



BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

LO ÚLTIMO EN...

DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Dr. BEGOÑA FRUTOS PÉREZ

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA. HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

ROSIGLITAZONA: POTENCIAL IMPACTO
BENEFICIOSO EN ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES

Viberti GC.

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y
MEDICINA INTERNA, ESCUELA DE MEDICINA DE GKT, KCL
GUY'S HOSPITAL, LONDRES, UK.

La rosiglitazona, un potente miembro de la familia de los antidiabéticos orales de la clase tiazolidinedionas, disminuye la hiperglucemia mejorando la sensibilidad a la insulina actuando por lo tanto sobre un importante factor subyacente en el desarrollo de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones cardiovasculares.

Desde hace tres años, la rosiglitazona se utiliza en la práctica clínica diaria y por lo tanto disponemos de las suficientes evidencias acerca de su eficacia y seguridad como agente antihiperglucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Teniendo en cuenta la relevante carga que suponen las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la diabetes (CVD) a nivel de pacientes y recursos sanitarios, existe un interés creciente por las tiazolidinedionas debido a su capacidad para mejorar los factores de riesgo de CVD gracias a su acción sensibilizadora de insulina y por ende, mejora de los parámetros cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.

La rosiglitazona tiene un efecto positivo sobre un gran número de factores relacionados con la resistencia a la insulina tales como la microalbuminuria, hipertensión dislipidemia, grasa visceral, niveles altos del inhibidor-1 del activador de plasminógeno y concentraciones incrementadas de proteína C-reactiva.

Estos compuestos tiazolidinedionicos no están libres de complicaciones y las implicaciones a largo plazo de algunos de los efectos secundarios de la rosiglitazona tales como la ganancia de peso, los cambios en las concentraciones de LDL-colesterol y la retención de líquidos permanecen sin resolver. Las conclusiones de estudios clínicos a gran escala deberán proporcionar mayor claridad acerca de la rosiglitazona y otras tiazolidinedionas relacionadas, en cuanto a la relevancia de su impacto sobre la progresión de la enfermedad diabética y la incidencia de los accidentes cardiovasculares.

Int J Clin Pract.2003 Mar;57(2):128-34.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12661797&dopt=Abstract

COMENTARIO

Las tiazolidinedionas son un grupo farmacológico para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 que actúan uniéndose al receptor gamma activado de la proliferación de peroxisomas, un factor de transcripción que regula la expresión de genes específicos en los adipocitos y a otros niveles celulares como células endoteliales, macrófagos monocíticos y células musculares lisas de las paredes vasculares. Su mecanismo básico de acción a dichos niveles implica su actividad sobre el sustrato mismo de la enfermedad y sobre sus complicaciones disminuyendo de forma significativa la resistencia insulínica y la arteriosclerosis precoz como causa del incremento en la tasa de mortalidad de esta enfermedad. Aunque el mecanismo último por el que la resistencia insulínica favorece la arterioscler-

BIBLIOGRAFIA COMENTADA

LO ÚLTIMO EN...

rosis precoz no es del todo conocido parece que las células endoteliales mantienen la homeostasis vascular a través de un delicado equilibrio entre la producción de óxido nítrico, radicales superóxidos y otras sustancias vasoactivas. En presencia de resistencia insulínica se produce una disfunción endotelial a través de vías de señal subcelulares que incrementan la producción de óxido nítrico como mecanismo básico inicial de la formación de placas de ateroma.

EFFECTO DE LA ROSIGLITAZONA SOBRE EL CD40L SOLUBLE EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON ENFERMEDAD CORONARIA.

Marx N, Imhof A, Froehlich J, Siam L, Ittner J, et col.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA II-CARDIOLOGIA,
UNIVERSIDAD DE FREIBURG, ALEMANIA.
NIKOLAUS.MARX@MEDIZIN.UNI-ULM.DE

CONTEXTO: la interacción de CD40L con su receptor CD40 está involucrada de manera crítica en la activación inflamatoria celular de la aterogénesis. Además los niveles séricos de CD40L soluble aumentan en los síndromes coronarios agudos y se han asociado con un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes sanos, lo que convierte a CD40L en un factor determinante a la hora de modular la respuesta inflamatoria vascular.

Las PPARgamma-activas tiazolidinedionas, unos nuevos agentes antidiabéticos sensibilizadores de insulina, han demostrado recientemente poseer efectos antiinflamatorios sobre la pared vascular.

Para determinar si un tratamiento con tiazolidinedionas pudiera modular los niveles séricos de CD40L en pacientes de alto riesgo, llevamos a cabo un ensayo randomizado, placebo-control, doble ciego para determinar los efectos de la rosiglitazona sobre los niveles de CD40L en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria activa (CAD).

MÉTODO Y RESULTADOS: 39 pacientes con diabetes y datos angiográficos de CAD fueron randomizados para recibir rosiglitazona (4 mg BID) o placebo durante 12 semanas. Los parámetros basales no diferían significativamente entre ambos grupos.

El tratamiento con rosiglitazona, pero no el placebo,

redujo significativamente los niveles séricos de sCD40L en las dos primeras semanas en un 8,1 por ciento (17,1 a 32,7), con disminuciones posteriores de 18,4 por ciento a las 6 semanas (-5,0 a -33,1) y de 27,5 por ciento (8,2 a -70,5) a las 12 semanas ($P<0,05$ en comparación con datos basales).

CONCLUSIONES: El tratamiento con rosiglitazona, una tiazolidinediona PPARgamma-activada, reduce los niveles séricos de sCD40L en pacientes con diabetes tipo 2 y CAD. Estos datos corroboran los efectos antiinflamatorios y potencialmente antiaterogénicos de las tiazolidinedionas.

Circulation.2003 Apr 22;107(15):1954-7, Epub 2003 Apr 14.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12695287&dopt=Abstract

COMENTARIO

Aunque en los últimos años se está avanzando espectacularmente en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la aterogénesis todavía sigue sin determinarse la causa última. Se han descrito muchas sustancias implicadas como la proteína C, el activador del plasminógeno, y diversas interleukinas como el CD40. Este CD40 se ha visto implicado tanto en la arteriosclerosis sistémica como en los procesos coronarios agudos sin lesión macroscópica vascular a otro nivel por lo que parece un factor determinante de enfermedad coronaria. La incidencia de eventos coronarios así como de enfermedad microvascular sistémica en la diabetes mellitus tipo 2 está claramente aumentada frente a la población general. Un enfoque terapéutico global debe ir dirigido a controlar las complicaciones metabólicas agudas de la diabetes, a disminuir la incidencia de complicaciones a largo plazo, la mayoría de ellas condicionada por el daño vascular y a disminuir el impacto de otras comorbilidades como las dislipemias, obesidad y tabaquismo. La aparición de nuevos antidiabéticos orales como las tiazolidinedionas parecen disminuir de forma significativa el daño endovascular disminuyendo la resistencia insulínica y la síntesis de factores proaterogénicos, consiguiendo buenos controles metabólicos.

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

LO ÚLTIMO EN...

INFLAMACIÓN SISTÉMICA DE GRADO LEVE Y DESARROLLO DE DIABETES TIPO 2: EL RIESGO DE ATROSCLEROSIS EN UN ESTUDIO COMUNITARIO

Duncan BB, Schmidt MI, et col.

ESTUDIO REALIZADO POR DIVERSAS UNIVERSIDADES DE BRASIL Y EE.UU.

Tratamos de determinar la asociación entre inflamación sistémica de bajo grado y diabetes, así como su heterogeneidad entre los distintos subgrupos, realizando un estudio caso-cohorte que recopila aproximadamente 9 años de experiencia del Estudio Comunitario sobre Riesgo de Aterosclerosis.

Los datos analíticos fueron medidos a partir de muestras de plasma almacenadas de 580 casos de diabetes y 572 controles.

Los ratios de azar estadísticamente significativos para desarrollar diabetes en el cuarto (vs primero) cuartil de marcadores de inflamación, ajustados en función de la edad, sexo, pertenencia étnica, estudio familiar de antecedentes diabéticos e hipertensión, promediaron 1,9 a 2,8 para el ácido siálico, orosomucoide, interleuquina-6 y proteína C-reactiva. Después de un ajuste adicional para BMI, ratio cintura-cadera y glucosa-insulina en ayunas, solo la asociación con interleukina-6 permaneció estadísticamente significativa ($HR=1,6, 1,01$ a 2,7). Los individuos con anticuerpos GAD positivos presentaron cambios de asociación mínimos.

Una valoración global de la inflamación basada en estos cuatro marcadores además de recuento de leucocitos y fibrinógeno permitió predecir la aparición de diabetes en pacientes blancos pero no en afroamericanos (interacción $P=0,005$) y en no-fumadores pero no en fumadores (interacción $P=0,13$).

El ratio de azar completamente ajustado comparando blancos no-fumadores con valores extremos fue de 3,7 ($P=0,008$).

Concluimos que la inflamación de bajo grado puede predecir la aparición de diabetes tipo 2. Esta asociación no se observa en fumadores y afroamericanos.

Diabetes.2003 Jul;52(7):1799-1805.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12829649&dopt=Abstract

COMENTARIO

La diabetes mellitus tipo 2 y la arteriosclerosis son condiciones patogénicas complejas que comparten mecanismos básicos de producción. Datos moleculares recientes sugieren que la inflamación a nivel celular es el proceso básico común de ambas enfermedades siendo el origen de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes y posiblemente de la propia diabetes. La proteína C reactiva y el inhibidor -1 del activador del plasminógeno son dos marcadores circulantes de inflamación de bajo grado implicados en la trombosis y el daño vascular y por lo tanto en la arteriosclerosis. Además recientemente se ha implicado la homocisteína como cofactor a estas dos sustancias que es capaz de acelerar aún más el proceso. Aunque está a aún por determinar la utilidad en la práctica clínica habitual de la medición sérica de estas sustancias sí que parece ser útil en intentar identificar a sujetos de alto riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis precoz y diabetes permitiendo una terapia intensiva precoz.

DIABETES MELLITUS E INSUFICIENCIA CARDIACA

Jagasia D, Mc Nulty PH.

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA, UNIVERSIDAD DE IOWA, IOWA CITY, IA, USA.

La diabetes mellitus tipo 2 aumenta sustancialmente el riesgo durante la vida de desarrollar y morir de insuficiencia cardiaca. Mientras esto puede explicarse en parte por la bien conocida asociación de la diabetes con la hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis coronaria, nuevos mecanismos fisiopatológicos que unen la diabetes a la insuficiencia cardiaca han sido recientemente sugeridos. Estos incluyen los potenciales efectos adversos de la hiperglucemía sobre la función endotelial y el estado oxidación-reducción, los efectos de concentraciones elevadas de glucosa y ácidos grasos circulantes sobre la ultraestructura miocárdica, expresión del código intracelular y genético, y la posibilidad que la diabetes afecte el reclutamiento del sistema de transporte transmiocárdico de glucosa inducido por insulina en respuesta a la isquemia.

Puesto que muchos de estos posibles mecanismos fisiopatológicos podrían ayudar a normalizar el entorno me-

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

LO ÚLTIMO EN...

tabólico en caso de diabetes, todas las estrategias encaminadas a controlar los niveles circulantes de glucosa y ácidos grasos deberían razonablemente retardar o prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Congest Heart Fail. 2003 May-Jun;9(3):133-9;quiz 140-1.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12826771&dopt=Abstract

COMENTARIO

Desde la aplicación universal de la diálisis y la mejoría en los resultados de los pacientes trasplantados renales por nefroangiopatía diabética, la enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en estos pacientes. De hecho en muchos casos el daño vascular está establecido antes de diagnosticarse la alteración metabólica. La resistencia insulínica parece ser un factor determinante en la aparición de cardiopatía isquémica severa o disfunción sistólica sin proceso coronario agudo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a través de la disfunción endotelial. La hiperglucemia, la hiperinsulinemia, el incremento en el estrés oxidativo y la dislipidemia son los factores determinantes.

UN POLIMORFISMO EN EL PRECURSOR DEL GEN DEL FACTOR ALFA DE NECROSIS TUMORAL (-308) SE ASOCIA CON ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Vendrell J, Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Zamora A, Simon I, Bardaji A, Ricart W, Richart C.

UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA, SERVICIO DE MEDICINA INTERNA; HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TARRAGONA JUAN XXIII, INSTITUTO DE ESTUDIOS AVANZADOS, UNIVERSIDAD ROVIRA I VIRGILI, C/MALLAFRE GUASCH, 4, 43007, TARRAGONA, ESPAÑA.

CONTEXTO: el factor alfa de necrosis tumoral es una citoquina clave en el proceso inflamatorio de aterosclerosis. A través de sus efectos sobre el metabolismo lipídico, resistencia

a la insulina y función endotelial, podría estar involucrado en la enfermedad coronaria (CHD). Se ha publicado la asociación entre la producción de TNF y un polimorfismo bialélico del precursor del gen del TNF-alfa en la posición -308. Hemos estudiado la asociación entre este polimorfismo y la CHD en una población mediterránea de no-diabéticos y diabéticos tipo 2.

MÉTODO: se evaluaron 341 pacientes con CHD (106 con diabetes tipo 2), 207 sujetos control sanos y 135 pacientes con diabetes tipo 2 sin CHD. Se analizó mediante RFLP-PCR un polimorfismo de un único nucleotido en el precursor del TNF-alfa (-308).

RESULTADOS: el genotipo TNF-alfa (-308) y todas las frecuencias de los portadores A eran mayores en los pacientes con CHD que los que se observaron en el grupo control (32,3 vs 23,2 por ciento, P=0,03; y 18,8 vs 12,1 por ciento, P=0,0047, respectivamente) independientemente de otros factores de riesgo.

El análisis genotípico reveló que los pacientes con CHD y diabetes tipo 2 presentaban una mayor prevalencia del alelo -308 TNF-alfa (40,6 por ciento) que los controles (23,2 por ciento) o que los pacientes no diabéticos (28,5 por ciento) (P=0,0056).

El odds ratio para los CHD con diabetes tipo 2 en presencia del alelo A -308 TNF-alfa fue de 2,86 (CI 95 por ciento: 1,55-5,32). No se observó una diferencia relevante en mujeres diabéticas portadoras del alelo A (OR=4,29; CI 95 por ciento: 1,6-11,76).

CONCLUSIONES: estos resultados sugieren que el polimorfismo del gen -308 TNF-alfa puede contribuir a la aparición de CHD en pacientes con diabetes tipo 2 y podría resultar ser un útil marcador predictivo para la CHD en mujeres con diabetes tipo 2.

Atherosclerosis. 2003 Apr;167(2):257-64
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12818408&dopt=Abstract

COMENTARIO

Las nuevas técnicas de biología molecular abren un gran abanico de posibilidades para intentar identificar los diferentes comportamientos biológicos de cada enfermedad. Desde la descripción del síndrome X, se han identificado subgrupos de pacientes diabéticos con otras alteraciones metabólicas asociadas, incluyendo una marcada resistencia insulínica que presentan un curso clínico que difiere de otros grupos de diabéticos con o sin hipercolesterolemia, con una tasa de mortalidad muy su-

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

LO ÚLTIMO EN...

perior a la de el resto de los pacientes debida fundamentalmente a eventos cardiovasculares. En los últimos años se ha establecido el papel de la inflamación entendida como un proceso molecular, como sustrato fundamental de la arteriosclerosis. Intentar identificar genomas estructurales que permitan inferir diferentes cursos evolutivos e incluso el tratamiento con bloqueantes selectivos como al antiTNF puede modificar dramáticamente el pronóstico de esta enfermedad.

LAS PLAQUETAS EN LA DIABETES: ENFOQUE SOBRE LA PREVENCIÓN DE ACCIDENTES ISQUÉMICOS

Colwell JA, Nesto RW.

CENTRO DE DIABETES, UNIVERSIDAD DE MEDICINA DE CAROLINA DEL SUR, CHARLESTON, CAROLINA DEL SUR, USA.

La aterosclerosis acelerada y el incremento del riesgo de accidentes trombóticos vasculares en la diabetes pueden ser el resultado de la dislipidemia, de la disfunción endotelial, de la hiperreactividad plaquetaria, de una descompensación del balance fibrinolítico o de trastornos del flujo sanguíneo. También existe una correlación entre hiperglucemia y accidentes cardiovasculares (CV).

La importancia de las plaquetas en los procesos aterotrombóticos ha orientado las investigaciones hacia el uso de agentes antiplaquetarios para reducir el riesgo de CV. Un meta-análisis llevado a cabo por la "Antiplatelet Trialist Collaboration" demostró que la aspirina reduce el riesgo de accidentes isquémicos vasculares como estrategia secundaria de prevención en numerosos grupos de riesgo, incluidos pacientes diabéticos.

Basándose en los resultados de ensayos randomizados placebo-control, la Asociación Americana de Diabetes recomienda la administración de bajas dosis de aspirina con cubierta entérica como estrategia primaria de prevención en pacientes con diabetes que presenten alto riesgo de accidentes CV. Se recomienda el uso de clopidogrel en caso de alergia a la aspirina.

En ocasiones se necesita una alternativa a la aspirina o a los tratamientos antiplaquetarios adicionales.

La aspirina a bajas dosis inhibe la producción de tromboxano pero tiene poco o ningún efecto sobre otros lugares de la cascada plaquetaria.

Compuestos como la ticlopidina o el clopidogrel inhiben la activación plaquetaria mediada por ADP, mientras que los antagonistas del complejo receptor plaquetario compuesto por la glicoproteína (Gp) IIb/IIIa bloquean la actividad neutralizando el lugar de unión del fibrinógeno a nivel de las plaquetas.

Estos fármacos parecen muy útiles en caso de síndromes coronarios agudos en pacientes diabéticos y no diabéticos.

La combinación de clopidogrel y aspirina resultó ser más eficaz que placebo más terapia standar (incluida aspirina) a la hora de reducir las consecuencias de un CV compuesto en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST.

En un meta-análisis de 6 ensayos con pacientes diabéticos y ACVs, la administración intravenosa de inhibidores de la Gp IIb/IIIa redujo la mortalidad a 30 días comparado con sujetos control.

Resultados extraídos de ensayos clínicos prospectivos justifican el uso de bajas dosis de aspirina con cubierta entérica (81-325mg) como estrategia primaria o secundaria de prevención en adultos diabéticos mayores de 30 años con alto riesgo de CV.

Varios estudios apoyan el empleo de clopidogrel en combinación con tratamiento standar, así como el uso de inhibidores de la Gp IIb/IIIa en pacientes con ACVs.

Diabetes Care, 2003 Jul;26(7):2181-8

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12832332&dopt=Abstract

COMENTARIO

La terapia antitrombótica es la piedra angular en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en los procesos cerebrovasculares asociados o no a diabetes. El concepto reciente de la inflamación de bajo grado como sustrato de la aterogénesis ha apoyado la utilización de diversos antiinflamatorios en el tratamiento de dichos procesos. La inhibición de la cascada de la ciclooxygenasa parece disminuir la infiltración por monocitos mejorando la función endotelial, la estabilidad de la placa y probablemente disminuyendo los procesos aterotrombóticos secundarios. La aspirina disminuye los niveles de moléculas proinflamatorias como ISM-1, factor de necrosis tumoral alfa así como inhibe la proliferación celular y disminuye la generación de trombina. Un efecto muy similar molecular aunque con menor incidencia de efectos secundarios presentan las tienopiridinas como el clopidogrel. Se

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

LO ÚLTIMO EN...

han empleado además con buenos resultados otros AINES como los inhibidores selectivos de la COX 2 o el naproxeno.

EFFECTO DEL INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA TRANDOLAPRIL SOBRE LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE PACIENTES DIABÉTICOS CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA DESPUÉS DE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. GRUPO DE ESTUDIO TRACE

Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P.

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA Y ENDOCRINOLOGÍA,
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FREDERIKBERG, DINAMARCA.

OBJETIVOS: este estudio evalúa la eficacia a largo plazo de un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en pacientes diabéticos con disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio IAM).

CONTEXTO: los pacientes con diabetes mellitus presentan una elevada mortalidad después de sufrir un IAM, probablemente debido al alto riesgo de fracaso cardíaco congestivo y reinfartación. Puesto que la inhibición del ECA reduce de forma efectiva la progresión del fracaso cardíaco, podría ser particularmente beneficiosa en pacientes diabéticos después de un IAM.

MÉTODO: este estudio es un análisis retrospectivo basado en datos del estudio "Trandolapril Cardiac Evaluation" (TRACE), que fue un ensayo randomizado, doble ciego, placebo-control, sobre 1749 pacientes con IAM y una fracción de eyeccción ≤ 35 por ciento. El tiempo medio de seguimiento fue de 26 meses.

RESULTADOS: 237 (14 por ciento) de los 1749 pacientes presentaban antecedentes de diabetes.

El tratamiento con trandolapril resultó tener un riesgo relativo (RR) de muerte por cualquier causa de 0,64 en el grupo de diabéticos (95 por ciento IC) frente a 0,82 del grupo control (95 por ciento IC, de 0,69 a 0,97).

En el grupo de diabéticos, el trandolapril disminuyó de forma marcada el riesgo de evolución hacia el fracaso cardíaco severo (RR=0,38, de 0,21 a 0,67), y no hubo en

este apartado reducción significativa en el grupo de no diabéticos.

CONCLUSIONES: la inhibición del ECA después de un infarto de miocardio complicado por una disfunción ventricular izquierda revela ser de considerable importancia en pacientes con diabetes mellitus al salvar vidas y reducir de forma sustancial el riesgo de evolución hacia el fracaso cardíaco severo.

J Am Coll Cardiol. 1999 Jul;34(1):83-9
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10399995&dopt=Abstract

COMENTARIO

Desde la aparición en el mercado de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha mejorado de forma muy significativa el pronóstico global de la insuficiencia cardíaca con predominio de disfunción sistólica con mejores indicadores de calidad de vida como la disnea ortopnea, requerimientos diuréticos. Además la utilización de estos fármacos disminuye la presencia de microalbuminuria y por lo tanto del desarrollo de insuficiencia renal terminal en pacientes con diabetes y nefroangiopatía diabética. Multitud de estudios de los cuales el más representativo es el estudio TRACE han demostrado de forma muy significativa que la utilización precoz en el síndrome coronario agudo en pacientes diabéticos que precisan tratamiento farmacológico para el control glucémico mejora la tasa de supervivencia disminuyendo la mortalidad asociada a estos procesos.

LA DIABETES MELLITUS SE ASOCIA CON REPERFUSIÓN MICROVASCULAR INSUFICIENTE TRAS REVASCULARIZACIÓN EN CASO DE INFARTO AGUDO ANTERIOR DE MIOCARDIO

Departamento de Cardiología
HOSPITAL DE LA CIUDAD DE HIROSHIMA, HIROSHIMA.

OBJETIVO: el propósito de este estudio fue evaluar la hipótesis de que la falta de reperfusión microvascular tras

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

LO ÚLTIMO EN...

revascularización podría asociarse con unos pobres resultados clínicos en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio (IAM).

MÉTODO: estudiamos 134 pacientes con un primer IAM anterior que respondieron satisfactoriamente a una revascularización en las primeras 6 horas. Determinamos la reperfusión microvascular mediante registros electrocardiográficos justo antes de la revascularización y al regreso de la unidad de cuidados coronarios. Definimos la falta de reperfusión microvascular cuando la falta de disminución de la suma de la elevación del segmento ST (sigmaST) era $> 0 = 20$ por ciento.

RESULTADOS: 24 pacientes eran diabéticos y 110 no lo eran. SigmaST antes de la revascularización era similar en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Después de la revascularización, en pacientes diabéticos, la reducción del sigmaST fue significativamente menor ($1,3 +/- 8,4$ mm frente a $6,5 +/- 10,8$ mm, $p=0,03$) y la falta de reperfusión microvascular fue significativamente más frecuente (62,5 por ciento frente a 33,6 por ciento, $p=0,01$).

Un análisis multivariable mostró que la diabetes se asocia con una reperfusión microvascular insuficiente (odds ratio 3,18, $p=0,03$).

Los efectos cardiacos adversos aparecieron con más frecuencia en pacientes con falta de reperfusión microvascular (30,8 por ciento frente a 15,9 por ciento, $p=0,04$).

CONCLUSIONES: estos hallazgos sugieren que la falta de reperfusión microvascular tras revascularización podría ser uno de los mecanismos responsables de la pobre respuesta clínica en pacientes diabéticos con IAMM.

Intern Med. 2003 Jul;42(7):554-9
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12879945&dopt=Abstract

COMENTARIO

La mejor modalidad terapéutica para la revascularización en pacientes diabéticos con un síndrome coronario agudo y afectación multi-vascular permanece en controversia. Si bien los avances en técnicas de cardiología intervencionista han permitido disminuir las indicaciones de cirugías coronarias en los pacientes diabéticos la revascularización quirúrgica parece tener los mejores resultados. En algún estudio clínico

no se ha demostrado diferencia significativa entre la cirugía de revascularización y la implantación de un stent coronario con bloqueo de GP IIb/IIIa entre pacientes diabéticos y no diabéticos. El empleo de stent con sirolimus parece mejorar los resultados. Pero en la mayoría de los estudios clínicos se ha demostrado que la tasa de reestenosis precoz independiente de la técnica empleada es mayor en pacientes diabéticos que en no diabéticos probablemente en relación a la resistencia insulínica mejorando estos resultados con un control metabólico estricto posterior.

IMPlicaciones fisiopatológicas de la resistencia a la insulina sobre la función endotelial vascular

Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearny MT.

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA, ESCUELA DE MEDICINA GUY, KING & ST THOMAS, KING'S COLLEGE, LONDRES, UK.
STEPHEN.WHEATCROFT@KCL.AC.UK

CONTEXTO: la resistencia a la insulina es uno de los factores claves en el síndrome de resistencia insulínica y es una crucial e importante anomalía metabólica en la diabetes tipo 2. Los individuos insulin-resistentes presentan un significativo aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, al tiempo que los mecanismos subyacentes responsables permanecen sin esclarecerse del todo.

Se piensa que el endotelio debe desempeñar un papel crítico en el mantenimiento de la hemostasis vascular, un proceso dependiente del balance entre la síntesis de óxido nítrico, superóxidos y otras sustancias vasoactivas. La disfunción endotelial ha sido puesta de manifiesto en los estados insulin-resistentes tanto en animales como en humanos y podría representar el paso previo más importante en el desarrollo de la aterosclerosis.

La resistencia a la insulina podría estar ligada a la disfunción endotelial por varios mecanismos, incluyendo la alteración de las vías de señalización subcelulares que combinan tanto la producción de insulina como la de óxido nítrico. Otros vínculos potenciales podrían ser el papel de los oxidantes debidos al estrés, la endotelina, el

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

LO ÚLTIMO EN...

sistema renina-angiotensina y la secreción de hormonas y citoquinas por parte del tejido adiposo.

Las medidas que mejoren la calidad de vida y los tratamientos farmacológicos que aumenten la sensibilidad a la insulina y mejoren la disfunción endotelial podrían revelarse importantes a la hora de retrasar la evolución hacia la enfermedad cardiovascular en pacientes de riesgo.

MÉTODO: llevamos a cabo una búsqueda de la literatura publicada a través de Medline, centrándonos en los artículos publicados en inglés desde 1999 hasta la fecha, e hicimos una revisión bibliográfica de los artículos más relevantes.

Como estrategia inicial de búsqueda usamos la siguiente combinación de términos del MeSH: resistencia a la insulina; endotelio, vascular; insulina; óxido nítrico e hiperinsulinemia, que aportaron más de 300 referencias.

Enfocando nuestra búsqueda usando palabras claves en consonancia directa con los aspectos moleculares de la función endotelial y la señalización insulínica, así como actuaciones farmacológicas o sobre la calidad de vida referidas a la resistencia a la insulina o la función endotelial, obtuvimos más de 300 referencias adicionales.

Diabet Med.2003 Apr;20(4):255-68.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12675638&dopt=Abstract

COMENTARIO

Los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo relativo de presentar eventos cardiovasculares severos. La mayoría de este exceso de riesgo está directamente relacionado con la resistencia insulínica además de otros factores de riesgo cardiovasculares. El efecto sobre la resistencia insulínica de las diversas opciones terapéuticas es muy variable. La metformina es el único hipoglucemiantre oral que ha demostrado disminuir de forma muy significativa los procesos cardiovasculares independientemente del control glucémico. Las tiazolidinedionas mejoran directamente la resistencia insulínica disminuyendo su concentración plasmática y modificando otros factores de riesgo cardiovasculares como mejorar el perfil lipídico, la fibrinolisis y disminuyendo el adelgazamiento en la íntima arterial.

EL CADA VEZ MAYOR ALCANCE DEL SÍNDROME METABÓLICO Y SUS IMPLICACIONES EN EL MANEJO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES TIPO 2 CON UN PARTICULAR ENFOQUE SOBRE EL PAPEL EMERGENTE DE LAS TIAZOLIDINEDIONAS

Greenberg AS.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN SOBRE NUTRICIÓN HUMANA JEAN MAYER DEL DEPARTAMENTO DE AGRICULTURA DEL GOBIERNO DE LOS EE.UU EN AGING, UNIVERSIDAD DE TUFTS, 02111, BOSTON, MA, USA.

A lo largo de la última década, nuevos factores como la disfunción endotelial, la inflamación vascular y las anomalías de la coagulación sanguínea han venido a añadirse a los componentes ya establecidos del síndrome metabólico, como son la hiperglucemía, hipertensión, dislipidemia y obesidad visceral.

Sabemos que mucho de estos factores contribuyen al desarrollo de aterosclerosis y que el agrupamiento de varias anomalías metabólicas dentro del síndrome contribuye a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular y defunción en asociación con la diabetes tipo 2.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular, un adecuado control de la glucemía no parece, en sí solo, un método adecuado para paliar la carga de enfermedades cardiovasculares asociadas con la diabetes. El manejo clínico necesita determinar el perfil de riesgo cardiovascular.

Las tiazolidinedionas tienen potenciales efectos beneficiosos sobre muchos de los numerosos componentes del síndrome metabólico y podrían ayudar a mejorar las consecuencias cardiovasculares en caso de diabetes tipo 2.

J Diabetes Complications.2003 Jul-Aug;17(4):218-28.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12810246&dopt=Abstract

COMENTARIO

El endotelio es capaz de regular el tono vascular a través de la síntesis de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico. Este a su vez posee otros efectos protectores vasculares como son la inhibición de la oxidación y de la proliferación de células musculares lisas



BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

LO ÚLTIMO EN...

que son uno de los sustratos básicos para el desarrollo de la placa de ateroma. La diabetes, la hipertensión y las hiperlipidemias se asocian a disfunción endotelial y por lo tanto a la disminución en la liberación de óxido nítrico. Las tiazolidinedionas son agonistas del receptor activado de la proliferación de peroxisomas que actúan mejorando el perfil metabólico glucídico y lipídico y favoreciendo la liberación de óxido nítrico mejorando la función endotelial. Se están desarrollando en el momento actual muchos ensayos clínicos prolongados dirigidos a determinar el impacto a medio plazo del tratamiento con estos fármacos sobre la disminución de procesos cardiovasculares en pacientes diabéticos.

HIPERTRIGLICERIDEMIA EN ASOCIACIÓN CON UN INCREMENTO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN SUJETOS CON UNA TOLERANCIA NORMAL A LA GLUCOSA: EVALUACIÓN DE UNA AMPLIA COHORTE DE INDIVIDUOS SELECCIONADOS A TRAVÉS DE LOS CRITERIOS DE LA OMS DEL 1999 SOBRE CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

Moro E, Gallina P, Pais M, Cazzolato G, Alessandrini P, Bittolo-Bon G.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS, HOSPITAL REGIONAL, VENECIA, ITALIA.

El siguiente estudio retrospectivo examina la asociación entre resistencia a la insulina y triglicéridos plasmáticos (TG) en un grupo de sujetos con tolerancia normal a la glucosa.

De entre 1434 sujetos que de forma consecutiva realizaron un test estandar oral de tolerancia a la glucosa entre 1993 y 1998, 567 (con edades comprendidas entre 15 y 78 años) fueron clasificados como presentando una tolerancia normal a la glucosa de acuerdo con los criterios de la OMS de 1999 y fueron seleccionados para este estudio.

La insulina sérica fue medida mediante radioinmunoensayo (INSI-CTK, Dia Sorin, Saluggia, Italia). Los coeficientes de variación intra-ensayos e inter-ensayos del método fueron menores de 45 y 8,5 por ciento respectivamente.

Se calculó la resistencia a la insulina por determinación del modelo homeostático (HOMA(IR)) insulina sérica en ayunas [mU/mL] x glucosa sanguínea en ayunas [mmol/L]/22,5.

Se encontró una correlación muy significativa entre HOMA(IR) y TG plasmáticos ($r=0,27, P<1,02E-10$).

Analisis de regresión múltiple confirmó que los TG plasmáticos eran una variable independiente de HOMA(IR).

Cuando los sujetos fueron evaluados con respecto a los tertiles de TG, aquellos que se encontraban en los dos tertiles más altos eran los de mayor edad ($P<0,001$) y presentaban valores del índice de masa corporal (BMI) mayores ($P<0,001$) comparados con los del tertil más bajo.

Se encontró una tendencia positiva (análisis de varianza [ANOVA]) con respecto a la presión sanguínea sistólica ($p<0,05$) y diastólica ($P<0,0001$), glucosa sérica en ayunas ($P<0,01$), insulina sérica en ayunas ($P<0,0001$), y colesterol total ($P<0,0001$). Por el contrario se determinó una tendencia negativa con respecto a los HDL-colesterol ($P<0,0001$).

La resistencia a la insulina, calculado a través del HOMA(IR), fue mayor en los dos tertiles más altos comparado con el tertil más bajo ($P<0,001$ y $P<0,0001$ respectivamente), con una tendencia significativamente positiva en el grupo entero (primer tertil, $1,85 \pm 0,94$; segundo tertil, $2,28 \pm 1,10$; tercer tertil, $2,65 \pm 1,71$; ANOVA: $P<0,0001$).

En conclusión este estudio muestra una asociación entre niveles altos de TG circulantes y resistencia a la insulina en pacientes con tolerancia normal a la glucosa, vistos dentro de un programa de seguimiento clínico de la aterosclerosis. Esta asociación también se pone de manifiesto en presencia de niveles plasmáticos considerados normales y guarda relación con la agrupación de factores de riesgo cardiovascular.

Metabolism. 2003 May;52(5):616-9

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12759893&dopt=Abstract

COMENTARIO

La alteración metabólica más frecuente asociada a la diabetes es la hipertrigliceridemia que constituye por sí misma un factor de riesgo cardiovascular independiente. En diabéticos aparentemente normolipémicos se ha demostrado que con frecuencia presentan niveles elevados de VLDL frente a LDL o HDL, aún mayores en presencia de microalbuminuria y en presencia de niveles elevados de insulina plasmática.

Puesto que todos ellos actúan de forma independiente y exponencial cuando se presentan de forma conjunta en el desarrollo precoz de arteriosclerosis sistémica un abordaje racional de estos pacientes debe incluir medidas dietéticas estatinas o fibratos e hipoglucemiantes orales o insulina de cara a mejorar el control metabólico y la disminución de la secreción de insulina endógena.