

Editorial**Insulinización y riesgo de muerte. Análisis de sus predictores***Insulin therapy and risk of death. Analysis of predictors*

Daniel Piskorz

Centro de Investigaciones Cardiovasculares Sanatorio Británico. Rosario. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 29 de octubre de 2012

Aceptado después de revisión el

4 de noviembre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

El autor declara no tener conflictos de interés

Versión Online: www.fac.org.ar/revista

La prevalencia de diabetes tipo 2 auto reportada en la República Argentina ha crecido desde aproximadamente el 6% en la década de los 90 hasta casi el 9% en la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo Cardiovascular realizada en el año 2009¹⁻². Por otra parte, los pacientes diabéticos tipo 2 tienen una significativa mayor probabilidad de padecer hipertensión arterial que las personas no diabéticas, y mayor frecuencia de daño en órgano blanco, tanto vascular como renal y cardíaco inducido por la presencia de ambos factores de riesgo combinados. Así mismo, los sujetos diabéticos presentan con mayor frecuencia dislipidemia aterogénica caracterizada por hipertrigliceridemia, elevaciones de las lipoproteínas pequeñas y densas y niveles reducidos de colesterol ligado a las HDL. Los pacientes diabéticos presentan mayor actividad en diversos sistemas neurohumorales, como el sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema nervioso simpático; y además, se ha observado que padecen una resistencia a los efectos metabólicos de la leptina y niveles reducidos de adiponectina plasmática. Todos estos aspectos justifican la mayor predisposición de los individuos diabéticos a padecer un infarto de miocardio, un ataque cerebral o una muerte de origen cardiovascular.

En pacientes hipertensos asistidos en forma ambulatoria la frecuencia de Síndrome Metabólico ha oscilado entre el 40% y el 55%; y la presencia de esta afección se ha asociado a mayor frecuencia de daño funcional renal e hipertrofia ventricular izquierda. En el estudio CARISMA la frecuencia de Síndrome Metabólico en consultorios cardiológicos, dependiendo de la definición utilizada para su diagnóstico, osciló entre el 45% y el 55%, y la presencia de alteraciones del metabolismo glucídico estuvieron presentes entre el 15% y el 30% de la muestra, aproximadamente. Pero el hallazgo más interesantes de este

estudio fue la dificultad de los profesionales que asistían a los pacientes para estratificar el riesgo cardiovascular, observándose una evidente disociación entre el riesgo percibido por los médicos y el riesgo determinado a partir de scores designados a tal efecto³. En este número de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología se publica un trabajo del Dr. Ricardo López Santi y cols, un análisis observacional retrospectivo del programa PRODIABA (Programa de Diabetes del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires) en el que la población analizada fueron los pacientes diabéticos tipo 2 que recibían tratamiento con insulina, y se intentó determinar las variables predictivas con mayor probabilidad de muerte⁴.

Véase el trabajo publicado en páginas 261-268

Este trabajo muy bien diseñado merece algunas consideraciones especiales. El tratamiento hipoglucemiante con insulina está reservado a los pacientes diabéticos tipo 2 en determinadas circunstancias, y por lo tanto, las conclusiones no son generalizables a todos los individuos con esta afección. La insulinización en los pacientes diabéticos tipo 2 está indicada cuando no alcanzan los objetivos terapéuticos a pesar de estar tratados con combinaciones de fármacos hipoglucemiantes por vía oral; cuando desarrollan hiperglucemias sintomáticas y cuando presentan una hemoglobina glicosilada mayor a 9%; o en aquellos sujetos en quienes la adherencia al tratamiento con drogas es conflictiva. Sin embargo, en los últimos años, el concepto de retardar la terapia con insulina durante períodos prolongados de tiempo, intentando que con un apropiado estilo de vida asociado al tratamiento oral se alcancen los objetivos terapéuticos, se ha puesto en discusión, y se ha planteado como alternati-

va el tratamiento precoz con insulina o sus análogos, aún en forma asociada a hipoglucemiantes orales. Por lo expuesto, no necesariamente los 12.147 pacientes incluidos en este estudio representen el universo de todos los pacientes diabéticos tipo 2. La incidencia del punto final analizado y la cantidad de pacientes que lo padecieron fue muy alta, y ello le otorga a este estudio un poder estadístico muy significativo. Por otra parte, la principal causa de muerte de los pacientes diabéticos es la cardiovascular, y quizás sería interesante que además de analizar las variables predictivas de muerte en general se evalúen las que identifican a los sujetos en riesgo de padecer una muerte cardiovascular en particular, lo que por otra parte probablemente le daría mayor robustez a la inferencia. Si bien los pacientes diabéticos tipo 2 representan alrededor de la mitad de los pacientes que requieren diálisis crónica por padecer una enfermedad renal terminal, la enfermedad aterosclerótica en general, y la aterosclerosis coronaria en particular, se desarrollan en forma simultánea y paralela a la renal, existiendo múltiples nexos fisiopatogénicos y marcadores biológicos que las relacionan; pero al mismo tiempo, la muerte súbita se puede presentar aún en sujetos sin enfermedad renal avanzada, es por ello que sería importante intentar identificar las variables que en diabetes tipo 2 predisponen a padecer un evento cardiovascular mayor. En este aspecto, en los últimos años se ha reconocido a la renalasa, una aminooxidasa con 4 isoformas, de las cuales la hrenalasa1 pareciera ser la más importante en los seres humanos, secretada al torrente sanguíneo por los riñones como una pro-enzima, que es activada por las catecolaminas. Su función es precisamente degradar a las catecolaminas, aunque no se puede descartar entre sus funciones la metabolización de otros substratos. Se ha demostrado que la renalasa mejora la función ventricular, disminuye las presiones de llenado ventricular izquierda, y reduce el tono vascular periférico. Los pacientes con enfermedad renal terminal o enfermedad renal crónica, y los animales de experimentación sometidos a nefrectomía parcial expresan menores concentraciones de renalasa. Es posible que la hrenalasa1 sea el nexo de la hiperactividad simpática observada en pacientes con insuficiencia renal. Lo cierto es que este déficit de hrenalasa1 se ha asociado a hipertensión arterial, desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, mayor susceptibilidad al daño miocárdico por isquemia, e inducción de arritmias ventriculares⁵. En los casos en los que se objetiva un deterioro de la función renal, cuando declinan los niveles de vitamina D activada, se ha mostrado una excesiva calcificación de la íntima-media de las arterias coronarias, lo que se asocia con aterosclerosis, formación de placas de ateromas con ruptura de las mismas, oclusión trombótica; y se ha podido establecer una buena correlación entre la magnitud de las calcificaciones coronarias valoradas por imágenes y la incidencia de eventos clínicos, y al mismo tiempo, una actividad reducida de la vitamina D aumenta la expresión de renina, y los niveles séricos de renina, del péptido natriurético atrial y de la angiotensina 2⁶. En el estudio de Ricardo López Santi y cols se evalúan siete variables de fácil recolección, y esta información es muy accesible en la práctica médica habitual. Una presión arterial ma-

yor a 140-90 mmHg, los niveles de triglicéridos plasmáticos mayores a 150 mg/% y el tabaquismo activo fueron predictores independientes para el riesgo de muerte en pacientes diabéticos tipo 2. Sería muy interesante conocer el valor incremental de la información que aportan estas variables en forma individual por sobre la presencia de diabetes tipo 2, y sobre todo porque el valor predictivo de este modelo es del 70%, lo que establece que otras variables, además de las analizadas, están involucradas para que fallezca un paciente diabético tipo 2. En los últimos años se ha debatido sobre el objetivo de presión arterial que se debe alcanzar en los pacientes diabéticos portadores de hipertensión arterial. Estas discusiones se han generado fundamentalmente por las discordancias observadas entre los estudios epidemiológicos y los resultados de los ensayos clínicos controlados; ya que mientras en los primeros se demostró una relación lineal y continua entre la presión arterial y el riesgo cardiovascular, que comienza a partir de una presión arterial de 115-75 mm Hg, con las intervenciones terapéuticas no se pudo demostrar beneficio terapéutico descendiendo la presión arterial por debajo de 130-80 mm Hg, y es probable que en pacientes hipertensos de alto riesgo, como son los diabéticos tipo 2, un descenso de la presión arterial por debajo de 130-80 mm Hg pueda incrementar el riesgo cardiovascular⁷. En este contexto, el trabajo de Ricardo López Santi y cols demuestra que una presión arterial mayor a 140-90 mm Hg incrementa en forma independiente la mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2, pero una presión arterial mayor a 130-80 mm Hg no evidenció impacto en el pronóstico. En conclusión, el trabajo de Ricardo López Santi y cols enfoca un problema de salud pública trascendente, que a pesar de los constantes avances en su control y tratamiento, se encuentra en una espiral de crecimiento, y probablemente junto a la obesidad, fuertemente relacionada a la fisiopatogenia de la diabetes tipo 2, constituyen dos de las prioridades del sistema sanitario argentino, y son el sustrato de las enfermedades crónicas no transmisibles, que en la Argentina constituyen el 80% de las causas de muerte, representando las de origen cardiovascular un tercio de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piskorz D, Locatelli H, Gidekel L, et al. Factores de Riesgo en la Ciudad de Rosario. Resultados del Estudio Faros. *Rev Fed Arg Cardiol* **1995**; 24: 499-508.
2. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, et al. Encuesta nacional de factores de riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal. *Rev Argent Salud Pública* **2011**; 2: 34-41.
3. Vicario A, Cerezo G, Zilberman J, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la consulta cardiológica y utilidad de la percepción médica como herramienta diagnóstica. Estudio CARISMA (Caracterización y Análisis del Riesgo en Individuos con Síndrome Metabólico en la Argentina). *Rev Fed Arg Cardiol* **2011**; 40: 152-157.
4. López Santi R, Bolzan A, Re M, et al. Predictores de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina. *Rev Fed Arg Cardiol* **2012**; 41 (4) 261-268.
5. Desir GV. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. *Kidney International* **2009**; 76, 366-370.
6. Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* **2009**; 7: 414-422.
7. Zanchetti A, Mancia G, Black HR, et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* **2009**; 27: 673-679.