



## CARDIOLOGÍA NUCLEAR

# Efecto del tratamiento combinado con metformina/glimepirida sobre la función endotelial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evaluados mediante PET

Erick Alexánder-Rosas,<sup>1,2</sup> Alfonso de Jesús Martínez,<sup>2</sup> Juan M Ochoa-López,<sup>2</sup> Rodrigo Calleja-Torres,<sup>2</sup> Carlos Sierra-Fernández,<sup>2</sup> Fernando Iñarra-Talboy,<sup>2</sup> Aloha Meave-González,<sup>1,3</sup> Graciela Alexánder-Rosas,<sup>4</sup> Jorge González-Canudas.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología Nuclear. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

<sup>2</sup>Unidad PET/CT-Ciclotrón. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>3</sup>Departamento de Resonancia Magnética. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

<sup>4</sup>Hospital General de México.

<sup>5</sup>Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Recibido el 27 de enero de 2009; aceptado el 4 de septiembre de 2009.

### PALABRAS CLAVE

Disfunción endotelial;  
Diabetes mellitus tipo 2;  
PET; Glimepirida.  
Metformina; México.

### Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto que tiene el tratamiento con metformina y el tratamiento combinado con metformina/glimepirida en la función endotelial. Se estudiaron 16 pacientes con diagnóstico reciente de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), que no tuvieran tratamiento farmacológico; se compararon con 15 controles sanos. En todos los pacientes se realizaron dos estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) (al inicio y tras ocho semanas de tratamiento) con <sup>13</sup>N-amoniaco de tres fases: reposo, prueba de respuesta presora al frío (CPT, por sus siglas en inglés) y fase de estrés con adenosina. Se cuantificó el flujo coronario (FC) en reposo, durante la CPT y la fase de estrés. Los valores se corrigieron para el doble producto (RPP, por sus siglas en inglés). Con los valores corregidos se calcularon índices de la función endotelial: el índice de vasodilatación endotelio-dependiente (IVED), el porcentaje de cambio del FC (%ΔFC) y la reserva de flujo coronario (RFC). De acuerdo con los resultados, los pacientes diabéticos sufrieron disfunción endotelial. Después del tratamiento, el grupo que recibió la combinación de glimepirida/metformina mejoró significativamente en cuanto a la función endotelial.

### KEY WORDS

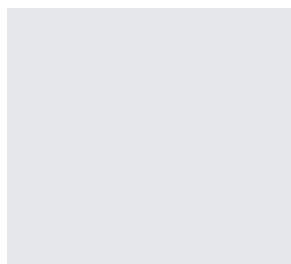
Endothelial dysfunction;  
Type 2 diabetes mellitus;  
PET; Glimepiride;  
Metformin; Mexico.

Effects of the combined treatment with Metformin/Glimepiride on endothelial function of patients with type 2 Diabetes Mellitus. A Positron Emission Tomography (PET) evaluation study

### Abstract

The purpose of this study was to determine the effect of treatment, with Metformin alone or with the combination of Glimepiride/Metformin, on coronary endothelial function in asymptomatic patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM) *Methods:* 16 asymptomatic patients with type DM2 and 15 healthy controls (HC) were studied. At base-

*Correspondencia:* Erick Alexánder Rosas. Departamento de Cardiología Nuclear. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan. C.P. 14080. México, D.F. Teléfono: 5573 2911 Ext: 1238, Fax: 5513 3740, *Correo electrónico:* alexanderick@yahoo.com



line and after treatment, myocardial blood flow (MBF) was measured with  $^{13}\text{N}$ -ammonia Positron Emission Tomography (PET) at rest, during cold pressor testing (CPT) and during pharmacologic stress with adenosine. The endothelial dependent vasodilation index (EDVI), myocardial flow reserve (MFR) and the percentage of the change between rest MBF and CPT MBF ( $\%\Delta\text{MBF}$ ) were calculated as markers of endothelial function. MBF was normalized to the rate pressure product (RPP). *Results:* EDVI and  $\%\Delta\text{MBF}$  were significantly lower in diabetic patients before treatment in comparison with HC demonstrating endothelial dysfunction in the former. Treatment with Glimepiride/Metformin significantly increased EDVI and  $\%\Delta\text{MBF}$  in diabetic patients from baseline, thus showing an improvement in coronary endothelial function.

## Introducción

En México y el resto del mundo, la diabetes mellitus (DM) es un importante problema de salud pública, principalmente por las complicaciones que produce a largo plazo. Está demostrado que la DM aumenta el riesgo de muerte por enfermedad arterial coronaria dos a cuatro veces más que en individuos que no presentan la enfermedad.<sup>1</sup> Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) muestran una relación lineal entre el control de la glucemia y la incidencia de muerte por enfermedad arterial coronaria, una de las principales causas de muerte en este grupo de pacientes.<sup>2</sup> Asimismo, se ha visto que la sola DM es capaz de producir disfunción vascular coronaria, lo que hace pensar que los factores que se relacionan con ésta, como son la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, pueden estar relacionados directamente con esta alteración.<sup>3-5</sup>

La disfunción endotelial representa una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular, y es un elemento clave en el desarrollo de la aterosclerosis.<sup>6</sup> Mediante varios estudios se ha demostrado la presencia de disfunción endotelial en pacientes con DM2.<sup>5,7-11</sup> Actualmente se considera que la disfunción endotelial de las arterias coronarias es un marcador pronóstico en la enfermedad arterial coronaria;<sup>12</sup> este hecho resalta la importancia de incluir un método en la práctica clínica que permita identificarla a tiempo.

Se desconocen los mecanismos por los cuales la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y demás alteraciones metabólicas que acompañan a la DM producen disfunción endotelial, pero se han propuesto algunas hipótesis. Si hay hiperglucemia, entonces hay una mayor producción de especies reactivas del oxígeno que al interactuar con el óxido nítrico (NO) forman peroxinitritos; esto disminuye la biodisponibilidad del NO derivado del endotelio y altera la capacidad vasomotora y, por lo tanto, el flujo sanguíneo.<sup>13</sup>

En los últimos años se han perfeccionado diferentes técnicas con el objetivo de cuantificar la disfunción endotelial en los vasos coronarios. La tomografía por emisión de positrones, TEP (PET por sus siglas en inglés) mediante el uso de  $^{13}\text{N}$ -amoniaco es un método efectivo para medir en forma no invasiva la función endotelial. Esta técnica permite evaluar la función endotelial con el objetivo de estratificar el riesgo de presentar un trastorno cardiovascular a corto y mediano plazo, así como la respuesta al tratamiento cuando hay enfermedades que la modifican, como la DM, hipertensión arterial y dislipidemia.<sup>14</sup> Existen algunas pruebas específicas que, en combinación con PET  $^{13}\text{N}$ -amoniaco, hacen más fácil la evaluación de la función endotelial. Estas pruebas cuantifican el flujo sanguíneo

coronario durante la estimulación con frío y durante el estrés farmacológico. La prueba de respuesta presora al frío (CPT) evalúa la función vasomotora coronaria endotelio-dependiente mediante la activación del sistema simpático-adrenérgico inducida por un estímulo nociceptivo, en este caso por la estimulación al frío.<sup>12,15,16</sup> La capacidad vasodilatadora coronaria total se puede estudiar mediante estrés farmacológico con adenosina, la cual causa relajación en el músculo liso y que las células endoteliales liberen NO.<sup>17</sup> A partir de la medición del flujo coronario obtenida durante las pruebas ya mencionadas es posible calcular la reserva de flujo coronario (RFC), el índice de vasodilatación endotelio-dependiente (IVED) y el porcentaje del cambio entre el flujo coronario durante el CPT y el flujo en reposo ( $\%\Delta\text{FC}$ ). Estos cálculos permiten evaluar la función endotelial coronaria e identificar la existencia de disfunción endotelial (DE).<sup>14-17</sup>

La metformina es un fármaco del grupo de las biguanidas que disminuye las concentraciones séricas de glucosa principalmente porque reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la acción de la insulina en el músculo y la grasa. Por medio de estudios previos, en los que se midió el flujo sanguíneo en el antebrazo mediante pletismografía, se demostró que el tratamiento con metformina en pacientes con DM2 mejora la función endotelial.<sup>18</sup>

Las sulfonilureas son medicamentos ampliamente empleados en el tratamiento de la DM2; ejercen su efecto secretagogo de insulina principalmente porque inhiben los canales del potasio en las células beta del páncreas. La glimepirida es una sulfonilurea de acción prolongada, y se ha demostrado que es efectiva en el control metabólico de los pacientes con DM.<sup>19</sup> Se ha visto que el tratamiento combinado de glimepirida/metformina tiene ventajas en el control metabólico de pacientes con DM en comparación con otros tratamientos.<sup>20</sup>

Hace poco tiempo, el grupo de investigación de los autores demostró que existe DE en pacientes asintomáticos con DM2 de reciente diagnóstico.<sup>11</sup> El objetivo del presente estudio fue determinar si el tratamiento con metformina y la combinación metformina/glimepirida pueden mejorar la función endotelial, medida mediante PET en este tipo de pacientes.

## Material y métodos

### Población de estudio

Se estudiaron 16 pacientes adultos, mexicanos, de ambos géneros, con diagnóstico reciente de DM2 y 15 sujetos sanos fueron los controles. Cada participante recibió información acerca de los objetivos, procedimientos y riesgos

Tabla 1. Características de la población de estudio.

	Controles	DM tipo 2
Número de pacientes	15	16
Edad (años)	39 ± 7	55 ± 9
Género: masculino	10	7
Femenino	5	9
IMC	24 ± 4	28 ± 5
HbA1c (%)	-	8.5 ± 1.2
Glucosa en ayuno (mg/dL)	85 ± 7	195 ± 75
Frecuencia cardíaca en reposo (lpm)	70 ± 9	70 ± 8
Presión arterial en reposo (sistólica/diastólica) (mmHg)	121 ± 10 / 77 ± 5	129 ± 13 / 81 ± 6

IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glucosilada; Lpm: latidos por minuto.

del estudio y dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el comité de ética correspondiente. Las características de la población de estudio se mencionan en la **Tabla 1**.

Todos los sujetos del estudio eran mayores de 18 años de edad. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con diagnóstico reciente de DM2 (menos de un mes desde el diagnóstico y antes de iniciar tratamiento farmacológico) con base en los criterios que acepta en la actualidad la Asociación Americana de Diabetes.<sup>21</sup> Entre los criterios de exclusión para los pacientes diabéticos estaban el antecedente de tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, cardiopatía isquémica, enfermedades reumatológicas autoinmunitarias, abuso o dependencia de sustancias en los seis meses previos al estudio, enfermedad renal o hepática, embarazo o lactancia, estados hipoglucémicos y cetosis diabética. Se elaboró una historia clínica completa para cada uno de los pacientes y se efectuaron también exámenes de laboratorio previos al inicio del estudio en todos los participantes.

### Procedimiento general

Todos los pacientes acudieron a la unidad PET/CT-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM para el estudio PET. Antes de dicho estudio, los pacientes mantuvieron un ayuno de ocho a 12 horas y se abstuvieron de ingerir bebidas o alimentos con cafeína por lo menos 18 horas antes del estudio. En cada uno de los pacientes se midió el flujo sanguíneo coronario (FCT) en *ml/min/g* mediante PET 13N-amoniaco en tres diferentes fases (basal, CPT y estrés farmacológico con adenosina). La primera fase consistió en cuantificar el flujo coronario basal (FCB) con el paciente en reposo. La segunda fase se realizó midiendo el flujo coronario durante la prueba de CPT (FC-CPT) y en la tercera se midió el flujo coronario durante el estrés farmacológico con adenosina (FCE). Los sujetos se mantuvieron en posición decúbito supino en la cámara PET. Se les colocó un catéter en la vena antecubital de cada brazo para infundir el radiotrazador y la adenosina.

La prueba de CPT se llevó a cabo de la siguiente manera: se sumergió la mano del paciente en un balde de agua fría (entre 0 y 4°C) durante dos minutos y se inyectaron 20 mCi de 13N-amoniaco al final del primer minuto. La fase de estrés farmacológico se realizó 30 minutos después del CPT, con los signos vitales iguales a los basales; se administró una infusión de adenosina de 140 µg/kg/min durante 6 minutos y se inyectaron 20 mCi de 13N-amoniaco al final del tercer minuto de la infusión. El estudio PET completo duró en promedio 1 hora con 30 minutos. En cada paciente se monitoreó la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y se tomó un electrocardiograma durante todo el procedimiento. Se calculó el doble producto (RPP) multiplicando la frecuencia cardíaca por la presión arterial sistólica, que es un índice de trabajo miocárdico durante la fase de reposo y el CPT. Después de la realización del primer estudio PET, los pacientes que padecían diabetes fueron divididos en dos grupos de tratamiento. El medicamento que recibió cada grupo basó en el descontrol glucémico, reflejado en la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c). El primer grupo se formó con los ocho pacientes que presentaron la concentración más baja de HbA1c y todos ellos fueron asignados a tratamiento con metformina. El segundo grupo se formó con los ocho pacientes con la concentración más alta de HbA1c, y todos ellos fueron asignados a tratamiento combinado con glimepirida y metformina (Glimetal). Ambos grupos recibieron tratamiento durante ocho semanas; el primer grupo recibió 1000 mg diarios de metformina mientras que al segundo grupo se le administró 4 mg de glimepirida y 1000 mg de metformina en la misma presentación. Una vez terminado el periodo de tratamiento, a todos los pacientes se les realizó un segundo estudio PET siguiendo el mismo procedimiento que se llevó a cabo en el primero.

### Obtención de las imágenes

Los estudios de imagen se realizaron en una cámara PET de Siemens (Siemens/CTI, Knoxville, Tenn, EE.UU.). Se utilizó el sistema de imagen ECAT EXACT HR+ para obtener las imágenes. La reconstrucción de las imágenes

**Tabla 2.** Hallazgos hemodinámicos de ambos grupos durante el reposo y la CPT.

Frecuencia cardiaca (lpm)	Controles	DM2 Pre-Tx.	DM2 Pos-Tx.
Reposo	70 ± 9	70 ± 8	70 ± 7
CPT	84 ± 8	91 ± 7	88 ± 4
Presión arterial sistólica (mmHg)			
Reposo	121 ± 10	129 ± 13	131 ± 11
CPT	134 ± 9	137 ± 13	137 ± 11
RPP			
Reposo	8478 ± 1231	8979 ± 1311	9103 ± 1343
CPT	11307 ± 1319	12487 ± 1909	11969 ± 1095

CPT: *Cold Pressor Test*; RPP: doble producto; Lpm: latidos por minuto.

**Tabla 3.** Flujo miocárdico durante las tres fases del estudio PET.

Flujo sanguíneo coronario (ml/min/g)	Controles	DM2 Pre-Tx.	DM2 Pos-Tx.
Reposo (FCB)	0.591 ± 0.072	0.567 ± 0.163	0.553 ± 0.149
CPT (FC-CPT)	0.914 ± 0.192	0.703 ± 0.216	0.794 ± 0.178
Adenosina (FCE)	1.89 ± 0.259	1.501 ± 0.449	1.506 ± 0.394

CPT: *Cold Pressor Test*.

fue de manera automática. El flujo coronario se obtuvo en cada una de las tres fases del estudio PET mediante el programa *Polar Flow* de UCLA. Se determinó el flujo coronario total y el de cada una de las arterias coronaria epicárdicas por separado (arteria descendente anterior, arteria circunfleja y arteria coronaria derecha). Se calculó la RFC (RFC = FCE/FCB), el IVED (FC-CPT/FCB) y el %ΔFC (FC-CPT - FCB %).

### Análisis estadístico

Todas los participantes fueron incluidos en el análisis. Los resultados obtenidos en el grupo control se compararon con el grupo de pacientes con DM2 antes de recibir tratamiento, y estos dos grupos, a su vez, se compararon con los datos obtenidos después del tratamiento. Se consideró que padecían disfunción endotelial aquellos pacientes cuyos valores de IVED, RFC y %ΔFC durante la CPT fueran menores que la media obtenida en el grupo control. El FCB y el FC-CPT se ajustaron para el doble producto. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 16. Se aplicó la prueba de U de Mann Whitney y Wilcoxon para muestras independientes o en parejas, respectivamente, para comparar los datos en los diferentes grupos. Se consideró que un valor de *p* menor o igual a 0.05 era estadísticamente significativo.

### Resultados

Los datos presentados están expresados según la media ± la desviación estándar. Los 31 sujetos completaron el

estudio. Se realizó un estudio PET con <sup>13</sup>N-amoniaco de tres fases (reposo, CPT y estrés farmacológico) en cada paciente, utilizando las determinaciones dinámicas para calcular el flujo sanguíneo coronario. Durante el estudio PET no se observaron cambios electrocardiográficos de importancia. Los hallazgos hemodinámicos (frecuencia cardiaca, tensión arterial y el RPP) de los grupos de estudio se muestran en la **Tabla 2**. El flujo sanguíneo durante las tres fases del estudio PET (FCB, FC-CPT y el FCE) en los diferentes grupos se muestra en la **Tabla 3**. El FCB en el grupo control y en el grupo de pacientes con DM2 antes del tratamiento y después de éste fue muy similar. El FC-CPT y el FCE fue significativamente más bajo en el grupo de pacientes diabéticos, comparado con el grupo control (0.914 vs. 0.703, *p* < 0.002 y 1.89 vs. 1.501, *p* < 0.02, respectivamente).

Los índices que evalúan la función endotelial (IVED, %ΔFC y RFC) se muestran en la **Tabla 4** para cada grupo de estudio. Los tres índices fueron significativamente menores en el grupo de pacientes con DM2 en comparación con el grupo control. Por otro lado, tanto el IVED como el %ΔFC aumentaron en forma significativa en los pacientes con DM2 después de recibir tratamiento.

El FCB y FC-CPT de cada paciente se corrigieron por el doble producto (RPP) usando las siguientes fórmulas:

- $FCB^* = (FCB / RPP \text{ en reposo}) \times 10\,000$
- $FC-CPT^* = (FC-CPT / RPP \text{ en CPT}) \times 10\,000$

Los valores de FCB\* y FC-CPT\* se muestran en la **Figura 1**. El IVED\* y el %ΔFC\* se calcularon utilizando el FCB\* y el

**Tabla 4.** IVED, RFC y % $\Delta$ MBF en reposo y CPT en ambos grupos.

Grupo	Controles	DM2 Pre-Tx.	DM2 Pos-Tx.	Valor de p (Controles vs. DM2 Pre-Tx.)	Valor de p (DM2 Pre-Tx vs. DM2 Pos-Tx.)
IVED	1.54 $\pm$ 0.20	1.26 $\pm$ 0.33	1.48 $\pm$ 0.29	0.014	0.008
RFC	3.21 $\pm$ 0.37	2.75 $\pm$ 0.95	2.80 $\pm$ 0.61	0.041	0.679
% $\Delta$ FC	32 $\pm$ 14	14 $\pm$ 18	24 $\pm$ 11	0.001	0.007

IVED: índice de vasodilatación dependiente del endotelio; RFC: reserva de flujo coronario; % $\Delta$ FC: porcentaje de cambio de flujo miocárdico; DM2 Pre-Tx: grupo de diabetes mellitus pretratamiento; DM2 Pos-Tx: grupo de diabetes mellitus postratamiento.

**Tabla 5.** Comparación del IVED y % $\Delta$ FC corregidos por el doble producto (RPP) en los diferentes grupos del estudio.

Grupo	Controles	DM2 Pre-Tx.	DM2 Pos-Tx.	Valor de p (Controles vs. DM2 Pre-Tx.)	Valor de p (DM2 Pre-Tx vs. DM2 Pos-Tx.)
IVED*	1.16 $\pm$ 0.12	0.90 $\pm$ 0.24	1.12 $\pm$ 0.26	0.004	0.002
% $\Delta$ FC*	11 $\pm$ 10	-7 $\pm$ 16	5 $\pm$ 12	0.001	0.002

RPP: Doble producto; IVED: índice de vasodilatación dependiente del endotelio; % $\Delta$ FC: porcentaje de cambio de flujo miocárdico; DM2 Pre-Tx: grupo de diabetes mellitus pretratamiento; DM2 Pos-Tx: grupo de diabetes mellitus postratamiento.

**Tabla 6.** Comparación de los niveles séricos de hemoglobina glucosilada y glucosa en ayuno en los pacientes con DM2 antes y después del tratamiento.

Grupo	DM2 Pre-Tx.	DM2 Pos-Tx.	Valor de p (DM2 Pre-Tx vs. DM2 Pos-Tx.)
HbA1c (%)	8.5 $\pm$ 1.2	7.5 $\pm$ 1.7	0.001
Glucosa en ayuno (mg/dL)	195 $\pm$ 75	152 $\pm$ 41	0.011

HbA1c: hemoglobina glucosilada; DM2 Pre-Tx: grupo de diabetes mellitus pretratamiento; DM2 Pos-Tx: grupo de diabetes mellitus postratamiento.

FC-CPT\* (Tabla 5). El IVED\* fue significativamente menor en el grupo de diabéticos en comparación con los controles (0.90 vs. 1.16,  $p = 0.004$ ), y se incrementó significativamente en los pacientes con DM2 después de recibir tratamiento al compararlo con los valores antes del tratamiento (1.12 vs. 0.90,  $p = 0.002$ ). Es importante resaltar el efecto que ocurre en el % $\Delta$ FC\*. Al observar la Tabla 5 se puede apreciar que el % $\Delta$ FC\* se incrementa en los controles mientras que disminuye en los pacientes con DM2 (11 vs. -7,  $p = 0.001$ ). Este efecto se revierte en los pacientes con DM2 después de recibir tratamiento, es decir, el % $\Delta$ FC\* se incrementa significativamente en el grupo de pacientes después del tratamiento en comparación con sus valores antes del tratamiento (5 vs. -7,  $p = 0.002$ ). En cuanto a la concentración de HbA1c y de glucosa en ayuno, ambas disminuyeron significativamente en los pacientes con DM2 después de recibir tratamiento (Tabla 6).

Se analizaron los resultados obtenidos para los diferentes grupos de tratamiento (metformina y glimepirida/metformina). Al comparar los valores de los índices de

función endotelial corregidos (IVED\*, % $\Delta$ FC\*) se puede observar que los pacientes que recibieron tratamiento con glimepirida/metformina presentaron un incremento estadísticamente significativo en ambos índices respecto a los valores obtenidos antes del tratamiento (Tabla 7). Por otro lado, los pacientes que recibieron sólo metformina como tratamiento no tuvieron un incremento tan evidente en los índices de función endotelial y, además, este último no alcanzó la significancia estadística (Tabla 8). Las concentraciones séricas de hemoglobina glucosilada disminuyeron significativamente en ambos grupos después del tratamiento (Tabla 7 y 8).

## Discusión

En este estudio se comparó la función endotelial coronaria en un grupo de controles sanos y un grupo de pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, antes y después de recibir tratamiento antidiabético. La función endotelial se evaluó mediante el cálculo de diferentes índices



**Tabla 7.** Comparación de los valores de HbA1C, IVED\* y % $\Delta$ FC\* antes y después del tratamiento en el grupo que recibió la combinación de glimepirida/metformina.

Grupo	DM2 Pre-Tx.	DM2 Pos-Tx con glimepirida/metformina	Valor de p (DM2 Pre-Tx VS. DM2 Pos-Tx.)
IVED*	0.75 $\pm$ 0.19	1.15 $\pm$ 0.30	0.050
% $\Delta$ FC*	-17 $\pm$ 14	5 $\pm$ 12	0.050
HbA1c	9.4 $\pm$ 0.9	7.9 $\pm$ 0.3	0.012

IVED\*: índice de vasodilatación dependiente del endotelio corregido por el doble producto; % $\Delta$ FC\*: porcentaje de cambio de flujo miocárdico corregido por el doble producto; DM2 Pre-Tx: grupo de diabetes mellitus pretratamiento; DM2 Pos-Tx: grupo de diabetes mellitus postratamiento; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

**Tabla 8.** Comparación de los valores de HbA1C, IVED\* y % $\Delta$ FC\* antes y después del tratamiento en el grupo que recibió únicamente metformina.

Grupo	DM2 Pre-Tx.	DM2 Pos-Tx con metformina	Valor de p (DM2 Pre-Tx VS. DM2 Pos-Tx.)
IVED*	1.06 $\pm$ 0.17	1.09 $\pm$ 0.23	0.401
% $\Delta$ FC*	3 $\pm$ 10	5 $\pm$ 13	0.484
HbA1c	7.6 $\pm$ 0.7	7.1 $\pm$ 0.8	0.026

IVED\*: índice de vasodilatación dependiente del endotelio corregido para el doble producto; % $\Delta$ FC\*: porcentaje de cambio de flujo miocárdico corregido por el doble producto; DM2 Pre-Tx: grupo de diabetes mellitus pretratamiento; DM2 Pos-Tx: grupo de diabetes mellitus postratamiento. HbA1c: hemoglobina glucosilada.

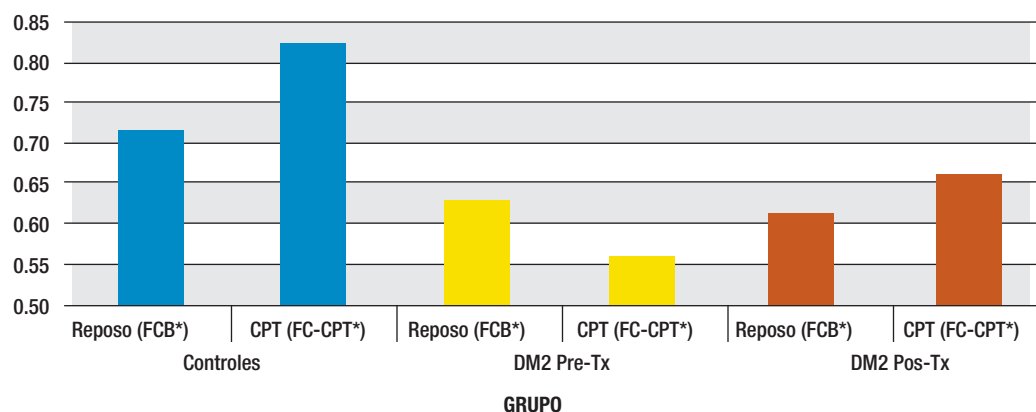
obtenidos a partir del flujo coronario en diferentes fases del estudio con PET 13N-amoniaco. El FCB depende del trabajo miocárdico del ventrículo izquierdo y, por lo tanto, del estado hemodinámico, es decir, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial influyen directamente en la cantidad de sangre que fluye en la circulación coronaria. Está demostrado que existe una correlación estadísticamente significativa entre el FCB y el RPP (un índice del trabajo miocárdico). Por lo tanto, las medidas cuantitativas del FCB deben estar relacionadas con los índices de trabajo cardíaco para poder ser interpretadas de manera apropiada.<sup>22</sup> El FCB y el FC-CPT se corrigieron por el RPP con el fin de poder afirmar que las diferencias encontradas entre los grupos de estudio son reflejo de la función endotelial, y no que se deben a simples cambios en la tensión arterial o en la frecuencia cardíaca. Dos de los índices que evalúan la función endotelial fueron calculados con dichos flujos corregidos (IVED\* y % $\Delta$ FC\*) y, por lo tanto, sus valores están ajustados para los efectos de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Estos índices son los más precisos para detectar las alteraciones en la función endotelial.

En este estudio se encontró una diferencia significativa entre el grupo control y el grupo de pacientes con DM2. Todos los índices que evalúan la función endotelial (IVED, % $\Delta$ FC, RFC, IVED\*, % $\Delta$ FC\*) fueron significativamente menores en los pacientes con diabetes en comparación con las personas sanas. Se observó una respuesta anormal a la CPT (un decremento del flujo coronario durante la prueba de CPT en relación con FCB) en el grupo de pacientes con

DM2 antes de recibir tratamiento, cuando se analizaron los flujos coronarios corregidos por RPP (**Figura 1**). Lo anterior señala la presencia de una respuesta anormal en la función endotelial de los pacientes con DM2 y, por consiguiente, revela la existencia de disfunción endotelial en esta población. Estos hallazgos concuerdan con los resultados obtenidos en trabajos anteriores.<sup>5,7-9,11</sup>

El cambio en el flujo coronario durante la CPT refleja la función vasomotora coronaria dependiente del endotelio. La estimulación simpática desencadenada por el CPT incrementa el trabajo miocárdico; a pesar de que la vasoconstricción ocasionada por las células de músculo liso reduce el flujo miocárdico en un inicio, las células endoteliales incrementan la liberación de NO, lo cual causa una vasodilatación dependiente del endotelio que se opone a la reducción del flujo sanguíneo. Esta situación lleva finalmente a un aumento neto en el flujo coronario. En la circulación coronaria normal, un trabajo miocárdico mayor se relaciona con un incremento proporcional del flujo coronario. Un menor flujo coronario en respuesta a la CPT se asocia en gran medida con disfunción endotelial.<sup>6,8,23</sup>

La hiperglucemia en la DM2 se relaciona con un incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno, lo que da como resultado la inactivación del NO.<sup>13,24</sup> El NO es un componente clave del tono vascular normal.<sup>25</sup> Los pacientes con DM2 presentan una respuesta atenuada que depende del NO, lo que se refleja en un menor flujo coronario durante la CPT y un IVED disminuido, por lo que es posible afirmar que padecen disfunción endotelial.<sup>11</sup>

**Figura 1.** Flujo sanguíneo coronario durante la fase de reposo y fase de CPT corregido por el RPP.

La respuesta del flujo coronario ante el estrés con adenosina refleja la capacidad vasodilatadora total de las arterias coronarias. La DM2 se caracteriza por una menor perfusión miocárdica hiperémica inducida por adenosina.<sup>24</sup> En este estudio, el flujo coronario durante el estrés con adenosina y la RFC fueron significativamente menores en el grupo de pacientes diabéticos que en el grupo control. El incremento del flujo coronario inducido por adenosina está mediado principalmente por la relajación del músculo liso vascular,<sup>26</sup> aunque los mecanismos dependientes del endotelio también tienen una función en esta respuesta.<sup>27,28</sup> La respuesta vasodilatadora total menor de los pacientes diabéticos, es decir, la RFC, refleja una alteración tanto en el músculo liso como en la función endotelial. En este estudio se puede apreciar que la RFC no se encuentra tan afectada como el IVED o el % $\Delta$ FC, lo cual posiblemente se deba a que en los pacientes con DM2 de reciente diagnóstico se altera primero la función endotelial que la función del músculo liso.

Los cambios en la función endotelial ocurren en etapas tempranas de la enfermedad vascular coronaria. La detección oportuna de estos cambios vasculares puede hacer posible identificar a los pacientes con riesgo de que avance la enfermedad arterial coronaria, y proveer medios para monitorear la respuesta al tratamiento.<sup>29,30</sup>

En este estudio se pudo demostrar que la disfunción endotelial presente en pacientes asintomáticos con reciente diagnóstico de DM2 puede ser revertida mediante el control metabólico del paciente con ayuda de fármacos antidiabéticos. Esto concuerda con el estudio que publicaron recientemente Schindler y colaboradores.<sup>31</sup>

Tras ocho semanas de tratamiento, el IVED\* y el % $\Delta$ FC\* (los índices más específicos para evaluar la función endotelial usados en este estudio) mejoraron significativamente con respecto a los valores obtenidos antes del tratamiento. El análisis de los resultados en los diferentes grupos de tratamiento demostró que ambos medicamentos son efectivos para mejorar el control glucémico de los pacientes con DM2; sin embargo, los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con glimepirida/metformina manifestaron una mejoría estadísticamente significativa en los índices de función endotelial a diferencia del grupo que

recibió tratamiento sólo con metformina. Es probable que el efecto de los fármacos antidiabéticos sobre la mejoría de la función endotelial coronaria se deba a un mejor control glucémico,<sup>31,32</sup> pero también es posible que interfirieran otros mecanismos aún desconocidos.

Es terreno de futuros estudios evaluar las diferencias en la mejoría de la función endotelial con distintos esquemas de tratamiento para la DM2, ya sea con combinaciones de fármacos por vía oral, o esquemas basados en insulina.

La cuantificación de flujos coronarios mediante PET 13N-amoniaco es un excelente método para evaluar la función endotelial coronaria, debido a que no es invasivo y proporciona una cuantificación precisa de la función endotelial.

Una limitación de este estudio es la pequeña población estudiada. Debido a la alta prevalencia de enfermedades crónicas fue difícil encontrar pacientes que sólo padecieran DM2 y, por lo tanto, no se pudieron formar grupos de parejas por género y edad entre controles y pacientes.

## Conclusiones

Este estudio demuestra que los fármacos antidiabéticos pueden mejorar la función vasomotora coronaria de pacientes con reciente diagnóstico de DM2. Muestra también la utilidad del PET 13-N-amoniaco para la detección de disfunción endotelial en estos pacientes. Asimismo se prueba que el PET es un método útil para valorar la respuesta al tratamiento antidiabético con la función endotelial.

## Bibliografía

1. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000;342:1040-2.
2. Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124(1 Pt. 2):127-30.
3. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, Ronhema T, Koskinen PJ, Lida H, et al. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 1998;47:248-54.
4. Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100:813-9.

5. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1387-93.
6. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1984-92.
7. Kjaer A, Meyer C, Nielsen FS, Parving HH, Hesse B. Dipyridamole, cold pressor test, and demonstration of endothelial dysfunction: a PET study of myocardial perfusion in diabetes. *J Nucl Med* 2003;44:19-23.
8. Prior JO, Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW, et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;111:2291-8.
9. Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, Bulnes-Enriquez I, Jimenez X, Hernandez G, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med* 2004 (4):140:700-8.
10. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001;22:36-52.
11. Alexanderson E, Rodríguez-Valero M, Martínez A, Calleja R, Lamothe PA, Sierra C, et al. Endothelial Dysfunction in Recently Diagnosed Type 2 Diabetic Patients Evaluated by PET. *Mol Imaging Biol* 2009;11(1):1-5.
12. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: mechanisms, pathophysiological importance, and therapeutic interventions. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:529-37.
13. Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001;88:E14-22.
14. Alexanderson E, Romero JL, Ricalde A, Alexanderson G, Meave A. Assessment of endothelial function by positron emission tomography. *Current Cardiology Reviews* 2006; 2:101-7.
15. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Saurbier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1181-1190.
16. Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M, Brink I, Mix M, Prior J, et al. PET-measured responses of MBF to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J Nucl Med* 2004;45:419-28.
17. Campisi R, Di Carli MF. Assessment of coronary flow reserve and microcirculation: a clinical perspective. *J Nucl Cardiol* 2004;11:3-11.
18. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved Endothelial Function With Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1344-50.
19. Dorkhan M, Frid A. A review of pioglitazone HCL and glimepiride in the treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:721-31.
20. González-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wachter-Rodarte N, Martínez-Abundis E, Aguilar-Salinas C, et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008; [Epub ahead of print].
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S55-60.
22. Czernin J, Muller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J, et al. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993;88:62-69.
23. Nitzenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993;42:1017-1025.
24. Madsen MM, Sondergaard HM, Bottcher M, Buus NH, Schmitz O, Bøtker HE, et al. Impact of type 2 diabetes on nitric oxide and adrenergic modulation of myocardial perfusion. *Diabetes* 2007;56:468-75.
25. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986;320:454-6.
26. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567-574.
27. Smits P, Williams SB, Lipson DE, Banitt P, Rongen GA, Creager MA. Endothelial release of nitric oxide contributes to the vasodilator effect of adenosine in humans. *Circulation* 1995;92:2135-2141.
28. Buus NH, Bottcher M, Hermansen F, Sander M, Nielsen TT, Mulvany MJ. Influence of nitric oxide synthase and adrenergic inhibition on adenosine-induced myocardial hyperemia. *Circulation* 2001;104:2305-2310.
29. Luscher T. The endothelium and Cardiovascular Disease: A Complex Relation. *N Engl J Med* 1994;330:1081-3.
30. Nagay-Hernández S, Flores-Molina JJ, Ilarraza-Lomelí H, Martínez-Sánchez C, del-Valle-Mondragón L, Tenorio-López FA, et al. Influence of Rosuvastatin in endothelial function and oxidative stress, in patients with acute coronary syndrome. *Arch Cardiol Mex* 2008;78(4):379-383.
31. Schindler TH, Facta AD, Prior JO, Cadenas J, Hsueh WA, Quinones MJ, et al. Improvement in coronary vascular dysfunction produced with euglycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Heart* 2007;93:345-349.
32. Quiroz-Martínez A. Control of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Arch Cardiol Mex* 2003;73, suppl 1:S125-7.