron asignados en forma aleatorizada a recibir vildagliptina (50 mg dos veces por día) durante 6 semanas y placebo durante las 6 semanas posteriores, o a recibir ambos tratamientos en orden inverso. Al finalizar cada período se estudió el metabolismo posprandial y se efectuó un estudio de dos fases con infusión de insulina.

El tratamiento con vildagliptina disminuyó significativamente la actividad de DDP-4 a las 2 horas (0.2 mU/ml/min) y a las 12 horas (1.4 mU/ml/min) posteriores a la administración del agente con relación a lo observado con el uso de placebo (9.5 y 9.2 mU/ml/min). Los niveles de glucosa en ayunas también fueron menores en el grupo tratado con vildagliptina (7.0 y 8.2 mmol/l, respectivamente). A su vez, ambos grupos no mostraron diferencias significativas en términos de concentración de insulina y glucagón en ayunas. Los niveles de GLP-1 intacto en ayunas fueron similares en ambos grupos (11 pmol/l con vildagliptina y 9 pmol/l con placebo), mientras que los niveles de PIDG en ayunas fueron superiores con el tratamiento con vildagliptina (10 y 0.2 pmol/l, respectivamente). La vildagliptina redujo los niveles de glucosa posprandial en 1.6 mmol/l. Los niveles de GLP-1 intacto aumentaron 3 veces durante el tratamiento con vildaglitpina en condiciones posprandiales, mientras que los niveles de PIDG fueron 2 veces superiores. El tratamiento con vildagliptina redujo los niveles posprandiales de glucagón en 16% y mejoró la respuesta de la secreción de insulina dependiente de la glucosa en 50%. La reducción del glucagón posprandial se correlacionó con la disminución observada en la glucosa endógena. Los resultados de la prueba de infusión de insulina demostraron que el tratamiento con vildagliptina mejoró la sensibilidad a la insulina y la depuración de la glucosa.

Los autores concluyen que la inhibición de DDP-4 mejora la secreción de insulina dependiente de la glucosa, aumenta la supresión posprandial de glucagón e incrementa la utilización periférica de glucosa. Los resultados del presente trabajo, además de confirmar observaciones previas acerca de la inhibición de DDP-4 en la función de los islotes pancreáticos, muestran que dicha inhibición se asocia con un incremento de la depuración de la glucosa. En futuras investigaciones deberán determinarse los mecanismos específicos responsables de los efectos periféricos de la vildagliptina.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95938

## Describen el papel del factor de crecimiento similar a la insulina en la aparición de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular

**Diabetes, Obesity and Metabolism** 10(3):198-211, Mar 2008

Londres, Reino Unido

Los trastornos en la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y de una de sus proteínas transportadoras, la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1), observados en pacientes con resistencia a la insulina, son factores importantes en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular (ECV).

Los pacientes con diabetes tipo 2 presentan mayor riesgo cardiovascular con relación a la población general, lo cual se explica en parte por los factores de riesgo asociados como hipertensión y dislipidemia. Sin embargo, existen otros mecanismos adicionales involucrados, la resistencia a la insulina se asocia con la aparición de ECV antes de la progresión del trastorno a diabetes tipo 2.

El IGF-1 es un péptido con efectos endocrinos en numerosos tejidos, cuya proporción circulante en forma libre es menor del 1%. La biodisponibilidad del IGF-1 en la circulación es regulada por una familia de al menos seis proteínas transportadoras, entre las cuales se incluye IGFBP-1. Los niveles de IGF-1 e IGFBP-1 son regulados, al menos parcialmente, por la insulina. Al respecto, dichas concentraciones pueden estar alteradas en pacientes con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2; a su vez, se ha observado que la disminución de los niveles de IGF-1 e IGFBP-1 se asocia con incremento del riesgo cardiovascular.

Se han formulado varios mecanismos por los cuales el IGF-1 podría presentar efectos beneficiosos en la vasculatura. Dichos mecanismos incluyen la estimulación de la producción de óxido nítrico a partir de las células endoteliales y el músculo liso vascular, y la producción de vasodilatación a partir de la activación de los canales de potasio. Además, el IGF-1 parece contrarrestar la citotoxicidad inducida por el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad oxidado y la apoptosis de las células del músculo liso vascular. En estudios anteriores se observaron niveles reducidos de IGF-1 en pacientes con placas ateroscleróticas avanzadas. Por otra parte, el IGF-1 parece promover la sensibilidad a la insulina y prevenir la dislipidemia posprandial.

Los resultados de investigaciones previas mostraron la existencia de una asociación entre la disminución de los niveles circulantes de IGF-1 y la presencia de enfermedad coronaria documentada angiográficamente o el engrosamiento de la capa íntima-media de la carótida. En estudios efectuados en pacientes con diabetes se observó que la existencia de un polimorfismo en la región promotora del gen codificador de IGF-1 parece asociarse con mayor riesgo de ECV. Los niveles disminuidos de IGF-1 no sólo aumentan el riesgo de ECV sino que, además, incrementan el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular.

En pacientes con diabetes tipo 2, los niveles bajos de IGF-1 se asocian con trastornos en el control de la glucemia. Los receptores de IGF-1 son escasos en el tejido hepático, lo cual indica que dicho factor podría desempeñar un papel de mayor importancia en la captación periférica de glucosa con respecto a la supresión de la gluconeogénesis. El IGF-1 también podría producir trastornos en el metabolismo de la glucosa a través de efectos en la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina, aunque en la actualidad existen opiniones encontradas con relación a este punto.

Los trastornos en el eje insulina-IGF-1 participan en la aparición de diabetes tipo 2 y ECV. En futuros estudios deberá profundizarse el análisis de la importancia de la producción local de IGF-1 e IGFBP-1 y de la interacción de éstos con hormonas circulantes. Con respecto a la utilidad terapéutica, el uso de IGF-1 recombinante humano para la mejoría de la sensibilidad a la insulina representa una opción prometedora.

**Información adicional en**
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95939

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

## El tratamiento crónico con sildenafil mejora la función endotelial en hombres con diabetes tipo 2

**Diabetic Medicine** 25(1):37-44, Ene 2008

Roma, Italia

En los pacientes con diabetes tipo 2, la administración diaria de sildenafil mejora la función endotelial y reduce los niveles de marcadores de inflamación vascular. La disfunción endotelial comprende la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON) y el compromiso de la vasodilatación; este fenómeno desempeña un papel esencial en la aparición de aterosclerosis y síndromes coronarios agudos, los cuales, a su vez, son complicaciones frecuentes en los pacientes diabéticos.

En los individuos con diabetes usualmente existe alteración de la función endotelial con reducción de la respuesta a agentes vasoactivos. El sildenafil es un agente inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5) indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil, cuyo efecto comprende el aumento de la disponibilidad de ON. Sin embargo, la enzima FDE-5 se expresa en todo el sistema vascular, por lo cual el sildenafil no sólo produce efecto en la vasculatura peniana. Los autores del presente trabajo sostienen que la administración crónica de un agente inhibidor de la FDE-5 podría mejorar la función endotelial en el largo plazo en pacientes con diabetes. Al respecto, en esta investigación se buscó determinar el efecto del tratamiento crónico con sildenafil en la reactividad vascular y los marcadores de función endotelial en una población de pacientes con diabetes tipo 2.

El estudio incluyó 20 pacientes de sexo masculino con diabetes tipo 2 y sin disfunción eréctil. Los participantes recibieron 100 mg de sildenafil durante 3 días y 25 mg del mismo agente 3 veces por día durante los siguientes 4 días. Posteriormente, fueron asignados en forma aleatorizada a continuar el tratamiento con 25 mg de sildenafil 3 veces por día o a recibir placebo durante un período de 3 semanas. La función endotelial fue evaluada a partir de la aparición de cambios en la dilatación de la arteria braquial mediada por el flujo en las imágenes obtenidas por ultrasonido Doppler. Además se midió el índice de hiperemia reactiva por tonometría arterial periférica (HRTAP). En todos los casos se obtuvieron muestras sanguíneas para la valoración de una serie de marcadores de función endotelial.

El promedio de edad de los pacientes fue de 63 años, mientras que la duración media de la diabetes fue de 6.3 años. Los efectos adversos más frecuentemente observados con el uso de sildenafil incluyeron cefalea, dispepsia y congestión nasal; en todos los casos dichos eventos fueron leves y no requirieron la interrupción del tratamiento. El diámetro de la arteria braquial permaneció sin cambios después de la dosis de carga de sildenafil; sin embargo, aumentó significativamente después de 1 semana de tratamiento. Al inicio, la dilatación mediada por el flujo y el índice de HRTAP en el grupo tratado con sildenafil fueron de 6.8% y 1.33, mientras que en la semana 4 dichos valores fueron de 12.5% y 1.98.

En el grupo tratado con placebo la dilatación mediada por el flujo y el índice HRTAP al inicio fueron de 6.7% y 1.31; después de 4 semanas, los respectivos valores fueron de 6.5% y 1.33. Al final del período de tratamiento se constataron reducciones significativas en los niveles de proteína C-reactiva (-22%), interleuquina 6 (-29%), molécula de adhesión intracelular (-18%) y molécula de adhesión vascular (-32%) en el grupo tratado con sildenafil. Por su parte, en el grupo que recibió placebo las modificaciones en las mencionadas variables fueron de -5%, 6%, 7% y -4%, respectivamente. En los pacientes tratados con sildenafil también se observó un incremento de los niveles de nitritos y nitratos y una reducción en la concentración de endotelina 1;

dichas modificaciones no se constataron en los pacientes que recibieron placebo.

La administración diaria de sildenafil mejora la función endotelial en hombres con diabetes tipo 2. En futuras investigaciones se deberá determinar si el tratamiento crónico con sildenafil u otros agentes inhibidores de la FDE-5 evitan o demoran la aparición de aterosclerosis en los pacientes diabéticos; además, queda por determinar el período durante el cual los efectos beneficiosos persisten después de la interrupción de la terapia.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95940

## El consumo elevado de café se asocia con mayor concentración sérica de adiponectina

**Diabetes Care** 31(3):504-507, Mar 2008

Boston, EE.UU.

En la población femenina, el consumo de al menos 4 tazas de café se asocia con una elevación de la concentración plasmática de adiponectina. En el presente trabajo, el objetivo de los autores fue analizar el efecto del consumo de café en los niveles circulantes de adiponectina. La población en estudio incluyó 982 mujeres con diabetes tipo 2 y 1 058 mujeres no diabéticas. Al momento de su inclusión en el estudio en 1990, las participantes no presentaban enfermedad coronaria ni antecedente de infarto de miocardio, injerto de revascularización coronaria o angioplastia coronaria percutánea. A través de un cuestionario específico se analizó en cada caso el consumo de café, té y otras bebidas con cafeína; además, se obtuvieron muestras séricas para la medición de la concentración de adiponectina.

En general, se observó que las mujeres que ingerían café a diario presentaban mayor consumo energético total y de cafeína que el resto de la población. Además, era más probable que fueran fumadoras y menos probable que recibieran medicación antihipertensiva o diuréticos tiazídicos.

Entre las mujeres diabéticas, las que consumían más café presentaban menores valores de índice de masa corporal, mayor consumo de alcohol y una probabilidad más elevada de tener antecedentes familiares de diabetes. En este grupo, las participantes que consumían al menos 4 tazas diarias de café tenían mayor concentración sérica de adiponectina (mediana de 6.6 µg/ml) que aquellas que consumían < 1 taza por semana (5.7 µg/ml), de 1 a 6 tazas semanales (5.7 µg/ml), y de 1 a 3 tazas por día (5.2 µg/ml).

En el grupo de mujeres no diabéticas, las participantes con mayor consumo de café mostraron mayor grado de actividad física semanal y mayor probabilidad de estar empleadas tiempo completo. En esta subpoblación se constató la misma tendencia observada en las mujeres diabéticas; al respecto, las concentraciones de adiponectina en las participantes que consumían < 1 taza por semana, de 1 a 6 tazas semanales, de 1 a 3 tazas diarias y 4 tazas o más por día fueron de 18.3, 17.8, 17.4 y 20.1 µg/ml, respectivamente.

Tanto en las mujeres diabéticas como no diabéticas, el grupo con mayor consumo de café presentó la mayor concentración sérica de adiponectina aun después de ajustar el análisis por edad (modelo 1), actividad física, consumo energético total, consumo de alcohol y tabaquismo (modelo 2), e hipertensión, hipercolesterolemia, hemoglobina glicosilada, antecedentes familiares de diabetes, terapia de reemplazo hormonal y uso de aspirina y medicación antihipertensiva o antidiabética (modelo 3).

El análisis de la concentración sérica de adiponectina según el consumo total de cafeína semanal mostró resultados similares; al respecto, en las pacientes diabéticas, las concentraciones de adiponectina en los 4 cuartilos de consumo creciente de cafeína fueron de 5.6, 5.4, 5.6 y 6.4 µg/ml, respectivamente, mientras que en las participantes sin diabetes los respectivos valores resultaron 16.9, 16.6, 16.4 y 17.6 µg/ml. Al igual que lo observado en el análisis según el consumo de café, los resultados de los modelos 1, 2 y 3 mostraron la misma tendencia.

En las mujeres diabéticas se observó la existencia de asociaciones negativas entre el consumo de café y ciertos marcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva y el receptor II del factor de necrosis tumoral alfa. El ajuste del análisis según la concentración de adiponectina no modificó dichas asociaciones.

Los resultados del presente estudio muestran que el consumo de café produce efectos metabólicos favorables a través del aumento de la concentración sérica de adiponectina, lo cual, a su vez, incrementa la sensibilidad a la insulina.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95974

## Revisan la eficacia y seguridad de los hipoglucemiantes orales

**Annals of Internal Medicine** 147(6), Sep 2007

Baltimore, EE.UU.

La morbilidad asociada con la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) y su prevalencia muestran aumento en todo el mundo. Los estudios acerca del tratamiento de esta enfermedad demostraron que el control adecuado de la glucemia reduce el riesgo de complicaciones en la microcirculación; por el contrario, son discutibles los resultados del tratamiento sobre el riesgo de alteraciones en la macrocirculación. Además, la disponibilidad de nuevos agentes hipoglucemiantes orales plantea dificultades adicionales a los profesionales, que deben optar entre indicar fármacos más antiguos o aquellos de uso más reciente y costosos.

Las escasas revisiones sistemáticas y los metanálisis que compararon los efectos de diversos hipoglucemiantes orales (HO) entre sí se centraron en objetivos limitados, como el descenso de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada ($HbA_{1c}$) o de los lípidos, en los pacientes individuales. Se carece de información sobre otros resultados trascendentes, como la modificación del riesgo de complicaciones y el perfil de seguridad de los fármacos. Por consiguiente, la presente revisión sistemática se centra en la comparación de los beneficios y las desventajas (eventos adversos) asociados con las distintas clases de HO disponibles.

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas Medline, Embase y *The Cochrane Central Register of Controlled Trials,* desde su inicio hasta enero de 2006, para identificar todas las publicaciones originales, y hasta noviembre de 2005, para localizar las revisiones sistemáticas previas. También se realizaron búsquedas en la lista de referencias de los trabajos originales y las revisiones y en 15 publicaciones periódicas. Se revisó la información sobre ciertos fármacos, disponible en el sitio de Internet de la *Food and Drug Administration* (FDA), los datos no publicados aportados por las compañías farmacéuticas y aquellos hallados en registros públicos de ensayos clínicos. La estrategia de búsqueda se limitó a trabajos en idioma inglés que hubieran incluido participantes adultos.

Se seleccionaron los estudios originales, en los que se evaluaron los beneficios y los riesgos del empleo de fármacos autorizados por la FDA para el tratamiento oral de la DBT disponibles en el momento de la realización de la presente revisión. Se excluyeron los trabajos en que se utilizara la combinación de tres agentes hipoglucemiantes o sulfonilureas de primera generación.

Los autores examinaron los principales resultados clínicos (mortalidad por todas las causas, morbilidad y mortalidad cardiovascular [CV] y alteraciones de la microcirculación) sólo en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados; otros criterios de valoración intermedios (valores plasmáticos de variables fisiológicas, peso corporal, presión arterial, etc.), y los eventos adversos (EA) también se examinaron en los estudios observacionales, debido a que pocos trabajos con la metodología anteriormente descrita valoraron estos aspectos.

Dos revisores extrajeron los datos de manera independiente; la solidez de las pruebas presentadas por los trabajos seleccionados (216 ensayos clínicos y estudios de cohorte y dos revisiones sistemáticas) se calificó como elevada, moderada, escasa, muy escasa o insuficiente.

Los revisores no hallaron pruebas concluyentes acerca de la eficacia comparada de los HO sobre la mortalidad por todas las causas, la morbilidad y la mortalidad CV, arteriopatía periférica, neuropatía, retinopatía o nefropatía.

Un ensayo aleatorizado reciente notificó menor incidencia de eventos CV (insuficiencia cardíaca congestiva [ICC] e infarto agudo de miocardio [IAM] no fatal) entre los pacientes tratados con gliburida, en comparación con los que recibieron rosiglitazona o metformina ($p < 0.05$). El análisis provisional de los datos de otro estudio indicó mayor riesgo absoluto de ICC (1.7%) y en consecuencia, de muerte, al utilizar rosiglitazona y metformina, respecto del uso de alguna sulfonilurea y metformina (0.8%).

Se hallaron pruebas de solidez moderada a elevada respecto de la similitud de la mayoría de los HO (metformina, sulfonilureas de segunda generación, repaglinida y tiazolidindionas) para mejorar el control de la glucemia; empleados en monoterapia, estos agentes reducen 1% los valores de $HbA_{1c}$. Según pruebas de escasa solidez, la nateglinida y los inhibidores de la alfa-glucosidasa tendrían efecto de menor magnitud sobre este parámetro, mientras que la combinación de diferentes fármacos produce mayor descenso porcentual que la monoterapia. La solidez de las pruebas fue moderada en el sentido de que tanto las tiazolidindionas, la metformina y las sulfonilureas tienen efecto mínimo sobre la presión arterial sistólica (descenso promedio < 5 mm Hg).

Respecto de la modificación del perfil lipídico, en comparación con los demás agentes hipoglucemiantes, las tiazolidindionas muestran repercusión beneficiosa sobre los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad ([HDLc]; incremento medio relativo de 3 mg/dl a 5 mg/dl), pero desfavorable sobre el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad ([LDLc]; aumento medio relativo de 10 mg/dl), de acuerdo con las pruebas de solidez moderada. La metformina disminuye los niveles de LDLc en aproximadamente 10 mg/dl y los demás HO no afectan de modo significativo esta variable fisiológica. La trigliceridemia mostró descenso al utilizar pioglitazona, metformina, sulfonilureas o repaglinida, pero la rosiglitazona fue el único compuesto que aumentó sus niveles, aproximadamente en 10 mg/dl, según ensayos controlados con placebo.

De acuerdo con comparaciones directas o con placebo, la mayoría de los agentes produce aumento del peso corporal, de entre 1 kg y 1.5 kg, excepto la metformina, que no lo modifica.

Numerosos ensayos clínicos aleatorizados y controlados y varios estudios observacionales demostraron que los episodios de hipoglucemia leves o graves son más frecuentes cuando se utilizan sulfonilureas de segunda generación, en especial la gliburida, que al emplear metformina o tiazolidindionas. El riesgo de hipoglucemia fue similar entre la repaglinida y las sulfonilureas y más elevado al combinar estas últimas con otros compuestos, que al indicarlas como monoterapia.

Por otra parte, la metformina se asoció más habitualmente con trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, flatulencia y dolor abdominal) que los demás HO (diferencia promedio del riesgo absoluto entre los grupos, del 5% a 15%), aunque la tasa de acidosis láctica no difirió entre todos los agentes, de acuerdo con una revisión sistemática que analizó 176 ensayos comparativos.

Las tiazolidindionas se asociaron con mayor probabilidad de edema que la metformina o las sulfonilureas (diferencia de riesgo absoluto entre 2% y 21%). La evaluación de otros EA relacionados con las tiazolidindionas resultó dificultosa debido a la escasez de información; sin embargo, es posible que estos agentes se asocien con mayor frecuencia de ICC, anemia leve y elevación de las enzimas hepáticas (con riesgo absoluto < 3%), que los otros compuestos.

No se dispone de suficientes estudios para comparar el perfil de seguridad de las meglitinidas con los demás HO. Ningún trabajo informó la aparición de reacciones graves de hipersensibilidad a los hipoglucemiantes.

De modo ideal, los fármacos para tratar la DBT deberían reducir las complicaciones vasculares y la mortalidad de los pacientes. Los autores de la presente revisión no hallaron pruebas definitivas respecto de estos resultados, por lo que examinaron los efectos del tratamiento sobre criterios de valoración intermedios y los EA. De acuerdo con la información hallada, la metformina produjo resultados equiparables o superiores a los demás agentes HO actualmente disponibles. Las sulfonilureas de segunda generación también resultaron satisfactorias, aunque se asociaron con mayor riesgo de episodios de hipoglucemia. Ambas clases de compuestos compartieron tres ventajas adicionales, en comparación con los otros HO: menor costo, mayor experiencia con su empleo en la práctica clínica y evaluación más exhaustiva en ensayos clínicos a largo plazo. Si bien las tiazolidindionas se asociaron con menor probabilidad de inducir hipoglucemia y aumentaron los niveles de HDLc, no tuvieron mayor efecto sobre el control de la glucemia que otros agentes y presentaron otras desventajas (elevación de los valores de LDLc, aumento de peso y riesgo de ICC).

Estas conclusiones sustentan las recomendaciones de la *American Diabetes Association* y de la *Diabetes Federation* respecto de la preferencia de la metformina como farmacoterapia de inicio para los pacientes con DBT2. Dado que para lograr el control óptimo de la glucemia muchos pacientes requieren el uso simultáneo de varios fármacos, la presente revisión confirmó el efecto aditivo de los HO sobre el descenso de los niveles de $HbA_{1c}$, pero también sobre el riesgo de EA. Aunque no mostraron superioridad en relación con los compuestos más nuevos, las sulfonilureas aún constituyen una alternativa razonable como tratamiento de segunda elección, en especial cuando se considera el costo de los fármacos.

Los hallazgos de este trabajo, actualizado y exhaustivo, concuerdan con los de revisiones anteriores acerca de la repercusión de los HO sobre objetivos intermedios, como los valores plasmáticos de $HbA_{1c}$, los lípidos y el peso corporal.

Un metanálisis reciente informó sobre la asociación entre el uso de rosiglitazona y el riesgo de IAM; sin embargo, ese trabajo presentó numerosas limitaciones metodológicas.

Además, la presente revisión no halló ninguna prueba concluyente de que el tratamiento hipoglucemiante aumente la morbilidad o la mortalidad CV, más allá de la posibilidad de ICC al emplear las tiazolidindionas.

Los autores señalan algunos aspectos relacionados con los EA: el edema papilar fue asociado con el uso de rosiglitazona en varios informes de casos, que fueron excluidos del análisis de esta revisión. De modo similar, numerosas series de casos notificaron episodios de acidosis láctica vinculados con el tratamiento con metformina; estos eventos se observaron en pacientes con comorbilidad cardíaca y renal, muy pocas veces incluidos en los ensayos aleatorizados y controlados, por lo que no puede descartarse la posibilidad de que este fármaco aumente el riesgo de acidosis láctica en esa población.

La presente revisión tuvo algunas limitaciones: 1) muchos ensayos, especialmente aquellos referentes a los agentes más nuevos, tuvieron duración menor de 1 año; 2) los datos de la comparación directa entre diferentes fármacos o regímenes combinados fueron escasos; 3) la notificación de EA distintos de la hipoglucemia fue insuficiente y, por lo general, su definición fue variable y, 4) la exclusión de las series de casos pudo favorecer la omisión de resultados adversos.

Los revisores señalan que, en comparación con los compuestos más nuevos y costosos (tiazolidindionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa y meglitinidas), los agentes más antiguos (sulfonilureas de segunda generación y metformina) muestran efecto similar o superior sobre el control de la glucemia y otros factores de riesgo CV, como la presión arterial, el peso y el perfil lipídico. Cada uno de los HO se asocia con ciertos EA, que deben valorarse en relación con sus ventajas. En términos generales, la metformina posee la relación riesgo/beneficio más favorable. Se requieren ensayos comparativos de gran tamaño y mayor duración que examinen resultados clínicos trascendentes para definir el papel de los distintos HO en el tratamiento de la DBT2.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/91390

## El estrechamiento de las arteriolas retinianas predice mayor riesgo de diabetes

**Diabetes** 57(3):536-539, Mar 2008

Melbourne, Australia

El estrechamiento del calibre de las arteriolas retinianas es un factor de riesgo de diabetes. Diversos hallazgos científicos señalan que la microvasculatura podría desempeñar un papel de importancia en la fisiopatología de la diabetes, la resistencia a la insulina y otras entidades como la hipertensión y la obesidad.

La microcirculación humana puede ser estudiada *in vivo* a través de la medición cuantitativa del calibre de los vasos retinianos. Los resultados de los estudios efectuados hasta el momento referidos a la existencia de una asociación entre el calibre vascular retiniano y el riesgo de diabetes han sido disímiles.

En la presente investigación, los autores evaluaron la relación entre el calibre de los vasos retinianos y el riesgo de diabetes en una población de 803 individuos. Los participantes, sin diabetes al inicio del estudio, fueron evaluados durante los períodos 1999-2000 y 2004-2005. Durante el primer período se evaluó el calibre vascular retiniano y se analizó la presencia de retinopatía; esta última comprendió la observación de al menos una hemorragia o un microaneurisma. Ambas evaluaciones se efectuaron a partir de fotografías de la retina. A su vez, se evaluó la presencia de diabetes y la tolerancia a la glucosa.

Al inicio del estudio, el 30.6% de la población tenía tolerancia normal a la glucosa (TNG), mientras que el 8.2% de la muestra presentaba trastornos en la glucemia en ayunas (TGA) y el 61.1%, alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG). Después de un seguimiento promedio de 4.8 años, se constató la presencia de diabetes en el 13.6% de la población. Las respectivas proporciones de pacientes con TNG, TGA y ATG al inicio que presentaron diabetes posterior fueron de 2.8%, 13.6% y 18.7%.

Se observó que los pacientes con estrechamiento de las arteriolas retinianas al inicio del estudio mostraron mayor riesgo de diabetes. Las tasas de frecuencia de diabetes en los pacientes con calibre de hasta 167 µm, 167 a 188 µm y de 188 µm en adelante fueron de 16.5%, 13.6% y 10.1%, respectivamente. El mayor riesgo de diabetes en los pacientes con calibre arteriolar ≤ 167 µm con respecto a aquellos con calibre ≥ 188 µm se observó aun después de ajustar el análisis según edad, sexo y calibre de las vénulas (modelo 1, *odds ratio* [OR] de 2.14) y las anteriores variables más glucemia en ayunas, tensión arterial sistólica, antecedentes familiares de diabetes, circunferencia de cintura, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, tabaquismo y retinopatía (modelo 2, OR de 2.37). El agregado de las variables índice de masa corporal, hipertensión, tolerancia a la glucosa, actividad física, nivel de educación, relación microalbúmina/creatinina y glucemia en ayunas (modelo 3) se asoció con un OR de 2.21. Los respectivos valores de OR de los pacientes con calibre arteriolar retiniano entre 167 y 188 µm con respecto a aquellos con calibre ≥ 188 µm en los modelos 1, 2 y 3 fueron de 1.50, 1.43 y 1.34.

Los pacientes con estrechamiento del calibre arteriolar retiniano tienen mayor riesgo de evolucionar a diabetes con respecto a aquellos cuyo calibre arteriolar es normal. Los autores de esta investigación concluyen que el estrechamiento de las arteriolas retinianas podría representar un marcador subclínico del riesgo de diabetes; esto se suma a los hallazgos científicos ya existentes referidos al papel de las modificaciones microvasculares tempranas en la fisiopatología de la diabetes.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95985

## Factores asociados con la progresión y el tratamiento de la diabetes tipo 2

**Diabetes Care** 31(3):386-390, Mar 2008

Boston, EE.UU.

Entre los pacientes con diabetes tipo 2 con niveles de hemoglobina glicosilada ($HbA_{1c}$) < 7% que no reciben tratamiento, los individuos de menor edad y aquellos con aumento de peso tienen mayor probabilidad de presentar progresión de la enfermedad. A pesar de que se sabe que el tratamiento temprano de la diabetes tipo 2 podría demorar su progresión, en la práctica clínica una importante proporción de

pacientes son tratados inicialmente sin medicación. En estudios anteriores se han investigado los factores asociados con el pronóstico del control glucémico en pacientes diabéticos que reciben tratamiento; sin embargo, hasta el momento no se evaluaron los factores asociados a la progresión de la diabetes en aquellos casos con $HbA_{1c}$ < 7% que no reciben medicación. En la presente investigación, los autores evaluaron el curso clínico de una población de pacientes diabéticos sin tratamiento y con $HbA_{1c}$ < 7% durante un período de 1 año. El objetivo del estudio fue identificar los factores asociados con la progresión de la enfermedad y aquellos relacionados con el inicio del tratamiento hipoglucemiante en los casos con progresión. El análisis incluyó 705 pacientes > 18 años con diabetes tipo 2. La progresión de la diabetes se definió como el inicio del tratamiento farmacológico con agentes hipoglucemiantes o la observación de niveles de $HbA_{1c}$ de 7% o más después de 1 año de seguimiento.

El 28% de la población analizada presentó progresión de la enfermedad después de 1 año. El valor promedio de $HbA_{1c}$ al inicio del estudio fue de 6.54%, mientras que después del período de seguimiento dicho valor alcanzó el 7.28%. En el análisis univariado se observó que los factores asociados con la progresión de la diabetes incluyeron niveles elevados de $HbA_{1c}$ y bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) al inicio de la investigación, y raza diferente de la blanca. Los resultados del análisis mutivariado con ajuste por raza, edad y niveles iniciales de HDLc señalaron a la menor edad y los niveles de $HbA_{1c}$ al inicio como factores independientemente asociados con la progresión de la enfermedad. En otro modelo de análisis que incluyó los cambios en las variables desde el inicio del estudio se observó que cada medio kilo de peso adicional se asociaba con un incremento del 2% en el riesgo de progresión.

Entre los 200 sujetos que presentaron progresión de la enfermedad, 39% persistieron sin tratamiento hipoglucemiante a pesar de presentar niveles de $HbA_{1c}$ de 7% o superiores. A su vez, entre los pacientes que comenzaron tratamiento, los agentes más frecuentemente prescritos incluyeron metformina (64.2%), sulfonilureas (27.6%) e insulina (9%). En el análisis multivariado ajustado por raza, edad y cambios en el peso corporal, la probabilidad de recibir medicación se redujo en 40% por cada década de edad y en 2.3% por cada disminución en 1 mg/dl en el nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) desde el inicio del estudio.

Los valores de concentración media de $HbA_{1c}$ en los pacientes con progresión de la enfermedad que recibieron tratamiento, en aquellos con progresión que no recibieron medicación y en los casos que no presentaron progresión fueron de 7.26%, 7.3% y 6.23%, respectivamente.

En el presente trabajo, los autores evaluaron los factores asociados con la progresión de la diabetes tipo 2 en una población de pacientes con $HbA_{1c}$ < 7%. Los resultados mostraron que la progresión de la enfermedad fue más frecuente en los casos con niveles de $HbA_{1c}$ cercanos a 7% al inicio del análisis, de menor edad y que aumentaron de peso durante el seguimiento. Por otra parte, entre los pacientes que presentan progresión de la diabetes, la probabilidad de recibir tratamiento hipoglucemiante se relaciona con la edad y las modificaciones en el nivel de LDLc.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95979

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

## La rosiglitazona reduce el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos

**Diabetic Medicine** 25(3):333-340, Mar 2008

Tesalónica, Grecia

El tratamiento con rosiglitazona mejora el estado cardiorrespiratorio y modula favorablemente los niveles séricos de adiponectina, metaloproteinasa de la matriz tipo 9 (MMP-9) e inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP). Con relación a los individuos sanos con nivel similar de actividad física, los pacientes con diabetes tipo 2 sedentarios presentan menores niveles de captación máxima de oxígeno ($VO_{2máx}$).

La mejoría del estado físico podría determinar una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en esta población. Las tiazolidindionas comprenden una nueva clase de agentes reductores de la glucemia, cuyas acciones incluyen la disminución de la resistencia a la insulina, la hipertensión, la disfunción endotelial y la inflamación. A su vez, estos agentes aumentan los niveles de adiponectina. Las MMP son endopeptidasas con capacidad de degradar todos los componentes de la matriz extracelular, cuya actividad es controlada por los TIMP. La observación de niveles elevados de MMP-9 constituye un factor marcador de aterosclerosis grave y de vulnerabilidad de la placa.

Los autores se propusieron determinar si el efecto de la rosiglitazona en la capacidad de ejercicio de los pacientes diabéticos estaba mediado por la adiponectina; además, analizaron el efecto de la terapia con el mencionado agente sobre los niveles séricos de MMP-9, TIMP-1 y TIMP-2.

El estudio incluyó 70 pacientes con diabetes tipo 2, quienes fueron divididos en forma aleatorizada en un grupo control (GC) y un grupo que recibiría 8 mg diarios de rosiglitazona durante 6 meses (GR). Ningún paciente presentaba complicaciones de la diabetes o antecedentes de participación en programas de ejercicio. Al inicio del estudio y después de su finalización se analizaron los parámetros antropométricos, el $VO_{2máx}$ y el pulso de oxígeno durante la realización de ejercicio físico, índices de glucemia, perfil lipídico, adiponectina, resistencia a la insulina, tensión arterial y niveles séricos de MMP-9, TIMP 1 y TIMP2.

El promedio de edad de los participantes fue 63.8 años en el GR y 66.7 años en el GC. Después de 6 meses de tratamiento, el GR mostró mayor aumento del índice de masa corporal (0.91 $kg/m^2$) con respecto a lo observado en el GC (0.45 $kg/m^2$); a su vez, el primer grupo mostró una reducción de la tensión arterial diastólica (-4 mm Hg), mientras que en el GC se observó un aumento de 1 mm Hg.

En el GR se observó una reducción significativa de los niveles de hemoglobina glicosilada (-0.89%) y de glucemia en ayunas (-2.1 mmol/l), mientras que dichas variables no se modificaron significativamente en el GC. Hacia el final del estudio, la mitad de la población del GR había alcanzado un adecuado control de la glucemia (hemoglobina glicosilada < 7.0%). La resistencia a la insulina determinada por el modelo de homeostasis (HOMA) disminuyó significativamente en el GR. A su vez, en este grupo también se constató un incremento significativo en los niveles de adiponectina (desde 7.19 hasta 14.09 µg/ml) y TIMP-2 (desde 132.83 hasta 140 ng/ml). Si bien los niveles de TIMP-1 también disminuyeron significativamente en el GR (-18.7 ng/ml), la diferencia con respecto al GC no tuvo significación estadística.

El tratamiento con rosiglitazona aumentó significativamente el valor de $VO_{2máx}$, la duración del ejercicio y el pulso de oxígeno máximo con relación a lo observado en el GC. EL incremento en el valor de $VO_{2máx}$ inducido por la rosiglitazona (desde 24.47 hasta 26.39 ml/kg/minuto) se asoció significativamente con las modificaciones en los niveles de adiponectina, la resistencia a la insulina determinada por el índice HOMA y la hemoglobina glicosilada. Después de la

terapia con rosiglitazona, los cambios en esas variables comprendían factores independientes en el pronóstico de las modificaciones del $VO_{2máx}$ y explicaban el 80.6% de la variación de éste.

En pacientes diabéticos, el tratamiento con rosiglitazona aumenta la capacidad de ejercicio a través de la mejoría del control glucémico, la sensibilidad a la insulina y los niveles de adiponectina. A su vez, la rosiglitazona produce efectos beneficiosos en términos de los niveles séricos de MMP-9 y TIMP-2.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95941

## Asociaciones cromosómicas de la función renal y la albuminuria en la diabetes tipo 2

**Diabetic Medicine** 25(3):268-276, Mar 2008

Winston-Salem, EE.UU.

Parece existir una relación entre la tasa de filtración glomerular (TFG) y los cromosomas 2p16 y 1p36 y una asociación más débil entre la TFG y el cromosoma 7q21. En los pacientes diabéticos, diversas interacciones entre factores ambientales y susceptibilidad genética determinan la función renal y la aparición de albuminuria y enfermedad renal terminal.

Se ha observado que la nefropatía diabética se asocia con la presencia de polimorfismos en los cromosomas 3q, 7q y 18q. En una investigación anterior se buscó identificar los genes y regiones genómicas asociadas con enfermedad cardiovascular subclínica y complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2. En la presente investigación, llevada a cabo en un grupo de familias incluidas en el mencionado estudio, se realizó una exploración genómica con el objeto de detectar los *locus* asociados con la función renal y la presencia de albuminuria.

El estudio incluyó 1 067 individuos, de los cuales 900 presentaban diabetes tipo 2. En todos los casos se analizaron muestras de orina para la determinación de las concentraciones de albúmina, proteínas totales y creatinina y se obtuvieron muestras sanguíneas para la medición de los niveles séricos de albúmina, creatinina y urea. A su vez, se analizaron las muestras de ADN para la exploración genómica a partir de un dispositivo con 411 marcadores tetranucleótidos y trinucleótidos.

El promedio de edad de la población fue de 61.4 años, mientras que la duración media de la diabetes fue de 10.5 años. La TFG fue de 1.15 ml/segundo y la relación entre albúmina y creatinina (RAC) urinaria fue de 15.8 mmol/l. En todos los casos se observó una conexión entre la TFG y los cromosomas 2p16 y 1p36, con una asociación más débil con los cromosomas 7q21 y 13q13. También se constató una conexión con relación a la RAC urinaria en los cromosomas 13q21, 3p24y 10p11, la cual no alcanzó significación estadística.

Estos resultados señalan que en los pacientes diabéticos se observa una asociación entre la TFG y los cromosomas 2p16 y 1p36. Al respecto, los genes potencialmente involucrados en dicha asociación incluyen los genes CLCNKA y CLCNKB, ALDH4A1, AKR7A3 y AKR7A2 en el cromosoma 1 y el gen SLC3A1 en el cromosoma 2. A su vez, existe una asociación más débil entre la TFG y el cromosoma 7q21; en este último se encuentran los genes CLDN3, AZGP1 y ABCB1. Los mencionados genes se expresan en el tejido renal, en hígado o ambos.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95942

## El tratamiento urgente con metformina tendría efecto cardioprotector ante el infarto agudo de miocardio

**Diabetes** 57(3):686-705, Mar 2008

Nueva York, EE.UU.

La activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en el tejido miocárdico producida por el tratamiento con metformina después de la aparición de una lesión por isquemia-reperfusión en el miocardio se asocia con cardioprotección.

La metformina es uno de los agentes antihipertensivos más frecuentemente indicados en pacientes con diabetes tipo 2; sin embargo, los efectos de este fármaco no se limitan a su capacidad de reducir la concentración sérica de glucosa. Los resultados de dos estudios recientes señalan que la metformina parece reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos a través de mecanismos diferentes de sus efectos hipoglucemiantes. Se ha sostenido que los efectos pleotrópicos de la metformina podrían estar mediados por la activación de la AMPK, dicha activación estimula la oxidación de los ácidos grasos, promueve el transporte de glucosa, acelera la glucólisis e inhibe la síntesis de triglicéridos y proteínas; además, aumenta la fosforilación y la actividad de la enzima sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS). En este trabajo, sus autores investigan los potenciales efectos cardioprotectores de la administración de una dosis baja de metformina en un modelo animal de lesión por isquemia-reperfusión.

El estudio incluyó una población de ratones diabéticos y no diabéticos, en los cuales se produjo isquemia miocárdica transitoria durante un período de 30 minutos seguida por reperfusión. En todos los casos se administró metformina o solución salina 18 horas antes de la isquemia miocárdica o durante la reperfusión. Después de 24 horas de la reperfusión se determinó el área en riesgo del ventrículo izquierdo (ARVI) y el tamaño del infarto. En un grupo de ratones se midieron los niveles de troponina T, mientras que la estructura y función del ventrículo izquierdo fueron evaluados *in vivo* a través de ecocardiografía transtorácica. A su vez, se analizó la actividad de la AMPK en muestras de tejido ventricular izquierdo.

En los animales no diabéticos la administración de metformina antes de la isquemia miocárdica redujo el tamaño del infarto con respecto al ARVI en 62%, mientras que la administración de dicho agente durante la reperfusión produjo una reducción del 49%. Después de la lesión por isquemia-reperfusión, los niveles de troponina T en los ratones tratados con solución fisiológica aumentaron desde 1.13 hasta 13.63 ng/ml, en tanto que el tratamiento con metformina redujo la elevación de los niveles de troponina T en 56%. La lesión por isquemia-reperfusión aumentó el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo (DFDVI) desde 3.25 hasta 3.96 mm en los ratones que recibieron solución fisiológica y desde 3.27 hasta 3.67 mm en los ratones tratados con metformina. A su vez, la lesión también produjo el aumento del diámetro de fin de sístole del ventrículo izquierdo (DFSVI) desde 1.87 hasta 2.96 mm en el primer grupo y desde 1.98 hasta 2.50 mm en el segundo grupo. La metformina mejoró el DFDVI en 44% y el DFSVI en 52%, además, mejoró la fracción de eyección en 52%.

Se observó un aumento significativo en la fosforilación de AMPK en el residuo de treonina 172 y la activación de AMPK, 30 minutos después de la administración de metformina. La lesión por isquemia-reperfusión aumentó significativamente la fosforilación y la activación de AMPK, lo cual se incrementó aún más por efecto de la metformina. A su vez, la metformina aumentó la fosforilación del residuo de serina

1177 correspondiente a eNOS. En los ratones diabéticos se observó que la administración de metformina 18 horas antes de la isquemia o durante la reperfusión redujo la relación entre el tamaño del infarto y el ARVI en 34% y 17%, respectivamente.

En animales sometidos a lesión por isquemia-reperfusión, la administración de metformina antes de la isquemia o durante la reperfusión presenta efectos cardioprotectores. Estos hallazgos sugieren que la indicación de metformina no debería estar limitada a pacientes diabéticos, ya que podría ser de utilidad en la isquemia de miocardio.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95982

## Estudian asociación entre concentraciones de incretinas y trastornos en la homeostasis de glucosa

**Diabetes** 57(3):678-687, Mar 2008

Copenhague, Dinamarca

Los trastornos en la homeostasis de la glucosa pueden observarse aun en ausencia de alteraciones en las concentraciones de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y del polipéptido inhibidor gástrico (PIG).

Se estima que en los individuos sin diabetes, las incretinas GLP-1 y PIG son responsables del 50% al 70% de la secreción posprandial de insulina. Sin embargo, el efecto de las incretinas es menor en personas diabéticas, lo cual contribuye al exceso de glucemia posprandial observada en esta población. En los pacientes con diabetes tipo 2, el efecto insulinotrópico del PIG es sustancialmente menor que el observado en los individuos sanos; al respecto, los mecanismos involucrados podrían incluir defectos en la expresión de los receptores de PIG, trastornos en las señales y reducción de la función y volumen de células beta pancreáticas.

Las concentraciones de PIG en los diabéticos son variables; se cree que los defectos en la secreción de dicha incretina no desempeñan un papel de importancia en la patogénesis de la diabetes tipo 2. Por otra parte, se ha observado que en los pacientes diabéticos, los niveles posprandiales de GLP-1 parecen ser deficientes. En el presente trabajo, los autores buscaron determinar si la variación cuantitativa de GLP-1 en los pacientes con diabetes tipo 2 observada después de una comida mixta era diferente de la constatada después de la ingestión aislada de glucosa. Además, se investigaron los factores endógenos asociados con las concentraciones de GLP-1. El estudio incluyó 17 pacientes con diabetes tipo 2 leve, 17 pacientes con alteración de la tolerancia la glucosa y 14 individuos sanos de control. De todos los participantes se obtuvieron muestras séricas en ayunas y en intervalos de 30 minutos durante un período de 240 minutos en el transcurso de la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) y de una comida mixta de 820 kcal. En dichas muestras se estudiaron los niveles de glucosa, péptido-C, GLP-1, PIG, glucagón y triglicéridos. En los pacientes con tratamiento antidiabético, este último fue interrumpido al menos 2 días antes del inicio del estudio.

Tanto en la PTG como con la ingestión de una comida se observó el aumento significativo de los niveles de PIG y GLP-1. En los pacientes con diabetes tipo 2, la respuesta inicial del PIG después de la ingestión de una comida mixta fue significativamente superior a la observada en los individuos de control, aunque esto no se observó en la PTG. La respuesta en la secreción de PIG fue superior en 186% después de una comida mixta con respecto a lo observado después de la PTG.

Las concentraciones de GLP-1 en los 3 grupos fueron similares en ambas intervenciones. Los niveles de GLP-1 se asociaron negativamente con los niveles de glucagón en ayunas y la concentración integrada de ácidos grasos libres después de la intervención; al mismo tiempo, los niveles de GLP-1 mostraron una asociación positiva con los niveles de ácidos grasos libres en ayunas y la concentración integrada de glucagón después de la PTG o la ingestión de comida. Los valores de las hormonas incretinas no se relacionaron con las variables asociadas con el control de la glucemia o la secreción de insulina.

Los autores indican que la homeostasis de la glucosa puede alterarse aun sin que se alteren los niveles de las incretinas PIG y GLP-1. Estos hallazgos sugieren que los trastornos en la concentración posprandial de GLP-1 observados previamente en pacientes con diabetes tipo 2 podrían ser el resultado de otras alteraciones metabólicas. Las concentraciones de PIG y GLP-1 son independientes entre sí y parecen estar reguladas por diferentes factores.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95983

## Investigan la relación entre testosterona, albúmina y hemoglobina glicosiladas en hombres con diabetes tipo 2

**Diabetes Care** 31(3):397-401, Mar 2008

Kyoto, Japón

En hombres con diabetes tipo 2, la concentración sérica de testosterona se correlaciona positivamente con los niveles de hemoglobina y en forma negativa con el cociente entre la albúmina glicosilada (AG) y la hemoglobina glicosilada ($HbA_{1c}$). La testosterona estimula la eritropoyesis; es frecuente la presencia de anemia en hombres con hipogonadismo y en aquellos tratados con fármacos antiandrogénicos. Sin embargo, hasta el momento no se ha investigado la relación entre la concentración de testosterona y los niveles de hemoglobina en pacientes con diabetes tipo 2. En los pacientes diabéticos, la determinación de AG y $HbA_{1c}$ permite evaluar el control de la glucemia; la AG representa un indicador del control glucémico durante las 2 semanas anteriores, mientras que la $HbA_{1c}$ se relaciona con la glucemia durante los 2 meses precedentes. Ciertas

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

condiciones, como la anemia o anormalidades genéticas de la hemoglobina, afectan los niveles de $HbA_{1c}$ sin comprometer la concentración de AG. En la presente investigación, los autores evaluaron el efecto de la concentración sérica de testosterona en la relación $AG/HbA_{1c}$ en una población de hombres con diabetes tipo 2. El estudio incluyó 222 pacientes; en cada caso se determinaron las concentraciones séricas de testosterona, hemoglobina, $HbA_{1c}$, AG, colesterol y triglicéridos.

El promedio de edad de los pacientes fue de 63.5 años. Los valores medios de AG, $HbA_{1c}$ y $AG/HbA_{1c}$ fueron de 20.8%, 7.1% y 2.94, respectivamente. El cociente $AG/HbA_{1c}$ se asoció positivamente con la edad, duración de la diabetes y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, y negativamente con el índice de masa corporal, circunferencia de cintura, tensión arterial sistólica y diastólica, colesterol total y triglicéridos. Se observó una correlación positiva entre las concentraciones de testosterona y hemoglobina y una correlación negativa entre el nivel de testosterona y el cociente $AG/HbA_{1c}$. No se constató la existencia de una asociación significativa entre el nivel de testosterona y la concentración de albúmina.

Los resultados del análisis de regresión múltiple señalaron a la concentración de testosterona, la tensión arterial sistólica y el colesterol total como factores independientemente asociados con los niveles de hemoglobina. La concentración de testosterona y el colesterol total resultaron asociados con el cociente $AG/HbA_{1c}$.

Los autores concluyen que la concentración sérica de testosterona muestra una correlación positiva con los niveles de hemoglobina en los pacientes con diabetes tipo 2; a su vez, se correlaciona negativamente con el cociente $AG/HbA_{1c}$. Los hombres diabéticos presentan niveles de andrógenos endógenos significativamente inferiores a los observados en individuos sin diabetes; además, la concentración de andrógenos disminuye con el envejecimiento. Al respecto, los autores destacan la necesidad de prestar particular atención a los pacientes diabéticos con mal control de la enfermedad o con edad avanzada en términos de la evaluación de los niveles de $HbA_{1c}$.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95976

## Influencia de la diabetes sobre la mortalidad luego de un síndrome coronario agudo

**JAMA** 298(7):765-775, Ago 2007

Nueva York, EE.UU.

Cada año, la presencia de hiperglucemia o diabetes mellitus contribuye con más de 3 millones de muertes por causa cardiovascular en el mundo. Dado el aumento de la obesidad y del síndrome metabólico, la prevalencia mundial de diabetes podría duplicarse para el año 2030; esto incrementará el impacto de la enfermedad cardiovascular (ECV) atribuible a diabetes. En los EE.UU., aproximadamente el 65% de los pacientes diabéticos fallecen por ECV, la principal causa de muerte en este segmento de la población.

Más de 30 años atrás, el *Framingham Heart Study* –con 239 pacientes con diabetes– mostró un aumento de 3 veces de la mortalidad CV ajustada por la edad y algunos trabajos posteriores demostraron que los pacientes con diabetes tipo 2 sin antecedente de infarto de miocardio (IM) presentan riesgo de muerte por enfermedad coronaria (EC) similar al de los pacientes con antecedente de IM no diabéticos. Actualmente, la diabetes se considera un factor de riesgo equivalente de EC para IM futuro y muerte cardiovascular.

El manejo de los síndromes coronarios agudos (SCA) no es diferente en pacientes diabéticos; esta enfermedad tiene influencia sobre la evolución luego del síndrome. El análisis del subgrupo de pacientes con diabetes con IM con elevación del segmento ST (IMESST) del estudio GUSTO-1 demostró significativamente mayor mortalidad por todas las causas a los 30 días en comparación con los pacientes sin diabetes (10.5% *vs.* 6.2%). En forma similar, el registro OASIS de pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSESST) mostró aumento de la tasa de complicaciones y mortalidad posterior al IM en pacientes con diabetes en comparación con aquellos sin diabetes durante 2 años de seguimiento. Tanto el estudio GUSTO-1 como el OASIS fueron realizados más de 10 años atrás, en una etapa diferente de la atención coronaria y previamente a la definición moderna de diabetes. Además, el registro multinacional prospectivo *Global Registry of Acute Coronary Events* reveló tasas de mortalidad intrahospitalaria del doble en pacientes con diabetes con SCA en comparación con sujetos no diabéticos. Sin embargo, la diabetes no fue un predictor de riesgo significativo de muerte o IM luego de 6 meses del alta en pacientes internados por SCA.

Actualmente, la asociación independiente entre la diabetes y la mortalidad luego de un SCA es incierta. Por ello, los autores realizaron un estudio para evaluar el efecto independiente de la diabetes sobre la mortalidad luego de un SCA a los 30 días y 1 año.

Los pacientes del presente análisis provinieron de los estudios clínicos independientes del grupo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI). Estos trabajos fueron incluidos en el análisis conjunto si la incorporación comenzó luego de 1997, cuando la *American Diabetes Association* creó las últimas normas para el diagnóstico de diabetes. Los estudios debían haberse completado en 2006, para recolectar información tanto de SCA como de diabetes, y debían incluir al menos 30 días de seguimiento clínico. Esto conformó una cohorte de 62 036 pacientes de 55 países y más de 900 centros de tratamiento. Las observaciones comenzaron en la aleatorización para el estudio de acuerdo con el tipo de evento coronario y cada paciente fue seguido hasta la finalización del estudio o su fallecimiento.

El tipo de evento coronario fue caracterizado por la presión sistólica y la frecuencia cardíaca al momento de la inclusión, depuración de creatinina, localización del infarto en caso de IMESST, clase Killip e índice de riesgo TIMI; este último es una herramienta para estratificar el riesgo del paciente en la presentación de un SCA mediante frecuencia cardíaca, edad y presión sistólica y está validado para IMESST y AI/IMSESST.

Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad a los 30 días y a 1 año luego de un SCA. Las tasas de mortalidad fueron comparadas en todos los pacientes con SCA con diabetes y sin ella y luego en forma separada para pacientes con AI/IMSESST e IMESST. Luego del ajuste multivariado, los investigadores calcularon el riesgo de mortalidad por todas las causas basado en la presencia de diabetes. Los análisis se realizaron en tres poblaciones: todos los pacientes con SCA, pacientes con AI/IMSESST y con IMESST. Las tasas de mortalidad a los 30 días fueron calculadas para pacientes con diabetes y sin ella.

De los 62 036 pacientes del presente análisis, 46 577 presentaron IMESST y 15 459, AI/IMSESST. En total, 17.1% de los pacientes eran diabéticos. En la presentación del SCA, los pacientes con diabetes eran de mayor edad, con predominio de sexo femenino, presentaban mayor índice de masa corporal y mayor probabilidad de tener antecedente de hipertensión, hiperlipidemia, IM, cirugía de derivación cardíaca e insuficiencia cardíaca en comparación con aquellos sin diabetes. Sin embargo, los pacientes con diabetes presentaron menor probabilidad de ser fumadores. Este grupo también mostró mayor riesgo de tener un índice TIMI más alto, en especial aquellos con IMESST, y mayor probabilidad

de insuficiencia cardíaca (clase Killip 2 a 4) en la presentación del SCA. Se observó escasa diferencia en la depuración de creatinina entre los pacientes con diabetes y sin ella.

La mayoría de los pacientes con AI/IMSESST fueron incluidos en América del Norte, mientras que los pacientes con IMESST provenían de otras regiones. Además, se observó mayor prevalencia de diabetes al momento de la inclusión en los sitios de América del Norte que en otras regiones del mundo. Los pacientes con AI/IMSESST presentaron mayor frecuencia de diabetes que aquellos con IMESST (22.4% *vs.* 15.4%, p < 0.001). Asimismo, la población AI/IMSESST presentó significativamente mayor número de comorbilidades que la población con IMESST, incluso alta prevalencia de hipertensión, hiperlipidemia, IM previo y antecedente de insuficiencia cardíaca.

Antes de la aleatorización, en comparación con los pacientes sin diabetes, los diabéticos recibieron tratamiento con terapias modificadoras de riesgo con mayor frecuencia, como aspirina (37.2% *vs.* 24.8%), betabloqueantes (29.2% *vs.* 22.1%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina (35.1% *vs.* 17.7%) y terapia hipolipemiante (18.8% *vs.* 10.9%) (todos: p < 0.001). De acuerdo con la clasificación por antecedente de IM, intervención coronaria percutánea o *bypass* coronario, se observaron tasas más elevadas de EC isquémica previa en pacientes con diabetes con AI/IMSESST, lo que explica la diferencia en el empleo de medicación antes de la aleatorización. Además, los pacientes con diabetes con AI/IMSESST recibían tratamiento con insulina con mayor frecuencia que aquellos con IMESST (26.8% *vs.* 19.3%).

Durante la internación por SCA, los pacientes con diabetes recibieron betabloqueantes con menor frecuencia (76.1% *vs.* 80%) pero fueron tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina más habitualmente (65.8% *vs.* 57.5%). Los pacientes con diabetes presentaron mayor probabilidad de haber sido sometidos a procedimientos de revascularización durante la primera internación que aquellos sin diabetes (para AI/IMSESST 35.6% *vs.* 33% y para IMESST 27.9% *vs.* 26%). La mayor tasa de revascularización entre pacientes con diabetes fue una consecuencia de mayor frecuencia de *bypass* coronario luego del SCA.

Los datos de la angiografía coronaria de la primera internación por SCA estuvieron disponibles para 25.1% de los pacientes. Los sujetos con diabetes en este grupo presentaron mayor probabilidad de tener EC de múltiples vasos en comparación con aquellos sin diabetes (62% *vs.* 48.1%). Se observó mayor EC de vasos múltiples en pacientes con diabetes que sin esta enfermedad con AI/IMSESST (65.9% *vs.* 50.8%) o IMESST (56.5% *vs.* 45.4%).

La mortalidad fue significativamente más elevada entre los pacientes diabéticos a los 30 días de seguimiento de AI/IMSESST (2.1% *vs.* 1.1%) o IMESST (8.5% *vs.* 5.4%). La mortalidad a 30 días no ajustada en pacientes con diabetes fue significativamente mayor que en no diabéticos en subgrupos de cohortes de AI/IMSESST y IMESST. Los pacientes mayores de 75 años, con clase Killip 2 a 4, menor depuración de creatinina y aumento del índice de riesgo TIMI presentaron la mayor mortalidad absoluta a los 30 días, independientemente de si habían presentado AI/IMSESST o IMESST.

Luego del análisis multivariado, el riesgo independiente asociado con la diabetes a los 30 días en los pacientes con AI/IMSESST fue mayor *(odds ratio* [OR]: 1.78, intervalo de confianza del 95% [IC]: 1.24-2.56) que en aquellos con IMESST (OR 1.4; IC 1.24-1.57).

La mortalidad luego de 1 año fue significativamente más elevada en pacientes con diabetes con AI/IMSESST (7.2% *vs.* 3.1%) o IMESST (13.2% *vs.* 8.1%). El riesgo de muerte a 1 año, no ajustado, asociado con la diabetes en pacientes con AI/IMSESST fue mayor que en aquellos con IMESST, con una interacción significativa entre la diabetes y el tipo de SCA sobre la mortalidad. Se observó un riesgo temprano de mortalidad asociado con IMESST en pacientes con diabetes y sin ella. Sin embargo, la mortalidad durante el primer año posterior a un SCA se acumuló a mayor tasa en pacientes con diabetes con AI/IMSESST que con IMESST. En un análisis entre 30 días y 1 año, se observó interacción entre el estado de diabetes y el tipo de SCA sobre la mortalidad. Hacia el año luego del SCA, los pacientes con diabetes con AI/IMSESST mostraron una mortalidad que se aproximó a la de los pacientes sin diabetes con IMESST (7.2% *vs.* 8.1%). Al año, la diabetes persistió como factor de riesgo independiente asociado con mortalidad por todas las causas en pacientes con AI/IMSESST y para aquellos con IMESST.

El presente análisis muestra una asociación estadísticamente sustancial entre la diabetes al momento de la presentación de un SCA y la mortalidad por todas las causas a los 30 días y a 1 año, aun luego del ajuste para las características de base y para las características y el manejo del evento inicial. A pesar de los avances en el tratamiento del SCA, la magnitud del exceso de mortalidad en los pacientes con diabetes fue considerable y se observó en todos los subgrupos principales dentro de las poblaciones con AI/IMSESST e IMESST.

La diabetes tuvo un impacto aun mayor sobre la mortalidad a largo plazo luego de AI/IMSESST que de IMESST. Hacia el año, la mortalidad de los pacientes con diabetes con AI/IMSESST se acercó a la de aquellos sin diabetes con IMESST. Como demostró este estudio, la población AI/IMSESST se encuentra incrementada con esta población diabética de alto riesgo.

Los hallazgos de este estudio amplían las observaciones previas del efecto adverso de la diabetes sobre el IMESST de los datos del GUSTO-1 y del registro OASIS de pacientes con AI/IMSESST.

Mediante la agrupación de 11 estudios TIMI con un considerable número de eventos, los investigadores tuvieron suficiente poder estadístico para determinar el efecto independiente de la diabetes sobre la mortalidad por todas las causas.

A pesar de las terapias modernas para el SCA, la diabetes confirió un riesgo independiente de mortalidad en exceso significativo a los 30 días y al año luego del SCA. Las estrategias actuales resultan insuficientes para mejorar el impacto adverso de la diabetes. Dado el creciente impacto de la ECV asociado con la diabetes, el presente estudio destaca la necesidad de encarar más investigaciones para identificar nuevas estrategias intensivas para el manejo de la enfermedad isquémica cardíaca inestable en esta población de alto riesgo.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92676

## La enfermedad por hígado graso no alcohólico se asocia con resistencia a la insulina, estrés oxidativo y disfunción endotelial

**Diabetes Care** 31(3):562-568, Mar 2008

Turín, Italia

En personas sin obesidad ni diabetes, la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se asocia con resistencia a la insulina y con marcadores de estrés oxidativo y disfunción endotelial en mayor medida que lo observado con relación a los criterios establecidos por el *Adult Treatment Panel III* (ATP III).

La EHGNA representa la enfermedad hepática más común en los países occidentales. Si bien en numerosos estudios se

ha relacionado el hígado graso con la resistencia a la insulina, aún se desconoce si el diagnóstico de EHGNA permite identificar a los individuos con riesgo de dicho trastorno metabólico en la misma medida que los criterios actuales. Al respecto, los criterios ATP III para el diagnóstico de síndrome metabólico presentan una sensibilidad de 46% y una especificidad de 76% en el diagnóstico de resistencia a la insulina en la población general. En este trabajo, sus autores comparan el diagnóstico de EHGNA y los criterios ATP III y su asociación con resistencia a la insulina, estrés oxidativo y disfunción endotelial en personas sin obesidad ni diabetes.

El estudio incluyó 197 participantes. En todos los casos se estudió la resistencia a la insulina a través del modelo de homeostasis (HOMA); al respecto, se diagnosticó resistencia a la insulina en los individuos con índice HOMA mayor de 2. A su vez, la EHGNA comprendió la elevación persistente (de más de 6 meses) de aminotransferasas y la visualización ultrasonográfica de hígado brillante. Los criterios ATP III para el diagnóstico de síndrome metabólico comprenden hipertensión, hipertrigliceridemia, trastornos en la regulación de la glucemia y obesidad abdominal. El estrés oxidativo fue evaluado a través de los niveles plasmáticos de nitrotirosina, mientras que la disfunción endotelial fue evaluada por los niveles de selectina E, molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1).

Las respectivas tasas de sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la EHGNA en el diagnóstico de resistencia a la insulina fueron de 73%, 81% y 87%. A su vez, la aplicación de los criterios ATP III se asoció con valores de 38%, 62% y 74%, respectivamente. La adición del diagnóstico de EHGNA a los criterios ATP III aumentó la precisión diagnóstica en forma significativa, incrementando la sensibilidad a 69%.

Los factores independientemente asociados con resistencia a la insulina incluyeron EHGNA *(odds ratio* [OR] de 2.8) y los niveles de adiponectina (OR de 1.8) y nitrotirosina (OR de 2.1). Por su parte, los niveles de nitrotirosina se asociaron con la presencia de EHGNA (OR de 3.2) y los valores de proteína C-reactiva (OR de 2.0), mientras que los niveles de selectina E se asociaron con EHGNA (OR de 1.9) y resistencia a la insulina (OR de 1.7). Por último, la EHGNA y los niveles de adiponectina se asociaron con la elevación de ICAM-1 (OR de 1.8 y 1.7, respectivamente), mientras que los niveles de adiponectina se relacionaron con la elevación de VCAM-1 (OR de 1.9).

Los autores concluyen que en individuos sin diabetes ni obesidad la presencia de EHGNA se asocia en mayor medida con resistencia la insulina con respecto a los criterios ATP III. A su vez, la presencia de EHGNA en pacientes con resistencia a la insulina aumenta la gravedad del estrés oxidativo y la disfunción endotelial, independientemente de las características asociadas al síndrome metabólico.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95973

## Debate sobre la cantidad de carbohidratos que deben consumir los pacientes con diabetes tipo 2

Journal of the American Academy of Physician Assistants (JAAPA)
20(10):36-41, Oct 2007

Mount Pleasant, EE.UU.

La diabetes tipo 2 es una alteración heterogénea caracterizada por niveles variables de insulina en plasma asociados con hiperglucemia y resistencia periférica a la insulina. A ello se agrega la alteración de la función de transporte de la glucosa y ciertas anomalías enzimáticas. La resistencia a la insulina se expresa como una producción hepática de glucosa persistente y menor disponibilidad de glucosa periférica. Estos mecanismos fisiopatológicos contribuyen a la aparición de enfermedad cardíaca, neuropatía y nefropatía.

La resistencia a la insulina altera el metabolismo de los macronutrientes, lo que resulta en reducción de la síntesis proteica y excesiva degradación de las proteínas, con pérdida de masa magra. Los aminoácidos musculares empleados para el incremento de la síntesis hepática de glucosa contribuyen al cuadro de hiperglucemia. Asimismo, la resistencia a la insulina altera el metabolismo lipídico.

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 presenta sobrepeso (definido por un índice de masa corporal mayor de 25 $kg/m^2$) previo al diagnóstico de la enfermedad. A su vez, la resistencia a la insulina se incrementa con el mayor nivel de adiposidad corporal. Los pacientes reciben indicaciones para reducir la grasa corporal y, con ello, la resistencia a la insulina, con lo que se evitaría el riesgo de complicaciones. No obstante, en pacientes con diabetes tipo 2, una dieta con bajo contenido en carbohidratos puede influir de modo diferente sobre el metabolismo de los macronutrientes. La restricción de carbohidratos puede reducir la masa magra corporal y de este modo incrementar la masa grasa corporal, lo que potencialmente puede aumentar la resistencia a la insulina.

La mayor parte de las dietas con bajo contenido en carbohidratos, conocidas también como cetogénicas, están centradas en el consumo de alimentos derivados de animales, con ingesta limitada de vegetales, frutas y carbohidratos complejos, no sólo carbohidratos simples. En la mayor parte de los casos, el contenido de grasas saturadas supera las recomendaciones actuales para la prevención de enfermedades y, dada la restricción alimentaria, el consumo adecuado de micronutrientes debe ser corregido con suplementos. La restricción exógena de carbohidratos reduce los niveles de glucemia y puede asociarse con la aparición de cansancio, cefaleas y hasta nerviosismo o intranquilidad. El organismo responde con degradación de las proteínas musculares para mantener niveles adecuados de glucemia, con lo que disminuye la masa muscular; además, la elevada producción de urea del catabolismo de los aminoácidos causa deshidratación.

En la presente revisión se analizan los resultados de 26 estudios realizados durante los últimos 40 años en los que se

evaluó el efecto de las dietas con bajo contenido en carbohidratos sobre el peso corporal.

El número aproximado de participantes que intervinieron en estos estudios varió entre 1 y 119; 7 estudios incluyeron menos de 12 participantes en cada grupo de tratamiento, por lo que algunas investigaciones no resultaron aptas para la evaluación del impacto de la alimentación restringida en carbohidratos sobre la pérdida de peso.

En los primeros días siguientes a la dieta con bajo contenido de hidratos de carbono, se observó depleción de los niveles de agua, del glucógeno muscular y de las proteínas musculares, con lo que se produjo una rápida pérdida de peso. Sin embargo, en parte, el efecto resultó menos notorio según el estudio fuera más extenso. La duración estimada de los trabajos fue de 7 a 365 días.

En los grupos con restricción de carbohidratos, entre el 4% y 44% de las calorías consumidas fueron a partir de los carbohidratos; en los grupos de control, esta cifra fue del 45% a 75%. La cantidad de carbohidratos consumida por muchos de los sujetos del grupo de tratamiento fue aun menor que la sugerida en las recomendaciones actuales (55% a 65% kcal de carbohidratos); los niveles de carbohidratos en 10 estudios fueron un 10% inferiores que las calorías actualmente recomendadas o menos, lo que puede reducir sustancialmente la masa magra corporal. El tipo de carbohidrato (simple o complejo) fue otro aspecto importante observado, así como la cantidad de fibras consumidas en la dieta.

Con el objetivo de promover niveles de pérdida de peso en condiciones de preservar los tejidos con metabolismo activo, la mayoría de los clínicos recomendó el consumo de aproximadamente 1 200 kcal/d. El ingreso calórico de los grupos de tratamiento con bajo contenido de carbohidratos varió entre 500 y 2 300 kcal/d. El ingreso calórico debió compararse con la cantidad total de energía consumida al evaluar el impacto de la restricción de carbohidratos sobre la pérdida de peso; pero el 27% de los estudios no determinó los requerimientos de energía, por lo que no se pudo calcular el balance energético.

Ninguno de los estudios analizó el consumo de líquidos totales ni el equilibrio de líquidos; el consumo de cantidades elevadas de proteínas y la gluconeogénesis secundaria a la restricción de carbohidratos pudieron haber aumentado la producción de urea, con lo que los participantes pudieron haberse deshidratado; la pérdida del agua también pudo haber incidido en la pérdida de peso. Debido a que en algunos estudios los sujetos experimentaron cefaleas y calambres musculares, se sugirió la supervisión del estado de hidratación en estudios futuros para evaluar la composición de la pérdida de peso.

Los niveles de glucemia en ayunas fueron medidos comparativamente en 11 estudios; en 6 de ellos, los participantes fueron euglucémicos durante todo el período del estudio. Paralelamente, los niveles de glucemia preprandial y posprandial sólo fueron registrados en un estudio. La mayoría de los trabajos fueron de corta duración (entre 4 y 12 semanas) e incluyeron un número muy reducido de participantes. En los casos en los cuales se compararon los niveles de glucemia de los grupos de tratamiento y de control, se observó que la ingesta reducida de carbohidratos produjo una reducción significativa de los niveles de glucosa circulantes; después de 30 días del consumo del 7% de kcal de los carbohidratos, los niveles de glucosa circulantes se redujeron de 116 mg/dl a 76 mg/dl.

El riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular es por lo general entre 2 y 4 veces mayor en la población diabética. Estos pacientes presentan aumento de los factores de riesgo de enfermedad coronaria, como los niveles elevados de colesterol en plasma, incremento del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), bajos niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y aumento de los niveles de triglicéridos. Los pacientes que tienen diabetes y enfermedad coronaria con niveles elevados de LDLc muestran un riesgo 2 o 3 veces mayor de sufrir eventos cardíacos que aquellos con niveles semejantes de LDLc pero sin diabetes. Al respecto, se ha observado que muchas de las dietas restrictivas en hidratos de carbono generaron niveles elevados de grasas, lo que explica el incremento del LDLc. De este modo, en pacientes con diabetes no deben recomendarse dietas con bajo contenido en carbohidratos, dado que contribuyen al incremento del LDLc, lo que puede acelerar e incrementar la morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular.

Las HDL transportan el colesterol y otros lípidos hacia el hígado, lo que reduce el riesgo de enfermedad arterial coronaria. Se observó en diversos estudios que el impacto de la restricción de carbohidratos de la dieta a nivel del HDLc fue mínimo en la mayoría de los casos. Sin embargo, en tres estudios se identificó un incremento significativo del HDLc durante la restricción de hidratos de carbono, aunque en estos últimos trabajos no se analizaron los factores del entorno, por lo que esos datos no fueron contemplados en el análisis. Otra observación importante relacionada con el riesgo de enfermedad arterial coronaria en pacientes con diabetes señaló que las dietas con bajo contenido en carbohidratos incrementaron los niveles de homocisteína y fibrinógeno, los cuales están positivamente asociados con mayor riesgo de compromiso coronario. Estas dietas presentaron menor cantidad de micronutrientes útiles como antioxidantes, los cuales pueden reducir el riesgo cardiovascular. En pacientes con diabetes, el consumo inadecuado de antioxidantes promueve, en general, una mayor liberación de radicales libres, con el consiguiente daño de la pared vascular e incremento de la incidencia de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.

Las diversas investigaciones identificaron factores clave que destacan que las dietas con bajo contenido en carbohidratos son inapropiadas para personas con diabetes. En general, esta población sigue dietas con bajo contenido en carbohidratos para perder grasa corporal. La adhesión a estas dietas puede incrementar el riesgo de depleción de glucógeno, deshidratación y pérdida del tejido muscular con metabolismo activo. Además, cuando la dieta escasa en hidratos de carbono se suspende, la grasa corporal puede incrementarse hasta los niveles previos. El consumo de este tipo de dieta también puede aumentar los valores de LDLc, con lo que se incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Las dietas con contenido bajo de hidratos de carbono y alto de proteínas tienen otros efectos sistémicos que exceden los objetivos de esta revisión, señalan los autores. La limitación del consumo de carbohidratos puede empeorar la función renal, reducir la densidad mineral ósea, producir constipación y alterar la función tiroidea. La cetosis producida durante la restricción de carbohidratos también puede tener consecuencias sobre las funciones neurológicas. A partir de estos factores de riesgo, los médicos deben considerar cuidadosamente los beneficios de la recomendación de dietas con contenido bajo en hidratos de carbono y alto en proteínas en pacientes con diabetes tipo 2.

**Información adicional en**
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93629

## Analizan la relación existente entre la grasa y los cambios en la sensibilidad a la insulina y la pérdida de peso

**European Journal of Endocrinology** 157(Supl. 1):39-45, Ago 2007

Jerusalén, Israel

La prevalencia de la obesidad en adultos y en niños está en aumento y alcanza proporciones epidémicas; existe por lo tanto consenso basado en numerosos estudios longitudinales acerca de que la obesidad supone un riesgo aumentado para la aparición de enfermedad cardiovascular, de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, cierto tipo de cánceres, deterioro de la función intelectual y disminución de la expectativa de vida. A pesar de estas observaciones, una proporción significativa de individuos obesos puede alcanzar la longevidad sin que surja ninguna de las morbilidades referidas. Una posible hipótesis que brinde una adecuada justificación es que la grasa corporal total no es la única fuente de complicaciones adversas de la obesidad, sino que es la distribución o la proporción relativa de los diferentes tipos de lípidos en los diferentes compartimientos lo que determina el riesgo metabólico de cada sujeto.

La presente revisión describe y analiza la grasa corporal total así como la particular distribución de los lípidos en los diferentes compartimientos del organismo y el efecto que produce en las complicaciones metabólicas de la obesidad.

La estrecha asociación entre la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular conduce a la hipótesis de que ambas pueden presentar un antecedente común. Este concepto ha sido en parte definido por la OMS como el síndrome metabólico (SM). Según el *National Cholesterol Education Program and Adult Treatment Panel* III, los individuos que cumplen por lo menos tres de los cinco criterios califican para presentar el SM. Los criterios referidos son: tensión arterial elevada, niveles elevados de triglicéridos, bajo nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), niveles elevados de glucosa en ayunas y obesidad central. Debido a su enorme frecuencia el SM presenta importancia clínica y de salud pública, aun en sus estadios más tempranos, debido a que promueve la aterosclerosis y determina el escenario para la aparición de diabetes.

En relación con el paradigma presentado, el impacto en la obesidad está dado por el patrón de lípidos, que corresponde a la forma en que el exceso de grasa es almacenado y es este perfil graso el que a su vez tiene infuencia en la secreción de adipocitoquinas y en el flujo de ácidos grasos libres. El efecto combinado de estos factores determina la sensibilidad a la insulina de los órganos blanco: músculo e hígado, y la afección del sistema vascular por la alteración y el compromiso de la función endotelial. La resistencia periférica a la insulina y la disfunción endotelial son los promotores más tempranos de enfermedad futura, en particular cardiovascular y de alteración en el metabolismo de la glucosa, que finalmente se manifiesta como diabetes tipo 2.

La clasificación del grado de obesidad en los adultos determina que un índice de masa corporal (IMC) de 30 a 34.9 kg/m$^2$ se corresponda con la obesidad clase 1, el IMC entre 35 y 39.9 kg/m$^2$, con la obesidad clase 2, y un IMC a partir de 40 kg/m$^2$ como obesidad clase 3. No existe hasta el momento una clasificación similar para describir el grado de obesidad en niños y adolescentes, salvo para la definición que establece el IMC entre los percentilos 85 y 95 como riesgo de sobrepeso. Varios estudios mostraron que el grado de obesidad tiene un impacto negativo en el perfil metabólico de los jóvenes obesos. Resultados de diferentes estudios efectuados en niños y adolescentes con obesidad señalaron que aquellos ubicados en el percentilo 99 (muy obesos) están en riesgo extremo de presentar los componentes del SM y de pertenecer en la adultez a la clase de obesidad 2-3. Más aun, es de destacar que la frecuencia de aparición de SM, independientemente de la definición a utilizar, es significativa entre niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad moderada y no sólo está limitada a la obesidad grave.

La obesidad no necesariamente implica enfermedad en la infancia o en la adultez y si bien es la causa principal de resistencia a la insulina en niños y adolescentes, algunos jóvenes obesos pueden ser muy sensibles a la insulina y, por ende, tener reducido el riesgo de efectos adversos cardiovasculares y metabólicos mediados por la resistencia a la insulina. Las diferencias en la sensibilidad a la insulina se atribuyen a diferentes patrones de perfil lipídico, en tanto que aquellos con marcada resistencia a la insulina se caracterizan por un incremento en el depósito de lípidos en los compartimientos viscerales e intramiocelulares.

El depósito de lípidos intramiocelulares (LIMC) tiene lugar en los estadios tempranos de la obesidad infantil y está asociado directamente con la sensibilidad periférica a la insulina; sin embargo, no todos los niños obesos tienen niveles incrementados de LIMC y los que no los tienen son mucho más sensibles a la insulina. La pregunta que es objeto de investigaciones es por qué el depósito de LIMC difiere entre personas que parecen ser igualmente obesas y comparten aspectos comunes de estilo de vida y hábitos alimentarios.

Los efectos de la acumulación de LIMC sobre la respuesta del miocito al estímulo con insulina no están causados por el almacenamiento de triglicéridos *per se,* sino que los ácidos grasos derivados de la acumulación de LIMC causan una alteración de la vía de transducción de insulina que conduce a una reducción de la captación de glucosa.

La obesidad superior, manifestada clínicamente por el incremento en la circunferencia de la cintura, está asociada con enfermedad cardiovascular y con diabetes tipo 2. El efecto adverso de la obesidad superior está implicado en la acumulación de grasa intraabdominal; la mayor fuente de ácidos grasos libres circulantes es el tejido graso y es posible asumir que con una mayor adiposidad existirá un incremento en el flujo de ácidos grasos libres.

La grasa visceral ha sido propuesta como la causa de la resistencia a la insulina, pero la medida en la que esta relación genera un incremento en la secreción de ácidos grasos libres es poco clara. Cuando se examina *in vitro* la grasa visceral, se ve que ésta segrega cantidades aumentadas de mediadores inflamatorios; de forma similar, los sujetos obesos con mayor grado de adiposidad visceral muestran mayor número de marcadores de inflamación sistémica. La contribución de la grasa visceral a la aparición de la inflamación crónica subclínica observada en algunas personas con obesidad puede ser el enlace causal entre la adiposidad visceral y el SM, así como de la morbilidad resultante. De este modo, los adultos que presentan adiposidad visceral tienden a manifestar resistencia a la insulina, hipertensión, un estado de hipercoagulación y dislipidemia en comparación con aquellas

personas obesas con niveles bajos de grasa visceral. El incremento de la adiposidad visceral ha estado también relacionado con un mayor perfil metabólico aterogénico observado en la infancia. La grasa visceral ha mostrado relación con un mayor nivel de resistencia a la insulina y una más baja respuesta secretoria a la insulina en niños obesos y en adolescentes, lo que potencialmente puede deteriorar el metabolismo de la glucosa.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es la infiltración grasa del hígado sin el antecedente del consumo excesivo de alcohol. El espectro de esta alteración varía del estado de esteatosis al de esteatohepatitis por el agregado de un componente inflamatorio. La acumulación de grasa en el hígado está caracterizada por una esteatosis hepática macrovesicular y es el resultado de un desequilibrio entre la producción y utilización de los triglicéridos. Existen tres fuentes que pueden incrementar el depósito hepático de ácidos grasos libres; un factor alimentario específico que contribuye a la lipogénesis hepática es la fructosa. Paralelamente, los factores que reducen la acumulación hepática de ácidos grasos corresponden a la síntesis de triglicéridos y de fosfolípidos o la oxidación de los ácidos grasos. Las lipoproteínas de muy baja densidad y los quilomicrones remanentes también contribuyen a la síntesis de triglicéridos hepáticos y a su almacenamiento.

La acumulación de LIMC, como se señaló anteriormente, está asociada a la resistencia periférica a la insulina; esta observación es en general correcta pero tiene una excepción: los atletas entrenados presentan niveles semejantes de LIMC al de los pacientes obesos diabéticos. Dado que los atletas entrenados son muy sensibles a la insulina y presentan bajo porcentaje de grasa corporal, ellos deben entonces almacenar las grasas en los miocitos en un patrón ventajoso y que posibilite la utilización efectiva de los ácidos grasos en el tiempo del ejercicio.

Los hallazgos recientes indican que la obesidad y la resistencia a la insulina están asociadas a la inflamación crónica subclínica. Las respuestas inmune y metabólica están fuertemente ligadas, ya que ambas derivan de estructuras similares, presentes aun en organismos primitivos. Es razonable asumir que los patrones de regulación son compartidos por los sistemas metabólico e inmunológico y responden a los estímulos de forma similar. El tejido adiposo no es un simple reservorio de energía almacenada en forma de triglicéridos, pero tiene utilidad como un activo órgano secretor que elimina numerosos péptidos y citoquinas en la circulación. Esta producción no regulada de adipocitoquinas participa en la aparición de enfermedad vascular y metabólica asociada a la obesidad. Además, en la medida en que se incrementa el grado de obesidad, el tejido adiposo se ve infiltrado por macrófagos, que son la mayor fuente de citoquinas proinflamatorias que inician el proceso que antecede a la aparición de resistencia a la insulina, así como el de la disfunción endotelial. Contrariamente, los niveles de adiponectina, un marcador antiinflamatorio, se reducen con los mayores niveles de obesidad y de resistencia a la insulina.

La obesidad es la causa principal de resistencia a la insulina en la infancia y posiblemente es la resistencia a la insulina la que conduce a la mayoría de comorbilidades asociadas con la obesidad. En general, en la medida en que la obesidad se incrementa, de igual forma lo hace el riesgo de enfermedad, y entre individuos con el mismo grado de obesidad es el perfil de lípidos el que determina el perfil metabólico; el incremento en el depósito de grasa en el espacio visceral, en el músculo y en el hígado está asociado a la menor sensibilidad a la insulina y a un perfil metabólico desfavorable, el que a su vez está genéticamente determinado, como también se ve influido por los factores del entorno.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93248

## Valores de corte de la prueba de tolerancia a la glucosa en la diabetes gestacional

**Journal of Reproductive Medicine** 52(6):463-466, Jun 2007

Filadelfia, EE.UU.

Actualmente se recomienda la detección sistemática de la diabetes gestacional en todas las embarazadas. Esto puede ser inconveniente para las pacientes e insumir mucho tiempo. Una investigación retrospectiva intentó identificar la tasa de detección de diabetes gestacional en un centro médico universitario mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con 50 g de glucosa luego de 1 hora. El objetivo de los autores fue redefinir los valores de corte críticos para un resultado anormal de la PTOG (100 g, 3 horas).

Participaron 242 embarazadas que fueron evaluadas mediante una PTOG de 3 h entre 2004 y 2005. Los investigadores revisaron además los registros médicos para determinar el peso de las pacientes en la presentación inicial para su atención obstétrica. En caso de no disponer de ese dato, emplearon el peso de la paciente en el momento de iniciar el trabajo de parto. Para la PTOG de 1 h se utilizó el valor de corte normal de 135 mg/dl. Para evaluar la PTOG se emplearon valores de corte de 105 mg/dl en ayunas, 190 mg/dl luego de 1 hora, 165 mg/dl a las 2 horas y 145 mg/dl a las 3 horas. Dos o más valores aumentados en la PTOG de 3 h eran indicativos de un resultado anormal. Con estos datos, construyeron una curva de eficacia diagnóstica con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Las pacientes de origen asiático fueron analizadas en forma similar como un subgrupo. Por último, los investigadores obtuvieron las estimaciones de costos de la PTOG de 1 h y de la PTOG de 3 h de los laboratorios participantes.

En los análisis fueron incluidas 240 pacientes. Presentaron estudios normales de PTOG de 3 h 208 (86.7%) y resultados anormales, 32 (13.3%). El menor valor evaluado en la PTOG de 1 h fue 135 mg/dl y el más alto, 216 mg/dl. Las curvas de eficacia diagnóstica predijeron que una sensibilidad de 100% para la identificación de una PTOG de 3 h anormal podría ser mantenida mediante la elevación del valor de corte normal para la PTOG de 1 h a 144 mg/dl. La especificidad correlativa para este valor fue 23%. El 90% de la sensibilidad se mantuvo con un valor de corte de 150 mg/dl, que tuvo una especificidad asociada de 45%. Una sensibilidad de 75% se mantuvo con un valor de corte de 156 mg/dl, con una especificidad asociada de 63.6%.

Los autores realizaron un análisis de subgrupos de pacientes asiáticas. En este análisis incluyeron 39 pacientes: 30 tuvieron resultados normales en la PTOG de 3 h, y 9, resultados anormales (23%). Los investigadores construyeron

una curva de eficacia diagnóstica con un IC de 95%. En forma similar, un valor de corte de 144 mg/dl preservó 100% de sensibilidad con 37.5% de especificidad. La sensibilidad del 90% se mantuvo con un valor de corte de 149 mg/dl con una especificidad correlativa de 62.5%, mientras que una sensibilidad del 75% se mantuvo con un valor de corte de 165 mg/dl, con una especificidad correspondiente de 68.8%.

El peso corporal se empleó para definir el nivel de PTOG de 1 h que requeriría seguimiento con una PTOG de 3 h mediante el análisis de regresión logística y curvas de eficacia diagnóstica. El peso estuvo disponible para 154 participantes, con un valor promedio de 78 kg. En las pacientes con peso de hasta 68.2 kg, un valor de corte para PTOG de 1 h que conferiría 100% de sensibilidad para la detección de resultados anormales en la PTOG de 3 h fue 160 mg/dl. En las pacientes con peso > 68.2 kg, 147 mg/dl fue el valor de corte que confirió 100% de sensibilidad para la predicción de una PTOG de 3 h anormal.

El costo del estudio de estas pacientes se evaluó con el costo asignado a aquellas no aseguradas. El intervalo de costos para la PTOG de 1 h fue 33-53 dólares y para la PTOG de 3 h, 72-132 dólares. En total, 53 pacientes tuvieron resultados en la PTOG de 1 h entre 135 mg/dl y 144 mg/dl.

La incidencia de diabetes gestacional en la población general se estima entre 2% y 9%. No resulta claro por qué la prevalencia de los resultados anormales de la PTOG de 3 h en este estudio (1%) fue menor que la estimada en la población general (2% a 9%).

Esto sugiere que los resultados obtenidos en la población del presente estudio podrían no ser extrapolables a otras pacientes. Este hallazgo apoya la necesidad de futuros estudios multicéntricos.

En 1973, O'Sullivan propuso la PTOG de 1 h con 50 g de glucosa y halló que con un umbral recomendado de 130 mg/dl en las muestras de sangre venosa total, la prueba de rastreo tenía una sensibilidad de 79% y una especificidad de 87% para el diagnóstico de diabetes gestacional. Los autores intentaron determinar la sensibilidad de una PTOG de 1 h para predecir una PTOG de 3 h anormal. Aunque esta prueba ayudará al diagnóstico de la diabetes gestacional, no se puede evaluar su sensibilidad o especificidad para establecerlo, ya que la población del presente estudio fue referida para la PTOG de 3 h sólo después de una PTOG de 1 h $\geq$ 135 mg/dl.

La PTOG de 1 h ha sido ampliamente utilizada a pesar de que las pruebas no demostraron un beneficio para la población en general. El *US Preventative Services Task Force* llegó a la conclusión de que, si bien existen pruebas insuficientes para recomendar la detección sistemática universal, el rastreo de mujeres con riesgo aumentado puede ser beneficioso.

Sin embargo, la pesquisa de la diabetes gestacional se emplea en forma rutinaria para las embarazadas con el objetivo de identificar a las mujeres en riesgo y evaluar posibles complicaciones, así como de introducir un control temprano de la glucemia. Este proceso puede llevar tiempo y ser inconveniente para las pacientes. Los investigadores hallaron que, en la presente población, podrían haberse evitado 53 PTOG de 3 h sin comprometer la sensibilidad para detectar PTOG de 3 h anormales si se hubiera aumentado el valor de corte de la PTOG de 1 h para mantener 100% de sensibilidad en la población total de estudio, con un ahorro de 3 792 a 6 996 dólares.

De estar satisfechos con una prueba con 75% de sensibilidad en la población total en estudio, podrían haberse evitado 146 PTOG de 3 h, con un ahorro de 10 446 a 19 272 dólares.

Varios investigadores han identificado una relación entre la diabetes gestacional y las complicaciones del embarazo. Las madres con diabetes gestacional presentan mayores tasas de lactantes con peso al nacer menor de 4 000 g, hipertensión crónica, parto prematuro, distocia de hombros y lactantes con malformaciones congénitas. Lindsay y col. sugirieron que aun un valor elevado en la PTOG de 3 h se relaciona con mayor incidencia de preeclampsia y eclampsia, así como nacimiento de un lactante de gran tamaño. Algunas investigaciones recientes han indicado que el control de la glucemia y la terapia con insulina para pacientes con diabetes gestacional reducen la tasa de complicaciones perinatales graves. Los investigadores no examinaron las complicaciones del embarazo en las participantes del estudio.

Recientemente se ha descrito en la bibliografía una mayor incidencia de diabetes gestacional en poblaciones asiáticas. Si bien el análisis de subgrupos en el presente estudio se vio limitado por el pequeño número de participantes, los investigadores no hallaron diferencias significativas entre los valores de corte de varios grupos étnicos.

Los datos del presente estudio apoyan la elevación del actual nivel recomendado para la PTOG de 1 h de 135 mg/dl, a 144 mg/dl para 100% de sensibilidad, a 150 mg/dl para 90% de sensibilidad y hasta 156 mg/dl para 75% de sensibilidad, lo que señala la necesidad de futuras investigaciones.

Poder fijar un nivel más alto para una PTOG de 1 h anormal tiene el potencial de reducir en gran medida el número de PTOG de 3 h realizadas, lo que redunda en un ahorro sustancial para los sistemas de salud, al tiempo que mantiene la precisión del diagnóstico de diabetes gestacional.

No se observaron diferencias evidentes en el análisis de curvas de eficacia diagnóstica entre los grupos asiáticos y no asiáticos en la población del presente estudio. Si bien el tamaño de la muestra fue pequeño y los hallazgos podrían ser específicos para esta población, los datos obtenidos apoyan la necesidad de futuros estudios multicéntricos y prospectivos para confirmar las presentes conclusiones.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92959

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

# Eventos recomendados

*Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.*

Eventos auspiciados por la **Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)**

**16th European Congress on Obesity (ECO)**
European Association for the Study of Obesity (EASO)
Ginebra, Suiza
14 al 17 de mayo de 2008
Correo electrónico: eco2008@easoobesity.org
Dirección de Internet: www.easoobesity.org
www.siicsalud.com/dato/dat053/08310013.htm

**5th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications**
National Public Health Institute of Finland/Finnish Diabetes Association
Helsinki, Finlandia
1 al 4 de junio de 2008
Correo electrónico: wcpd2008@congrex.fi
Dirección de Internet: www.wcpd2008.fi

**68th Scientific Sessions**
American Diabetes Association
San Francisco, Estados Unidos
6 al 10 de junio de 2008
Correo electrónico:
ADA@internationalgroupsdepartment.com
Dirección de Internet:
www.internationalgroupsdepartment.com

**44th EASD Annual Meeting**
European Association for the Study of Diabetes
Roma, Italia
7 al 11 de septiembre de 2008
Correo electrónico: secretariat@easd.org
Dirección de Internet: www.easd.org

**Georgetown University Hospital's Conference on the Team Approach to Diabetic Limb Salvage**
Georgetown University Hospital
Washington, Estados Unidos
18 al 20 de septiembre de 2008
Correo electrónico: contact@dlsconference.com
Dirección de Internet: www.dlsconference.com

**XVI Congreso Argentino de Diabetes**
Sociedad Argentina de Diabetes
Buenos Aires, Argentina
10 al 12 de octubre de 2008
Correo electrónico: sad@diabetes.org.ar
Dirección de Internet: www.diabetes.org.ar

**1st Diabetes in Asia Study Group Conference**
Diabetes in Asia Study Group (DASG)/Nepal Diabetes Association
Katmandú, Nepal
16 al 19 de octubre de 2008
Correo electrónico: mdb@ntc.net.np
Dirección de Internet: www.dan.org.np

**7th Continuing Professional Development (CPD) Symposium**
*Series: «Diabetes Asia 2008» Conference*
National Diabetes Institute
Kuala Lumpur, Malasia
23 al 26 de octubre de 2008
Correo electrónico: nadi@myjaring.net
Dirección de Internet: www.nadidiabetes.com.my

**2nd World Congress on Controversies in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)**
The International Diabetes Federation/The European Association for the Study of Obesity
Barcelona, España
29 de octubre al 2 de noviembre de 2008
Correo electrónico: Info@comtecmed.com
Dirección de internet: www.codhy.com

**45th EASD Annual Meeting**
European Association for the Study of Diabetes
Viena, Austria
27 de setiembre al 1 de octubre de 2009
Correo electrónico: secretariat@easd.org
Dirección de internet: www.easd.org

**XX World Diabetes Congress**
International Diabetes Federation
Montreal, Canadá
18 al 22 de octubre de 2009
Correo electrónico: wdc@idf.org
Dirección de internet: www.idf2009.org/topicsug