

Serie Factores de Riesgo

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

Volumen 8, Número 2, Marzo 2011

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....3

Artículos distinguidos

A - Resistencia a la Insulina e Hipertensión Arterial
Nereida Lima, SIIC.....4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Prevalencia y Factores Predictivos del Mantenimiento de la Pérdida de Peso en una Cohorte Integrada por Sujetos de Dos Razas: Resultados del Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study
Phelan S, Wing R, Lewis C y col.
American Journal of Preventive Medicine 39(6):546-554, 2010.....8

2 - Obesidad con Peso Normal: La Relación con los Lípidos, el Metabolismo de la Glucosa, las Enzimas Hepáticas y la Inflamación
Marques-Vidal P, Pécoud A, Vollenweider P y col.
Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases 20(9):669-675, Nov 2010.....9

3 - Hipoglucemia Grave y Riesgo de Eventos Vasculares y Mortalidad
Zoungas S, Patel A, Heller S y col.
New England Journal of Medicine 363(15):1410-1418, Oct 2010.....11

4 - El Aumento en el IMC y la Circunferencia de Cintura y la Prevalencia de Obesidad en Pacientes Adultos con Diabetes Tipo 2: Datos del NHANES
Kramer H, Cao G, Durazo-Arvizu R y col.
Journal of Diabetes and its Complications 24(6):368-374, Nov 2010.....13

5 - Riesgo Cardiovascular Reversible e Irreversible en Pacientes Sometidos a Terapia Hipolipemiante: Análisis de los Estudios SEAS y JUPITER
Poli A, Corsini A
European Journal of Internal Medicine 21(5):372-373, Oct 2010.....14

6 - Fumar Cigarrillos Altera la Actividad de la Sodio-Potasio ATPasa en la Microcirculación Coronaria Humana
Miura H, Toyama K, Pratt P, Gutterman D
American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, Nov 2010.....15

7 - Nuevos Biomarcadores en la Enfermedad Cardiovascular: Actualización 2010
Hochholzer W, Morrow D, Giugliano R
American Heart Journal 160(4):583-594, Oct 2010.....17

8 - La Contaminación Ambiental Urbana con Materia Particulada se Asocia con la Aterosclerosis Subclínica: Resultados del Heinz Nixdorf Recall Study
Bauer M, Moebus S, Hoffmann B y col.
Journal of the American College of Cardiology 56(22):1803-1808, Nov 2010.....19

9 - Una Gran Proporción de Casos de Prediabetes y Diabetes se Subdiagnostica cuando sólo la Glucemia en Ayunas, la Hemoglobina Glucosilada o Ambas se Miden en Pacientes con Sobrepeso u Obesidad
Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Valensi P y col.
Diabetes & Metabolism 36(4):312-318, Sep 2010.....20

Novedades seleccionadas

10 - Describen el Riesgo Cardiovascular en Sujetos con Niveles de Glucemia en el Límite Superior Normal
Pereg D, Elis A, Hermoni D y col.
American Journal of Cardiology 106(11):1602-1605, Dic 2010.....22

11 - Correlacionan los Biomarcadores de Inflamación con el Riesgo Vascular
Holme I, Aastveit A, Walldius G y col.
Atherosclerosis 213(1):299-305, Nov 2010.....22

Más Novedades Seleccionadas..... 23-31
Contacto Directo..... 32
Autoevaluaciones de Lectura.....33, 34

Conexiones Temáticas

Los artículos de Factores de Riesgo, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 1-5, 8-18
Bioquímica	3, 6, 9-16, 18
Cardiología	A, 1, 3, 5-8, 10-18
Cuidados Intensivos	A, 5-7
Diabetología	A, 1-4, 9, 10, 12, 13, 16, 17
Diagnóstico por Imágenes	18
Diagnóstico por Laboratorio	A, 7, 9, 11-13, 15, 16, 18
Educación Médica	A, 3, 4
Endocrinología y Metabolismo	A, 1-4, 9, 10, 12-14, 16-18
Epidemiología	1-5, 8, 10-13, 15, 17
Farmacología	A, 5, 14
Genética Humana	14
Geriatría	A, 3, 5, 12, 15, 17, 18
Hematología	15, 18
Medicina del Trabajo	8, 13
Medicina Familiar	A, 1-5, 7-15, 17, 18
Medicina Farmacéutica	A
Medicina Interna	A, 1-5, 7-18
Neumonología	8, 18
Nutrición	1, 2, 4, 9, 12, 13, 15, 17
Salud Pública	1, 4, 8, 10, 12-14, 17, 18
Toxicología	1, 6, 8, 13



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Carlos Bertolasi †
Consultor Honorario

Consejo Superior
Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Alevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco †, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirshon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Silvia Jovitis †, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto 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 de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

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

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

 Información adicional en
www.siicsalud.com

 Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Factores de Riesgo

www.trabajosdistinguidos.com

Vol. 8, N° 2, 2011

Dirección Científica

Juan A. Gagliardi

Comité de Expertos

(en actualización)

Armando R. Bocanera, Aldo Bracco, Esteban S. Carmuega, Miguel Falasco, Osvaldo Fustinoni, Roberto Lagioia, Carlos R. López, Manuel Luis Martí, Alejandro M. O'Donnell †, Christiane D. Pasqualini, Jaime Pérez Loredo, Jorge A. Pilheu †, Biruta Sermukslis, Eduardo F. Valdes Quintana.

Factores de Riesgo, fuentes científicas

ACC Current Journal Review	Clinical Chemistry	Journal of Clinical Psychiatry
Acta Cardiológica Sinica	Clinical Infectious Diseases (CID)	Journal of Hospital Infection
Aging Male	Clinical Microbiology and Infection	Journal of Human Nutrition and Dietetics
Alcohol & Alcoholism	Clinical Pharmacokinetics	Journal of Internal Medicine
Alergia e Inmunología Clínica	Clinical Therapeutics	Journal of Lipid Research
Allergy & Clinical Immunology International (ACI International)	Current Therapeutic Research	Journal of Nutrition, Health and Aging
American Heart Journal	Diabetes Care	Journal of Postgraduate Medicine
American Journal of Cardiology	Diabetes Educator	Journal of Women's Health
American Journal of Critical Care Medicine	Diabetes Nutrition & Metabolism	Journal of the American College of Cardiology (JACC)
American Journal of Epidemiology	Digestive and Liver Disease	Journal of the American Dietetic Association
American Journal of Medicine	Drug Safety	Journal of the American Medical Association (JAMA)
American Journal of Preventive Medicine	Drugs	Journal of the American Society of Nephrology (JASN)
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Drugs & Aging	Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)
Andrologia	Ecology of Food and Nutrition	Journal of the Formosan Medical Association
Anesthesiology	Emerging Infectious Diseases	Journal of the National Cancer Institute (JNCI)
Anesthesia & Analgesia	Ethnicity & Disease	Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Annals of Epidemiology	European Heart Journal	Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Annals of Internal Medicine	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	Lancet
Annals of Pharmacotherapy	European Journal of Clinical Nutrition	Maturitas
Annals of Saudi Medicine	European Journal of Clinical Pharmacology	Mayo Clinic Proceedings
Annual Review of Medicine	European Neuropharmacology	Memorias do Instituto Oswaldo Cruz
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	European Respiratory Journal	New England Journal of Medicine (NEJM)
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux	European Urology	Postgraduate Medical Journal
Archives in Internal Medicine	Gastroenterology	Progress in Cardiovascular Diseases
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	Gastroenterology Clinics of North America	Public Health Nutrition
Archivos Españoles de Urología	Hospital Medicine	QJM: An International Journal of Medicine
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	Human Reproduction	Revista do Hospital das Clínicas
Atherosclerosis	Hypertension	Salud(i)Ciencia - SIIC
Australian and New Zealand Journal of Psychiatry	Hypertension in Pregnancy	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism	Indian Journal of Medical Research	Southern Medical Journal
British Journal of General Practice	Infection Control and Hospital Epidemiology	São Paulo Medical Journal
British Medical Journal (BMJ)	International Archives of Occupational and Environmental Health	Thrombosis Research
Bulletin of the World Health Organization	International Journal of Cardiology	Tohoku Journal of Experimental Medicine
CNS Drugs	International Journal of Clinical Practice	Toxicological Sciences
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	International Journal of Obesity	
Cardiovascular Drug Reviews	International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	
Chest	Irish Medical Journal	
Chinese Medical Journal (CMJ)	Japanese Heart Journal	
Circulation	Journal of Clinical Investigation	
Clinical Cardiology		

www.siicsalud.com/tit/revfactoresderiesgo.htm

Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Resistencia a la Insulina e Hipertensión Arterial

Nereida Lima, Columnista Experta

Función que desempeña: Professora Doutora do Departamento de Clínica Médica. Clínica Médica Geral e Geriatria. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de San Pablo, Brasil

Patrocinio: El trabajo fue financiado por una Beca de Posdoctorado (2007-2008) del CAPES.

 Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora

Abstract

The first syndrome that put together insulin resistance (IR), glucose intolerance, hyperinsulinemia, an increased plasma concentration of triglyceride, a decreased plasma concentration of HDL (high density lipoprotein) cholesterol, and hypertension, named Syndrome X, was proposed by Gerald M. Reaven, in 1988. Many studies proved that this syndrome is associated to a high cardiovascular risk. Recently, we showed that approximately 50% of patients with essential hypertension are insulin resistant, both treated and untreated ones. The hypertensive individuals with IR had higher body mass index, triglyceride concentration, and glucose and insulin levels, with lower HDL cholesterol. Probably, this subset of hypertensive patients is at greatest cardiovascular risk. However, the link between IR and arterial hypertension does not occur only in individuals with overweight or obesity. Untreated, young, lean hypertensive male volunteers, with the same body composition and lipid profile of normotensive controls, had IR and hyperinsulinemia. Some studies showed that IR can predict death and cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factor. It is important to learn to control IR, mainly in high cardiovascular risk patients. Lifestyle interventions can reduce IR, although it persists in hypertensive patients when compared to normotensive ones. Maybe more specific dietary interventions should be conducted in this group. The pharmacological approach is a perspective to treat IR, nevertheless it will be necessary prospective studies that show us benefits on cardiovascular risk.

Es de sentido común, basado en algunos estudios, que los individuos con hipertensión arterial (HTA) sistémica presentan mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, todavía poco se sabe sobre los detalles de subgrupos de hipertensos respecto de mayor o menor riesgo. El estudio "Copenhagen Male Study"¹ demostró que los hipertensos con los niveles de triglicéridos más bajos y los más altos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) presentaron un riesgo cardiovascular similar al de individuos normotensos con un perfil de lípidos similar.

La asociación de HTA con la resistencia insulínica (RI) también es demasiado conocida. El Profesor Gerald M. Reaven, en 1988,² hizo la primera proposición de un

Resumen

El primer síndrome que reunió la resistencia a la insulina (RI), intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de triglicéridos, reducción del colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) e hipertensión arterial, denominada Síndrome X, fue propuesto por Gerald M. Reaven, en 1988. Varios estudios comprobaron que este síndrome se asocia con un riesgo cardiovascular elevado. De manera más reciente, comprobamos que alrededor del 50% de los pacientes con hipertensión primaria son resistentes a la insulina, tanto los tratados como los no tratados. Los individuos hipertensos con RI presentaban un índice de masa corporal, niveles de triglicéridos, glucemia e insulinemia más elevados, con niveles de colesterol HDL más bajo. Este subgrupo de pacientes con hipertensión presenta, posiblemente, mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, el vínculo entre RI e hipertensión no existe sólo entre los individuos con sobrepeso u obesidad. Voluntarios del sexo masculino, delgados, hipertensos no tratados, con la misma composición corporal y perfil lipídico, presentaron RI mayores e hiperinsulinemia. Algunos estudios demostraron que la RI puede predecir muerte y eventos cardiovasculares, independientemente de los factores tradicionales de riesgo. Es importante aprender a controlar la RI, principalmente entre los individuos con alto riesgo cardiovascular. Intervenciones en el estilo de vida pueden reducir la RI, aunque ésta persiste entre los pacientes hipertensos cuando se comparan con los normotensos. Quizás se necesiten intervenciones en la dieta más específicas en este grupo. El abordaje farmacológico es una perspectiva para tratar la RI, si bien todavía se necesitan estudios prospectivos que nos aporten beneficios en el riesgo cardiovascular.

síndrome que reunía la RI, la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, el aumento de los niveles de triglicéridos, la reducción de los de HDLc y la HTA, que denominó Síndrome X.

Esta asociación era frecuente en el mismo individuo y podría tener una importancia enorme en el riesgo cardiovascular. Reaven consideró a la RI como el factor común de este síndrome, y a todas las demás alteraciones, secundarias a la anormalidad de base. Aunque esta asociación frecuente es conocida desde hace muchos años, algunos interrogantes todavía no fueron totalmente contestados, como el porcentaje de individuos con RI entre los hipertensos y cuáles serían las diferencias entre los hipertensos con RI y sin RI desde el punto de vista metabólico y del riesgo cardiovascular.

En 2009 publicamos un estudio con individuos de mediana edad que permitió conocer que cerca del 50% de los hipertensos no diabéticos evaluados eran resistentes a la insulina.³ Se utilizó la captación de la glucosa mediada por la insulina en una versión modificada de la prueba de supresión de la insulina para evaluar la RI. Esta versión fue introducida y validada por el Profesor Reaven y su grupo de investigación.⁴ Más interesante todavía fue confirmar que los hipertensos tratados y los no tratados presentaban la misma proporción de RI.

El aspecto de la RI no es abarcado como corresponde en el tratamiento de los pacientes con HTA que, aun con una reducción de los niveles de presión arterial, no presentan mejoría de todo el perfil de riesgo cardiovascular. Cuando comparamos los hipertensos con RI y sin RI, observamos que algunos parámetros eran significativamente diferentes.⁵ Por una parte, el índice de masa corporal (IMC) era más elevado en el grupo con RI ($30.5 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$ frente a $27.9 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$; $p < 0.001$), lo que corrobora la hipótesis de que la RI es un factor de asociación entre la obesidad, principalmente centrípeta, y la HTA. Se sabe que la pérdida de peso aumenta la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles de presión arterial.

Por otra parte, los valores de HDLc eran más bajos entre los hipertensos con RI ($43 \pm 12 \text{ mg/dl}$ frente a $50 \pm 16 \text{ mg/dl}$; $p < 0.002$), con mayor prevalencia entre las mujeres con alteraciones en el HDLc ($< 50 \text{ mg/dl}$) más elevada en este grupo (63% frente a 31%; $p = 0.02$). Los niveles de triglicéridos fueron más elevados en el grupo con RI ($186 \pm 97 \text{ mg/dl}$ frente a $115 \pm 71 \text{ mg/dl}$; $p < 0.001$), con mayor prevalencia de valores $\geq 150 \text{ mg/dl}$ (65% frente a 19%; $p < 0.001$). Estas alteraciones en los lípidos pueden ser explicadas porque la RI favorece una alteración en la supresión de la lipólisis posprandial, lo que aumenta la liberación de ácidos grasos libres.

Además, la glucemia en ayunas alterada ($\geq 100 \text{ mg/dl}$) fue casi dos veces más prevalente en el grupo con RI (47% frente a 28%; $p = 0.03$) y la insulinemia en ayunas presentó valores más elevados ($17 \pm 6 \mu\text{U/ml}$ frente a $9 \pm 4 \mu\text{U/ml}$; $p < 0.001$).

Se describe la obesidad central o abdominal como un factor determinante de elevación de la presión arterial más importante que el incremento periférico de grasa, en ambos sexos.⁵ La disfunción endotelial, con el aumento de la reactividad vascular que puede representar la etapa inicial de la enfermedad aterosclerótica, presenta mayor asociación con la obesidad central que con el IMC.⁶ La obesidad central también aumenta el riesgo de RI y de dislipidemia. La concentración de grasa en diversas áreas corporales es determinada por factores genéticos y ambientales.⁷ El consumo de alcohol, el tabaquismo y la precocidad de la obesidad en la niñez parecen estar asociados con la obesidad central.⁸

Sin embargo, la relación entre la RI y la HTA no sólo ocurre entre los individuos con sobrepeso y obesidad. Se verificó que los individuos jóvenes con HTA primaria no tratada, con IMC normal y sin obesidad abdominal presentaban mayor RI que los sujetos normotensos con igual IMC, con composición corporal similar evaluada por resonancia magnética, con el mismo número de pacientes hipertensos y la misma intensidad y regularidad en las actividades físicas.⁹

Estudios anteriores ya habían demostrado la existencia de una mayor prevalencia de RI entre los hijos de personas hipertensas¹⁰ y que la preHTA se puede predecir por la

presencia de hiperinsulinemia.¹¹ Estos datos confirman la hipótesis de que la RI puede ser parte de la fisiopatología de la HTA primaria, aunque no hay una conclusión definitiva del verdadero papel de la RI en la génesis de la HTA primaria.

El mecanismo por el cual la RI podría incrementar la presión arterial todavía no está totalmente aclarado. La hiperinsulinemia secundaria podría incrementar la actividad simpática promoviendo vasoconstricción periférica, que podría ser responsable de la elevación de la presión arterial y por el agravamiento de la RI, conformando de esta manera un ciclo autoalimentado, lo que hace difícil saber realmente qué alteración ocurriría primero.

También ha sido estudiada la participación de la sensibilidad a la sal en el efecto potencial de la RI en la elevación de la presión arterial. La hiperinsulinemia, al activar el sistema nervioso simpático y reducir la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ejerce un efecto antinatriurético, con una reabsorción tubular renal de sodio más elevada. Fuenmayor y cols. observaron que una dieta rica en sal aumentaba la RI sólo entre los individuos sensibles a la sal.¹² Sin embargo, al estudiar ancianos predominantemente sensibles a la sal, pudimos verificar la persistencia de RI después de una dieta a la que se sumó 80 mmol de sodio por cerca de tres meses, concomitantemente con la elevación de la presión arterial verificada por monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA).¹³

Un subgrupo importante de pacientes hipertensos presenta diagnóstico de "HTA de guardapolvo blanco", es decir, tiene el diagnóstico de HTA en las mediciones efectuadas en el consultorio; sin embargo, al ser evaluados por MAPA o por monitoreo residencial de la presión arterial (MRPA), se obtienen resultados normales al analizarse el promedio de varias medidas en 24 horas (MAPA) o en varios días (MRPA).

Mucho se discute respecto del riesgo cardiovascular de estos individuos. En lo referente a la presencia de RI, Hosaka y cols., en un estudio de individuos japoneses de una comunidad rural, sin antecedentes de diabetes mellitus, comprobaron mayor RI entre los sujetos hipertensos sostenidos y entre los individuos con HTA de guardapolvo blanco en comparación con los normotensos.¹⁴

Recientemente, un estudio realizado con personas norteamericanas de origen africano¹⁵ reafirmó el posible papel de la RI en el riesgo cardiovascular, independientemente de la presión arterial o de la presencia de diabetes. La RI se vinculó positivamente con la frecuencia cardíaca y con la resistencia vascular periférica, y negativamente con el débito cardíaco y el volumen sistólico, aun cuando las asociaciones se ajustaron según la edad, sexo, dislipidemia, aldosterona plasmática y presión arterial.

Este trabajo resalta la importancia de no tener un enfoque exclusivo en el efecto de la RI en la presión arterial o en la glucemia, ya que la RI puede también estar involucrada directamente con el riesgo cardiovascular. Otro estudio, con 2 548 hombres japoneses de mediana edad, no diabéticos, de 10 años de duración, demostró que una mayor RI, evaluada por el HOMA-IR, puede predecir subsiguientes eventos cardiovasculares.¹⁶

La asociación entre RI y riesgo cardiovascular fue similar entre los voluntarios con HTA o sin ella, dislipidemia (niveles de triglicéridos elevados, valores de HDLc bajos, o ambos), obesidad abdominal o tabaquismo actual. Nilsson y cols. habían demostrado previamente que la hiperinsulinemia secundaria a la RI, medida a las 2 horas de la prueba de

tolerancia a la glucosa, precedía muerte y enfermedad isquémica coronaria en hombres no diabéticos (*Malmö Preventive Project*).¹⁷

¿Cómo podemos actuar para reducir la RI en pacientes que ya presentan elevado riesgo cardiovascular como los hipertensos? Esto sigue siendo una pregunta sin respuesta definitiva. Seguro debemos extender nuestro blanco de metas para el tratamiento de los pacientes hipertensos más allá de la reducción de la presión arterial, principalmente en aquellos con sobrepeso, obesidad o aumento de la circunferencia abdominal.

Todavía no se cuenta con estudios que hayan demostrado la mejor forma de actuación. Trovato y cols., introduciendo un programa amplio de cambios del estilo de vida para los pacientes hipertensos con tratamiento farmacológico (con el empleo de inhibidores del receptor de angiotensina II, antagonistas de los canales de calcio como primera asociación y, eventualmente, betabloqueantes como segunda) y para los normotensos con exceso de peso, pudo comprobar que aun con la pérdida de peso similar lograda al final de un año y a la adhesión a la actividad física, los sujetos hipertensos mantuvieron una mayor RI que los normotensos, lo que sugiere que la RI realmente pueda ser una "señal" de la mayoría de los portadores de HTA.¹⁸

Se discute la necesidad de que los pacientes hipertensos se sometan a intervenciones dietarias más intensas y dirigidas. Las medicaciones usadas para el tratamiento de la HTA presentan efectos aún no concluyentes sobre la RI, muchas veces neutrales,¹⁹ si se considera esencialmente que la mayoría de los pacientes utilizan esquemas de tratamiento con asociación de múltiples drogas. Se están estudiando intervenciones medicamentosas que apuntan hacia la RI, con el uso principalmente de metformina y pioglitazona,²⁰⁻²² inclusive en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos, en el cual la primera demostró un efecto en la reducción de la RI y reducción de las concentraciones de interleuquina 6.^{23,24}

Sin embargo, no hay resultados respecto del beneficio eficaz de estas acciones en la reducción del riesgo cardiovascular, y serán necesarias varias investigaciones hasta que podamos indicar un tratamiento farmacológico al individuo adulto centrado exclusivamente en la reducción de la RI. Hay que tener en cuenta la gran dificultad en saber, en la práctica clínica, quiénes son los pacientes con RI, ya que el método ideal para determinarlo no está definido para esta práctica y no existen valores disponibles de lo que se considera normal para la mayor parte de las poblaciones.

La autora no manifiesta "conflictos de intereses".

Recepción: 04/10/2010 - Aprobación: 20/12/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011

Bibliografía

- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gynterberg F. Low triglycerides high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Int Med* 161:361-366, 2001.
- Reaven MR. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
- Lima NKC, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 22:106-111, 2009.
- Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and euglycemic clamp. *Diabetes* 30:387-392, 1981.
- Blair D, Habicht JP, Sims EA, Sylwester D, Abraham S. Evidence for increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on the risk. *Am J Epidemiol* 119:526-540, 1984.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97:2601-2610, 1996.
- Katchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*, advance online publication 12 August 2010.
- Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93:557-563, 2008.
- Penesova A, Cizmarova E, Belan V e cols. Insulin resistance in young, lean male subjects with essential hypertension. *J Hum Hypertens*, advance online publication 15 July 2010.
- Yang T, Sun M, Zhou H, Xie X. Alteration of blood glucose, insulin and lipid in the offsprings of patients with essential hypertension. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 24:37-40, 1999.
- Anan F, Masaki T, Ono E e cols. Predictors for prehypertension in patients with impaired glucose tolerance. *Hypertens Res* 31:1913-1920, 2008.
- Fuenmayor N, Moreira E, Cubeddu LX. Salt sensitivity is associated with insulin resistance in essential hypertension. *Am J Hypertens* 11:397-402, 1998.
- Lima NKC, Tozetto DGO, Lima LG e cols. Salt and insulin sensitivity after short and prolonged high salt intake in elderly subjects. *Bras J Med Biol Res* 42:738-743, 2009.
- Hosaka M, Mimura A, Asayama K e cols. Relationship of dysregulation of glucose metabolism with white-coat hypertension: the Ohasama study. *Hypertens Res* 33:937-943, 2010.
- Kidambi S, Kotchen JM, Krishnaswami S. Cardiovascular correlates of insulin resistance in normotensive and hypertensive African Americans. *Metabolism*, advance online publication 2010.
- Nakamura K, Sakurai M, Miura K e cols. Homeostasis model assessment of insulin resistance and the risk of cardiovascular events in middle-aged non-diabetic Japanese men. *Diabetologia* 53:1894-1902, 2010.
- Nilsson P, Nilsson J-A, Hedblad B, Eriksson K-F, Berglund G. Hyperinsulinemia as long-term predictor of death and ischaemic heart disease in nondiabetic men: The Malmö Preventive Study. *J Int Med* 253:136-145, 2003.
- Trovato GM, Pirri C, Martines GF, Tonzuso A, Trovato F, Catalano D. Lifestyle interventions, insulinresistance, and renal artery stiffness in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 32:262-269, 2010.
- Masajtis-Zagajewska A, Majer J, Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients - a randomized, crossover trial. *Hypertens res* 33:348-353, 2010.
- Schneider F, Vossler S, Franke S, Bar F, Konrad T. Impact of insulin sensitivity treatment with pioglitazone on endothelial function in non-diabetic patients with arterial hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 47:311-20, 2009.
- Leonhardt W, Pflutzner A, Muller J e cols. Effects of pioglitazone and/or simvastatin on low density lipoprotein subfractions in non-diabetic patients with high cardiovascular risk: A sub-analysis from the PIOSTAT study. *Atherosclerosis* 201:155-162, 2008.
- Abbasi F, NK Lima, Reaven GM. Relationship between changes in insulin sensitivity and associated cardiovascular disease risk factors in thiazolidinedione-treated, insulin-resistant, nondiabetic individuals: pioglitazone versus rosiglitazone. *Metabolism* 58:373-378, 2009.
- Luque-Ramirez M, Escobar-Morreale HF. Treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) with metformin ameliorates insulin resistance in parallel with decrease of serum interleukin-6 concentrations. *Horm Metab Res* 42:815-820, 2010.
- Diamanti-Kandarakis E, Economou F, Palimeri S, Christakou C. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1205:192-198, 2010.



**Ahora,
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,
nuestro castellano la garantía.**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

www.siic.info

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Prevalencia y Factores Predictivos del Mantenimiento de la Pérdida de Peso en una Cohorte Integrada por Sujetos de Dos Razas: Resultados del *Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*

Phelan S, Wing R, Lewis C y colaboradores

California Polytechnic State University, San Luis Obispo, EE.UU.; Brown University, Providence, EE.UU.; University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

[Prevalence and Predictors of Weight-Loss Maintenance in a Biracial Cohort. Results from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study]

American Journal of Preventive Medicine 39(6):546-554, 2010

Un tercio de los pacientes con sobrepeso u obesidad que logran un descenso del 5% o más del peso corporal mantienen esa reducción durante períodos prolongados. El origen étnico y el estilo de vida influyen en la probabilidad de éxito.

A pesar de la importancia que tiene la obesidad desde el punto de vista médico y de salud pública, se conoce muy poco sobre la prevalencia y los factores predictivos de la pérdida de peso a largo plazo. Los trabajos al respecto revelaron que la mayoría de los individuos que pierden peso lo recuperan cuando interrumpen el tratamiento. No obstante, en el contexto de los trabajos clínicos, los sujetos suelen mantener una pérdida de alrededor del 3% del peso inicial hasta 5 años después de la terapia. Ciertos factores relacionados con la conducta parecen asociarse con una mejor evolución en este sentido. Por ejemplo, el consumo permanente de una dieta baja en calorías y con un contenido bajo en grasas y la mayor actividad física serían aspectos muy favorables. Diversas variables psicológicas también influirían en la evolución.

Sin embargo, la mayoría de los estudios sólo incluyeron un seguimiento breve, de 2 años o menos, y un número escaso de participantes; además, los porcentajes de abandono suelen ser elevados. Los trabajos clínicos por lo general evalúan abordajes terapéuticos específicos a corto plazo, en sujetos que participan en programas para perder peso. Por diversos motivos, las poblaciones de los ensayos clínicos no suelen ser representativas de la población general que inicia estrategias para bajar de peso y tampoco son aptas para conocer los efectos a largo plazo.

Sólo pocos trabajos empíricos estimaron la prevalencia de la reducción sostenida de peso en la población general de los Estados Unidos. En el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 1999 a 2002), el éxito fue del 58.9%; en otra investigación, el índice fue del 47%, mientras que en el *Nurses Health Study* fue del 20%. En conjunto, estos resultados sugieren que la pérdida sostenida de peso es posible en un porcentaje considerable de personas.

El *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) reclutó más de 5 000 hombres y mujeres de raza blanca y afroamericanos de 18 a 30 años entre 1985 y 1986;

los participantes fueron seguidos durante más de 20 años con registros seriadados de diversas variables físicas, psicológicas y de conducta. El objetivo de la presente investigación fue determinar la prevalencia del éxito en la reducción del peso y en su mantenimiento en el contexto del CARDIA; además, se identifican los factores demográficos, de conducta y psicosociales que predicen más fuertemente la evolución del peso a los 5 años.

Pacientes y métodos

El estudio CARDIA es una investigación multicéntrica y longitudinal destinada a conocer los determinantes de enfermedad cardiovascular a lo largo del tiempo en sujetos de ambos sexos de 2 grupos étnicos. La primera evaluación se efectuó entre 1985 y 1986 en 5 115 hombres y mujeres de 18 a 30 años. Los participantes fueron controlados a los 2, 5, 7, 10, 15 y 20 años (1987 a 2005).

En el presente trabajo se incluyeron sujetos con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] de 25 o más) y sin enfermedades importantes en 1995. La muestra para el análisis abarcó a 1 869 participantes en quienes se valoró la pérdida de peso entre 1995 y 2000 y el mantenimiento del peso entre 2000 y 2005.

Como el objetivo principal fue conocer el éxito en el mantenimiento de la pérdida de peso, las valoraciones se efectuaron luego de que los sujetos perdieran peso, en 2000 y en 2005.

Los sujetos que persistieron con la pérdida de peso (PP) fueron aquellos que tuvieron sobrepeso u obesidad en 1995, que perdieron 5% o más del peso en el control de 2000 y que mantuvieron el 75% de la pérdida inicial del peso en el control de 2005. El umbral del 5% se eligió porque numerosos trabajos clínicos demostraron que dicha reducción se asocia con importantes beneficios para la salud.

Los participantes que recuperaron peso (RP) fueron aquellos con sobrepeso u obesidad en 1995, que perdieron el 5% o más del peso en 2000 pero que recuperaron más del 25% de la pérdida inicial de peso hacia 2005.

Se utilizó la información médica y demográfica obtenida en 2000 y en 2005, momentos en los cuales los participantes fueron entrevistados por personal entrenado. En los mismos años, los sujetos completaron el cuestionario de actividad física del CARDIA; la actividad física total se expresó en unidades (intensidad x frecuencia x 100). También se determinaron las características de la dieta.

Los síntomas depresivos se evaluaron con la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D) de 20 secciones; la versión corta del SF-36 se utilizó para conocer la calidad de vida. En cada control se valoraron otros aspectos psicosociales, entre ellos el apoyo emocional, con 8 secciones de la *MacArthur Network*. El análisis estadístico se realizó con pruebas *t*, de χ^2 y modelos ANOVA.

Resultados

En 1995 la muestra abarcó a 1 869 sujetos con sobrepeso u obesidad sin otras enfermedades importantes. Los participantes tenían 40.1 años en promedio; 47% eran mujeres; 39% eran de raza blanca; 48% estaban casados y 69% referían un nivel educativo elevado.

El 29% (536 de 1 869) perdieron al menos el 5% del peso entre 1995 y 2000; 180 de ellos (33.5%) persistieron con el peso logrado (PP) entre 2000 y 2005, mientras que 66.4% (n = 356) recuperaron más del 25% del peso perdido (RP) en dicho período. Se identificaron las características distintivas más importantes entre los sujetos con PP y con RP.

Los pacientes con PP y con RP difirieron sustancialmente en varios aspectos. El 7.5% y el 4.7%, respectivamente (p = 0.001) referían diabetes; en cambio, no se registraron diferencias sustanciales en el antecedente de hipertensión (28% y 21%, en igual orden; p = 0.19).

Las variables de conducta y psicosociales valoradas en 2000 no fueron diferentes entre los sujetos con PP y con RP, 5 años más tarde. Sin embargo, el porcentaje de fumadores fue mayor en los participantes con PP respecto de los individuos con RP, en la evaluación de 2000 (33% contra 23%; p = 0.0001). El consumo de alcohol también tendió a ser mayor en los primeros (7.4 en comparación con 6.6 tragos por semana; p = 0.09).

Entre 2000 y 2005, los individuos con PP siguieron perdiendo peso (pérdida de 4 kg), con una reducción del IMC de 31.5 a 30.4. Por el contrario, los RP volvieron a un peso superior al inicial (recuperaron 8.8 kg) y presentaron un aumento del IMC de 30.7 a 33.6. En 2005, los sujetos con PP fueron más delgados que los individuos con RP (88.5 kg en comparación con 99.3 kg; p = 0.0001) y mantuvieron una pérdida aproximada del 15% del peso desde 1995, respecto de un incremento del 1% por encima de los valores basales en los sujetos con RP.

La prevalencia de fumadores se redujo significativamente más entre los sujetos con RP que en los individuos con PP (p = 0.05); estos últimos tendieron a aumentar la actividad física, mientras que lo opuesto se observó en los RP (p < 0.08).

Los PP consumían significativamente menos bebidas no alcohólicas dulces por día respecto de los RP y algo más bebidas dietéticas.

En el modelo de variables múltiples, los factores asociados con una mayor probabilidad de mantener el peso fueron el origen afroamericano (*odds ratio* [OR] 1.7; p = 0.03), el tabaquismo (OR 3.4; p = 0.0001), el antecedente de diabetes (OR 2.2; p = 0.04), el aumento de la actividad física moderada entre 2000 y 2005 (OR 1.4; p = 0.005), el mayor apoyo emocional en el mismo período (OR 0.16; p = 0.01) y el menor consumo de bebidas no alcohólicas dulces en 2005 (OR 0.8; p = 0.006). El análisis que consideró los macronutrientes (y no los alimentos) halló las mismas tendencias para la actividad física moderada (OR 1.3; p = 0.007) y para el apoyo emocional (OR 1.6; p = 0.01). El consumo de macronutrientes, en cambio, no fue un factor predictivo significativo. El análisis con la exclusión de los 4 enfermos sometidos a cirugía bariátrica mostró resultados muy similares.

Discusión

El 29% de los sujetos inicialmente obesos o con sobrepeso (536 de 1 869) lograron perder el 5% o más del peso corporal a lo largo de 5 años; sólo 4 de ellos fueron sometidos a cirugía bariátrica. Sin embargo, aunque la cifra es muy alentadora (especialmente si se la compara con el 13% registrado en el *Nurses Health Study*), se debe procurar mejorar aún más la situación.

Contrariamente a lo que se considera en general, el 34% de los sujetos del estudio CARDIA con sobrepeso que lograron perder peso mantuvieron la disminución a lo largo de 5 años. En el *Nurses Health Study*, el porcentaje a los 2 años fue de un 20%, mientras que en el NHANES (1999 a 2002), el 58.9% de los participantes mantuvieron la pérdida de peso del 10% o más al cabo de 1 año.

La prevalencia de éxito inicial (pérdida de peso) y posterior (mantenimiento del peso) fue del 10% en el presente estudio, del 15% en el *Nurses Health Study* y del 18% en otra investigación. Sin embargo, es probable que las estimaciones del CARDIA, por sus características, sean las más precisas. Los datos en conjunto sugieren que la posibilidad de mantener la pérdida de peso sería mayor que lo que suele considerarse.

No se registraron diferencias significativas entre los sujetos con PP y con RP en la edad y el sexo. En cambio, la probabilidad de PP a largo plazo fue mayor en los individuos afroamericanos respecto de los sujetos de raza blanca, en coincidencia con las observaciones de otro estudio. Por el contrario, el NHANES no halló diferencias importantes en la probabilidad de la PP entre los afroamericanos y los sujetos blancos; la prevalencia, en cambio, fue menor en los pacientes de origen mexicano.

En coincidencia con las observaciones obtenidas en estudios clínicos y epidemiológicos anteriores, la actividad física parece ser el determinante principal en la evolución de los sujetos que pierden peso. La menor ingesta de bebidas dulces no alcohólicas también se asociaría con una mayor probabilidad de PP; aunque los datos en este sentido aún son contradictorios, existen fuertes indicios que sugieren que el bajo consumo de este tipo de bebidas ayuda a mantener sostenidamente la pérdida de peso.

A pesar de las limitaciones inherentes, los resultados de la presente investigación revelan que alrededor de un tercio de los individuos con sobrepeso y obesidad pueden perder el 5% o más del peso corporal y mantener dicha pérdida en forma sostenida (al cabo de 5 años); más aún, algo más de un tercio de los enfermos que pierden peso mantienen el descenso en los próximos 5 años. El éxito sería mayor en los afroamericanos. Desde el punto de vista de la prevención, el aumento de la actividad física, el apoyo emocional y la reducción del consumo de bebidas con azúcar son aspectos esenciales para tener en cuenta, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120165

2 - Obesidad con Peso Normal: La Relación con los Lípidos, el Metabolismo de la Glucosa, las Enzimas Hepáticas y la Inflamación

Marques-Vidal P, Pécoud A, Vollenweider P y colaboradores

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausana, Suiza; University of Lausanne, Lausana, Suiza

[Normal Weight Obesity: Relationship with Lipids, Glycaemic Status, Liver Enzymes and Inflammation]

Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases
20(9):669-675, Nov 2010

La obesidad con peso normal es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres, y se asocia con mayores niveles de factores de riesgo cardiovascular, pero no con los marcadores de función hepática o de inflamación.

Es sabido que la obesidad se asocia con un mayor riesgo cardiovascular (CV), mayores tasas de diabetes (DBT) y alteraciones de la función hepática. Recientemente ha surgido el concepto de obesidad con peso normal (OPN), un síndrome caracterizado por un índice de masa corporal (IMC)

normal con un aumento de la grasa corporal. En las mujeres con OPN se ha observado una relación entre la masa magra y la masa grasa distinta de la de aquellas con peso y grasa normales, que podría influir en los factores de riesgo CV, además de un estado proinflamatorio manifestado por un aumento en los niveles de interleuquina (IL) 1-alfa, IL-1-beta e IL-8; esto se debería a una mayor secreción de citoquinas proinflamatorias por parte del tejido adiposo. En este síndrome también se ha señalado la presencia de polimorfismo dentro del segundo intrón del gen antagonista del receptor de la IL-1, que se asociaría con la mayor concentración plasmática de IL-1-beta. Aún no se ha confirmado que una mayor cantidad de masa grasa ejerza efectos deletéreos sobre los lípidos, la inflamación o el metabolismo de la glucosa en los portadores de OPN.

Los autores de este estudio evaluaron estos aspectos en pacientes con OPN en comparación con personas de peso normal, con sobrepeso o con obesidad, en Lausana, Suiza.

Métodos

El estudio CoLaus incluyó sólo personas de raza blanca para evitar la estratificación de la población y lograr mayor homogeneidad genética para los estudios de asociación. Los criterios de inclusión fueron la firma del consentimiento informado, edad entre 35 y 75 años y prestarse a un examen físico y a las extracciones de sangre. La raza blanca se definió a partir de que los padres y abuelos fuesen de raza blanca y nacidos en una lista restringida de países.

Mediante cuestionarios se recolectaron los datos referidos a características demográficas, nivel socioeconómico, estado civil, factores relacionados con el estilo de vida (consumo de tabaco y alcohol y actividad física) y nivel de educación alcanzado. También se recabaron datos acerca de los antecedentes personales y familiares; entre ellos, la medicación consumida (recetada por un médico o no) - incluidos los suplementos de vitaminas y minerales y los medicamentos homeopáticos o naturales-, y en las mujeres, también los antecedentes reproductivos y obstétricos, anticoncepción y uso de terapia de reemplazo hormonal.

Se determinaron el peso y la altura y las circunferencias de cintura y de cadera, y se calculó el IMC al dividir el peso por el cuadrado de la altura (kg/m^2). La obesidad abdominal se definió a partir de una circunferencia de cintura > 102 cm en los hombres y > 88 cm en las mujeres. Las masas magra y grasa se determinaron mediante impedancia bioeléctrica.

La obesidad se definió por un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$, el sobrepeso por un $\text{IMC} \geq 25$ y $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$, y la OPN por un $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y un porcentaje de grasa corporal por encima del correspondiente al tercil según el sexo (38% en las mujeres y 26% en los hombres). Para los análisis de sensibilidad, este porcentaje se definió por cuartiles (40% en las mujeres y 28% en los hombres). A partir de estas definiciones se generaron cuatro grupos: personas de peso normal, con OPN, con sobrepeso y obesas. Se determinaron además la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y se definió la hipertensión como una presión sistólica ≥ 130 mm Hg, una presión diastólica ≥ 85 mm Hg, o ambas.

Se determinaron los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), colesterol total (CT), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos (TG), proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), homocisteína total (Hc), leptina, adiponectina e insulina.

La dislipidemia se definió por la presencia de al menos uno de los siguientes parámetros: HDLc $< 1 \text{ mmol}/\text{l}$ en hombres y $< 1.3 \text{ mmol}/\text{l}$ en mujeres, TG $\geq 1.7 \text{ mmol}/\text{l}$ (151 mg/dl), LDLc $\geq 2.6 \text{ mmol}/\text{l}$ (100 mg/dl) en pacientes con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria

o DBT, $\geq 4.2 \text{ mmol}/\text{l}$ (163 mg/dl) en los demás casos o bajo tratamiento hipolipemiente. La hiperglucemia en ayunas se definió como $\geq 5.6 \text{ mmol}/\text{l}$ (100 mg/dl), con tratamiento con hipoglucemiantes orales o no. El síndrome metabólico se definió por la presencia de al menos tres de los siguientes: hipertensión, TG $\geq 1.7 \text{ mmol}/\text{l}$, HDLc $< 1 \text{ mmol}/\text{l}$ (38.7 mg/dl) en hombres y $< 1.3 \text{ mmol}/\text{l}$ (50.3 mg/dl) en mujeres, hiperglucemia en ayunas, HOMA > 4.88 (percentil 90) en hombres o > 3.57 (percentil 90) en mujeres y PCRus $> 5.2 \text{ mg}/\text{l}$ (percentil 90) en hombres o $> 6.1 \text{ mg}/\text{l}$ (percentil 90) en mujeres. Otra definición de riesgo metabólico incluyó un valor de HOMA > 5 y de PCRus $> 4 \text{ mg}/\text{l}$.

Los resultados se expresan en promedios \pm desviación estándar o como cantidad de sujetos y porcentaje. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron los datos de 6 125 personas. Las mujeres eran de mayor edad, tenían menor nivel educativo, fumaban menos, tomaban menos alcohol y eran físicamente más activas que los hombres. También tenían un menor IMC, circunferencias de cintura y de cadera, pero un mayor porcentaje de grasa corporal. La prevalencia de OPN, por terciles, fue del 2.8% en los hombres y del 5.4% en las mujeres; por cuartiles de grasa corporal fue del 2% y 2.5%, respectivamente. En ambos sexos, la prevalencia de OPN aumentó con la edad. Dada la baja prevalencia de OPN en hombres, los autores decidieron presentar sólo los datos referidos a las mujeres.

Las mujeres con OPN eran de mayor edad que las demás. Luego de realizar ajustes por edad, las participantes con OPN mostraban porcentajes más altos de grasa corporal que las mujeres delgadas o con sobrepeso, pero menores que los de las obesas. Los valores de circunferencias de cintura y de cadera y de prevalencia de obesidad abdominal de las mujeres con OPN se ubicaron entre los de las delgadas o con sobrepeso y los de las obesas. Entre aquellas con OPN y las delgadas o con sobrepeso no hubo diferencias significativas en la edad de la menarca, cantidad de hijos, prevalencia del síndrome de ovarios poliquísticos, tabaquismo y actividad física.

En cuanto a los factores de riesgo CV, las mujeres con OPN tenían valores más altos de presión arterial y niveles mayores de lípidos y glucemia respecto de las delgadas, pero no de las obesas, en la mayoría de los factores de riesgo analizados. Al usar los cuartiles de porcentajes de grasa corporal para la definición de OPN, sólo se notó que algunas diferencias dejaron de ser significativas.

No hubo diferencias notables entre las participantes con OPN y las delgadas o con sobrepeso en los valores hepáticos, aunque los niveles de marcadores de inflamación de las primeras fueron intermedios entre los de las delgadas y de aquellas con sobrepeso. Los valores correspondientes a las mujeres obesas resultaron significativamente distintos a los de ambos grupos mencionados. No hubo variaciones llamativas al usar los cuartiles de porcentajes de grasa corporal, aunque algunas diferencias perdieron significación. La OPN se asoció con niveles de leptina algo más altos que los registrados en las mujeres delgadas, aunque no hubo diferencias en los de adiponectina o en el índice leptina/adiponectina.

Discusión

No hay demasiada información acerca de la OPN. Según los autores, hasta el momento éste es el primer estudio en analizar los factores de riesgo CV y los marcadores de función hepática y de inflamación en personas con OPN, delgadas, con sobrepeso u obesidad, y determinar la existencia de diferencias en las características clínicas y

biológicas de las mujeres con OPN respecto de las demás.

Las mujeres con OPN tenían más factores de riesgo CV (presión arterial, lípidos y glucemia) que las delgadas. Estos hallazgos coinciden con los de otro trabajo en personas con enfermedad CV, y sugieren que tanto el IMC como la grasa corporal deberían incluirse en la evaluación de los pacientes con riesgo CV aumentado.

Las mujeres con OPN presentaron mayor circunferencia de cintura e IMC que las delgadas. Una circunferencia de cintura aumentada es un factor de riesgo CV, como fue señalado en otros trabajos previos, aun en personas con IMC normal, y aquí se sugiere que el exceso de grasa corporal tiene un efecto deletéreo sobre los factores de riesgo CV. Por otro lado, la frecuencia de obesidad no complicada (IMC ≥ 30 kg/m²) alcanza el 27.5; esto implica que las medidas dirigidas a reducir el riesgo CV podrían ser innecesarias en parte de la población obesa, y tal vez necesarias en una parte de aquellos con IMC normal pero con porcentajes de grasa corporal incrementados.

Las concentraciones de leptina correlacionan con el IMC y los niveles de grasa corporal. De hecho, las mujeres con OPN tuvieron niveles de leptina más altos que las delgadas, pero más bajos que las obesas y similares a los de aquellas con sobrepeso. Una posible explicación de esto es que los niveles de leptina dependan de la cantidad total de grasa corporal más que de su porcentaje. La adiponectina es la única adipocitoquina que se encuentra disminuida en la obesidad y que correlaciona negativamente con la grasa visceral. En este estudio no hubo diferencias entre las mujeres delgadas y aquellas con OPN en cuanto a los niveles de adiponectina o la relación leptina/adiponectina. Por otro lado, las mujeres obesas tuvieron niveles significativamente menores.

Anteriormente se sugirió que las citoquinas proinflamatorias eran predictoras de enfermedad CV y síndrome metabólico en las mujeres con OPN, pero en este trabajo no se vieron diferencias entre las mujeres con OPN y las delgadas en términos de PCRus y adiponectina, lo que pone en duda la relación previamente sugerida.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es frecuente en la obesidad. Si bien los niveles de ALT, AST y GGT y la relación AST/ALT mostraron una tendencia a aumentar en paralelo con el IMC, no hubo diferencias entre las mujeres delgadas y aquellas con OPN. Las posibles explicaciones de esto incluyen que el HGNA sería menos frecuente en mujeres que en hombres, los marcadores hepáticos analizados serían menos específicos en las mujeres, o la menor cantidad de grasa visceral de éstas. Por ende, según los autores, las mujeres con OPN no tendrían trastornos hepáticos significativos, si bien se necesitan estudios con ecografía para evaluar la relación entre el HGNA y la OPN.

Si bien se había sugerido una relación entre la menarca precoz y los embarazos múltiples con mayor riesgo de sobrepeso u obesidad, esto no se observó en este estudio, aunque la mayor frecuencia de la OPN en las mujeres sugiere la participación de las hormonas sexuales en la aparición de este síndrome.

Si bien se verificó mayor prevalencia de tratamiento antidepresivo en el grupo con IMC más altos, no hubo diferencias entre las mujeres delgadas y aquellas con OPN, como tampoco en relación con el uso de corticoides.

Como limitaciones, los autores señalan la baja tasa de participación en el estudio (41% de las personas inicialmente seleccionadas), aunque similar a la de otros estudios epidemiológicos, y la composición de la población analizada fue semejante a la de la población de origen; la falta de datos de sujetos de raza distinta de la blanca, que disminuye la generalización de los resultados, y que las mujeres con OPN tenían mayor edad que las demás, por lo

que los ajustes por edad podrían no ser suficientes en las comparaciones, aunque estos no modificaron demasiado los resultados.

Concluyen que el mayor porcentaje de grasa corporal en las mujeres con OPN se asocia con mayor riesgo CV pero no con un incremento en los niveles de los marcadores hepáticos o inflamatorios, y que la detección de OPN sería necesaria para implementar medidas de prevención CV.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120176

3 - Hipoglucemia Grave y Riesgo de Eventos Vasculares y Mortalidad

Zoungas S, Patel A, Heller S y colaboradores

University of Sydney, Sydney, Australia; Sheffield Teaching Hospitals NHS Trust, Sheffield, Reino Unido

[Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death]

New England Journal of Medicine 363(15):1410-1418, Oct 2010

La hipoglucemia grave se relaciona de modo acentuado con el incremento del riesgo de diferentes eventos vinculados con mal pronóstico en los pacientes con diabetes tipo 2, incluida la mortalidad. Aunque no se excluye una relación causal, se presume que la hipoglucemia grave representa en realidad un marcador de vulnerabilidad en términos del pronóstico.

Se describe una mayor frecuencia de hipoglucemias graves en los individuos diabéticos que reciben terapia insulínica o secretagogos de la insulina en una modalidad de tratamiento intensificado. Si bien la mayor parte de estos episodios se resuelve sin lesiones permanentes, se ha informado su asociación con los síndromes coronarios agudos. Asimismo, se menciona que la hipoglucemia y la reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) podrían vincularse con un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes diabéticos internados por un infarto de miocardio (IAM).

Si bien en un metanálisis se ha señalado que el control intensificado de la glucemia reduce el riesgo de IAM en un 15%, el incremento de la mortalidad asociado con esta estrategia de tratamiento en el estudio ACCORD ha elevado las presunciones acerca de los efectos adversos de esta terapia en los sujetos con diabetes tipo 2.

En este contexto, los autores presentan los resultados de una evaluación del vínculo entre la hipoglucemia grave y el riesgo de complicaciones vasculares y letalidad entre los 11 140 participantes del estudio ADVANCE.

Pacientes y métodos

En el estudio aleatorizado ADVANCE se efectuaron 2 comparaciones: una evaluación a doble ciego de la eficacia antihipertensiva de la combinación de perindopril e indapamida en relación con el placebo, por un lado, y una valoración abierta de los efectos de la terapia hipoglucemiante intensificada de una formulación de glicazida de liberación modificada, por el otro.

Participaron 11 140 individuos de al menos 55 años, procedentes de 215 centros de salud de 20 naciones, con antecedentes de diabetes tipo 2 y de enfermedad microvascular o macrovascular, o al menos otro factor de riesgo cardiovascular. No se definió un umbral de glucemia o

de HbA_{1c} como criterio de inclusión. En los pacientes que recibieron terapia intensificada se indicó glicazida de liberación modificada y otros medicamentos en caso necesario, con un objetivo de valores de HbA_{1c} ≤6.5%.

Se definió como hipoglucemia a un nivel inferior a 2.8 mmol/l (50 mg/dl) o a la presencia de síntomas y signos típicos sin otra causa aparente. Se consideró como hipoglucemia grave a aquella asociada con disfunción transitoria del sistema nervioso central e incapacidad para su resolución sin la ayuda de terceras personas. Se definieron como criterios principales de valoración de este análisis al primer evento macrovascular grave (mortalidad por causa cardiovascular, IAM o accidente cerebrovascular no letal) y al primer evento microvascular grave (aparición o empeoramiento de nefropatía o retinopatía). Entre los criterios secundarios se consideraron la mortalidad por todas las causas y la atribuida a un evento cardiovascular.

Todos los datos reunidos se analizaron mediante pruebas estadísticas específicas y se definió como significativo un valor de $p < 0.05$ en 2 dimensiones.

Resultados

Durante una mediana de seguimiento de 5 años, se describieron 299 episodios de hipoglucemia grave en 231 enfermos (2.1% del grupo de estudio). De acuerdo con los autores, 150 integrantes del grupo de tratamiento intensificado (2.7%) informaron acerca de 195 episodios, mientras que 81 miembros de la cohorte de tratamiento convencional (1.5%) manifestaron 104 eventos. En forma progresiva a lo largo de la etapa de seguimiento, se verificó un incremento de la tasa de hipoglucemias graves en el grupo de terapia intensificada ($p < 0.001$), mientras que este índice se mantuvo estable en los sujetos que recibieron tratamiento convencional ($p = 0.38$).

En modelos de análisis univariado y multivariado se confirmó que una mayor edad, un mayor tiempo de evolución de la diabetes, la creatininemia, el menor índice de masa corporal, una menor función cognitiva, el uso de 2 o más fármacos hipoglucemiantes, el antecedente de tabaquismo o de enfermedad microvascular y la inclusión en el grupo de tratamiento intensificado constituían parámetros asociados de forma significativa con un mayor riesgo de hipoglucemia grave. Estos resultados no se modificaron con la estratificación de los participantes en función del grupo de tratamiento.

Durante el período de seguimiento, 2 125 individuos padecieron eventos macrovasculares o microvasculares graves, de los cuales 87 presentaron hipoglucemia grave. Asimismo, se registraron 1 031 muertes, entre los que 45 pacientes informaron eventos de hipoglucemia grave. La mediana del tiempo transcurrido entre el episodio de hipoglucemia grave y el primer evento macrovascular o microvascular, o bien el fallecimiento o la muerte específica por causa cardiovascular, se estimó en 1.56, 0.99, 1.05 y 0.74 años, en orden respectivo. Se destaca que la proporción de enfermos que fallecieron tanto por causas cardiovasculares como por otras etiologías fue similar entre los pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave o sin ella ($p = 0.09$). La tasa de mortalidad anual entre los individuos con hipoglucemias graves resultó menor entre los participantes que recibieron tratamiento intensificado en comparación con aquellos que fueron tratados de forma convencional (3.65% y 5.1%, en ese orden). Como contrapartida, estos índices fueron similares para ambos grupos de tratamiento entre los enfermos que no presentaron hipoglucemias graves. En consecuencia, no se reconocieron interacciones de significación estadística entre la hipoglucemia grave, el grupo de tratamiento asignado y el riesgo de mortalidad.

Los investigadores advierten que la hipoglucemia grave se asoció con un incremento significativo del riesgo de eventos microvasculares o macrovasculares graves y de mortalidad por causa cardiovascular o no cardiovascular, incluso después del ajuste por otros factores de confusión. La limitación del período de seguimiento a 3 o 6 meses no modificó el nivel de significación de estas asociaciones, con la excepción de los eventos microvasculares graves a los 3 meses.

Por otra parte, no se verificó la presencia de una relación entre la dosis y la respuesta en términos de los episodios repetidos de hipoglucemia grave y los criterios vasculares de valoración o la mortalidad, si bien sólo en unos pocos pacientes se informaron eventos recurrentes.

En otro orden, aunque el riesgo de eventos macrovasculares graves y mortalidad fue menor entre los sujetos con hipoglucemias leves en comparación con aquellos que no presentaron esta complicación, se describió un incremento del riesgo de eventos microvasculares graves ($p < 0.001$; *odds ratio* ajustado = 1.29). Asimismo, la hipoglucemia grave se vinculó con un mayor riesgo de afecciones respiratorias, digestivas y cutáneas, así como de enfermedades neoplásicas. Estos resultados se corroboraron ($p < 0.05$) después del ajuste estadístico por posibles variables de confusión, con la excepción de los vinculados con el cáncer.

Discusión y conclusiones

Los expertos manifiestan que, entre los participantes del estudio ADVANCE, la hipoglucemia grave se asoció con un incremento del riesgo de eventos macrovasculares y microvasculares, así como con mayores índices de mortalidad tanto de causa cardiovascular como de otro origen. De la misma manera, se observó un mayor riesgo de otras afecciones no vasculares. Esta correlación de la hipoglucemia con un incremento en la probabilidad de eventos vasculares y no vasculares, así como con la mortalidad, fue similar entre los sujetos que recibieron terapia convencional o tratamiento intensificado.

Los posibles mecanismos relacionados con esta asociación incluyen la activación de los sistemas simpático y adrenal, las alteraciones en la repolarización, el incremento de la trombogénesis, la inflamación y la vasoconstricción. En una publicación reciente se ha postulado que la hipoglucemia leve se vincula con anomalías autonómicas cardíacas en el día posterior a los eventos. Por otra parte, se presume que los episodios de hipoglucemia grave son sucedidos de eventos asintomáticos o bien sintomáticos y no informados, lo que contribuye al mayor riesgo de eventos posteriores. Los sujetos con episodios repetidos de hipoglucemia se caracterizan por una menor capacidad para advertir el descenso de los niveles plasmáticos de glucosa, lo que podría explicar la ausencia de un vínculo temporal definido entre la hipoglucemia grave y los criterios de valoración de este modelo de análisis. Asimismo, se presume que la presencia de afecciones coexistentes puede modificar la vulnerabilidad de los pacientes tanto a la hipoglucemia grave como a una evolución adversa, pese a la ausencia de una relación causal entre estos parámetros. Este fenómeno permitiría explicar la aparente asociación entre la hipoglucemia grave y la enfermedad microvascular, dada la existencia de factores comunes como la mayor edad y el tiempo de evolución prolongado de la enfermedad.

Tanto en el estudio ADVANCE como en el ensayo ACCORD, la mortalidad anual fue más elevada entre los individuos con hipoglucemia grave que recibían terapia convencional, en comparación con los sujetos tratados con un esquema intensificado. En el estudio ADVANCE, el control intensificado de la glucemia no se correlacionó con un exceso de mortalidad. En conjunto con la ausencia de una asociación entre la dosis y la respuesta en términos de la cantidad de

episodios de hipoglucemia y el número de eventos vasculares, esta observación agrega una mayor incertidumbre acerca de la relación directa causal entre la hipoglucemia y la letalidad o los eventos cardiovasculares.

Así, los autores consideran que la hipoglucemia grave se relaciona de modo acentuado con el incremento del riesgo de diferentes eventos vinculados con mal pronóstico en los pacientes con diabetes tipo 2, incluida la mortalidad. Sin embargo, no se reconoció una asociación temporal o relacionada con la cantidad de episodios de hipoglucemia. Aunque no puede excluirse una relación causal directa, se presume que la hipoglucemia grave representa un marcador de vulnerabilidad en términos del pronóstico de estos enfermos.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120174

4 - El Aumento en el IMC y la Circunferencia de Cintura y la Prevalencia de Obesidad en Pacientes Adultos con Diabetes Tipo 2: Datos del NHANES

Kramer H, Cao G, Durazo-Arvizu R y colaboradores

Loyola University Medical Center, Maywood, EE.UU.

[Increasing BMI and Waist Circumference and Prevalence of Obesity among Adults with Type 2 Diabetes: the National Health and Nutrition Examination Surveys]

Journal of Diabetes and its Complications 24(6):368-374, Nov 2010

La frecuencia de la obesidad está aumentando en forma alarmante, lo cual implica un incremento en el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes tipo 2, además de un aumento en el tamaño de la población diabética.

La obesidad constituye un factor de riesgo modificable que afecta la evolución de los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2), al aumentar los riesgos de enfermedad cardiovascular, polineuropatía, esteatosis hepática no alcohólica, trastornos respiratorios del sueño e insuficiencia renal terminal. Los autores del presente trabajo investigaron las tendencias a lo largo del tiempo del índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura (CC) y la prevalencia de obesidad en los adultos con DBT2 y sin ella, en los Estados Unidos, entre los años 1976 y 2006. La hipótesis planteada fue que el promedio de IMC, CC y prevalencia de obesidad han aumentado significativamente a lo largo de las últimas dos décadas en ambos grupos.

Métodos

Los promedios de IMC, CC y prevalencia de obesidad se calcularon sobre la base de los datos del *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES), correspondientes a las encuestas realizadas en los periodos 1976-1980 (NHANES II), 1988-1994 (NHANES III) y 1999-2006 (NHANES 1999-2006). En estas encuestas se analizan muestreos probabilísticos representativos de la población civil ambulatoria de los Estados Unidos.

En el presente análisis se incluyeron los participantes mayores de 20 años que habían participado de la encuesta domiciliar y del examen médico, excepto las embarazadas. La DBT se definió a partir de la referencia del encuestado de haber sido informado del diagnóstico por un médico (o, en el

NHANES 1999-2006, por otro profesional de la salud). Las encuestas no recolectaron datos acerca del tipo de DBT, pero aquellos con más probabilidades de padecer DBT tipo 1 (diagnosticados antes de los 30 años de edad y tratados con insulina) fueron excluidos, con lo cual quedaron 3 919 personas con diagnóstico conocido de DBT. En el subgrupo de adultos del NHANES II (n = 4 344), NHANES III (n = 6 701) y NHANES 1999-2006 (n = 7 764), de los cuales se contaba con una muestra de sangre en ayunas por haber participado en el examen médico, se definió la DBT no diagnosticada a partir de una glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl. En el NHANES 1999-2006 no se hizo la prueba de tolerancia oral a la glucosa, por lo tanto, quienes habían sido así diagnosticados fueron excluidos para mantener una coherencia en la muestra analizada. El grupo total de adultos diabéticos incluyó a aquellos con DBT conocida y con DBT no diagnosticada previamente. Los datos referidos al IMC y a la CC pudieron obtenerse en el 96% de los adultos con DBT2 incluidos en el NHANES II, en el 99% de los incluidos en el NHANES III, y en el 89% de los incluidos en el NHANES 1999-2006. Aquellos con valores de IMC ≤ 13 o ≥ 65 kg/m² se excluyeron debido a la posibilidad de error en el registro (dos en el NHANES II y uno en el NHANES 1999-2006). Luego se compararon los datos referidos a IMC, CC y prevalencia de obesidad con los correspondientes a los adultos sin DBT2. Se pudo valorar el IMC en 40 376 adultos ≥ 20 años sin DBT (NHANES II, n = 11 088; NHANES III, n = 14 025; NHANES 1999-2006, n = 15 263).

Se determinaron la altura y el peso, y a partir de ellos se calculó el IMC al dividir el peso por la altura al cuadrado (kg/m²); la obesidad de clase I se definió con un IMC de 30 a 34.9; la de clase II, con un IMC de 35 a 39.9, y la de clase III, con un IMC ≥ 40 kg/m². Los datos referidos a la CC sólo corresponden al NHANES 1999-2006. En cada período, el IMC se analizó en general y según sexo y raza, al igual que la CC. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.006$ para contemplar múltiples comparaciones.

Resultados

Para detectar la posible presencia de sesgos de exclusión de los participantes del NHANES sin registro de glucemia en ayunas, se compararon los IMC de estos con los de aquellos que sí tenían esos datos, y no se hallaron diferencias significativas en ningún período analizado.

Se incluyeron en total 4 162 adultos con DBT2 (3 522 con DBT conocida y 640 con DBT no diagnosticada previamente). De estos, 634 eran del NHANES II, 1 512 del NHANES III, y 2 016 del NHANES 1999-2006. La media de edad aumentó de 56.7 años en el NHANES II (1976-1980) a 59.9 en el NHANES 2005-2006. El porcentaje de diabéticos tipo 2 de sexo masculino aumentó del 42.9% en el NHANES II al 46.3% en el NHANES 2005-2006.

El promedio de IMC en los adultos con DBT2 se incrementó un 17% a lo largo de las décadas analizadas, de 29.2 kg/m² en el NHANES II (1976-1980) a 34.5 kg/m² en el NHANES 2005-2006 ($p < 0.001$). En esos años, el IMC en los participantes con DBT2 no diagnosticada previamente se incrementó de 31.5 a 34.3 kg/m², y de 28.1 a 32.6 kg/m² en los que tenían DBT2 conocida. Se observaron tendencias significativas en el tiempo en el IMC promedio de las mujeres diabéticas tipo 2 (con diagnóstico previo o no) no hispanas de raza blanca ($p < 0.0001$), y no significativas en las mujeres no hispanas de raza negra ($p = 0.2$) y mexicanas-americanas ($p = 0.01$), así como en los hombres diabéticos tipo 2 ($p = 0.2$). En la población adulta sin DBT2, el IMC aumentó de 25.2 kg/m² en el NHANES II (1976-1980) a 28.1 kg/m² en el NHANES 2005-2006 ($p < 0.0001$). Si bien se detectaron tendencias significativas en el tiempo ($p < 0.01$) en los IMC

promedio de hombres y mujeres sin DBT, el IMC alcanzó una meseta entre 1999 y 2006. En cambio, se observaron incrementos sustanciales continuados en el IMC promedio en el de las mujeres no hispanas de razas blanca y negra con DBT2 entre 1999 y 2006.

El promedio de CC aumentó en hombres y mujeres con DBT2 y sin ella a lo largo de las dos décadas. El mayor incremento en los adultos con DBT2 se vio en los hombres no hispanos de raza negra y en las mujeres no hispanas de raza blanca, y las diferencias significativas entre los períodos 1988-1990 y 2005-2006 sólo se detectaron en estos dos grupos ($p < 0.0001$ para ambos). También fueron estos grupos los que presentaron tendencias significativas en el tiempo ($p = 0.003$ para los hombres no hispanos de raza negra y $p = 0.001$ para las mujeres no hispanas de raza blanca). Entre los adultos sin DBT2, las diferencias en la CC fueron significativas en los períodos 1988-1990 y 2005-2006 tanto en hombres como en mujeres de todos los grupos étnicos ($p < 0.0001$), salvo los hombres mexicanos-americanos ($p = 0.03$). Las tendencias significativas en el tiempo de CC en los adultos sin DBT sólo se vieron en los hombres no hispanos de raza blanca ($p = 0.002$) y los no hispanos de raza negra ($p = 0.001$).

En cuanto a la prevalencia de obesidad en los participantes con DBT2, la cifra total (obesidad de clase I, II y III) se incrementó un 58% durante los períodos analizados, del 39.5% en el NHANES II (1976-1980) al 62.4% en el NHANES 2005-2006 ($p < 0.0001$). En el caso de la obesidad de clase III, el aumento fue del 140%, del 8.6% al 20.7% ($p < 0.0001$), con el mayor incremento en los adultos no hispanos de raza negra. La población sin DBT también mostró aumentos sustanciales en la prevalencia de obesidad en las dos décadas, con incrementos del 136%, y en el caso de la obesidad clase III, del 345%. También se señala un leve aumento en el porcentaje de personas con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y obesidad abdominal ($\text{CC} \geq 102 \text{ cm}$ en hombres y $\geq 88 \text{ cm}$ en mujeres) a lo largo de los 20 años, del 52.9% en el NHANES II al 57.1% en el NHANES 2005-2006.

Discusión

Los resultados de este estudio indican que la prevalencia de obesidad en los pacientes con DBT2 y sin ella aumentó de manera alarmante en los últimos 20 años. Actualmente, alrededor de dos tercios de los estadounidenses con DBT2 y un tercio de aquellos sin DBT son obesos. Lo más preocupante es que ese aumento es principalmente a expensas de la obesidad de clase III, la cual se ha duplicado. Entre los individuos diabéticos tipo 2, uno de cada cinco presenta obesidad clase III; entre los no hispanos de raza negra, la presentan uno de cada tres.

Estos datos coinciden con los de un estudio realizado en Rochester, EE.UU., y otro que se basó en los datos del NHANES 1999-2000, aunque este último, además de ser más corto, no contempló los IM, CC y prevalencia de obesidad por clases. Dado que el aumento de la obesidad se refiere especialmente a los IMC extremos, la falta de diferenciación puede subestimar la magnitud de este problema de salud pública.

En los adultos con DBT2, la mayor prevalencia de obesidad eleva el riesgo cardiovascular a 10 años en un 40% en los hombres y en un 300% en las mujeres. Si bien se ha observado un descenso en las tasas de mortalidad cardiovascular en los hombres con DBT2 en los últimos 20 años, este no parece ser el caso en las mujeres con DBT2. El aumento en la frecuencia de obesidad en estas últimas puede haber colaborado en la estabilidad de sus tasas de mortalidad. La obesidad también favorece la aparición de otras comorbilidades como la insuficiencia renal terminal, los

trastornos respiratorios del sueño, esteatohepatitis no alcohólica y artrosis.

Una desventaja del estudio es que la exclusión de los participantes del NHANES sometidos a la prueba de tolerancia oral a la glucosa puede haber eliminado otros casos de DBT2. Como ventajas, los autores señalan el uso de muestras representativas de la población estadounidense con la inclusión de diversos grupos étnicos y el período prolongado analizado para valorar tendencias temporales en el IMC en adultos con DBT2, y compararlas con investigaciones previas.

Conclusiones

La prevalencia de obesidad en los adultos con DBT2 y sin ella continúa aumentando, especialmente a expensas de la obesidad de clase III. Las consecuencias de esto, además del incremento de la población diabética, es la mayor frecuencia de comorbilidades asociadas. De acuerdo con las recomendaciones de la *American Diabetes Association*, todos los diabéticos deben recibir orientación nutricional; si bien no se menciona un IMC ideal, se recalca que la reducción del 5% al 10% del peso corporal mejora la presión arterial, la colesterolemia y el control glucémico. El fracaso en lograr y mantener las reducciones ponderales en los adultos con $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ refleja la necesidad de elaborar nuevas estrategias para la prevención y tratamiento de la obesidad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120172

5 - Riesgo Cardiovascular Reversible e Irreversible en Pacientes Sometidos a Terapia Hipolipemiente: Análisis de los Estudios SEAS y JUPITER

Polí A, Corsini A

University of Milan, Milán, Italia

[Reversible and Non-Reversible Cardiovascular Risk in Patients Treated with Lipid-Lowering Therapy: Analysis of SEAS and JUPITER Trials]

European Journal of Internal Medicine 21(5):372-373, Oct 2010

En los subgrupos de pacientes en los cuales parte del riesgo vascular se atribuye a procesos ateroscleróticos irreversibles o poco reversibles, la terapia hipolipemiente debe indicarse no sólo en función del riesgo absoluto, sino en función de los beneficios demostrados en estudios controlados que incluyeron individuos de características similares.

En diversos estudios se ha establecido que el tratamiento hipolipemiente se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular. En los ensayos iniciales, se señaló que el uso de estatinas se relacionaba con el descenso significativo del riesgo vinculado con los lípidos. Por el contrario, en los estudios más recientes, en los cuales participaron sujetos con distintas comorbilidades (hemodiálisis por insuficiencia renal crónica avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva, estenosis aórtica), no fue posible demostrar el gran beneficio cardiovascular de las estatinas mencionado en los ensayos más antiguos.

Tanto el estudio SEAS como el JUPITER representan sendos protocolos de prevención primaria, en los cuales se incluyeron sujetos sin indicación aparente de tratamiento

hipolipemiente en función de las normativas vigentes. En ambos estudios se compararon los efectos de una terapia hipolipemiente de elevada actividad (ezetimibe 10 mg y simvastatina 40 mg diarios, o bien 20 mg/día de rosuvastatina, en orden respectivo) con los de un placebo. Mientras que el estudio SEAS finalizó a los 4.3 años, como se había previsto de manera original, el ensayo JUPITER fue interrumpido después de 1.9 años. Si bien los participantes de ambos trabajos tenían una media de edad similar, el promedio del nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) era más elevado en los sujetos que integraron del estudio SEAS. Se destaca que los pacientes del ensayo JUPITER se caracterizaban por niveles iniciales elevados de proteína C reactiva, mientras que todos los participantes del estudio SEAS presentaban estenosis aórtica leve a moderada.

El riesgo cardiovascular total (incluida la mortalidad de causa cardiovascular y los episodios no mortales de infarto de miocardio [IAM] y accidente cerebrovascular) proyectado a los 5 años alcanzó niveles superiores en el ensayo SEAS en comparación con los valores observados en el estudio JUPITER (13.7% y 4.2%, en el mismo orden). Por lo tanto, los participantes del ensayo SEAS se consideraron de alto riesgo, con un índice de proyección de eventos cardiovasculares superior al 20% en un plazo de 10 años.

Los autores admiten que los valores de LDLc y la reducción de su concentración fueron más acentuados en estos ensayos en comparación con otros estudios en los que se evaluó la terapia con estatinas. Si bien la reducción relativa del riesgo de enfermedad coronaria y de afecciones cardiovasculares fue muy superior en el ensayo JUPITER, la reducción absoluta de estos riesgos y el número necesario de pacientes por tratar resultaron similares para ambos protocolos.

En la mayor parte de los estudios clínicos se verifica una reducción del 1% en el riesgo de mortalidad de causa cardíaca y de IAM no mortal por cada 1% de descenso de los niveles de LDLc. Mientras que en el estudio JUPITER se verificó también esta "regla de 1:1", no se observó el mismo resultado para el ensayo SEAS. En otros trabajos recientes, como 4D y AURORA, la línea de regresión ha sido inferior a la esperada en cuanto a la asociación entre el descenso del LDLc y la reducción del riesgo. Asimismo, en un análisis combinado de los estudios SEAS, 4D y AURORA, se describe una ausencia de correlación entre ambos parámetros ($p = 0.8545$; $r_2 = 0.02$).

Entre las explicaciones posibles para esta observación, se propone que algunos de los pacientes con estenosis aórtica que participaron en el estudio SEAS se caracterizan por un riesgo cardiovascular irreversible o parcialmente reversible mediante la terapia hipolipemiente. Los eventos cardiovasculares que se presentaron en los participantes en hemodiálisis de los estudios 4D y AURORA no se atribuyeron a procesos de aterosclerosis modificables con estos tratamientos. De confirmarse esta hipótesis, se destaca la importancia del análisis de la reducción relativa del riesgo de enfermedad coronaria y cardiovascular en los subgrupos de participantes del estudio SEAS estratificados en función de la magnitud inicial de la estenosis aórtica. Los sujetos con estenosis aórtica más leve, definida por la velocidad inicial del flujo transvalvular, presentaban una reducción significativamente mayor de los eventos isquémicos establecidos como criterios de valoración, en comparación con los individuos con formas más graves de esta valvulopatía.

En forma general, los estudios llevados a cabo en los últimos años permiten confirmar que el tratamiento con estatinas y la reducción del LDLc se vinculan con una disminución de los eventos coronarios y vasculares en un amplio contexto de afecciones relacionadas con alto riesgo

cardiovascular. Los trabajos más recientes han permitido la identificación de subgrupos de enfermos en los cuales estas terapias brindan un beneficio más limitado, como corolario de un componente no reversible del riesgo vascular. El uso de terapias hipolipemiantes en estas cohortes de pacientes se indica no sólo en función de su riesgo absoluto, sino en el ámbito de los beneficios obtenidos en estudios controlados en los que participaron otros enfermos de características comparables.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/120171

6 - Fumar Cigarrillos Altera la Actividad de la Sodio-Potasio ATPasa en la Microcirculación Coronaria Humana

Miura H, Toyama K, Pratt P, Gutterman D

University of Nevada School of Medicine, Las Vegas, EE.UU.; Medical College of Wisconsin, Milwaukee, EE.UU.

[*Cigarette Smoking Impairs Sodium-Potassium ATPase Activity in the Human Coronary Microcirculation*]

American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, Nov 2010

La enzima sodio-potasio ATPasa y los canales rectificadores de la entrada de potasio son importantes mediadores de la vasodilatación mediada por la elevación de la concentración intersticial de este ión en la isquemia cardíaca. El tabaquismo se vincula con anomalía en la respuesta vasodilatadora asociada con la acción de estas moléculas.

La concentración extracelular de potasio (K^+_e) parece aumentar hasta alrededor de 15 mM en el espacio intersticial en caso de hipoxia o un breve período de isquemia miocárdica, por lo cual se ha involucrado a esta alteración en las modificaciones electrofisiológicas vinculadas con las arritmias. La activación de las células endoteliales también provoca la salida del ión potasio hacia el espacio mioendotelial. Dado que pequeños incrementos de la K^+_e inducen hiperpolarización y relajación de las células del músculo liso vascular (CMLV), se postula que el denominado factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) podría constituir en realidad el ión potasio.

Por otra parte, tanto la enzima sodio-potasio ATPasa como los canales rectificadores de la entrada de potasio (K^+_R) son sensibles a la K^+_e y se asocian con el mantenimiento del potencial de membrana en reposo. La subunidad Kir2.1 de los K^+_R se reconoce como el componente activo de estos canales y es la responsable de la respuesta vasodilatadora ante un incremento leve a moderado de la K^+_e , si bien se admite que no todos los vasos sanguíneos expresan K^+_R funcionales.

Se advierte la falta de datos científicos acerca de la función de las respuestas vasomotoras inducidos por el potasio en la microcirculación coronaria de los seres humanos. En este estudio, los autores se propusieron evaluar la participación de los K^+_R y de la sodio-potasio ATPasa como mediadores de la respuesta vascular ante una elevación de la K^+_e .

Materiales y métodos

Se obtuvieron muestras de la orejuela de la aurícula derecha de 73 pacientes durante una cirugía cardíaca, con

preservación en medios refrigerados apropiados. Las respuestas vasculares de las arteriolas coronarias ante incrementos acumulados de la K^+_E se evaluaron en presencia o en ausencia de $BaCl_2$ (un antagonista de los K_{IR}), ouabaína (un antagonista de la sodio-potasio ATPasa), la asociación de ambos productos y la denudación mecánica de las células endoteliales. En algunos vasos se analizó además el efecto de la apricalima (una molécula que provoca la apertura de los canales de calcio sensibles al ATP), papaverina, bradiquinina o adenosín difosfato (ADP), tanto en presencia como en ausencia de L-nitro-arginina metil-éster (un inhibidor de la óxido nítrico sintasa) e indometacina (un antagonista de la ciclooxigenasa), con el objetivo de estudiar la vasodilatación mediada por el EDHF.

En otra experiencia, se intentó determinar el papel de la osmolaridad en respuesta a diferentes concentraciones de ClK en términos de la respuesta a soluciones isotónicas con elevado contenido en potasio.

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

Resultados

Se emplearon 73 muestras de arteriolas coronarias con un diámetro pasivo interno de $149 \pm 7 \mu m$. De acuerdo con los autores, la adición extraluminal de ClK se asoció con la inducción de vasodilatación sostenida y dependiente de la dosis para un intervalo de K^+_E comprendido entre 10 y 25 mM. La aplicación de dosis más elevadas se relacionó con vasoconstricción. A pesar de que la mayor parte de los vasos presentaron una respuesta vasodilatadora ante el incremento de la K^+_E , la respuesta máxima de cada arteriola considerada de modo individual fue muy variable y se describió principalmente ante una concentración media de 16 ± 1 mM (intervalo de 12.5 a 20 mM). Los autores recuerdan que estos niveles corresponden a los observados para la K^+_E en el intersticio miocárdico y el espacio mioendotelial durante la isquemia y la activación de las células endoteliales.

Cuando se sustituyó el ClK por ClNa, con el objetivo de conservar la osmolaridad del medio, las respuestas vasodilatadoras fueron similares para aquellas soluciones con una $K^+_E < 20$ mM, con una tendencia a una mayor vasoconstricción ante el uso de concentraciones más elevadas. En consecuencia, los investigadores aseguran que las elevaciones leves de la K^+_E inducen vasodilatación de las arteriolas coronarias por mecanismos independientes de la osmolaridad.

Por otra parte, se verificó que la vasodilatación inducida por el potasio se inhibía de manera significativa mediante la exposición previa a la ouabaína, mientras que la monoterapia previa con $BaCl_2$ no se asociaba con este efecto inhibitorio. En cambio, el agregado de $BaCl_2$ a la ouabaína incrementaba significativamente la acción antagonista de esta molécula. Sin embargo, la combinación de estos productos no se relacionaba con efectos inhibitorios sobre la vasodilatación inducida por la papaverina. En coincidencia, la vasodilatación mediada por la hiperpolarización secundaria a la exposición a la apricalima no se modificó en presencia de la asociación de $BaCl_2$ y ouabaína. Por lo tanto, se señala que la dilatación de las arteriolas coronarias en el contexto de la K^+_E se encontraba mediada principalmente por la acción de la sodio-potasio ATPasa, mientras que la participación de los K_{IR} se confirmó ante la inhibición de esa enzima. Se destaca que la denudación de las células endoteliales no se vinculó con cambios en la respuesta al potasio. En forma global, los autores proponen que la sodio-potasio ATPasa en las CMLV participa de forma destacada en el equilibrio del potasio en la vasculatura, mientras que los K_{IR} desempeñan un papel

relevante en la vasodilatación a nivel de las células endoteliales. Asimismo, la inhibición de la sodio-potasio ATPasa por exposición a la ouabaína provocó un incremento significativo del tono vascular en forma dependiente de la dosis; como contrapartida, el tratamiento con una dosis de $BaCl_2$ con efectos inhibitorios sobre los K_{IR} no se asoció con cambios en el tono vascular.

En otro orden, los expertos llevaron a cabo un análisis multivariado para definir la influencia del tono vascular inicial, el diámetro de los vasos, la edad, el sexo, el tabaquismo y la presencia de factores comórbidos (enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión, dislipidemia, infarto de miocardio, valvulopatías e insuficiencia cardíaca) sobre la respuesta vasodilatadora en función de la exposición a la papaverina o a incrementos de la K^+_E . Acotan que sólo el tabaquismo representó un factor predictivo de alteraciones en la vasodilatación secundaria a incrementos de la K^+_E ($p = 0.03$). El ajuste mediante análisis de la covarianza para los restantes factores confirmó el nivel de significación estadística de esta asociación. De este modo, se destaca que el tabaquismo se correlacionaba de forma independiente con disfunciones en la vasodilatación mediada por el potasio. Para evaluar la repercusión del tabaquismo sobre la funcionalidad de la sodio-potasio ATPasa, se compararon los efectos de la ouabaína sobre la vasodilatación mediada por el potasio en las muestras obtenidas de sujetos fumadores y no fumadores. Se corroboró que la exposición a la ouabaína producía reducción significativa de la dilatación arteriolar sólo en los individuos tabaquistas. Del mismo modo, se verificó que la expresión del ARN mensajero de la subunidad catalítica de la sodio-potasio ATPasa se encontraba disminuida en estos pacientes. Por el contrario, no se reconocieron cambios en los transcritos correspondientes a la subunidad Kir2.1. Como corolario, se presume que el tabaquismo regula en decremento la expresión de la sodio-potasio ATPasa en las arteriolas coronarias.

En otro orden, en función de los resultados de las experiencias de exposición al ADP y las bradiquininas, los investigadores consideran que el ión potasio, la sodio-potasio ATPasa y los K_{IR} no parecen asociarse con la regulación mediada por EDHF en este modelo de microcirculación coronaria.

Discusión y conclusiones

De acuerdo con los autores, la elevación de la K^+_E en niveles fisiológicos y fisiopatológicos se asocia con una vasodilatación potente e independiente de las células endoteliales. Este fenómeno se encuentra mediado por la sodio-potasio ATPasa en las CMLV con contribución de los K_{IR} en las células endoteliales. Sin embargo, esta vasodilatación se encuentra alterada en los sujetos tabaquistas, en quienes disminuye la expresión de la subunidad catalítica de la sodio-potasio ATPasa. Asimismo, admiten que esta enzima y los K_{IR} no forman parte del proceso de vasodilatación mediado por el EDHF en presencia de bradiquinina y ADP.

Los cambios en la K^+_E intersticial en el miocardio se relacionan con la función cardíaca y la regulación de la circulación coronaria. Aun en condiciones fisiológicas, un incremento de la frecuencia cardíaca induce una elevación pequeña de la K^+_E . Un breve período de isquemia miocárdica provoca un aumento de la K^+_E intersticial de hasta 15 mM, con alteraciones de parámetros metabólicos y de variables como la excitabilidad y el período refractario cardíaco. Este aumento de la K^+_E intersticial se encuentra regulado por la captación cardíaca de potasio mediada por la actividad de la sodio-potasio ATPasa y por la tasa de perfusión coronaria.

En distintos estudios se ha descrito la presencia de vasodilatación en respuesta al incremento de la K^+_E . El

mecanismo involucrado varía en función de cada especie y lecho vascular analizado. En este ensayo se describió que la sodio-potasio ATPasa mantiene el tono vascular en reposo de la microcirculación coronaria, sin demostración de un efecto similar para los K_{IR} . La expresión y la función de estos canales en la microcirculación coronaria no se conocen con precisión. Se presume que la actividad de la sodio-potasio ATPasa en las CMLV podría compensar la función de los K_{IR} en las células endoteliales, los que actuarían como sustitutos en caso de inhibición de la enzima.

Por otra parte, el mecanismo asociado con las alteraciones de la vasodilatación mediada por la K^+_E en los fumadores es motivo de debate. Se especula la participación tanto de la reducción del número de polipéptidos de esta enzima en la superficie celular como una menor expresión de sus transcritos por la inhibición de vías de señalización en las CMLV. Además, agregan que, si bien el potasio no parece representar un EDHF en el marco de la vasodilatación coronaria en respuesta al ADP y la bradiquinina, este ión podría actuar como un EDHF ante la exposición a otras sustancias vasodilatadoras cuya acción es mediada por el endotelio.

Los resultados obtenidos en este modelo de análisis podrían asociarse con repercusiones para explicar la mayor morbimortalidad de los pacientes fumadores, debido a la deficiencia funcional de un importante mediador del tono microvascular coronario durante la isquemia. Los autores concluyen destacando la importancia de la sodio-potasio ATPasa y de los K_{IR} como efectores de la vasodilatación mediada por la elevación de la K^+_E en la microcirculación coronaria de los seres humanos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119871

7 - Nuevos Biomarcadores en la Enfermedad Cardiovascular: Actualización 2010

Hochholzer W, Morrow D, Giugliano R

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[*Novel Biomarkers in Cardiovascular Disease: Update 2010*]

American Heart Journal 160(4):583-594, Oct 2010

Si bien hay nuevos biomarcadores que son prometedores en cuanto a su valor diagnóstico y pronóstico y en la toma de decisiones terapéuticas, aún se requieren nuevos estudios para confirmarlo.

El uso de biomarcadores ha cobrado mayor importancia en las últimas dos décadas, por su capacidad de detectar enfermedades en etapas subclínicas (por ej.: el antígeno prostático específico), diagnosticar síndromes agudos o crónicos (por ej.: el péptido natriurético atrial tipo B en la insuficiencia cardíaca [IC]), estratificar riesgos (por ej.: la troponina cardíaca en los síndromes coronarios agudos [SCA]) y controlar enfermedades o tratamientos (por ej.: la hemoglobina glucosilada).

En el área de la cardiología, sólo cuatro nuevos biomarcadores, además de los factores de riesgo tradicionales, han demostrado presentar la suficiente utilidad clínica para ser recomendados en la práctica habitual; estos son la troponina cardíaca I y T (usadas para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio [IAM] y la estratificación de

riesgo de los pacientes con SCA), los péptidos natriuréticos tipo B (BNP y NT-proBNP, útiles en el diagnóstico de la IC, tanto aguda como crónica, su pronóstico y la elección del tratamiento), la proteína C-reactiva (PCR, cuyo aumento se asocia con mayor riesgo cardiovascular y, según diversos estudios, ayudaría a identificar a personas aparentemente sanas que se beneficiarían del tratamiento con estatinas) y el dímero-D (útil para descartar la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar).

Los avances en las investigaciones referidas a la fisiopatología de la aterosclerosis han permitido identificar nuevos biomarcadores, algunos de los cuales mejorarían la estratificación del riesgo de pacientes con probable SCA y aportarían información a la dada por la troponina). Para definir la utilidad clínica de estos nuevos marcadores debe evaluarse si su determinación es simple, si aporta información nueva y si ayuda al médico en las decisiones terapéuticas.

En esta revisión los autores discuten diversos biomarcadores sugeridos para el diagnóstico y estratificación de riesgo en pacientes con SCA. Estos biomarcadores también servirán de ejemplo para ilustrar los desafíos y oportunidades en relación con otros.

Marcadores específicos del tejido miocárdico

La troponina aún es el marcador de elección por su especificidad y sensibilidad para el daño miocárdico, y su utilidad para definir decisiones terapéuticas. Como limitaciones se señalan la menor sensibilidad de las pruebas de generaciones anteriores durante las primeras horas de un IAM, y que incluso las de generaciones actuales no distinguen entre la angina inestable y las causas no isquémicas de dolor torácico. Estas limitaciones pueden implicar un gasto importante para el servicio de salud por la necesidad de estudios subsiguientes.

Las pruebas introducidas hace 5 a 10 años demostraron una mejor capacidad de detección de lesión miocárdica, lo que redujo el porcentaje de pacientes con SCA sin aumentos detectables en la troponina cardíaca, de aproximadamente 60% a 30% respecto de las pruebas de generaciones anteriores. La sensibilidad en el diagnóstico inicial del IAM aumentó del 70% al 90%, pero acompañada de un descenso de la especificidad, del 97% al 90%, y del valor predictivo positivo, del 85% al 77%. La utilidad diagnóstica de las pruebas más recientes sería mayor, especialmente en las primeras 3 horas de un IAM.

Estas pruebas para troponina, con una sensibilidad 50 veces superior a las actuales, permitiría por primera vez su detección en sujetos sanos, un diagnóstico más precoz y sensible del IAM y la detección de daño miocárdico en casos actualmente diagnosticados como angina inestable. Esto estaría respaldado por un estudio de hace aproximadamente una década, en el que se señaló que el corazón humano libera cantidades insignificantes de troponina ante episodios cortos de isquemia, pero la dilución y el límite de detección inferior insuficiente no permitía su identificación en la circulación sistémica. Aún no se sabe si este aumento inicial de troponina cardíaca representa una lesión reversible o si en todos los casos refleja una microlesión irreversible de los miocitos (mionecrosis), no detectable con las pruebas actuales.

En el estudio PROTECT-TIMI 30 se destacó el valor pronóstico de estas nuevas pruebas ultrasensibles para troponina también en los pacientes con enfermedad coronaria (EC) estable, aunque los resultados son controvertidos.

Si bien otros trabajos también afirman su mayor sensibilidad diagnóstica, su valor predictivo positivo es similar al de las pruebas actuales; si se agrega una segunda determinación a

las 3 horas de la primera, la especificidad para el IAM alcanzaría el 100%.

El uso de estas pruebas ultrasensibles aumentará la cantidad de pacientes diagnosticados con IAM sin elevación del segmento ST, que antes se habrían catalogado como casos de angina inestable. La desventaja sería la detección de una amplia gama de enfermedades que cursan con aumentos significativos de la troponina, como reflejo de daño miocárdico no relacionado con SCA, por lo cual mantiene su importancia la historia clínica detallada, el electrocardiograma y su correcta interpretación. Se necesitan más estudios para analizar el intervalo ideal entre determinaciones seriadas de troponina que permita excluir con seguridad un IAM.

El aumento en los diagnósticos de IAM obliga a plantearse si estos casos adicionales se beneficiarían con un tratamiento invasivo precoz y revascularización. En el MERLIN-TIMI 36, se observó que aun incrementos mínimos de los niveles de troponina por encima del percentil 99 (con pruebas ultrasensibles) se asociaban con riesgos significativamente mayores de IAM o muerte dentro de los 30 días. Otro planteo en torno a estas nuevas pruebas es si se debería utilizar un solo valor umbral o si éste debería determinarse en función del contexto de cada paciente (por ej.: por edad, sexo, tiempo de inicio de los síntomas).

Se necesitan más investigaciones que definan la mejor aplicación de estas técnicas y su interpretación.

Marcadores no específicos del tejido miocárdico

En la última década se identificaron numerosos nuevos marcadores relacionados con isquemia, inflamación, inestabilidad o ruptura de placas, disfunción miocárdica y estrés, aunque pocos demostraron tener algún impacto clínico. Aquí se revisará la bibliografía existente en relación con la mieloperoxidasa, la copeptina y el factor 15 de diferenciación del crecimiento.

Mieloperoxidasa

La mieloperoxidasa (MPO) es una hemoproteína producida por los neutrófilos y los macrófagos; cataliza la conversión de cloruro y peróxido de hidrógeno en hipoclorito, y es liberada a la circulación en situaciones de inflamación. Se relaciona con la oxidación de los lípidos contenidos en las lipoproteínas de baja densidad, e intervendría en la formación de las células espumosas de las placas ateroscleróticas. Junto con las metaloproteinasas, degradan el colágeno del ateroma, lo que provoca su erosión o ruptura. Es por esto que la MPO se ha propuesto como un marcador de inestabilidad de la placa, aun en enfermedades no estrictamente cardíacas (infecciosas, inflamatorias, neoplásicas).

Se han visto niveles de MPO más elevados en los pacientes con EC que en aquellos sin aterosclerosis evidente, independientemente de la edad, sexo, recuento leucocitario y factores de riesgo cardiovascular tradicionales. En dos estudios se señaló que sus niveles se asociaban con la velocidad de instauración de la EC (niveles bajos en la EC estable, altos en la angina inestable y más altos en el IAM); en otros, se postuló que predecía el riesgo de EC futura en sujetos aparentemente sanos.

Su valor pronóstico fue demostrado en diversos trabajos, independientemente de los niveles de la troponina cardíaca, PCR, ligando CD40 soluble y NT-proBNP. En cuanto a su valor diagnóstico, parece similar al de la creatina quinasa MB en los pacientes con SCA, aunque en algunos trabajos pequeños su sensibilidad para el IAM fue del 86% y su especificidad del 32%, inferior a la de la troponina.

Si bien ya existen pruebas para la determinación de los niveles de MPO, se ha observado que las dosis terapéuticas de heparina no fraccionada (o la recolección de sangre en un tubo con heparina) promoverían la liberación de MPO, con lo

que se informarían niveles más altos y afectaría su valor diagnóstico. Se requieren más estudios para corroborar la relevancia clínica de este hallazgo.

Copeptina

La copeptina es el fragmento N-terminal del precursor de la vasopresina y refleja la producción de esta hormona, normalmente regulada por los cambios en la osmolaridad plasmática, pero también relacionada con el estrés fisiológico y el *shock*, y que corregula la secreción de la hormona adrenocorticotrófica y la liberadora de adrenocorticotrofina. La ventaja de la copeptina es que su vida media es más prolongada, lo que facilita la determinación de sus niveles.

Un estudio prospectivo demostró que sus niveles se elevaban tempranamente en el IAM y alcanzaban una meseta entre los días 3 y 5, y que niveles superiores a la mediana del grupo (> 7 pmol/l) se asociaron con mayores tasas de mortalidad e IC; en otro trabajo se señaló a la copeptina como un predictor de mortalidad y eventos cardíacos graves en los pacientes con IC posIAM y de otras causas.

En cuanto a su utilidad clínica, empleada en conjunto con la troponina cardíaca (con las pruebas actuales), su valor diagnóstico mejoró considerablemente, lo que permitió descartar rápidamente un IAM con un valor predictivo negativo > 99% en pacientes con una prueba negativa para troponina y un nivel de copeptina < 14 pmol/l. Esto también se observó con las pruebas ultrasensibles para troponina. Quedan por establecer posibles interacciones con ciertos fármacos (por ej.: corticoides), su utilidad para distinguir el IAM de otros síndromes con aumento de estrés (por ej.: disección aórtica) y la identificación de valores umbral adecuados según la función renal y el sexo.

Factor 15 de diferenciación del crecimiento

El factor 15 de diferenciación del crecimiento (GDF-15) pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta, involucrado en la regulación de las vías inflamatorias y apoptóticas para el desarrollo, diferenciación y reparación tisular en diversos órganos. Normalmente sólo la placenta expresa cantidades significativas de GDF-15, pero se observa una regulación en aumento de ésta en los casos de cáncer, lesión, isquemia y otras formas de estrés. Los miocardiocitos expresan y secretan GDF-15 ante la isquemia y reperusión, lo que sugiere que podría tener un papel protector; según estudios en animales, actúa como un regulador contra la hipertrofia. También se ha demostrado su asociación con una reducción de la vasodilatación dependiente del endotelio, la carga de placas, la masa ventricular izquierda, la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la IC.

Los resultados del estudio GUSTO-IV señalaron que el GDF-15 sería un predictor independiente de la mortalidad al año en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, y aportaría información pronóstica a la obtenida con la troponina T, el NT-proBNP, la PCR y otros factores clínicos; lo mismo se demostró en un grupo de pacientes con IAM. Otro estudio señaló la utilidad del GDF-15 para identificar a los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST que obtendrían mayor beneficio de un tratamiento invasivo frente al conservador.

En resumen, el GDF-15 aportaría información pronóstica y terapéutica, pero se requieren nuevos estudios prospectivos.

Perspectivas

La precisión de la evaluación inicial de los pacientes con síntomas de SCA tiene consecuencias clínicas y económicas significativas. Los biomarcadores han ganado importancia en este sentido, aunque las limitaciones de las pruebas actualmente disponibles impiden descartar la presencia de

IAM en gran parte de los pacientes al momento de su presentación, lo que puede implicar la necesidad de otros estudios. Sin embargo, menos del 25% de estos pacientes requerirían una internación y tratamientos agresivos. Por otro lado, con estas pruebas queda un 1% a un 2% de individuos con IAM que no son detectados y son enviados a su domicilio.

Hace varios años se propuso una estrategia de detección con múltiples marcadores para mejorar la evaluación de los SCA. Algunos estudios señalaron que esta conducta lograba aumentar la sensibilidad para el IAM hasta alcanzar $\geq 97\%$ dentro de las primeras horas de evolución, aunque a expensas de una disminución en la especificidad. Se desconoce el papel de estos marcadores en el contexto de pruebas de provocación y cuál sería el más apropiado en cada situación particular, ya que no hay comparaciones directas.

Con referencia a los criterios para evaluar la utilidad clínica de estos marcadores, planteados en la introducción, los autores señalan que los tres nuevos marcadores descritos (MPO, copeptina y GDF-15) pueden detectarse en sangre con pruebas sencillas, aunque no están definidos los valores umbral óptimos. Los tres aportan información nueva, independiente de otros marcadores ya conocidos, aunque falta determinar su papel en las decisiones terapéuticas; el valor predictivo negativo de la MPO y la copeptina parece útil en la evaluación de emergencia. Para aclarar estos interrogantes se necesitan estudios prospectivos. Los posibles usos de estos marcadores incluyen: permitir una estratificación de riesgo continua, tanto en el corto como en el largo plazo, mediante determinaciones seriadas, mejorar el diagnóstico de los SCA e identificar a los pacientes que se beneficiarían más con determinados tratamientos.

Los autores concluyen que ciertos biomarcadores nuevos son prometedores en cuanto a su impacto clínico. Se necesitan más investigaciones para definir si su uso combinado mejora la estratificación del riesgo y la elección del tratamiento en los pacientes con SCA.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120161

8 - La Contaminación Ambiental Urbana con Materia Particulada se Asocia con la Aterosclerosis Subclínica: Resultados del Heinz Nixdorf Recall Study

Bauer M, Moebus S, Hoffmann B y colaboradores

University of Duisburg-Essen, Essen, Alemania

[Urban Particulate Matter Air Pollution is Associated with Subclinical Atherosclerosis: Results from the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study]

Journal of the American College of Cardiology 56(22):1803-1808, Nov 2010

La exposición prolongada a la materia particulada de menos de 2.5 μm se asocia con un mayor espesor de la íntima-media de la carótida, un marcador de aterosclerosis subclínica.

Aunque los estudios en animales han sugerido que la exposición prolongada a la materia particulada (PM) contribuye en la aterogénesis, los resultados de los trabajos epidemiológicos mostraron resultados contradictorios.

Diversas investigaciones transversales revelaron una asociación débil entre la inhalación de PM fina y las calcificaciones en la pared arterial y el espesor de la íntima-media de la carótida (EIMC). En cambio, dos trabajos no revelaron una relación entre dicha exposición y el índice tobillo-braquial. Por el contrario, un ensayo que evaluó la progresión de la aterosclerosis sugirió una asociación entre la exposición al tránsito vehicular y el EIMC en poblaciones particulares. No obstante, los resultados de los estudios al respecto son difíciles de comparar, entre otros motivos, porque el nivel de exposición a contaminantes ambientales es difícil de determinar. En la presente ocasión, los autores analizaron prospectivamente una cohorte de sujetos con enfermedad cardiovascular y determinaron la asociación entre la exposición a contaminantes ambientales y al tránsito vehicular (un indicador de dicha exposición) y la aterosclerosis subclínica, valorada con el EIMC.

Métodos

La investigación se llevó a cabo en el contexto del *Heinz Nixdorf Recall* (HNR), un estudio en marcha de población que comenzó en 2000 y que abarca 4 814 sujetos de 45 a 75 años aleatoriamente seleccionados de 3 ciudades de Alemania (Essen, Mülheim y Bochum). Los participantes fueron sometidos a examen físico, a interrogatorio y a pruebas de laboratorio.

La concentración diaria promedio de la PM se valoró con un modelo validado (*European Air Pollution Dispersion*) que permite conocer los niveles de las partículas aéreas con un diámetro aerodinámico inferior a 10 μm (PM_{10}) y a 2.5 μm ($\text{PM}_{2.5}$) en una cuadrícula de 1 km^2 . Se consideraron los datos meteorológicos oficiales y la topografía regional. Se calculó el promedio de exposición en los 365 días previos al estudio.

La densidad del tránsito vehicular para la región evaluada para 2002 se conoció a partir de la *North-Rhine Westphalia State Environment Agency*; la exposición al tránsito vehicular se estimó según la distancia entre la residencia y los accesos importantes.

El EIMC se conoció con ultrasonografía en modo B. Se tuvieron en cuenta diversos factores de confusión, entre ellos, años de escolaridad, actividad económica, tabaquismo, exposición al cigarrillo durante la vida, actividad física, consumo de alcohol, presión arterial y variables antropométricas. También se prestó atención a la presencia de diabetes y a las medicaciones ingeridas.

En el análisis de la asociación entre la exposición a contaminantes durante 1 año y el logaritmo natural del EIMC se aplicaron modelos de regresión lineal, con ajuste según diversos factores de confusión. En el modelo también se consideró la proximidad de la residencia al tránsito vehicular, la presencia de hipertensión y el uso de antihipertensivos.

Resultados

La exposición anual a la PM_{10} y a la $\text{PM}_{2.5}$ estuvo fuertemente correlacionada (coeficiente de correlación Spearman de 0.85). Las concentraciones no se asociaron con la proximidad a rutas con mucho tránsito vehicular. Por lo general, los niveles más altos de contaminantes se comprobaron en la región noroeste.

La muestra de análisis estuvo integrada por 3 380 participantes para quienes se dispuso de todos los datos necesarios. En todos los modelos, la exposición a la PM (especialmente a la $\text{PM}_{2.5}$) se asoció con el EIMC.

La estimación para la PM_{10} disminuyó al considerar la hipertensión y el tratamiento antihipertensivo en el modelo final. Los participantes más jóvenes y obesos, los enfermos sin diabetes, los pacientes tratados con estatinas, los sujetos que trabajaban tiempo completo y los residentes de Bochum y de Essen presentaron asociaciones ligeramente más fuertes;

sin embargo, añaden los autores, los intervalos de confianza de los subgrupos se superpusieron.

No se constató un "umbral" por debajo del cual la exposición a la PM_{10} y a la $PM_{2.5}$ no tendría efectos deletéreos. El nivel de exposición desde el percentil 10 hasta el percentil 90 para la exposición residencial prolongada a la $PM_{2.5}$ se relacionó con un aumento del EIMC de 0.028 mm (la mediana del EIMC en la población en total fue de 0.66 mm). El incremento elevado del rango interdecil en la $PM_{2.5}$ ($4.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$), PM_{10} ($6.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y en la distancia al tránsito vehicular (1 939 m) se asoció con un incremento del EIMC del 4.3%, 1.7% y 1.2%, respectivamente.

Discusión

El estudio reveló una clara asociación entre la exposición a la $PM_{2.5}$ durante un año y el EIMC, inclusive después de considerar otros factores de riesgo cardiovascular importantes. El aumento observado del EIMC corresponde a unos 3 a 4 años más de edad vascular, señalan los expertos.

La inflamación, el estrés oxidativo y el desequilibrio autonómico serían los principales mecanismos involucrados en la asociación ya que todos ellos se vinculan con disfunción del endotelio y con menor reactividad vascular, manifestaciones precoces de la aterosclerosis.

La relación más fuerte se constató con la exposición a $PM_{2.5}$; igualmente, un estudio previo demostró efectos más importantes de la $PM_{2.5}$ sobre la mortalidad cardiovascular, tal vez como consecuencia del mayor depósito pulmonar y de la constitución de dichas partículas (originadas en diversas fuentes de combustión).

El modelo de exposición del *European Air Pollution Dispersion* estima la exposición urbana promedio en cuadrículas de 1 km^2 ; sin embargo, no brinda información sobre la exposición que tiene lugar en los 100 a 200 m, tal como ocurre en las cercanías de rutas con tránsito vehicular abundante. En el estudio actual, al incluir este parámetro se observó una asociación débil entre la proximidad de la residencia y el EIMC. En un trabajo previo, los autores encontraron que la proximidad al tránsito vehicular, no así la PM , se relacionaba con la calcificación de las coronarias y débilmente con el índice tobillo-braquial en las mujeres. Las diferencias podrían obedecer a los mejores modelos de exposición o a una susceptibilidad diferente de los distintos lechos vasculares.

La asociación encontrada fue más importante entre los sujetos más jóvenes y en los participantes obesos, con diabetes, tratados con estatinas y residentes de Bochum y de Essen. Sin embargo, añaden los expertos, estas observaciones deben interpretarse con cuidado; por ejemplo, es posible que las estatinas *per se* no confieran un aumento del riesgo sino que reflejen una población con más riesgo por el perfil lipídico más aterogénico y, por ende, más susceptible a sufrir los efectos deletéreos asociados con la contaminación ambiental. Por su parte, la inflamación subyacente en los pacientes con obesidad podría contribuir a los datos observados. Aunque los autores no encuentran explicaciones para las diferencias regionales registradas, es posible que las características industriales de Bochum y de Essen tengan algún efecto. Las asociaciones fueron más notorias en los participantes que habían trabajado tiempo completo en los últimos 5 años; esta observación podría obedecer a la menor edad, una característica común en los trabajadores de más horas.

La falta de información sobre la progresión del EIMC es la principal limitación del estudio y los trabajos futuros deberán tener en cuenta este aspecto en particular. Tampoco se consideró el efecto del ruido que se sabe se asocia con hipertensión y con eventos cardiovasculares.

Conclusiones

En la población general, la exposición durante 1 año a la contaminación ambiental y a la PM fina se asocia con aterosclerosis subclínica de la carótida. Por lo tanto, parece razonable asumir efectos aun más deletéreos en relación con la exposición a más largo plazo. No obstante, se necesitan estudios prospectivos y de progresión de la enfermedad para corroborar los datos disponibles hasta ahora.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/119454

9 - Una Gran Proporción de Casos de Prediabetes y Diabetes se Subdiagnostica cuando sólo la Glucemia en Ayunas, la Hemoglobina Glucosilada o Ambas se Miden en Pacientes con Sobrepeso u Obesidad

Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Valensi P y colaboradores

Hôpital Jean Verdier, Bondy, Francia

[A Large Proportion of Prediabetes and Diabetes Goes Undiagnosed when only Fasting Plasma Glucose and/or HbA_{1c} Are Measured in Overweight or Obese Patients]

Diabetes & Metabolism 36(4):312-318, Sep 2010

La prueba de tolerancia oral a la glucosa constituye aún el método para el diagnóstico de prediabetes y diabetes, dado que la simplificación de la pesquisa mediante la determinación de la glucemia o la hemoglobina glucosilada se asocia con menor sensibilidad y falta de diagnóstico en numerosos sujetos.

Tanto la glucemia alterada en ayunas (GAA) como la intolerancia a la glucosa (IG) constituyen factores de riesgo para la aparición de diabetes (DBT). Los programas de prevención en los cuales se incluyen sujetos con IG o GAA han resultado eficaces para retrasar el comienzo de la enfermedad. Se señala que el tratamiento precoz de la DBT tipo 2 es esencial para evitar las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Sin embargo, la elección del mejor método de pesquisa de DBT y de los estadios de prediabetes aún es motivo de debate. Mientras que la determinación de la glucemia en ayunas es una técnica simple y recomendada por distintas sociedades científicas, la prueba de tolerancia oral 2 horas después de una carga de glucosa (PTOG) es el método recomendado por la *International Diabetes Federation* (IDF) y por las normativas de otras sociedades científicas para los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la PTOG es más costosa e insume más tiempo que la medición de la glucemia en ayunas, si bien representa la única técnica para el diagnóstico de la IG. Por otra parte, un comité internacional de expertos ha propuesto considerar un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $> 6\%$ como un factor de riesgo para DBT definida por la glucemia en ayunas y como un sustituto adecuado de la GAA y la IG.

En este contexto, los autores presentan los resultados de un estudio de determinación de la prevalencia de alteraciones de la glucemia en una gran cohorte de sujetos con sobrepeso y obesidad.

Pacientes y métodos

Se incluyeron sujetos mayores de 16 años sin diagnóstico conocido de DBT y derivados a un hospital de un suburbio parisino entre enero de 1998 y febrero de 2006 por sobrepeso

(índice de masa corporal [IMC] entre 25 y 29.9 kg/m²) u obesidad (IMC > 30 kg/m²). Se investigó la presencia de hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome de apnea del sueño y la necesidad de pesquiza de la DBT de acuerdo con las normativas de la *French National Agency of Accreditation and Evaluation in Health Care* (ANAES).

En todos los participantes se llevó a cabo una PTOG con la determinación de la glucemia inicial en ayunas y a las 2 horas de la ingestión de una carga de 75 g de glucosa diluida en 200 ml de agua. Se midieron además los niveles de enzimas hepáticas, de fructosamina, de colesterol total y de su fracción unida a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de triglicéridos, así como la insulinemia y la uricemia, mientras que se calcularon los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y la resistencia a la insulina por medio del índice de evaluación de la homeostasis (HOMA).

Todos los datos se procesaron con pruebas estadísticas específicas, con diferentes umbrales de sensibilidad y especificidad para la HbA_{1c} y el índice HOMA.

Resultados

Participaron 1 283 pacientes, de los cuales 1 055 eran mujeres. La media de edad se estimó en 39 ± 14 años. El 79% de los enfermos eran de origen europeo y la prevalencia de sobrepeso y obesidad se calculó en 14.2% y 85.8%, en orden respectivo. El 20% de los participantes (n = 257) se consideraron prediabéticos (197 con GAA, 29 con IG y 31 con ambas alteraciones), mientras que en el 6% de los pacientes (n = 77) se efectuó el diagnóstico de DBT. En presencia de GAA, la proporción de casos de DBT confirmados mediante la PTOG fue del 23.1%, mientras que entre los individuos con glucemia en ayunas normal, la prevalencia de alteraciones de la glucemia y de DBT diagnosticadas mediante la PTOG fue del 19.8% y 3.1%, en ese orden.

Los autores hacen hincapié en que el 70% de los casos de prediabetes y el 71% de los diagnósticos de DBT hubieran sido omitidos con la sola determinación de la glucemia en ayunas, la cual, pese a su baja sensibilidad, se asoció con adecuados niveles de especificidad para el diagnóstico de las alteraciones de la glucemia. Al evaluar la recomendación de la *American Diabetes Association* (ADA) para reducir el umbral de la glucemia en ayunas de 6.0 a 5.5 mmol/l, se verificó un incremento de la sensibilidad con una reducción acompañante de la especificidad. En relación con las normativas de la ANAES, se menciona que sólo el 15.6% de los casos de anomalías en la glucemia hubieran sido diagnosticados en esta cohorte, con mejores resultados cuando se evaluó al subgrupo de sujetos mayores de 45 años.

En otro orden, se efectuaron análisis univariados sobre el subgrupo de participantes en quienes no se había efectuado el diagnóstico de DBT sobre la base de la glucemia en ayunas. En estos pacientes se describió una correlación significativa entre la presencia de anomalías de la glucemia y la edad, el sexo masculino, el síndrome de apnea del sueño, el IMC, la circunferencia de cintura, la hipertensión, la dislipidemia, los niveles de fructosamina, el índice HOMA, los valores de HbA_{1c}, la uricemia y los niveles de gamma glutamil transferasa. En cambio, se aplicaron 2 modelos de análisis multivariados en el subgrupo de mujeres con obesidad. En una primera evaluación de aquellas pacientes con una glucemia en ayunas < 7 mmol/l por medio de un modelo estadístico complejo, tanto la edad como el índice HOMA y los valores de HbA_{1c} se asociaron de forma significativa con una glucemia ≥ 11 mmol/l en la determinación efectuada a las 2 h de la PTOG (p < 0.001). En un segundo modelo simplificado en el cual se excluyeron los niveles de fructosamina y el índice HOMA, la edad y la glucemia en ayunas se correlacionaron de manera significativa con el diagnóstico de DBT.

Cuando se consideró al subgrupo de mujeres obesas con una glucemia inicial menor de 6.1 mmol/l, la aplicación del modelo complejo permitió demostrar que la edad era el único parámetro asociado significativamente con un resultado anormal de la PTOG (p < 0.001). Esta correlación se corroboró incluso cuando el umbral de la glucemia en ayunas se redujo por debajo de 5.6 mmol/l. En cambio, en el modelo simplificado, tanto la edad como la circunferencia de cintura se correlacionaron con un resultado anormal de la PTOG para un umbral de glucemia en ayunas de 6.1 mmol/l en las mujeres obesas.

Discusión

La identificación de los individuos con un alto riesgo de evolución a la DBT tipo 2 se asocia con repercusiones en términos de la implementación de programas de intervención para retrasar la aparición de la enfermedad y sus complicaciones. En el presente análisis, la prevalencia de prediabetes y DBT fue similar a la descrita en una revisión de otros 13 estudios europeos, aunque resulta alrededor de 2 veces menor que la mencionada para la población estadounidense. Entre las posibles explicaciones de esta diferencia se hace mención a la falta de inclusión de personas con diagnóstico conocido de DBT, a la media de edad de los participantes y a la mayor cantidad de mujeres en el grupo de estudio.

Los expertos destacan que una proporción relevante de individuos con prediabetes y DBT no habría sido identificado si se hubiera empleado a la glucemia en ayunas como único parámetro para el diagnóstico. Se señala que, en sujetos con sobrepeso u obesidad, la PTOG representa una alternativa de elección para establecer la presencia de estas anomalías en el metabolismo de la glucemia. Sin embargo, recuerdan que la PTOG es un procedimiento costoso, que conlleva tiempo y que suele resultar incómodo en el contexto de la ingestión de glucosa. Asimismo, se ha informado que los resultados de la PTOG parecen poco reproducibles. Por otra parte, la propuesta de la ADA para reducir el umbral de glucemia de 6.0 a 5.5 mmol/l para el diagnóstico de GAA ha incrementado la sensibilidad y la especificidad de esta determinación. Si bien en este análisis el umbral de 5.5 mmol/l mejoró la sensibilidad de este método de detección, se señala que la PTOG fue anormal en el 18.4% de los individuos con glucemia en ayunas por debajo de ese valor. Del mismo modo, se observó que la HbA_{1c} no resultó un parámetro sensible para la identificación de sujetos con alteraciones del metabolismo de la glucemia.

Debido a los inconvenientes relacionados con la implementación de la PTOG en el contexto clínico, se recomienda priorizar esta indicación para los sujetos con un alto riesgo de evolución a la prediabetes o a la DBT. Se hace hincapié en que la edad, la HbA_{1c} y el valor del índice HOMA se asociaron de forma independiente con el riesgo de DBT en las mujeres obesas.

Conclusiones

Pese a las limitaciones relacionadas con la inclusión exclusiva de sujetos con sobrepeso y obesidad, los autores afirman que la PTOG constituye aún el método para el diagnóstico de prediabetes y DBT, dado que la simplificación de la pesquiza mediante la determinación de la glucemia o la HbA_{1c} se asocia con menor sensibilidad y con falta de diagnóstico en numerosos sujetos. La edad, el índice HOMA y la HbA_{1c} constituyen parámetros para mejorar la identificación de mujeres obesas con un mayor riesgo de DBT. La edad y la circunferencia de cintura permitirían reconocer a aquellas pacientes en quienes se propone la pesquiza de la DBT y la GAA por medio de una PTOG.

Novedades seleccionadas

10 - Describen el Riesgo Cardiovascular en Sujetos con Niveles de Glucemia en el Límite Superior Normal

Pereg D, Elis A, Hermoni D y colaboradores

American Journal of Cardiology 106(11):1602-1605, Dic 2010

Los niveles de glucemia en el límite superior de la normalidad se relacionan con un incremento del riesgo cardiovascular, aunque se considera que esta asociación se atribuye a una mayor prevalencia de otros factores de riesgo en este grupo de enfermos.

Se ha debatido acerca de la utilidad de los valores de glucemia en el límite superior normal como un biomarcador para establecer el potencial riesgo cardiovascular en los sujetos sin antecedentes de diabetes. Se postula que una correlación entre este parámetro y el riesgo vascular podría representar una herramienta valiosa en términos de salud pública, dado que el aumento de la prevalencia de obesidad ha desencadenado cambios en la distribución de los niveles de glucemia en la población general.

Sobre la base de estos datos, los autores presentan los resultados de un análisis de una base de datos del *Clalit Health Services*, que constituye la mayor estructura de salud de Israel, ya que incluye a más de la mitad de los habitantes del distrito de Sharon-Shomron. La población estaba constituida tanto por judíos como por árabes. Se incluyeron en esta evaluación aquellos sujetos con glucemias menores de 100 mg/dl, mientras que se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de diabetes, dislipidemia, hipertensión o enfermedades cardiovasculares, así como los individuos medicados con hipoglucemiantes orales o fármacos con efectos sobre el aparato cardiovascular. Se definió como criterio principal de valoración a la incidencia de revascularización coronaria, ya sea mediante angioplastia percutánea o bien por medio de una cirugía de *bypass*. Con fines estadísticos, se dividió al grupo de estudio en cuartiles definidos por la glucemia en ayunas.

De acuerdo con los expertos, se incluyeron 28 263 participantes mayores de 30 años, con una media de edad estimada en 53.7 ± 12.2 años y un porcentaje de mujeres del 61.3%. El seguimiento se extendió durante un promedio de 5.9 ± 0.7 años. En ese período se registraron un total de 424 casos de revascularización (344 angioplastias y 96 cirugías de *bypass*), correspondientes al 1.5% de los participantes. Según observaron los investigadores, se confirmó un incremento progresivo en el riesgo de revascularización coronaria en función del aumento del valor de glucemia en ayunas (*hazard ratio* = 1.73 entre el cuartil más elevado [glucemia de 95.1 ± 2.2 mg/dl] y el de menor valor [glucemia de 75.4 ± 4.5 mg/dl]). No obstante, la incorporación al modelo de análisis de los restantes factores de riesgo vascular se vinculó con una menor repercusión estadística de la asociación, que perdió su nivel de significación (*hazard ratio* = 1.17; $p = 0.328$). Estos factores (edad, sexo masculino, tabaquismo, índice de masa corporal y las fracciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad) se correlacionaron de forma independiente con el riesgo vascular, incluso en este modelo de análisis multivariado.

La asociación entre las alteraciones de la glucemia en ayunas y la morbimortalidad de causa cardiovascular en individuos sin diabetes ha sido motivo de estudio en numerosos ensayos. En esos trabajos se ha descrito un mayor riesgo en esos sujetos en comparación con aquellos con

niveles normales de glucemia. Los expertos manifiestan que el presente análisis es el primer estudio en el cual se investigó la asociación entre niveles de glucemia en el límite superior normal y el riesgo cardiovascular. A pesar de las limitaciones metodológicas, se verificó la presencia de una asociación que fue atribuida a la mayor prevalencia de otros factores de riesgo en los pacientes evaluados. De este modo, afirman que los resultados obtenidos incorporan nueva información para futuros estudios enfocados en la evaluación de los intervalos normales de glucemia y en la elección de la revascularización coronaria como criterio de valoración.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/120162

11 - Correlacionan los Biomarcadores de Inflamación con el Riesgo Vascular

Holme I, Aastveit A, Walldius G y colaboradores

Atherosclerosis 213(1):299-305, Nov 2010

La planificación de sistemas de puntuación de riesgo se asocia con un elevado valor predictivo relacionado con los eventos cardiovasculares graves.

Se reconocen diferentes biomarcadores de inflamación que se han vinculado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, entre los que se destacan la proteína C-reactiva (PCR), las citoquinas proinflamatorias, las moléculas de adhesividad y la fosfolipasa A2 asociada con lipoproteínas. De todos modos, estas determinaciones no se utilizan como herramientas iniciales de pesquisa de riesgo cardiovascular.

Sobre la base de esta información, los autores presentan los resultados de un análisis de los datos del estudio AMORIS (*Apolipoprotein Mortality Risk*) y de los registros del *Swedish Hospital Discharge and Cause of Death Registries*, con el objetivo de evaluar el valor predictivo de cada biomarcador en el contexto del riesgo cardiovascular. El ensayo AMORIS había incluido más de 350 000 participantes, derivados para la realización de determinaciones bioquímicas como parte de un examen periódico de salud o con otros fines. En el presente subanálisis se procesaron los datos de 65 050 personas de entre 30 y 85 años, sin antecedentes de tabaquismo, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca al momento del inicio del estudio. Se midieron en estos sujetos los niveles de haptoglobina, colesterol total y triglicéridos, y se efectuó un recuento de glóbulos blancos. En un subgrupo de pacientes se determinaron también los niveles de PCR, de las apolipoproteínas B (ApoB) y A-1 (ApoA1) y de las fracciones de colesterol unidas a lipoproteínas de alta y de baja densidad (HDLc y LDLc, en orden respectivo). Se estableció un puntaje relacionado con la inflamación (PI), comprendido entre 0 y 2, en el cual se consideraron los marcadores inflamatorios en el cuartil superior de la distribución de los glóbulos blancos y la haptoglobina. Los valores obtenidos se correlacionaron con los eventos cardiovasculares graves por medio de modelos de regresión de Cox.

De acuerdo con los autores, los niveles del PI se asociaron con un valor predictivo del riesgo cardiovascular que resultó superior a las correlaciones descritas para las concentraciones de lípidos de medición convencional (colesterol total y

triglicéridos). Manifiestan que, además de la edad y el sexo, se describió una asociación de significación estadística entre el valor del PI y los diferentes biomarcadores, incluidos el antecedente de diabetes y la detección de hipertensión ($p < 0.001$). La presencia de al menos un marcador de inflamación en el cuartil más elevado de la distribución (equivalente a un $PI \geq 1$) se relacionó con un mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o eventos cardiovasculares graves.

En consecuencia, el valor del PI permitió incorporar mayor información acerca del riesgo cardiovascular que otros parámetros predictivos reconocidos, como el cociente ApoB/ApoA1. No obstante, admiten que no fue posible identificar una correlación de significación estadística entre los niveles de lipoproteínas y los marcadores de la inflamación.

De esta manera, se señala que un sistema de puntuación que incluía variables relacionadas con la inflamación (recuento de glóbulos blancos, haptoglobina) se asoció de modo significativo con la incidencia de eventos cardiovasculares graves. Los resultados obtenidos permiten inferir la presencia de una interacción sinérgica entre la dislipidemia y la inflamación en términos del riesgo de eventos vasculares. En estudios previos, se había descrito que los reactivos de fase aguda agregaban información predictiva a la dislipidemia en relación con las complicaciones cardíacas o cerebrovasculares. A pesar de la utilización de otros parámetros inflamatorios en el presente subanálisis de los datos del estudio AMORIS, los hallazgos fueron comparables. En consecuencia, los biomarcadores analizados parecen brindar información adicional acerca del riesgo cardiovascular, en forma independiente de los niveles de lípidos y lipoproteínas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/120166

12 - Determinan los Factores que Contribuyen al Riesgo Cardiovascular Residual en los Enfermos Diabéticos con Valores Normales de Colesterol Asociado con Lipoproteínas de Baja Densidad

Idris I, Al-Ybaidi F

Diabetes & Metabolism 36(4):299-304, Sep 2010

Los niveles del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) representan un factor significativo de riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en los pacientes con diabetes, el riesgo de eventos vasculares no se reduce en la forma esperada, a pesar de que se logren los valores deseados de LDLc. Es posible que el "riesgo residual" sea atribuible a la gran cantidad de partículas de baja densidad (LDL) aterogénicas que entran en contacto con la pared vascular. Un estudio realizado en enfermos con diabetes tipo 2 halló una discordancia importante entre los niveles de LDLc y las partículas LDL. Como cada una de las lipoproteínas aterogénicas tiene una única molécula de apolipoproteína B (apoB), la medición de las apoB permite conocer la cantidad de partículas LDL aterogénicas en la circulación y es un mejor marcador de los niveles de las LDL que los valores calculados de LDLc.

Si bien se dispone de métodos estandarizados para la valoración de las apolipoproteínas, las técnicas no son accesibles en todos los centros. Aun así, numerosos estudios

epidemiológicos sugirieron la importancia de la determinación de las apoB y del colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDL) como mejores parámetros de predicción de eventos cardiovasculares, en comparación con el LDLc.

El *Adult Treatment Panel III* (ATP III) concluyó que el colesterol no-HDL es un sustituto adecuado de las apoB; de ahí su recomendación de considerar dicha variable como un objetivo terapéutico en los pacientes con hipertrigliceridemia. Esta recomendación se basa en el hecho de que la fracción del colesterol no-HDL también representaría al colesterol de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

En este estudio, los autores analizan la relación entre el LDLc y el colesterol no-HDL en una amplia muestra de sujetos con diabetes sin antecedente de eventos cardiovasculares (prevención primaria) y sin tratamiento con hipolipemiantes. También evalúan la relación entre los 2 índices de colesterol según los triglicéridos, el control de la glucemia y la presencia de síndrome metabólico (SM).

Los investigadores utilizaron los datos proporcionados por la base de datos *The Health Improvement Network* (THIN) que lleva un registro de los enfermos asistidos por 304 médicos generales del Reino Unido.

Se identificaron 60 258 pacientes con diabetes; se consideraron los datos bioquímicos y demográficos para dicha población, en 2005. Un total de 11 005 enfermos diabéticos de 30 a 74 años no recibían fármacos hipolipemiantes y no tenían antecedentes de enfermedad vascular (enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica).

Con la finalidad de determinar la concordancia o la discordancia, la población se clasificó en categorías según los valores de los índices lipídicos de interés: LDLc muy bajo (< 1.8 mmol/l), bajo (1.8 a 2.6 mmol/l) y alto (> 2.6 mmol/l), y colesterol no-HDL muy bajo, bajo y alto (< 2.6 mmol/l, 2.6 a 3.37 mmol/l y > 3.37 mmol/l, respectivamente). Los valores son equivalentes a los niveles de las apoB observados en los participantes del *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*. La concordancia se definió cuando los 2 índices estuvieron en la misma categoría; en caso contrario, se consideró discordancia. La concordancia y la discordancia también se valoraron en relación con los niveles de triglicéridos en ayunas (nivel bajo: < 2.2 mmol/l, nivel alto: 2.2 a 4 mmol/l); el control de la glucemia (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] $< 7\%$; del 7% al 9% y superior al 9% = control adecuado, regular y muy escaso, respectivamente); y la presencia de SM según los criterios del NCEP-ATP III. Todas las muestras se obtuvieron durante los controles médicos rutinarios. El colesterol no-HDL se calculó como el colesterol total menos el HDLc; el riesgo cardiovascular a los 10 años se estimó con el sistema JBS derivado del algoritmo de Framingham, que incluye 8 variables (edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica, tabaquismo, diabetes, hipertrofia del ventrículo izquierdo, colesterol total y HDLc). Las comparaciones se efectuaron con la prueba de χ^2 .

En total 11 005 enfermos fueron aptos para la prevención primaria de eventos cardiovasculares. La muestra incluyó a 6 134 hombres y 4 871 mujeres de 55.9 y 53.4 años en promedio, respectivamente. El riesgo cardiovascular promedio a los 10 años para la totalidad de la población fue del 20.7% (21.3% para los varones y 17.8% para las mujeres).

Sólo 58.6% de los 939 pacientes con LDLc muy bajo ($n = 550$) presentaron valores muy bajos de colesterol no-HDL, mientras que 13.4% ($n = 126$) tuvieron una concentración alta.

El 54.3% de los 3 116 pacientes con LDLc bajo ($n = 1 691$) presentaron niveles también bajos del colesterol no-HDL y

27.1% (n = 846) tuvieron una concentración de colesterol no-HDL elevada.

Entre los enfermos con niveles altos de triglicéridos (2.2 a 4 mmol/l) sólo 25.5% y 27.8% de los 235 y 654 enfermos con LDLc muy bajo y con LDLc bajo, respectivamente, tuvieron los valores correspondientes de colesterol no-HDL (< 2.6 mmol/l y 2.6 a 3.37 mmol/l). En los pacientes con una concentración baja de triglicéridos (< 2.2 mmol/l), 76.2% de los 550 pacientes con LDLc muy bajo tuvieron niveles de colesterol no-HDL muy bajos (< 2.6 mmol/l) y 8.4% presentaron una concentración alta de dicha fracción (> 3.37 mmol/l).

La discordancia entre el LDLc muy bajo y el colesterol no-HDL muy bajo fue mayor aún en los sujetos con hipertrigliceridemia (χ^2 de Pearson = 177.6; $p < 0.001$). Lo mismo ocurrió al considerar los niveles bajos de ambas fracciones (χ^2 de 212.1; $p < 0.001$).

Se comprobó una mayor concordancia entre el LDLc muy bajo y el colesterol no-HDL muy bajo en los individuos sin SM (77.9%) en comparación con el 50.3% en los sujetos con el SM ($\chi^2 = 59.7$; $p < 0.001$). Entre los 303 enfermos sin el SM y LDLc muy bajo, 236 (77.9%) tuvieron concordancia con los valores del colesterol no-HDL y sólo 6.3% presentaron niveles altos de esta última fracción. Por el contrario, entre los 489 individuos con SM y LDLc muy bajo, sólo 50.3% presentaron las cifras adecuadas del colesterol no-HDL y 17.4% tuvieron niveles elevados.

Los autores recuerdan que la hipertrigliceridemia representa un componente importante del SM; por lo tanto, en un paso posterior se evaluaron las correlaciones en los pacientes con SM y sin él luego de excluir a los enfermos con niveles de triglicéridos de más de 1.7 mmol/l.

Se comprobó una mayor concordancia entre el LDLc muy bajo y el colesterol no-HDL muy bajo en los sujetos sin SM (77.3%) respecto de los individuos con el síndrome (30.1%; $\chi^2 = 100.2$; $p < 0.001$). Los hallazgos sugieren que la relación entre la discordancia lipídica y el SM no tiene que ver con la hipertrigliceridemia. La prevalencia de concordancia y de discordancia entre las 2 fracciones de lípidos, al considerar los diversos niveles de HbA_{1c}, fue semejante.

Los hallazgos del presente estudio indican una discordancia significativa entre el colesterol no-HDL (como marcador sustituto de las apoB) y el LDLc en un amplio porcentaje de pacientes con diabetes, no tratados con hipolipemiantes y sin antecedentes de eventos cardiovasculares. Sólo 58.6% de los enfermos con niveles muy bajos de LDLc presentaron una concentración comparable muy baja de colesterol no-HDL y 13.4% tuvieron niveles altos de esta fracción lipídica. En otras palabras, en estos pacientes, los niveles normales del LDLc no garantizan una concentración adecuada de colesterol no-HDL. La discordancia sería más marcada aún en los sujetos con hipertrigliceridemia y en los enfermos con SM; en cambio, la concordancia y la discordancia no estuvieron afectadas sustancialmente por el control de la glucemia.

En opinión de los autores, la discordancia observada explicaría el riesgo cardiovascular residual en los enfermos diabéticos que logran una concentración adecuada de LDLc. Numerosos trabajos mostraron que los niveles de las apoB y del colesterol no-HDL predicen mejor el riesgo cardiovascular, respecto del LDLc; en función de los resultados de los estudios de correlación, el ATP III estableció la importancia del colesterol no-HDL, como un marcador apropiado del nivel de las apoB. Más aún, el LDLc no incluye el colesterol aterogénico transportado por las LDL oxidadas y modificadas.

El colesterol no-HDL abarca el LDLc más el colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el colesterol que deriva del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Dichas partículas son muy aterogénicas y aumentan cuando se incrementan los niveles de

triglicéridos. La valoración del colesterol no-HDL en los pacientes diabéticos sería más importante aún en los sujetos con hipertrigliceridemia y con SM. La discordancia en estos últimos ya ha sido referida en el *Framingham Heart Study* y se ha visto que la resistencia a la insulina como un factor de contribución en la discordancia lipídica es aplicable tanto a los enfermos con diabetes como a los no diabéticos. Más aún, los hallazgos de la presente investigación sugieren que la discordancia entre los 2 índices de colesterol no tiene que ver con el control de la glucemia.

Un aspecto que deberá ser evaluado en el futuro es el posible efecto del tratamiento hipolipemiente, especialmente si se tiene en cuenta que la valoración del LDLc durante la terapia predice mal la evolución cardiovascular como consecuencia de los efectos diversos del tratamiento sobre la composición de las LDL. La información en conjunto avala la importancia de la valoración de las apoB como marcadores del riesgo residual de eventos cardiovasculares en los pacientes que logran las cifras deseadas de LDLc.

En conclusión, los resultados de la presente investigación revelan una discordancia significativa entre el colesterol no-HDL y el LDLc en los pacientes con diabetes sin tratamiento hipolipemiente y especialmente en los enfermos con hipertrigliceridemia o SM. La discordancia observada explicaría el riesgo residual de eventos cardiovasculares en los enfermos que logran las cifras deseadas de LDLc. En los diabéticos, la valoración del colesterol no-HDL sería particularmente útil y debería ser un blanco terapéutico primordial, concluyen los expertos.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/120169

13 - Estudian los Factores que Predicen la Aparición del Síndrome Metabólico en los Trabajadores

Kawada T, Otsuka T, Katsumata M y colaboradores

Obesity Research & Clinical Practice 163-469, 2010

El tabaquismo, los cambios laborales y la resistencia a la insulina son algunos de los factores que elevan el riesgo de aparición del síndrome metabólico (SM). En un estudio prospectivo en más de 1 500 empleados, el trabajo con turnos rotativos contribuyó significativamente al riesgo de SM; sin embargo, en dicha investigación no se tuvieron en cuenta aspectos particulares relacionados con la ocupación y los empleados de ambos sexos se estudiaron en forma conjunta. Un estudio previo de los autores reveló relaciones entre los niveles de ácido úrico, el ejercicio y el SM. En el presente trabajo, de 1 año de seguimiento, los expertos determinan el índice de aparición del SM en trabajadores sin el SM al inicio, después de considerar otros factores de confusión, entre ellos el tabaquismo, los antecedentes laborales, la resistencia a la insulina, la concentración de ácido úrico, la edad y el índice de masa corporal.

La investigación abarcó a 3 119 sujetos de 34 a 64 años, trabajadores en una empresa de Japón. Los participantes completaron un cuestionario que permitió conocer los antecedentes médicos y terapéuticos, como también diversas variables del estilo de vida. Los empleados fueron sometidos a 2 controles médicos anuales durante los cuales se valoró la circunferencia de la cintura (CC) y la presión arterial sistólica y diastólica, se tomaron muestras de sangre y se calculó el

índice de masa corporal (IMC). Se excluyeron los individuos con antecedente de diabetes, hipertensión, dislipidemia, hiperuricemia y enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. Tampoco se incluyeron 509 sujetos con SM y 95 pacientes con niveles de glucemia en ayunas de 140 mg/dl o más altos en 2008. La muestra final de análisis estuvo integrada por 2 136 sujetos. En 2008 y 2009, los participantes se clasificaron según el tipo de trabajo en 4 categorías (trabajo diario continuo, grupo de control (A), trabajo diario continuo a trabajo en 2 turnos (B), trabajo en 2 turnos a trabajo diario continuo (C) y trabajo permanente en 2 turnos (D)).

Los individuos aportaron información sobre el tabaquismo (fumadores actuales o no fumadores) en 2008 y 2009; posteriormente se clasificaron en no fumadores, ex fumadores, fumadores recientes y fumadores actuales, según los datos obtenidos en cada una de las evaluaciones. Se consideró el consumo de alcohol: diario, ocasional o ausencia de ingesta de bebidas alcohólicas. El tiempo del sueño se clasificó en 4 categorías: menos de 4 horas, 4 a 5 horas, 5 a 6 horas y 6 horas o más. Los participantes refirieron si realizaban actividad física, incluso caminatas, de 1 hora o más por día.

En la población japonesa, la obesidad abdominal (CC de 85 cm o más) es el criterio esencial para definir el SM, en combinación con 2 o más de los siguientes parámetros: hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl) o baja concentración del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc inferior a 40 mg/dl); hipertensión arterial ($\geq 130/85$ mm Hg) e hiperglucemia en ayunas (≥ 110 mg/dl).

Los niveles del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se determinaron con métodos enzimáticos directos. Como indicador de la resistencia a la insulina se aplicó el modelo de la homeostasis (HOMA-R), que considera la insulinemia y la glucemia en ayunas.

En el análisis estadístico, para las variables continuas se consideró una distribución normal, a excepción del HOMA-R, que se transformó en logaritmos. En el análisis de variables únicas se aplicaron las pruebas de Mann-Whitney y de orden logarítmico, mientras que en el modelo de variables múltiples, el SM se consideró una variable dependiente y la edad, el tabaquismo, los antecedentes laborales y el HOMA-R, variables independientes.

En 2009, la prevalencia de SM fue del 6.3% (135 de 2 136). Cada una de las variables en 2008 se comparó entre los sujetos con SM y sin él en 2009; se comprobaron diferencias significativas en los valores promedio de todas ellas.

El IMC aumentó sustancialmente en los trabajadores del grupo A, del grupo C y del grupo D. También aumentó significativamente en los participantes no fumadores, los fumadores actuales y los ex fumadores.

Los niveles del HDLc en los fumadores actuales fueron considerablemente más bajos en comparación con los de los no fumadores; igualmente el LDLc de los fumadores actuales o de los sujetos que comenzaron a fumar en forma reciente fue significativamente más bajo que el de los no fumadores. El IMC de los fumadores actuales fue mucho más bajo que el de los no fumadores. El porcentaje de sujetos que bebía en forma esporádica en los fumadores actuales fue significativamente inferior en comparación con el de los no fumadores. El porcentaje de sujetos con actividad física diaria fue mayor entre los fumadores recientes.

El HDLc de los trabajadores del grupo C o del grupo D fue considerablemente mayor que el de los trabajadores del grupo A, mientras que los niveles del LDLc de los trabajadores del grupo D fueron sustancialmente más bajos que los de los sujetos del grupo A. El porcentaje de participantes con consumo esporádico de alcohol en el grupo C fue significativamente inferior al de los trabajadores del

grupo A. Asimismo, el porcentaje de sujetos con 6 horas o más de sueño en el grupo C fue sustancialmente mayor respecto del de los individuos del grupo A. Los sujetos del grupo A refirieron un menor porcentaje de actividad física diaria respecto de los 3 grupos restantes. El porcentaje de individuos no fumadores en el grupo C y en el grupo D fue considerablemente más bajo que el que se registró en los sujetos del grupo A.

En el modelo de variables múltiples, la edad, el IMC, el aumento del HOMA-R, los niveles del ácido úrico y el tabaquismo actual elevaron el riesgo del SM, con *odds ratio* (OR) de 1.06, 1.23, 1.14, 1.31 y 1.61, respectivamente.

La Organización Mundial de la Salud considera resistencia a la insulina cuando el HOMA-R es igual o superior a 1.80, un hallazgo que se encontró en la cuarta parte de los sujetos de la presente investigación. Dicho umbral representa el percentil 75 de la población general, sin resistencia a la insulina. En 2009, los porcentajes de participantes con valores de HOMA-R superiores al umbral, con SM y sin este, fueron de 47.4% (64 de 135) y de 23.5% (469 de 2 000), respectivamente.

En la presente investigación, los fumadores actuales tuvieron un riesgo más alto de tener SM respecto de los no fumadores, independientemente de otras variables de confusión. Por el contrario, los ex fumadores no presentaron un mayor riesgo de SM en comparación con los no fumadores; los hallazgos son coincidentes con los referidos por otros grupos.

Si bien la interrupción del hábito de fumar puede asociarse con un aumento del peso y, así, elevar el riesgo de SM, en el estudio, los ex fumadores presentaron un incremento más importante del IMC que los no fumadores y los fumadores actuales.

No se encontraron diferencias en el aumento del IMC entre los no fumadores y los fumadores actuales; sin embargo, el tabaquismo actual contribuyó en forma significativa al riesgo de SM. El IMC también fue un factor predictivo de este síndrome,

La fisiopatología del SM es muy compleja; aún así, la resistencia a la insulina tiene un papel decisivo; la hiperinsulinemia eleva considerablemente el riesgo de eventos cardiovasculares y de SM. En el presente estudio se constató una fuerte asociación entre la insulina en ayunas y el HOMA-R (coeficiente de correlación de Spearman = 0.982), el HOMA-R podría ser un marcador de los niveles de la insulina. De hecho, también se comprobaron diferencias importantes en las medias geométricas de la insulina entre los individuos con SM y los sujetos sin él.

En un trabajo previo, los autores demostraron una relación sustancial entre el SM, los niveles plasmáticos de ácido úrico y la actividad física; en la presente investigación, el efecto significativo del ejercicio no se confirmó, tal vez como consecuencia de la aplicación de una nueva definición para la actividad física cotidiana.

La comparación de los factores asociados con el SM en 2008 y 2009 mostró resultados importantes, ya que se comprobaron diferencias en los valores promedio de todas las variables; en opinión de los autores, el inicio del SM subclínico podría reconocerse mediante el agravamiento de los factores relacionados con la patología.

Aunque no se comprobaron efectos significativos en relación con la categoría laboral, los trabajadores del grupo D tuvieron cambios favorables en el perfil de lípidos (mayor HDLc y descenso del LDLc), por motivos difíciles de explicar. Tampoco se comprende la menor concentración de ácido úrico entre los fumadores actuales en comparación con la de los no fumadores. Los resultados son inesperados, ya que tanto el ácido úrico como el tabaquismo actual contribuyeron

a la aparición del SM. La actividad física no fue un factor predictivo del SM pero los resultados no son definitivos ya que, en este sentido, deben tenerse en cuenta diversas variables.

En conclusión, los hallazgos del estudio revelan que el tabaquismo actual es un factor de riesgo de aparición del SM en sujetos trabajadores; la influencia se mantiene aun después de considerar otros factores de confusión: edad, índice de masa corporal, resistencia a la insulina, ácido úrico y otros factores del estilo de vida. En opinión de los autores, deben maximizarse los esfuerzos para que las personas dejen de fumar.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/120177

14 - Evalúan las Asociaciones entre los Niveles Plasmáticos de Proteína C-Reactiva Ultrasensible con las Variantes Genéticas y los Factores de Riesgo Cardiovascular

Hu M, Lee M, Mak V, Tomlinson B

American Journal of Cardiology 106(11):1588-1593, Dic 2010

Los niveles plasmáticos de proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus) constituyen un predictor importante de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en estudios previos, durante el tratamiento con estatinas la relación entre los niveles plasmáticos de PCRus y los múltiples factores de riesgo cardiovascular persistió, aunque no se evaluó el efecto de los polimorfismos del gen de la PCR sobre las concentraciones plasmáticas. Los autores se propusieron evaluar las asociaciones entre los niveles plasmáticos de PCRus con las variantes genéticas y los factores de riesgo cardiovascular en un grupo de pacientes chinos tratados con rosuvastatina.

Se incluyeron en el estudio los pacientes chinos de 18 años o más con enfermedad coronaria o equivalentes de riesgo de enfermedad coronaria, como hipercolesterolemia familiar, que se reclutaron para un estudio farmacogenético sobre la respuesta a la rosuvastatina en dosis de 10 mg/día. A los participantes se les tomaron medidas antropométricas y se les extrajo sangre para la determinación de ácido desoxirribonucleico, el perfil lipídico y la PCRus. Sobre la base de estudios previos y por su frecuencia, se seleccionaron 2 polimorfismos de nucleótidos únicos (PNU) en la PCR: 3872G>A [RS1205] y 5237A>G [rs 2808630]. También se seleccionaron otros PNU comunes en los genes relacionados con la inflamación y la PCR, así como con la farmacocinética de la rosuvastatina.

Los niveles de PCRus se transformaron logarítmicamente. Se realizaron análisis de regresión univariados y multivariados para identificar las covariables clínicas asociadas con el log PCRus. Las covariables genéticas se agregaron al modelo para analizar las asociaciones entre los polimorfismos genéticos y el log PCRus. Por último, se aplicó un análisis de regresión logística multivariado para analizar las covariables vinculadas con un aumento en los niveles de PCRus de 1 mg/l o más.

Participaron 281 pacientes, 144 mujeres, con una edad de 57 años (mediana) y niveles de PCRus de 0.81 mg/l (mediana). El análisis multivariado demostró que el sexo femenino, el aumento en la circunferencia de cintura, la diabetes, el incremento en los niveles de triglicéridos y la disminución en las concentraciones de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) fueron las variables

no genéticas significativamente asociadas con los mayores niveles de PCRus. El análisis de regresión para cada PNU con el ajuste por las variables no genéticas demostró que el rs1169288 en el gen del factor nuclear 1 alfa del hepatocito (HNF1A) ($p < 0.003$) y rs1205 ($p < 0.001$) y rs2808630 ($p < 0.001$) en el gen PCR se asociaron independientemente con el log PCRus. Las personas con 1 a 2 copias de las variantes alélicas de estos PNU presentaron niveles inferiores de PCRus en comparación con aquellos con los alelos naturales. Los niveles de PCRus difirieron entre los 6 diplotipos de rs1205 y rs2808630 de PCR ($p < 0.001$); las personas con alelos naturales (GG/AA) tuvieron concentraciones de PCRus elevadas, mientras que aquellas con 2 alelos mutados presentaron los niveles inferiores y los individuos con 1 alelo mutado, valores intermedios. Ninguno de los polimorfismos en los genes relacionados con la farmacocinética de la rosuvastatina se asociaron con los niveles de PCRus. La circunferencia de cintura y el polimorfismo rs1205 fueron los factores más significativamente vinculados con los niveles de PCRus en ambos sexos en los modelos multivariados. Las concentraciones de PCRus aumentaron con el incremento en la circunferencia de cintura en el grupo con genotipo rs1205. No hubo diferencias en la circunferencia de cintura u otros parámetros de obesidad en los genotipos rs1205, lo que indica que no hay relación entre la obesidad y el polimorfismo rs1205. Dentro de cada tercil de circunferencia de cintura, el mayor número de variantes alélicas de rs1205 se asoció con niveles inferiores de PCRus ($p < 0.001$). Los 3 polimorfismos y los factores de riesgo cardiovascular explicaron en total el 35.5% de la varianza en los niveles de PCRus. La circunferencia de cintura explicó la mayor parte de la varianza en los niveles de PCRus (19.1%) y los 3 polimorfismos genéticos, el 8.5%. El análisis de regresión logística multivariado mostró que los individuos con variantes alélicas del rs1205 del gen PCR tuvieron un menor riesgo de presentar niveles de PCRus de 1 mg/l o más en comparación con los alelos naturales homocigotas. El polimorfismo rs2808630 del gen PCR también se asoció inversamente con concentraciones de PCRus de 1 mg/l o más. El sexo femenino, el aumento en la circunferencia de cintura, las concentraciones inferiores de HDLc también fueron predictores de concentraciones de PCRus de 1 mg/l o más. Cuando se utilizó como valor umbral 2 mg/l, los predictores fueron los mismos. Por cada 10 cm de incremento en la circunferencia de cintura, el aumento en el riesgo de tener niveles de PCRus de 1 mg/l o más fue de 1.8 veces.

Comentan los autores que las concentraciones plasmáticas de PCRus son un rasgo hereditario y los polimorfismos demostraron tener una influencia principal en las diferentes poblaciones. En este estudio realizado en China, se encontró que las variantes rs1205 y rs2808630 del gen PCR y el PNU I27L en el gen HNF1A se asociaron significativamente con niveles inferiores de PCRus en los pacientes tratados con rosuvastatina. La frecuencia de polimorfismos rs1205 varía entre las diferentes razas y es más alta en China (54% en este estudio) y Japón (73%). Su elevada prevalencia en estas poblaciones probablemente sea el principal determinante de concentraciones inferiores de PCRus. El efecto del polimorfismo rs1205 en el gen PCR sobre los niveles de PCRus bajo tratamiento con estatinas en este ensayo con población oriental parece ser superior al encontrado en poblaciones de raza blanca en los niveles basales. En estudios genómicos recientes se demostró una asociación sustancial entre los polimorfismos en los fenotipos HNF1A y PCR. El HNF1A también cumple un papel en la homeostasis de los ácidos biliares y del colesterol y en el metabolismo de la glucosa, lo cual indica una interacción compleja entre las vías metabólicas e inflamatorias.

Este estudio demostró la relación entre las variantes genéticas comunes y los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y los niveles de PCRus en pacientes chinos tratados con rosuvastatina, similares a las encontradas en sujetos no tratados. En estudios genéticos se demostró que los niveles plasmáticos de PCRus alterados relacionados con los genotipos poco probablemente sean un factor causal para la aparición de enfermedad vascular isquémica. Por ello, destacan que los pacientes con aumentos persistentes en la PCRus pueden ser candidatos para intervenciones dirigidas a otros factores de riesgo relacionados con el síndrome metabólico como la obesidad central o la disminución en los niveles de HDLc en lugar de intensificar el tratamiento con estatinas. Además, la relación significativa entre la circunferencia de cintura y los niveles de PCRus en pacientes tratados con rosuvastatina indica que la disminución de la obesidad central mediante la pérdida de peso o el ejercicio puede ser más eficaz para reducir las concentraciones de PCRus que los fármacos.

En conclusión, según los autores, el suyo es el primer estudio que demostró la relación entre los polimorfismos genéticos y los factores de riesgo cardiovascular con los niveles de PCRus en los pacientes chinos tratados con estatinas, inclusive en aquellos con hipercolesterolemia familiar. La obesidad central, los niveles disminuidos de HDLc y los polimorfismos genéticos de la PCR fueron los principales determinantes de los niveles de PCRus.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120163

15 - Describen los Efectos del Consumo de Alcohol sobre el Riesgo Cardiovascular en Varones Ancianos

Perissinotto E, Buja A, Sergi G y colaboradores

Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases
 20(9):647-655, Nov 2010

En distintos estudios científicos se ha descrito un efecto protector cardiovascular del consumo moderado de alcohol, tanto en adultos como en ancianos. Entre los mecanismos biológicos postulados para la modulación de esta acción beneficiosa se mencionan los cambios antiaterogénicos en los lípidos plasmáticos, un efecto antiinflamatorio y modificaciones en el metabolismo de la glucosa. Como contrapartida, en otros ensayos se informó que el consumo de alcohol se asocia con un incremento de la presión arterial. Por otra parte, en los pocos estudios poblacionales acerca de los efectos del consumo de alcohol sobre el riesgo cardiovascular se informó que la asociación de este hábito con la presión arterial o el perfil lipídico varía en función de la edad. Asimismo, en un escaso número de ensayos se ha investigado la influencia del consumo de alcohol sobre el riesgo cardiovascular de los ancianos, cuyos resultados requieren ser confirmados en términos de potenciales factores de confusión, como la dieta y los tratamientos farmacológicos.

En este contexto, se presentan los resultados de un estudio de la asociación entre diferentes niveles de consumo de alcohol y el riesgo cardiovascular en una muestra representativa de los varones italianos de entre 65 y 84 años, los cuales en general son consumidores de vino.

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico de diseño transversal, con la participación de varones italianos de entre

65 y 84 años, correspondiente a la primera fase del estudio ILSA (*Italian Longitudinal Study of Aging*). El protocolo consistía en una entrevista personal y en la elaboración de una historia clínica, junto con la realización de pruebas de laboratorio. En el cuestionario se incluyeron datos relacionados con la edad, el nivel educativo, la necesidad de internaciones, el uso de medicación, las características de la alimentación, el consumo de alcohol (cantidad de medidas, uso de bebidas destiladas, utilización al momento del estudio) y el tabaquismo. Se registraron la presión arterial, la altura, el peso, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, la capacidad física (estimada por medio de una escala con 6 tareas motoras específicas y cuantificada de 0 a 14 puntos) y diferentes parámetros bioquímicos (colesterol total y sus fracciones unidas a lipoproteínas de alta y baja densidad [HDLc y LDLc, en orden respectivo], triglicéridos, glucemia, niveles circulantes de insulina, apolipoproteínas [apo] A-1 y B) y el índice de homeostasis para la resistencia insulínica (HOMA-IR).

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas con un nivel de significación para $p < 0.05$ en 2 dimensiones.

El grupo de estudio estaba constituido por 1 896 ancianos, de los cuales 228 eran abstemios y 1 668 consumían bebidas con alcohol. En el subgrupo de bebedores, la media y la mediana del consumo se estimó en 30.7 ± 26.7 g diarios y 23.3 g/día, en el mismo orden. Alrededor del 14% de estos participantes ingerían más de 50 g diarios. Casi la totalidad de los integrantes del subgrupo de consumidores de bebidas con alcohol ingerían vino (98%) y más de la mitad utilizaban también bebidas destiladas (51%), pero sólo unos pocos consumían cerveza (7%). Mientras que la media de edad de inicio de la ingesta de vino era de 18 años, el promedio de edad de comienzo de consumo de cerveza se calculó en 37 años.

Se destaca la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre un mayor consumo de alcohol y un menor nivel educativo, índices más elevados de tabaquismo y una mayor ingesta de café, vegetales, aceite de oliva, pan, quesos y carnes frías. Con la aplicación de un modelo de valores medios ajustados por los factores de riesgo cardiovascular, se verificó una tendencia significativa al incremento de los valores de colesterol total y sus fracciones (HDLc, LDLc), así como de apoA-1. Por otra parte, se estimaron los coeficientes de correlación lineal con modelos de regresión logística para evaluar al consumo de alcohol como una variable dicotómica independiente. De acuerdo con los autores, se confirmó una asociación lineal significativa y descendente para el fibrinógeno, el HDLc, la apoA-1 y los niveles circulantes de insulina, mientras que se observó una asociación lineal significativa pero ascendente en términos de las concentraciones de colesterol total y LDLc. En cambio, la correlación con el HOMA-IR y la presión sistólica no fueron lineales. La totalidad de estas asociaciones se corroboraron en un segundo modelo de regresión logística en el cual el consumo de alcohol se interpretó como una variable continua.

En el presente análisis se evaluó la existencia de asociaciones entre el consumo de alcohol y los biomarcadores de riesgo cardiovascular en un grupo de varones ancianos italianos. De acuerdo con los autores, el vino es la bebida alcohólica más consumida por estos sujetos y manifiestan que su ingesta se asocia con valores más saludables de fibrinógeno, HDLc, apoA-1 e insulinemia, pero con un perfil desfavorable cuando se consideró en forma general a todos los marcadores evaluados, así como en términos del LDLc y la presión sistólica, aún después del ajuste estadístico por las principales covariables.

La presencia de una correlación lineal inversa con los niveles de fibrinógeno había sido descrita en estudios previos con la participación de sujetos ancianos. Asimismo, los efectos antiinflamatorios del consumo de alcohol podrían explicarse por la capacidad del etanol para inhibir algunos mediadores de la inflamación, entre los que se mencionan la interleuquina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas. Por otra parte, se especula que el incremento de los niveles de HDLc es otro de los efectos antiaterogénicos del consumo de alcohol. En algunos ensayos previos se ha mencionado que el alcohol no sólo modifica la concentración de HDLc, sino que podría inducir cambios cualitativos en estas moléculas, así como una mayor síntesis y secreción hepática de las apo estructurales que conforman la partícula de HDL, como la apoA1. Otro mecanismo biológico propuesto para explicar estas acciones del consumo de alcohol es la potencial modulación del metabolismo de los ácidos grasos esenciales poliinsaturados, de un modo similar al de los ácidos grasos omega-3 procedentes de la dieta.

En otro orden, se describió una tendencia al aumento de los niveles de colesterol total y LDLc en el contexto de una mayor ingesta de alcohol. En relación con la insulinemia y el consumo de etanol, los resultados obtenidos confirman las observaciones previas realizadas en sujetos de mediana edad y en ancianos acerca de la reducción de las concentraciones circulantes de insulina. Este efecto podría formar parte de los mecanismos cardioprotectores del consumo de alcohol.

Los expertos advierten que, en coincidencia con otros trabajos, se observó una asociación entre la ingesta de etanol y la presión sistólica. Sin embargo, en algunas publicaciones previas se ha relacionado al consumo moderado de alcohol con la reducción del riesgo de infarto de miocardio en varones hipertensos. Se postula que, en los consumidores de vino, los efectos beneficiosos de la ingesta de esta bebida en contraposición a la acción deletérea en términos del incremento de la presión arterial se atribuyen al contenido de moléculas fenólicas, como el resveratrol. Como concepto general, se propone que los bebedores moderados no requieren modificar sus hábitos de consumo en presencia de hipertensión arterial.

Si bien se reconocen las limitaciones inherentes al diseño de los cuestionarios, los expertos aseguran que, en los sujetos de edad avanzada, se verifica una correlación lineal entre el consumo de alcohol y la mayor parte de los factores de riesgo vascular, por lo cual los efectos beneficiosos o perjudiciales se incrementan en función de la magnitud de la ingesta. Por otra parte, admiten la imposibilidad de establecer un umbral de consumo seguro en los varones ancianos, ya que la determinación de parámetros metabólicos en lugar de la evaluación de las tasas de incidencia o de letalidad no facilita el análisis de los efectos en forma global. Los individuos de edad avanzada constituyen una población vulnerable en términos de los efectos adversos del consumo de alcohol, por lo cual los autores concluyen recomendando que el control de la ingesta alcohólica en estos individuos debe contemplar otros parámetros sociales y relacionados con la salud, como el riesgo de caídas por la interacción entre el uso de medicamentos y el consumo de alcohol.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/120175

16 - Correlacionan la Reducción del Tejido Adiposo Visceral con la Optimización de la Función Endotelial

Rittig K, Hieronimus A, Stefan N, Balletshofer B y colaboradores

Atherosclerosis 212(2):575-579, Oct 2010

La aterosclerosis comienza en las etapas iniciales de la vida, por lo cual se considera que es posible la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. Los factores de riesgo convencionales son deletéreos para el sistema vascular durante la adolescencia y la edad adulta, aunque se especula que otros factores de riesgo podrían resultar relevantes durante la primera década de la vida. El incremento del tejido adiposo visceral (TAV) y la presencia de adiposidad hepática constituyen afecciones mediadoras de la inflamación sistémica que pueden generar repercusiones negativas en términos de la función endotelial. Se ha demostrado que el incremento de la actividad física puede asociarse con descenso del peso y de la inflamación subclínica, con consecuente reducción de los eventos cardiovasculares y aumento de la dilatación mediada por flujo (DMF) de las grandes arterias.

En este contexto, los autores intentaron corroborar la hipótesis de la necesidad de la reducción de la masa del TAV para cumplir en forma eficaz una estrategia de prevención primaria cardiovascular.

Se incluyeron 189 sujetos (120 mujeres y 69 varones) con una media de edad de 45.4 ± 0.8 años, sin diabetes o signos clínicos de enfermedad cardiovascular, los cuales participaron del estudio TULIP (*Tübingen Lifestyle Intervention Program*). Este ensayo fue diseñado para estimar los efectos de las intervenciones sobre el estilo de vida (dieta e incremento moderado de la actividad aeróbica) en términos de la optimización de los fenotipos de sujetos con predisposición a la diabetes y su perfil de riesgo vascular. Se consideraron como individuos de riesgo ya sea a aquellos con sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] > 27 kg/m²) o bien con familiares directos con diabetes o antecedentes personales de diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa.

Todos los participantes se integraron a un programa controlado de cambios del estilo de vida extendido durante una media de 9 meses, con reducción de la cantidad de calorías, disminución de la proporción de lípidos saturados y aumento de la cantidad y la duración de los planes de ejercicio.

Se llevaron a cabo pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), con cálculo del índice de sensibilidad a la insulina por medio de la fórmula de Matsuda. Asimismo, se determinó la DMF en la arteria braquial, con estimación de la capacidad de dilatación tanto dependiente como independiente del endotelio. Mediante técnicas de laboratorio se determinaron los niveles circulantes de glucosa, insulina, proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y moléculas de adhesividad (SI-CAM, SV-CAM y selectina E soluble). Se midió el espesor miointimal carotídeo por ecografía, mientras que el tejido adiposo total y el visceral se calculó mediante técnicas de resonancia magnética nuclear en un campo de 1.5 tesla.

Se definió como pacientes con respuesta a la intervención a aquellos en los que se verificó una disminución del TAV superior a la mediana calculada para la totalidad del grupo de estudio. Todos los datos se procesaron con pruebas estadísticas para comprobar la presencia de relaciones entre las variables con modelos multivariados de regresión lineal.

Los expertos mencionan que los pacientes que respondieron a la intervención y aquellos que no lo hicieron no se diferenciaban de manera significativa en términos de la distribución por sexo, edad y perfil cardiovascular

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

convencional. De la misma manera, no se identificaron diferencias en la mayor parte de las determinaciones de lípidos plasmáticos. En cambio, tanto el IMC inicial como el TAV y el tejido adiposo total (TAT) fueron más elevados entre quienes respondieron al tratamiento, mientras que los sujetos sin respuesta a la intervención se caracterizaron por una menor glucemia en ayunas. No se reconocieron diferencias iniciales de significación entre ambos grupos en relación con las moléculas SV-CAM y SI-CAM, así como en los parámetros vasculares morfológicos y funcionales.

En otro orden, se describió un descenso significativo del peso corporal, el TAV y el TAT en todo el grupo de estudio ($p < 0.0001$ para todas las comparaciones), si bien no se observaron cambios en la DMF. Asimismo, no se verificaron correlaciones significativas entre los cambios en la DMF y las variaciones individuales del peso corporal y el TAT. Por el contrario, se comprobó una asociación inversa entre los cambios individuales de la DMF y la variación del TAV ($p = 0.009$) en el análisis univariado, la cual se confirmó en un modelo de análisis multivariado en el que se incorporaron la glucemia, el IMC, el TAT, el TAV y la concentración de triglicéridos.

Entre los sujetos que respondieron a la intervención, el TAV se redujo de manera significativa, pero no se reconocieron cambios entre los pacientes sin respuesta a la dieta y el ejercicio. El descenso del TAV de los enfermos que respondieron a la terapia se acompañó de un incremento de la DMF del 29% ($p = 0.0005$), a diferencia de lo verificado entre los individuos sin respuesta a la intervención indicada. En coincidencia, los niveles de selectina E soluble se redujeron significativamente sólo en los pacientes que respondieron a la estrategia de tratamiento.

Los expertos aseguran que la disminución del TAV, aunque no del TAT, en el contexto de una intervención sobre el estilo de vida se correlacionó con la optimización de la función vascular en un grupo de individuos con alto riesgo de progresión a la diabetes tipo 2. Esta reducción del TAV se acompañó con una minimización de otros factores de riesgo potencialmente relacionados con los parámetros cardiovasculares. Con el objetivo de definir las repercusiones de estas variables, se llevó a cabo una división del grupo de estudio en función de la presencia o de la ausencia de respuesta a la intervención elegida, con la inclusión en el modelo de análisis de otros marcadores bioquímicos. Dado que la participación de estos parámetros no se asoció con un incremento de la DMF, se presume que el descenso del TAV podría definirse como la causa del efecto beneficio sobre la función cardiovascular.

De acuerdo con los autores, otro hallazgo relevante del presente estudio consistió en que el descenso del peso corporal del 5.1% entre los pacientes que respondieron a la intervención se asoció con una reducción del 13.3% en el TAT del mismo subgrupo y de más del 22% en el TAV en todo el grupo de análisis. Se hace hincapié en la posibilidad de informar a estos pacientes que los cambios ponderales se acompañan de modificaciones más acentuadas en el tejido adiposo metabólicamente activo, con el objetivo de evitar la pérdida de motivación en los individuos obesos.

Se presume que la disminución del TAV puede contribuir a la reducción del proceso inflamatorio en la pared vascular. El descenso observado en las concentraciones de selectina E soluble parece indicar un efecto favorable directo de la intervención sobre el endotelio, ya que esta molécula, a diferencia de la SI-CAM y la SV-CAM, sólo es expresada por las células endoteliales y representa en consecuencia un biomarcador específico de la activación endotelial. Si bien en ensayos previos se había señalado la eficacia de las intervenciones en el estilo de vida sobre los cambios en la

DMF, no se había establecido aún el mecanismo subyacente de esta asociación.

Aunque reconocen la presencia de las limitaciones metodológicas derivadas de su condición de análisis *post hoc*, los investigadores afirman que la reducción del TAV como corolario de cambios en el estilo de vida se correlaciona con un aumento de la DMF que parece independiente del descenso del peso corporal. Por lo tanto, el TAV desempeña un papel relevante en los cambios funcionales iniciales del sistema vascular y la reducción de esta fracción del tejido adiposo podría atenuar el riesgo de aterosclerosis en sujetos con predisposición a la diabetes tipo 2.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120167

17 - Estudian los Efectos del Tabaquismo sobre la Vasculatura Pulmonar y sobre el Recuento de las Células Progenitoras Endoteliales

Yue W, Wang M, Tse H y colaboradores

American Journal of Cardiology 106(9):1248-1254, Nov 2010

Las células progenitoras endoteliales (CPE) participarían en la reparación del endotelio y en el proceso de revascularización, posteriores al daño vascular. La disfunción endotelial podría ser un factor de máxima importancia fisiopatológica en la aparición de la hipertensión pulmonar; de hecho, diversos estudios recientes sugirieron que las CPE disfuncionales intervendrían en la remodelación vascular en los pacientes con hipertensión pulmonar.

La nicotina en baja concentración ejerce una influencia positiva sobre el número, la proliferación y la migración de las CPE y sobre la vasculogénesis *in vitro*; en cambio, en concentraciones elevadas tiene efectos citotóxicos sobre dichas células. Algunos trabajos revelaron que los sujetos que fumaron durante largos períodos tienen depleción y disfunción de las CPE y estos cambios podrían contribuir a la elevación de la presión arterial sistólica en la arteria pulmonar (PASP) en los sujetos con enfermedad coronaria (EC) establecida. En el presente estudio se analiza esta teoría y se definen los factores clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos asociados con el aumento de la PASP en los pacientes con EC.

El estudio transversal y de observación abarca sujetos fumadores con EC, confirmada por angiografía. Todos los pacientes presentaban 50% o más de estenosis de 1 o más coronarias principales y recibían tratamiento desde al menos 1 año antes del reclutamiento. Se excluyeron los enfermos con miocardiopatía dilatada, patología valvular significativa, infarto de miocardio reciente, angina inestable, procedimientos de revascularización coronaria o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos y con insuficiencia cardíaca clase III o IV, entre otros criterios de exclusión. La concentración normal de CPE se determinó en un grupo de sujetos sanos de 65 años.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión, índice de masa corporal y antecedentes familiares de EC en parientes de primer grado de menos de 55 años) y los tratamientos. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de la glucemia, creatinina, lípidos y apolipoproteínas. Todos los participantes fueron sometidos a estudio Doppler modo M y a

ecocardiografía Doppler tisular según las pautas de la *American Society of Echocardiography*. Se calcularon la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la excursión sistólica del plano anular de la válvula tricúspide como indicadores de la función del ventrículo derecho. Se midieron la velocidad del flujo mitral E, el tiempo de desaceleración y la velocidad del flujo A; se estimó la velocidad máxima de regurgitación de la tricúspide. La presión sistólica del ventrículo derecho se calculó con la fórmula de Bernoulli modificada. La PASP se calculó a partir de la presión sistólica del ventrículo derecho y de la presión media en la aurícula derecha; los valores de más de 30 mm Hg se consideraron anormales. Se calculó la resistencia vascular pulmonar (RVP). Mediante ecocardiografía Doppler tisular se obtuvieron las velocidades máximas en el anillo mitral y tricúspide durante la sístole (Vs) y durante el inicio de la diástole (Ve); se calculó la presión de llenado del ventrículo izquierdo.

Las CPE circulantes se calcularon sobre la base de la expresión de los siguientes marcadores de superficie: CD34/KDR+ y CD133/KDR+; el número se determinó mediante citometría de flujo con anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína. El análisis estadístico se realizó con pruebas *t* o de χ^2 , según el caso. Las comparaciones entre múltiples grupos se efectuaron con pruebas de varianza y con correcciones *post hoc* de Bonferroni. Se aplicaron modelos de regresión lineal para definir la relación entre las CPE, la PASP y otras variables ecocardiográficas.

El estudio abarcó a 174 pacientes con EC (151 hombres y 23 mujeres de 69 años en promedio); 95 eran fumadores o habían fumado y 79 eran no fumadores. No se registraron diferencias importantes en la edad; en la prevalencia de hombres, de hipertensión, de diabetes, de hipercolesterolemia, de antecedente de infarto de miocardio o de revascularización coronaria; en la presión arterial sistólica y diastólica; en el índice de masa corporal; y en las medicaciones utilizadas entre los fumadores y los no fumadores. Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en la glucemia en ayunas, la concentración de hemoglobina glucosilada, la mayoría de las fracciones de los lípidos y las apolipoproteínas (apo), y la creatinina.

Sin embargo, los fumadores presentaron niveles más bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y menor cantidad de células circulantes CD34/KDR+ y CD133/KDR+ ($p < 0.05$ en todos los casos).

En comparación con los controles, los fumadores y los sujetos no fumadores con EC tuvieron una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Los controles presentaron niveles más altos del HDLc, apoB, apoA-I y células CD34/KDR+ y CD133/KDR+ en comparación con los sujetos con EC.

Las dimensiones del ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda y el ventrículo derecho fueron mayores en los fumadores; la excursión sistólica del anillo tricúspideo fue menor en comparación con los individuos no fumadores. Sin embargo, no se comprobaron diferencias significativas en la FEVI y en el diámetro de la aurícula derecha entre los grupos.

La prevalencia de PASP elevada fue sustancialmente mayor en los fumadores respecto de los no fumadores (52% en comparación con 30%; $p < 0.05$). En cambio, no se observaron diferencias importantes en el índice diastólico del ventrículo izquierdo o en la prevalencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, regurgitación mitral o RVP entre los grupos. El estudio Doppler tisular mostró Vs y Ve significativamente menores que la pared libre del ventrículo derecho en los fumadores ($p < 0.05$ en todos los casos).

No se encontraron diferencias en la edad; el porcentaje de varones; la prevalencia de hipertensión, diabetes,

hipercolesterolemia, infarto de miocardio y revascularización coronaria; la presión arterial; el índice de masa corporal y los fármacos utilizados entre los sujetos fumadores con PASP elevada o sin PASP alta. La glucemia en ayunas, la concentración de la hemoglobina glucosilada, el perfil de lípidos y los niveles de la creatinina también fueron semejantes en los 2 grupos. Sin embargo, los pacientes fumadores con PASP elevada tuvieron niveles significativamente más bajos de células circulantes CD34/KDR+ y CD133/KDR+ que los sujetos sin elevación de la PASP ($p < 0.001$).

Los fumadores con PASP alta tuvieron valores más elevados de RVP, diámetros mayores de fin de sístole y de fin de diástole del ventrículo derecho, menor excursión tricúspide y menor Vs y Ve de la pared libre del ventrículo derecho que los fumadores sin elevación de la PASP.

La PASP promedio fue significativamente mayor en los fumadores con aumento de la PASP respecto de los individuos sin elevación de la PASP; en cambio, no se encontraron diferencias importantes en el índice diastólico del ventrículo izquierdo y en la prevalencia de disfunción del ventrículo izquierdo o de regurgitación mitral. Se comprobaron Vs y Ve de la pared libre del ventrículo derecho significativamente menores entre los fumadores con PASP elevada ($p < 0.05$ en todos los casos).

Los niveles circulantes de las CPE CD34/KDR+ y de las CPE CD133/KDR+ se asociaron significativamente y en forma inversa con la PASP ($r = -0.458$; $p < 0.001$ y $r = -0.398$; $p < 0.001$, respectivamente). Asimismo, se constataron correlaciones negativas entre dichas subpoblaciones celulares y la RVP ($r = -0.439$; $p < 0.001$ y $r = -0.495$; $p < 0.001$, respectivamente).

Los resultados de la presente investigación confirman la prevalencia alta de PASP elevada en los sujetos fumadores con EC estable; estos pacientes tuvieron con mayor frecuencia factores de riesgo cardiovascular en comparación con los controles. Los niveles circulantes de las CPE fueron sustancialmente más bajos en los fumadores con EC, respecto de los controles y de los individuos no fumadores con EC. Más aún, la frecuencia de PASP y de RVP altas fue mayor en los pacientes fumadores con EC; en ellos, el ventrículo derecho fue de mayor tamaño y más disfuncional.

El 52% de los fumadores tuvieron PASP elevada, a juzgar por los resultados del estudio Doppler. Aunque no se encontraron diferencias importantes en las características clínicas, los fumadores con PASP elevada tuvieron sustancialmente menos CPE que los sujetos sin elevación de la PASP; la cantidad de dichas células se correlacionó en forma inversa con la PASP y la RVP.

Según los resultados de algunos trabajos recientes, las CPE participarían en la reparación del endotelio vascular; más aún, los trabajos clínicos revelaron una asociación inversa entre el recuento de CPE en la circulación, el puntaje de riesgo de Framingham y el número de factores de riesgo cardiovascular –incluso tabaquismo– en los enfermos con EC.

El tabaquismo se asocia con depleción y trastornos funcionales de las CPE; la presente investigación confirmó la asociación y reveló una reducción de las CPE inmaduras y maduras. En opinión de los autores, la reducción de las CPE podría contribuir al aumento de la PASP en los sujetos fumadores con EC.

Los hallazgos también sugieren que la disfunción vascular pulmonar sería el mecanismo responsable de la elevación de la PASP en los fumadores. Las CPE maduras e inmaduras tendrían un papel importante en el mantenimiento de la funcionalidad endotelial de la vasculatura pulmonar. Asimismo, la depleción de las CPE podría contribuir al aumento de la RVP y de la PASP en los fumadores, a pesar de

la ausencia de enfermedad pulmonar franca. De hecho, en el estudio, el aumento de la PASP en los pacientes con EC se asoció con la remodelación del ventrículo derecho.

El aumento de la PASP se asocia con una mayor mortalidad en los pacientes con enfermedad cardiovascular; el incremento de la PASP y la remodelación ventricular asociado con el tabaquismo podrían contribuir a la evolución clínica adversa de los sujetos con EC. Todavía no se sabe si los efectos perjudiciales revierten al dejar de fumar. En conjunto, los hallazgos observados sugieren que las CPE podrían representar un novedoso blanco terapéutico para la prevención y el tratamiento del aumento de la PASP asociado con el hábito de fumar y con otros trastornos, concluyen los especialistas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120164

18 - La Ingesta Moderada de Chocolate se Asocia con Menores Tasas de Internación y Mortalidad por Insuficiencia Cardíaca

Mostofsky E, Levitan E, Wolk A, Mittleman M

Circulation. Heart failure 3(5):612-616, Sep 2010

El consumo habitual y moderado de chocolate podría asociarse con una menor tasa de internaciones por insuficiencia cardíaca (IC) y con una reducción de los índices de mortalidad.

Si bien la IC se caracteriza por factores de riesgo similares a los involucrados en otras afecciones cardiovasculares, la hipertensión arterial ocupa un lugar destacado como factor predisponente. En diversos estudios se ha señalado que el chocolate podría asociarse con beneficios para la salud cardiovascular, debido a sus efectos sobre la función endotelial, la oxidación de las lipoproteínas y la presión arterial. Sin embargo, se dispone de pocos datos científicos acerca de la relación entre el consumo de chocolate y la incidencia de IC.

En el presente análisis se presentan los resultados de un ensayo prospectivo de cohortes, en el cual se incluyeron los datos completos de 31 823 mujeres nacidas entre 1914 y 1948 en dos condados suecos, con una edad de entre 48 y 83 años al momento de la realización del estudio. Se excluyeron aquellas pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, diabetes o IC previa. Se llevaron a cabo cuestionarios relacionados, entre otros parámetros, con el consumo de alimentos. El seguimiento de la cohorte se efectuó durante una media de 9 años, durante los cuales se corroboraron 379 hospitalizaciones secundarias a nuevos casos de IC y 40 fallecimientos atribuidos a esta enfermedad, equivalentes a una incidencia de 15.1 casos por cada 10 000 personas al año. Las mujeres que ingerían mayor cantidad de chocolate se caracterizaban por un mayor valor calórico total de la dieta y tenían una mayor probabilidad de utilizar terapia hormonal posmenopáusica.

De acuerdo con los investigadores, en comparación con la ausencia de ingesta de chocolate y después de un ajuste estadístico por múltiples variables de confusión, el riesgo de IC fue un 26% menor entre las pacientes que consumían 1 a 3 porciones mensuales de chocolate y un 32% menor para las que ingerían entre 1 y 2 porciones semanales de este alimento. En cambio, el riesgo de IC fue similar al descrito para las pacientes que no consumían chocolate en forma

regular, en aquellas mujeres que ingerían entre 3 y 6 porciones semanales o bien más de 1 porción al día. Se señala la presencia de una tendencia cuadrática estadísticamente significativa ($p = 0.0005$). Esta asociación entre la ingesta de chocolate y la incidencia de IC fue independiente de la magnitud del consumo de lácteos, la actividad física y la ingesta de golosinas, helados y otros productos similares.

En consecuencia, se postula que el consumo habitual y moderado de chocolate se relaciona con menores tasas de internación y mortalidad asociadas con la IC, aunque este efecto protector desaparece con una ingesta superior a 3 porciones semanales. El chocolate es uno de los alimentos con mayor concentración de flavonoides, los cuales podrían asociarse con efectos protectores a nivel cardiovascular, en términos de la reducción de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y de la producción de productos oxidativos a nivel plasmático. Asimismo, se ha vinculado al consumo de chocolate con una menor activación plaquetaria, con optimización de la función endotelial y disminución de la inflamación. Si bien no se reconoció en todas las publicaciones, en algunos de los estudios en los que se evaluaron los efectos del consumo de chocolate sobre los parámetros cardiovasculares se verificó que este alimento reducía significativamente los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, como probable consecuencia de su acción inhibitoria de la enzima convertidora de angiotensina I.

De esta manera, en función de los resultados obtenidos, la ingesta moderada de chocolate podría vincularse con un descenso de los índices de internaciones y letalidad por IC, si bien este efecto beneficioso desaparece ante un consumo mayor.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/121376

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

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de *Trabajos Distinguidos* se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector *Respuestas Correctas*, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Qué factores contribuyen al éxito para mantener la pérdida del peso en los sujetos que descienden un 5% o más de su peso corporal?	A) La actividad física y el apoyo emocional. B) La baja ingesta de bebidas con azúcar. C) La raza. D) Todos ellos.
2	¿Cuál de los siguientes parámetros se encuentra elevado en las pacientes con obesidad con peso normal?	A) Los niveles de adiponectina. B) El índice leptina/adiponectina. C) Los marcadores hepáticos. D) Los marcadores lipídicos.
3	¿Cuál de las aquí mencionadas es un característica de la relación entre las hipoglucemias graves y el riesgo de complicaciones vasculares o mortalidad en sujetos con diabetes tipo 2?	A) Existe una asociación directa y causal entre la hipoglucemia y la mortalidad. B) La hipoglucemia no constituye un marcador de vulnerabilidad en estos enfermos. C) No se reconoció una asociación entre la cantidad de eventos de hipoglucemia y el pronóstico. D) Todas son correctas.
4	¿Cuál es el porcentaje de peso perdido a partir del cual ya empiezan a notarse efectos positivos sobre la presión arterial, el metabolismo de la glucosa y de los lípidos?	A) A partir de una pérdida de peso del 25%. B) A partir de una pérdida de peso del 10%. C) Al alcanzar el peso corporal ideal para la altura. D) A partir de una pérdida de peso del 5%.
5	¿Qué proporción de reducción del riesgo vascular se espera ante cada disminución del 1% en el nivel de LDLc?	A) Menor del 0.1%. B) Alrededor del 1%. C) Aproximadamente un 5%. D) Cerca del 10%.
6	¿Cuál de estos mecanismos contribuye al mantenimiento del potencial de membrana en relación con la concentración extracelular de potasio?	A) Los canales de calcio tipo L. B) Los niveles de ATP. C) Los canales rectificadores de la entrada de potasio (KIR). D) La concentración intersticial de fósforo.
7	¿Cuál de los siguientes biomarcadores se considera un marcador de inestabilidad de placa?	A) La copeptina. B) La troponina cardíaca. C) La mieloperoxidasa. D) El factor 15 de diferenciación de crecimiento.
8	¿Cuál de los siguientes factores ambientales se asocia con aterosclerosis subclínica?	A) La exposición a materia particulada (PM) inferior a 2.5 µm. B) La exposición a PM inferior a 15 µm. C) La exposición a PM de más de 10 µm. D) Cualquiera de ellos.
9	¿Cuál de estos parámetros se asocia con un mayor riesgo de diabetes en las mujeres con obesidad?	A) La edad. B) El índice HOMA. C) La hemoglobina glucosilada. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todos ellos.	Estos factores contribuyen al éxito del mantenimiento del peso, luego de la pérdida del 5% o más del peso corporal.	D
2	Los marcadores lipídicos.	Los marcadores lipídicos están aumentados en las mujeres con obesidad con peso normal; las demás opciones señaladas no mostraron diferencias significativas respecto de las mujeres con índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal normales.	D
3	No se reconoció una asociación entre la cantidad de eventos de hipoglucemia y el pronóstico.	No se reconoció una asociación temporal o relacionada con la cantidad de episodios de hipoglucemia. Aunque no puede excluirse una relación causal directa, se presume que la hipoglucemia grave representa un marcador de vulnerabilidad en términos del pronóstico de estos enfermos.	C
4	A partir de una pérdida de peso del 5%.	Una pérdida de peso del 5% al 10% en los pacientes obesos se asocia con mejoras en la presión arterial, en el control glucémico y en los niveles de colesterol.	D
5	Alrededor del 1%.	En la mayoría de los estudios clínicos, se verifica una reducción del 1% en el riesgo de mortalidad de causa cardíaca y de infartos de miocardio no letales por cada 1% de descenso de los niveles de LDLc.	B
6	Los canales rectificadores de la entrada de potasio (KIR).	Tanto la enzima sodio-potasio ATPasa como los canales rectificadores de la entrada de potasio (KIR) son sensibles a la concentración extracelular de potasio y se asocian con el mantenimiento del potencial de membrana en reposo.	C
7	La mieloperoxidasa.	La mieloperoxidasa es producida por los neutrófilos y los macrófagos, cataliza la conversión de cloruro y peróxido de hidrógeno en hipoclorito, y se libera a la circulación en situaciones de inflamación. Se relaciona con la oxidación de los lípidos contenidos en las lipoproteínas de baja densidad e interviene en la formación de las células espumosas de la placa de aterosclerosis.	C
8	La exposición a PM inferior a 2.5 µm.	La exposición prolongada a PM de menos de 2.5 µm se asocia con un mayor espesor de la íntima-media de la carótida, un marcador de aterosclerosis subclínica.	A
9	Todas son correctas.	La edad, el índice HOMA y la hemoglobina glucosilada constituyen parámetros para mejorar la identificación de mujeres obesas con un mayor riesgo de diabetes.	D