

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

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

Volumen 8, Número 2, Julio 2017

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

Artículos distinguidos

A - Incidencia a nivel nacional de la diabetes tipo 1 en niños
Stephen Fava, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - La Tenebligiptina para el Tratamiento de la Enfermedad Renal Diabética: Revisión de su Papel en la Terapia
Abubaker M, Mishra P, Swami O
Journal of Clinical and Diagnostic Research
11(1):5-9, Ene 2017 6

2 - Una Exploración de la Información Obtenida durante la Detección Sistemática del Pie Diabético Realizada mediante un Análisis de Correspondencia
Rovan U, Rován J
Zdravstveno Varstvo 56(1):65-73, Nov 2016 8

3 - Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Tenebligiptina
Sharma S, Panner selvam A, Swami O y col.
Diabetes Metabolism Research and Review
16(9):251-260, Ago 2016 10

4 - Diabetes Tipo 2 de Inicio Temprano o Tardío. Perfil Clínico y Complicaciones
Unnikrishnan R, Anjana R, Mohan V y col.
Journal of Diabetes and its Complications
31(6):971-975, Jun 2017 11

5 - Hemoglobina A_{1c} y Mortalidad en Adultos Mayores con o sin Diabetes. Resultados de las National Health and Nutrition Examination Surveys (1988-2011)
Palta P, Huang E, Yeh H y col.
Diabetes Care 40(4):453-460, Abr 2017 13

6 - Estados Depresivos en Adultos con Diabetes: Datos de la National Health and Nutrition Examination Surveys 2007-2012
Alberto-Diaz J, Eberhardt M, Kang K y col.
Diabetes Research and Clinical Practice
127:80-88, May 2017 14

Novidades seleccionadas

7 - Beneficios de la Ejercitación en Cama Elástica en Pacientes con Neuropatía Diabética
Kanchanasamut W, Pensri P
Diabetic Foot & Ankle 8(1):1-10, 2017 18

8 - Exposición Intrauterina a Hiperglucemia y Riesgo Cardiometaabólico
Tam W, Ma R, Chan J y col.
Diabetes Care 40(5):679-686, May 2017 19

9 - El Nivel de Lipoproteínas de Alta Densidad Afecta la Sensibilidad a la Insulina
Tabara Y, Aral H, Matsuda F y col.
Diabetes Research and Clinical Practice
127:123-131, May 2017 20

10 - Consecuencias del Nivel Educativo sobre la Evolución de los Pacientes Diabéticos
Blomster J, Zoungas S, Hillis G y col.
Diabetes Research and Clinical Practice
127:212-217, May 2017 22

11 - Diabetes Tipo 2, Neuropatía y Disfunción Microvascular
Emanuel A, Nieuwenhoff M, Serné E y col.
Diabetes Care 40(4):583-590, Abr 2017 23

Contacto directo 25
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 26

Conexiones Temáticas

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

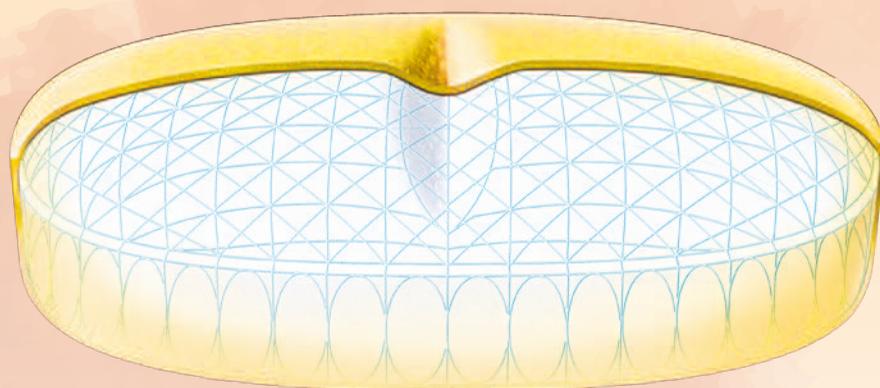
Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	1, 4-6, 8
Bioquímica	1
Cardiología	1
Diagnóstico por Laboratorio	1
Endocrinología y Metabolismo	A, 1, 9
Enfermería	2
Epidemiología	A, 1, 6, 10
Farmacoeconomía	3
Farmacología	1, 3
Genética Humana	8
Geriatría	1, 5
Infectología	A
Kinesiología	7
Medicina Familiar	1, 4, 5, 8, 11
Medicina Farmacéutica	1
Medicina Interna	1, 2, 4, 5, 9, 11
Nefrología y Medio Interno	1
Neurología	11
Nutrición	4, 6, 8
Obstetricia y Ginecología	8
Ortopedia y Traumatología	7
Pediatría	A, 4, 8
Salud Mental	6
Salud Pública	2, 5, 8



Metglucon AP

Metformina

Acción prolongada



La matriz de hidroxipropilmetilcelulosa, absorbe agua y libera lentamente la metformina del interior del comprimido.

- Reduce la frecuencia de dosificación.
- Minimiza la incidencia de eventos adversos gastrointestinales.
- Mejora la adherencia al tratamiento.

Metglucon 500 AP: Envases con 30 y 60 comprimidos.

Metglucon 850 AP: Envases con 30 y 60 comprimidos.

Metglucon 1000 AP: Envases con 30 y 60 comprimidos.



INVESTI



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Diabetes

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián Alejandro Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco*, Germán Falke, Fernando Filippini, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld*, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Levi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milé, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri*, Rodolfo Sergio Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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.
En virtud de que este material ha sido
intelectualmente compuesto por sus
autores exclusivamente, los editores y
patrocinantes no son responsables por la
exactitud, precisión y vigencia científica de
la información, opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados
y Temas Maestros son marcas y
procedimientos internacionalmente
registrados por la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica.
Prohibida la reproducción total o parcial
por cualquier medio sin previa autorización
por escrito de la Sociedad Iberoamericana
de Información Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Dirección científica

Oscar Levalle

Comité de expertos

(en actualización)

Enzo Eugenio Devoto Canessa, Oscar Levalle, Oswaldo Obregon Abenante, Isaac Sinay

Fuentes científicas

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica
Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Medicine
Annales d'Endocrinology
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Atherosclerosis
BMC Endocrine Disorders
Boletín Médico del Hospital Infantil de México
British Journal of Nutrition
British Journal of Obstetrics
and Gynaecology (BJOG)
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Ceylon Medical Journal
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Diabetes
Clinical Endocrinology
Clinical Geriatrics
Clinical Nutrition
Clinical Therapeutics
Diabetes
Diabetes Care
Diabetes Educator
Diabetes Reviews
Diabetes, Nutrition & Metabolism
Diabetes, Obesity and Metabolism
Diabetic Medicine
Diabetologia
Digestive and Liver Disease
Drugs
Drugs & Aging
Eating and Weight Disorders
Ecology of Food and Nutrition
Endocrine Reviews
Endocrinology
European Journal of Clinical Nutrition
European Journal of Endocrinology
European Journal of Obstetrics & Gynecology
and Reproductive Biology
Fertility and Sterility
Gynecological Endocrinology
Hypertension
International Journal of Fertility

International Journal of Obesity
Journal of Applied Physiology
Journal of Clinical Endocrinology and
Metabolism
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endocrinological Investigation
Journal of Endocrinology and Metabolism
Journal of Internal Medicine
Journal of International Medical Research
Journal of Nutrition
Journal of Nutrition, Health and Aging
Journal of Perinatal Medicine
Journal of Postgraduate Medicine
Journal of the American College of Nutrition
Journal of the American Dietetic Association
Journal of the American Medical Association
(JAMA)
Journal of the American Society of Nephrology
(JASN)
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine
(JRSM)
Lancet
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
Metabolism
Molecular Endocrinology
Nephron
New England Journal of Medicine (NEJM)
Nutrition
Nutrition Clinique et Métabolisme
Obstetrics & Gynecology
Postgraduate Medical Journal
Proceedings of the Nutrition Society
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Iberoamericana de Fertilidad
Revista Panamericana de Salud Pública
Salud(i)Ciencia - SIIC
São Paulo Medical Journal
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory
Investigation
Science & Medicine
Southern Medical Journal
Thrombosis and Haemostasis
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Treatment Issues
Treatments in Endocrinology

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 - Incidencia a nivel nacional de la diabetes tipo 1 en niños

Country incidence of type 1 diabetes mellitus in children

Stephen Fava
Professor, Diabetes and Endocrine Centre, Mater Dei Hospital; University of Malta, Msida, Malta

Alexia-Giovanna Abela, Md, Mater Dei Hospital; University of Malta, Malta

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Enviar correspondencia a: Stephen Fava, Mater Dei Hospital, Diabetes and Endocrine Centre, 2090, Msida, Malta. stephen.fava@um.edu.mt
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Si bien la incidencia de diabetes tipo 1 (DBT1) está en aumento en todo el mundo, ésta varía considerablemente de un país a otro. Este fenómeno podría obedecer a las interacciones entre los genes y el ambiente.

Se ha sugerido que la exposición a las infecciones microbianas sería uno de los posibles factores ambientales que contribuirían a la incidencia variable de la DBT1, tal como lo establece la hipótesis de la higiene, según la cual los ambientes más limpios, con menor exposición a microbios y parásitos en los primeros períodos de la vida posnatal, aumentan la probabilidad de enfermedades atópicas y de autoinmunidad.

En este estudio se analizó la posible relación entre la incidencia de DBT1 y de infecciones en una población mediante la evaluación de los datos nacionales específicos sobre incidencia de DBT1 entre 1990 y 1999 (*Diamond Project*), la mortalidad por enfermedades infecciosas en el año 2002 (WHO) y la sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* a los antibióticos, entre 1998 y 2000 (*Alexander Project*).

Se extrajeron los datos disponibles para los países incluidos en el análisis de la incidencia de DBT1 en el *Diamond Project* y en el *WHO World Health Report* publicados en 2004, incluyendo los índices de mortalidad por enfermedades infecciosas, parasitarias y respiratorias ajustados por edad. También se consideraron los datos disponibles para los países incluidos en el *Alexander Project* acerca de la sensibilidad de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* a los antibióticos y la información sobre la incidencia de DBT1 en el *Diamond Project*.

Se encontró una asociación negativa significativa entre la incidencia de DBT1 en los niños y la mortalidad total por enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias y enfermedades respiratorias ($r = -0.35$; $p = 0.008$) y la mortalidad en los distintos subgrupos de enfermedades infecciosas, incluyendo enfermedades infecciosas y parasitarias ($r = -0.34$; $p = 0.01$), infecciones respiratorias ($r = -0.30$; $p = 0.025$), tuberculosis ($r = -0.36$; $p = 0.007$) y enfermedades diarreicas ($r = -0.32$; $p = 0.02$).

En relación con la sensibilidad a los antibióticos, se encontró una asociación significativa positiva entre la incidencia de DBT1 en los niños y la sensibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina ($r = 0.47$; $p = 0.03$), la eritromicina ($r = 0.52$, $p = 0.014$), la doxiciclina ($r = 0.65$, $p = 0.002$) y trimetoprima-sulfametoxazol ($r = 0.58$, $p = 0.007$), la sensibilidad media de *S. pneumoniae* a los antibióticos ($r = 0.62$, $p = 0.004$) y la sensibilidad más baja de *S. pneumoniae* a los antibióticos ($r = 0.73$; $p \leq 0.0001$). La incidencia de DBT1 no se asoció de manera significativa con la sensibilidad de *H. influenzae* a ninguno de los antibióticos evaluados, ni con la sensibilidad promedio a los antibióticos o con la sensibilidad más baja a los antibióticos.

La asociación negativa entre la incidencia de DBT1 por país y la mortalidad en todos los subgrupos de enfermedades infecciosas evaluadas pone de manifiesto la magnitud de esta asociación, en tanto que los datos altamente precisos de mortalidad hacen más firme aun la vinculación. La explicación más probable para estas observaciones es que la mortalidad por enfermedades infecciosas representa un marcador de la carga infecciosa, a pesar de que otros factores también afectan la mortalidad por enfermedades infecciosas en un determinado país. Entre ellos, cabe mencionar la patogenicidad de los microorganismos, el nivel de asistencia sanitaria disponible y el acceso a la atención médica, los cuales contribuyen a la mortalidad final por enfermedades infecciosas en un país.

Si bien se observó una asociación positiva entre la incidencia de DBT1 y la sensibilidad de *S. pneumoniae* a los antibióticos, hallazgo que avala la relación entre el riesgo de DBT1 y las infecciones, no se encontró una asociación entre la incidencia de DBT1 y la sensibilidad de *H. influenzae* a los antibióticos. La inmunización de rutina frente a

H. influenzae (tipo b) en diversos países podría explicar por qué la sensibilidad de estos microorganismos a los antibióticos no refleja el número de infecciones en esa comunidad.

Estos resultados proporcionan aun más evidencia para avalar la hipótesis propuesta, que considera que el riesgo de aparición de DBT1 aumenta en la medida en que la exposición a microbios en los primeros años de la vida disminuye. La mortalidad por enfermedades infecciosas y la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos en una comunidad en particular podrían reflejar mejor la exposición microbiana subyacente en ese ámbito, en comparación con las infecciones individuales documentadas en la niñez. A su vez, la mayor exposición microbiana subyacente conferiría mayor protección contra la aparición de autoinmunidad que las infecciones individuales. Previamente se comprobó que la DBT1 es menos común en los niños que asistieron a jardines de infantes. La preescolaridad promovería la transmisión de gérmenes y representaría un ambiente de mayor exposición microbiana.

La mayor mortalidad por enfermedades infecciosas y la mayor sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos también podrían atribuirse al uso más limitado de antibióticos. El resultado final es la mayor exposición del sistema inmunitario a partículas microbianas, las cuales podrían ser muy similares a las moléculas propias, un fenómeno que no permite la diferenciación de lo propio y lo extraño por el sistema inmunitario y que conduciría a la autoinmunidad. En los modelos con animales, el riesgo de diabetes tipo 1 disminuyó con el tratamiento con antibióticos, en contraste con lo observado en los estudios en los seres humanos; en un estudio prospectivo danés a gran escala, la utilización de antibióticos no se asoció con la aparición de DBT1.

En nuestro estudio, la asociación firme y altamente significativa entre la incidencia de DBT1, la mortalidad por enfermedades infecciosas y la sensibilidad de *S. pneumoniae* a los antibióticos a nivel de población avala la teoría de que la menor exposición bacteriana en los primeros años de la vida posnatal contribuye a un riesgo aumentado de DBT1.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

DBT1, diabetes tipo 1.

Autoevaluación del artículo

La incidencia de diabetes tipo 1 (DBT1) está en aumento en todo el mundo, pero varía de un país a otro. El fenómeno podría obedecer a las interacciones entre los genes y el ambiente.

¿Qué establece la hipótesis de la higiene al inicio de la vida posnatal con respecto al aumento de enfermedades atópicas y autoinmunitarias?

A, Aumentan con la menor exposición a microbios y parásitos; B, Aumentan con la mayor exposición a microbios y parásitos; C, No se asocian con la exposición a microbios y parásitos; D, Disminuyen con la exposición a ambientes en excelentes condiciones de higiene.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/143452

Cómo citar este artículo

Fava S, Abela AG. Incidencia a nivel nacional de la diabetes tipo 1 en niños. Trabajos Distinguidos Diabetes 8(2):4-5, Jul 2017.

How to cite this article

Fava S, Abela AG. Country incidence of type 1 diabetes mellitus in children. Trabajos Distinguidos Diabetes 8(2):4-5, Jul 2017.

Trabajos Distinguidos Diabetes 8 (2017) 6-16

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.

1 - La Tenebligiptina para el Tratamiento de la Enfermedad Renal Diabética: Revisión de su Papel en la Terapia

Abubaker M, Mishra P, Swami O

Deccan College of Medical Sciences, Hyderabad; Unichem Laboratories Ltd, Mumbai, India

[Tenebligiptin in Management of Diabetic Kidney Disease: A Review of Place in Therapy]

Journal of Clinical and Diagnostic Research 11(1):5-9, Ene 2017

La nefropatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la diabetes y la causa de la insuficiencia renal en alrededor del 45% de los pacientes en diálisis. El uso de hipoglucemiantes se complica en los enfermos con nefropatía. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, en general, y la tenebligiptina, en particular, ofrecen ventajas interesantes en este contexto.

Diabetes mellitus

Epidemiología

La diabetes tipo 2 es una de las enfermedades más importantes del siglo XXI; la enfermedad es cada vez más frecuente y la prevalencia en la India se ha incrementado, de manera alarmante, en las últimas cuatro décadas. Según datos de la *International Diabetes Federation* de 2015, la India es el segundo país con mayor número de individuos adultos con diabetes, luego de China. Además, una cantidad muy importante de sujetos de la India presenta tolerancia anormal a la glucosa, un trastorno que aumenta considerablemente el riesgo de aparición de diabetes en el futuro cercano. Paradójicamente, menos del 3% de los recursos para la salud de ese país es destinado a la diabetes.

Complicaciones

En 2015 se estimó que alrededor de 5 millones de adultos de 20 a 79 años fallecieron como consecuencia de la diabetes. Las complicaciones microvasculares de la enfermedad consisten en la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía, mientras que las complicaciones macrovasculares son el infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica.

El estrés oxidativo, con la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno, y las anomalías en las vías de transducción de señales dependientes de la insulina son algunos de los mecanismos posiblemente involucrados en la fisiopatología de las complicaciones de la diabetes. En el *UK Prospective Diabetes Study*

(UKPDS) se comprobó una reducción del 37% en la incidencia de enfermedad microvascular y un descenso del 14% en la frecuencia de IAM por cada disminución en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 1%. Asimismo, en un estudio con 10 años de seguimiento se refirieron índices reducidos de IAM (reducción relativa del 33%, $p = 0.005$) y de mortalidad atribuible a la diabetes (reducción relativa del 21%, $p = 0.01$), en los enfermos con buen control de la glucemia.

Enfermedad renal diabética

Epidemiología

La nefropatía diabética es una de las complicaciones microvasculares más frecuentes de la diabetes tipo 2 y representa la principal causa de insuficiencia renal en alrededor del 45% de los pacientes tratados con diálisis. Según los resultados de un estudio poblacional de los Estados Unidos, entre el 15% y el 23% de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica (ERC) moderada a grave tienen probabilidad de progresar a enfermedad renal en estadio terminal (ERET). En un estudio con pacientes de la India con diabetes tipo 2 se refirió una prevalencia de ERC (índice de filtrado glomerular [IFG] < 60 ml/min/1.73 m²) cercana al 46%.

Diagnóstico y estrategias terapéuticas intensivas para la enfermedad renal diabética

El rastreo de la enfermedad renal diabética (ERD) debe comenzar en el momento del diagnóstico de la diabetes y debe continuar, de manera regular, por lo menos una vez por año, mediante la determinación de los niveles urinarios de albúmina, la concentración sérica de creatinina y el IFG en todos los enfermos, independientemente de la presencia o ausencia de hipertensión arterial. Los rastreos en sangre y orina son necesarios debido a que en las primeras etapas de la ERC, algunos enfermos no presentan aumento de la excreción urinaria de albúmina.

La presencia de ERC en los sujetos diabéticos complica el abordaje de la enfermedad de base e incrementa considerablemente la morbilidad y la mortalidad. Las disminuciones del IFG que surgen en la medida en que la nefropatía progresa limitan las opciones farmacológicas disponibles para lograr el control adecuado de la glucemia; en consecuencia, se torna necesaria la terapia con insulina.

Diversas estrategias reducen el riesgo de aparición y progresión de la ERD. Un metanálisis de 7 trabajos (UKPDS 33, UKPDS 34, VA *Diabetes Feasibility Trial*, ACCORD, ADVANCE, VADT y *Kumamoto Study*) realizados con pacientes con diabetes demostraron que el control estricto de la glucemia reduce la probabilidad de aparición de microalbuminuria y macroalbuminuria.

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

En los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT, los niveles reducidos de HbA_{1c} se asociaron con riesgo disminuido de aparición y progresión de las complicaciones microvasculares; el beneficio, en cambio, parece no ser tan pronunciado para las complicaciones macrovasculares. Los valores recomendados de HbA_{1c} , según las distintas organizaciones, son del 7% al 8%.

Desafíos con los antidiabéticos orales disponibles

La selección de los fármacos hipoglucemiantes debe basarse en la edad, el objetivo terapéutico en términos del control de la glucemia, la función hepática, la presencia de nefropatía y las excursiones posprandiales de la glucemia, entre otros factores. Los atributos y los efectos adversos asociados con cada clase de drogas también deben ser tenidos en cuenta.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 para el tratamiento de la ERD

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) representan un nuevo grupo de fármacos antidiabéticos, asociados con reducciones sustanciales de los niveles de HbA_{1c} , riesgo bajo de hipoglucemia y efectos neutrales sobre el peso corporal. El efecto hipoglucemiante de los inhibidores de la DPP-4 es similar en los enfermos con nefropatía y en los pacientes sin nefropatía. Estos fármacos inducen reducciones en los niveles de albúmina glucosilada, un mejor indicador del control de la glucemia, en comparación con la HbA_{1c} en los sujetos con ERET sometidos a diálisis. Asimismo se ha sugerido una acción protectora renal de los inhibidores de la DPP-4, como consecuencia de la incidencia reducida de albuminuria. Los efectos protectores renales podrían ser atribuibles, al menos en parte, a la reducción del estrés oxidativo y la inflamación, y a la mejoría de la función endotelial. Los efectos de los inhibidores de DPP-4 son dependientes e independientes del péptido 1 similar al glucagón (*glucagon-like peptide-1* [GLP-1]).

La teneligliptina: propiedades farmacocinéticas favorables en la ERD

La teneligliptina es un nuevo inhibidor de la DPP-4 creado en Japón y comercializado recientemente en diversos países. El fármaco tiene una estructura única, ya que se une a las subunidades S1, S2 y S2 extendida de la DPP-4; el resultado final es la mayor eficacia y selectividad. Al igual que la sitagliptina, la teneligliptina es un inhibidor de la DPP-4 de clase 3. Sin embargo, por su unión a la subunidad S2 extendida, la actividad inhibitoria de la teneligliptina es más fuerte. Además, la teneligliptina es 5 veces más eficaz que la sitagliptina, por el dominio de anclaje en forma de "J".

En los seres humanos, la teneligliptina es metabolizada fundamentalmente por el sistema enzimático hepático citocromo P450 (CYP) 3A4 y el sistema de flavina-monooxigenasas (*flavin mono oxygenases* [FMO]). Alrededor del 34% de la dosis de teneligliptina se elimina sin cambios por orina, en tanto que el 66% es metabolizado y eliminado por vía renal y hepática.

En un estudio en sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal (leve hasta ERET), la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$), luego de la administración de una única dosis de 20 mg por vía oral de teneligliptina, no se afectó en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. En todos los grupos se observó un incremento del área bajo la curva ($ABC_{0-\infty}$), respecto del grupo de referencia, pero sin relación con la magnitud del compromiso renal. Luego de la diálisis, la $C_{máx}$ y el ABC_{0-4h} de la teneligliptina fueron más altos, en comparación con los valores de los sujetos sanos. En los pacientes con compromiso renal y ERET, el porcentaje de unión de la droga a las proteínas plasmáticas es < 80%. Los resultados en conjunto indican que la dosis de teneligliptina no debe modificarse en los pacientes con insuficiencia renal, ERET o en tratamiento con diálisis.

Eficacia y tolerabilidad de la teneligliptina en la ERD

En un estudio prospectivo se analizó la utilidad de la teneligliptina en pacientes tratados con hemodiálisis (HD). Entre los enfermos que comenzaron el tratamiento con teneligliptina o que cambiaron el anterior por teneligliptina se comprobaron reducciones de la glucemia de 36.7 mg/dl, a las 4 semanas de tratamiento. También se observaron diferencias significativas entre los pacientes asignados a teneligliptina y los enfermos que continuaron con otros fármacos antidiabéticos, en términos de las disminuciones de la albúmina glucosilada (-3.1%, $p < 0.05$, a las 28 semanas) y de la HbA_{1c} (-0.57%, $p = 0.057$, a las 24 semanas). Asimismo, la concentración del péptido C aumentó significativamente luego del tratamiento con teneligliptina. Los hallazgos indican que la teneligliptina induce la secreción de insulina y contribuye a mejorar el control de la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 y ERET. No se refirieron episodios de hipoglucemia.

En un estudio abierto en 10 pacientes con diabetes, sometidos a HD, se analizó la variación en la eficacia de la teneligliptina, en relación con la HD. El tratamiento con teneligliptina mejoró el ABC de la glucosa en sangre en los días de HD, como también en los días sin HD ($p = 0.004$). También se registraron reducciones significativas en los niveles de albúmina glucosilada, HbA_{1c} y glucemia en ayunas; no se produjeron episodios de hipoglucemia grave.

La teneligliptina en comparación con otros inhibidores de la DPP-4

En un estudio aleatorizado y cruzado se comparó la eficacia de la teneligliptina, respecto de la linagliptina, para el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y ERC ($n = 13$). Los niveles basales de HbA_{1c} fueron < 9%, en tanto que el IFG fue < 60 ml/min/1.73 m². Luego de la administración de uno de los inhibidores de la DPP-4 durante 6 días, los pacientes recibieron el otro fármaco durante otros 6 días. La monitorización continua de la glucosa no mostró diferencias significativas entre la linagliptina (83.8 ± 34.0 mg/dl) y la teneligliptina

(82.6 ± 32.6 mg/dl), en términos de los cambios en la amplitud promedio de las excursiones de la glucosa (MAGE, *mean amplitude of glucose excursions*). Se concluyó que la linagliptina y la teneligliptina ejercen efectos comparables sobre la MAGE en los pacientes con diabetes tipo 2 y ERC; ambos fármacos parecen ser útiles y seguros para el tratamiento de estos enfermos.

En un estudio se comparó la eficacia de la teneligliptina y la sitagliptina sobre el estrés oxidativo y la función endotelial en pacientes con diabetes tipo 2 y ERC. La función del endotelio se valoró por medio de la hiperemia reactiva, por tonometría arterial periférica. La disfunción del endotelio se definió en presencia de un índice de hiperemia reactiva (*Reactive Hyperaemia Index* [RHI]) < 0.670 . Los 45 enfermos con diabetes tipo 2 y ERC, tratados con sitagliptina durante 12 meses como mínimo, fueron aleatoriamente asignados a la terapia con teneligliptina ($n = 22$) o a continuar con el sitagliptina ($n = 23$) durante 24 semanas. La teneligliptina fue equivalente, o incluso superior, para los cambios en los niveles de HbA_{1c} , el IFG y la excreción urinaria de albúmina. Sin embargo, sólo la teneligliptina mejoró sustancialmente los valores del RHI (1.49 ± 0.32 a 1.55 ± 0.29 , $p < 0.01$), redujo los niveles de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, un marcador de estrés oxidativo ($p < 0.05$) y disminuyó los niveles urinarios de la proteína hepática de unión a los ácidos grasos (*liver type fatty acid binding protein* [L-FABP], $p < 0.05$); las mejoras en los niveles urinarios de L-FABP se asociaron con mejor evolución en los enfermos con riesgo alto de enfermedad renal y cardiovascular.

Teneligliptina: efectos sobre los marcadores útiles de ERD

Las micropartículas derivadas de las plaquetas (*platelet-derived microparticles* [PDMP]) ejercen un papel decisivo en las complicaciones vasculares de la diabetes; la enfermedad también se caracteriza por la expresión aumentada de moléculas de adherencia celular (*cell adhesion molecules* [CAM]), niveles incrementados del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor 1* [PAI-1]) y concentración plasmática alta de P-selectina soluble, E-selectina soluble y molécula de adhesión vascular (*soluble vascular adhesion molecule* [VCAM-1]) soluble. En un estudio se analizaron los efectos de la terapia con teneligliptina durante 6 meses sobre estos marcadores de enfermedad cardiovascular en 103 pacientes con ERD. El tratamiento con teneligliptina, de manera aislada o en combinación con sulfonilureas, redujo considerablemente los niveles de P-selectina soluble, E-selectina soluble, VCAM soluble, PDMP y PAI-1, en comparación con los valores basales; asimismo se constató un incremento significativo de la concentración de adiponectina, una acción que podría asociarse con efectos antiagregantes plaquetarios, atribuibles a la mayor síntesis de óxido nítrico. Los efectos sobre la P-selectina soluble, las PDMP y el PAI-1 fueron más pronunciados en los enfermos que recibían HD. En conjunto, los resultados sugieren que la teneligliptina ejerce efectos antiaterotrombóticos, un beneficio

particularmente relevante en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con HD.

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, 324 pacientes fueron asignados al tratamiento con 10, 20 o 40 mg de teneligliptina una vez por día durante 12 semanas. La terapia con las dosis más altas se asoció con incidencia reducida de proteinuria (2.5% en los grupos de 20 y 40 mg), en comparación con el grupo placebo (5%).

Resumen y conclusiones

En la India, la diabetes es la causa de insuficiencia renal en alrededor del 45% de los pacientes en diálisis. En el presente trabajo se revisó la información sobre la teneligliptina para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 y compromiso renal. La teneligliptina tiene una farmacocinética estable, de manera independiente de la función renal, una ventaja importante, en comparación con otros inhibidores de la DPP-4; por su doble mecanismo de eliminación es particularmente útil en los pacientes con insuficiencia renal, sin necesidad de ajuste de la dosis. Se observaron concentraciones prácticamente iguales de teneligliptina en los sujetos sanos y en los enfermos con insuficiencia renal de diversa gravedad. Los estudios futuros ayudarán a establecer conclusiones definitivas en relación con las ventajas de la teneligliptina, en los enfermos con diabetes y ERD.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/155781

2 - Una Exploración de la Información Obtenida durante la Detección Sistemática del Pie Diabético Realizada mediante un Análisis de Correspondencia

Rovan U, Rovani J

University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Eslovenia

(An Exploration of Diabetic Foot Screening Procedures Data by a Multiple Correspondence Analysis)

Zdravstveno Varstvo 56(1):65-73, Nov 2016

La diabetes mellitus representa un problema importante para la salud pública debido a las implicancias económicas del cuadro, entre otras cuestiones. Tanto la gangrena como la amputación del pie son complicaciones graves de la diabetes.

De acuerdo con la información disponible, hasta el 11% de la población general padece diabetes mellitus. Esta enfermedad representa un problema importante para la salud pública debido a las implicancias económicas del cuadro, entre otras cuestiones. Tanto la gangrena como la amputación son complicaciones graves de la diabetes. De hecho, más de la mitad de las amputaciones no traumáticas tienen lugar en individuos con diabetes. En dichos casos, el cuadro clínico generalmente comienza con una ulceración.

Los factores de riesgo de ulceración y gangrena del pie diabético incluyen la neuropatía, la afectación del flujo sanguíneo, el traumatismo y la infección. También se destacan los antecedentes de ulceración, el uso de calzado inadecuado, la falta de atención podológica apropiada, el control metabólico deficiente, el tabaquismo y la edad avanzada, entre otros factores.

El cuadro más frecuente asociado con la neuropatía diabética es la afectación sensorial simétrica distal que afecta la vibración, el tacto fino, la percepción del dolor y la temperatura y la propiocepción. La neuropatía motora genera atrofia muscular, deformidad del pie y trastornos de la marcha, entre otras manifestaciones. La afectación de la distribución de la presión plantar genera ulceraciones. Además, debido a la neuropatía se observa una disminución de la sudoración, sequedad y fisuras cutáneas. Debido a la afectación sensorial, los pacientes generalmente no detectan los signos asociados con las lesiones del pie. La detección sistemática de los pacientes con riesgo elevado permite aplicar medidas para prevenir la gangrena y la amputación. El protocolo aplicado incluye un conjunto de procedimientos simples y económicos que permiten detectar el riesgo de ulceración del pie. En dichos casos se tiene en cuenta la historia clínica, la examinación del pie y la clasificación de los pacientes según el riesgo.

En Eslovenia se inició la detección sistemática de las afecciones del pie en noviembre de 1996, en cada paciente diabético al menos una vez por año. El presente estudio retrospectivo fue realizado con el fin de analizar los resultados de la primera detección sistemática. La herramienta analítica principal fue un análisis de correspondencia múltiple. El objetivo fue detectar la asociación causal entre las variables observadas y las complicaciones del pie diabético y evaluar si la clasificación en grupos de riesgo y las decisiones terapéuticas tomadas luego de la detección sistemática son apropiadas.

Pacientes y métodos

Un total de 11 594 pacientes con diabetes mellitus, de una media de 60.91 años, fueron evaluados en forma sistemática. La información incluida en el análisis fue la correspondiente a la primera evaluación del pie. La exploración fue efectuada por personal de enfermería especializado y por un diabetólogo. Los datos incluidos en el protocolo se correspondieron con la información demográfica, los antecedentes clínicos y los hallazgos obtenidos mediante la exploración física. Luego, los pacientes fueron clasificados según el nivel de riesgo. También se registraron las medidas terapéuticas aplicadas luego de la evaluación. Estas incluyeron estrategias educativas, prescripciones y derivaciones.

En un principio el análisis de correspondencia múltiple incluyó 56 variables. Debido a la ausencia de diferencias entre ambos pies correspondientes a las neuropatías y deformidades, solo se incluyó la información correspondiente al pie derecho. La mayoría de las variables consideradas en el análisis fueron dicotómicas. La edad se analizó en 3 grupos: menor de 51 años, de

51 a 70 años y mayor de 70 años.

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SAS 9.4.

Resultados

De acuerdo con lo observado en el análisis de correspondencia múltiple llevado a cabo, la mayoría de los pacientes evaluados mediante la detección sistemática no presentaban complicaciones en los pies. La gravedad y la frecuencia de las complicaciones aumentaron a medida que aumentó la edad de los pacientes. Lo mismo se observó al considerar la asociación entre la pérdida de la sensibilidad protectora y los antecedentes de ulceración, deformidades y formación de callos en los pies. De igual modo, el aumento de la edad se asoció con el antecedente de ulceración o amputación o de ulceración aguda del pie.

Los autores destacaron que la presencia de puntos de deformidad del pie se asoció en mayor medida con el sexo femenino que con el sexo masculino. Esto podría deberse al tipo de calzado utilizado por las mujeres, especialmente el uso de tacos altos. Las decisiones terapéuticas analizadas fueron apropiadas. La ausencia de pulsos en el pie se asoció con la derivación al especialista en medicina vascular. Asimismo, la deformidad del pie se asoció con la prescripción de calzado especial, en tanto que la formación de callosidades coincidió con la derivación del paciente al especialista en podología.

Discusión

La evaluación periódica y preventiva del estado de los pies es fundamental para prevenir la amputación en pacientes diabéticos. Dicha evaluación aumentó en forma significativa ante la aplicación de estrategias de detección sistemática. Los resultados del análisis retrospectivo llevado a cabo permitieron corroborar la asociación entre las deformidades del pie y el sexo femenino, en coincidencia con lo hallado por otros autores. Además, tanto el riesgo asignado a cada paciente como las decisiones terapéuticas tomadas con posterioridad coincidieron con la información obtenida mediante la detección sistemática.

El análisis de correspondencia múltiple fue una herramienta adecuada para evaluar la asociación entre los signos y los síntomas informados mediante otros tipos de análisis. Los autores destacaron que el presente estudio se llevó a cabo en una población numerosa de pacientes diabéticos no seleccionados.

Es sabido que el envejecimiento se asocia con la afectación neurológica. En coincidencia, en el presente estudio se observó una asociación entre la deformidad del pie y los síntomas neuropáticos cercana a la edad de 70 años. No se contó con información sobre la duración de la diabetes y el control metabólico, aunque dichos factores de riesgo se asocian con las complicaciones crónicas de la diabetes.

Otras asociaciones para destacar observadas en el análisis incluyeron el antecedente de ulceración del pie y la pérdida de la sensibilidad protectora, la ulceración aguda y la atrofia cutánea en el pie. Además, las

deformidades se ubicaron en forma cercana entre sí y próxima a las zonas con callosidades abundantes. La sequedad cutánea coincidió con la pérdida de la sensibilidad protectora. Un hallazgo notorio fue la asociación entre los puntos de deformidad y el sexo femenino, lo cual podría asociarse con el tipo de calzado utilizado por las mujeres.

La clasificación de los pacientes de acuerdo con el riesgo clínico fue efectuada según los resultados de la evaluación subjetiva realizada por personal de enfermería y médicos diabéticos. Si bien es posible que dicha clasificación haya incluido errores, los autores consideran que fue apropiada ya que la distribución coincidió con lo esperado. De hecho, el grupo de mayor riesgo fue ubicado en coincidencia con la presencia de neuropatía, deformidad, ulceraciones y amputación del pie.

Las decisiones terapéuticas tomadas luego de la detección sistemática también se consideraron apropiadas. En este sentido, se observó la prescripción de calzado adecuado en pacientes con deformidades del pie, la derivación a especialistas en presencia de ulceraciones agudas, ausencia de pulsos, o ambos cuadros. Una limitación señalada por los autores fue la inclusión de pacientes con diabetes de diferente duración. De todos modos, la afectación del pie depende principalmente de la gravedad del cuadro clínico.

Conclusión

El análisis de correspondencia múltiple podría ser una herramienta estadística adecuada para la evaluación de la información obtenida mediante estrategias de detección sistemática.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155783

3 - Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Tenueligliptina

Sharma S, Pannerselvam A, Swami O y colaboradores

Galaxy Speciality Centre, Jaipur; Aruna Diabetes Centre, Chennai; Unichem Laboratories Ltd, Mumbai, India

[Tenueligliptin in Management of Type 2 Diabetes Mellitus]

Diabetes Metabolism Research and Review 16(9):251-260, Ago 2016

La tenueligliptina es un nuevo inhibidor oral de la dipeptidil peptidasa-4, indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, tanto como monofármaco como asociada con otros hipoglucemiantes orales o con insulina. La tenueligliptina se administra en una sola dosis diaria, presenta un perfil de seguridad favorable y puede ser utilizada en presencia de insuficiencia renal o de disfunción hepática.

Los especialistas consideran que la diabetes es una enfermedad no infecciosa que ha adquirido proporciones epidémicas en todo el mundo. Se calcula que actualmente existen 415 000 000 de personas

con la enfermedad y se estima que la cifra crecerá a 642 000 000 en 2040. La diabetes es una de las principales causas de muerte y sus complicaciones son una causa importante de discapacidad permanente. La diabetes es una enfermedad crónica que requiere de tratamiento durante toda la vida. Los objetivos del tratamiento van dirigidos a evitar las complicaciones tanto a corto como a largo plazo.

La tenueligliptina es un inhibidor oral de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), recientemente desarrollada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) en adultos. La tenueligliptina presenta un perfil favorable desde el punto de vista económico, ya que es un fármaco relativamente accesible, lo que constituye una ventaja para los pacientes de países en desarrollo. La tenueligliptina ha sido evaluada sistemáticamente como monoterapia, en asociación con la dieta y con el ejercicio, y en combinación con metformina, glimepirida, pioglitazona e insulina, tanto en estudios a corto plazo (12 semanas) como a largo plazo (52 semanas). Estos ensayos han informado reducción de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y una mejora sostenida del control glucémico. La tolerabilidad y el perfil de seguridad informados son similares a los de otros inhibidores de la DPP-4.

El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia y la seguridad de la tenueligliptina en el tratamiento de la DBT2.

DBT2: tratamientos e impacto económico

La DBT2 es una enfermedad crónica progresiva que involucra múltiples sistemas del organismo. Se considera que los pilares esenciales del tratamiento de la DBT2 son la dieta, el ejercicio, la educación, la farmacoterapia y el control de la glucemia. Los datos disponibles provenientes de muchos estudios indican que una disminución del 1% de los valores de HbA_{1c} se asocia con una reducción significativa del riesgo de complicaciones a largo plazo. Los valores de HbA_{1c} recomendados son influenciados por múltiples factores de la enfermedad y del paciente, por lo que en la práctica se aconseja un abordaje terapéutico integral personalizado. Entre los factores que determinan el valor recomendado de HbA_{1c} figuran la edad del paciente, el riesgo de hipoglucemia, las enfermedades asociadas, la duración de la enfermedad y la expectativa de vida. Los niveles de HbA_{1c} sugeridos varían entre $\leq 6.5\%$ y $< 7\%$.

La diabetes impone un grave impacto económico sobre los pacientes, la sociedad, los sistemas sanitarios e, incluso, sobre los países, en términos de pérdida de la productividad. El impacto es mayor en los países en desarrollo y en los sectores de bajos recursos, y se asocia con los resultados a largo plazo del tratamiento de la enfermedad. El logro de tratamientos efectivos, sustentables en el tiempo y disponibles para todos los pacientes, es un desafío para todas las naciones.

Tenueligliptina en el tratamiento de la DBT2

Los inhibidores de la DPP-4 son considerados actualmente uno de los recursos terapéuticos más

importantes en el tratamiento de la DBT2, debido a su eficacia, su tolerabilidad y su bajo riesgo de hipoglucemia y de sobrepeso; la administración una vez por día hace que sean bien aceptados por los pacientes. Los inhibidores de la DPP-4 se indican como monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina. Su perfil de seguridad es elevado y los efectos adversos informados (hipoglucemia, constipación, disfunción inmunitaria, cicatrización retardada y reacciones cutáneas) no alcanzan a ser clínicamente significativos.

Los inhibidores de la DPP-4 actualmente disponibles tienen un mecanismo de acción similar, pero difieren en algunas características farmacocinéticas y farmacodinámicas, que pueden ser relevantes en el contexto clínico.

La teneligliptina pertenece a la clase 3 de los inhibidores de la DPP-4, que producen una inhibición enzimática selectiva más potente. Después de 2 horas de la ingestión oral de 20 mg de teneligliptina, se registra la máxima inhibición de la DPP-4. Este efecto dura 24 horas. El fármaco se metaboliza y se elimina por vía renal y hepática. La presencia de insuficiencia renal (leve, moderada o grave) o de hemodiálisis no influye en las concentraciones plasmáticas de teneligliptina, por lo que puede utilizarse en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal terminal.

Los estudios en pacientes con DBT2 han mostrado que la teneligliptina reduce en forma significativa la glucemia posprandial (a las 2 horas), la glucemia promedio durante 24 horas y la glucemia en ayunas, en comparación con un placebo. Asimismo, la concentración plasmática del péptido-1 similar al glucagón fue significativamente mayor con la teneligliptina que con un placebo. Los efectos beneficiosos fueron informados en pacientes con DBT2 cuyo único tratamiento farmacológico era la teneligliptina, al igual que en individuos en los que la teneligliptina se agregó al tratamiento de base con metformina, glimepirida, pioglitazona o insulina. No se observó incremento de los episodios de hipoglucemia con el agregado de teneligliptina.

La teneligliptina fue bien tolerada en varios ensayos clínicos. Se informaron efectos adversos en alrededor del 10% de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron hipoglucemia (3%) y constipación (0.9%). Se comunicaron, de manera infrecuente, episodios de obstrucción intestinal (atribuida a un efecto de reducción de la motilidad gastrointestinal). La prevalencia de este efecto adverso con teneligliptina es similar a la de otros inhibidores de la DPP-4. No se observaron efectos de la teneligliptina sobre el intervalo QT a las dosis clínicamente utilizadas. De hecho, varios estudios mostraron incluso un efecto cardioprotector del fármaco en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca crónica. Se cree que la teneligliptina posee algunos beneficios pleiotrópicos sobre la función del endotelio vascular, sobre el peso corporal y sobre la concentración plasmática de lípidos. Estos últimos efectos requieren aún ser confirmados en estudios prospectivos controlados.

No se dispone todavía de estudios comparativos directos entre la teneligliptina y otros inhibidores de la DPP-4, por lo que aún no puede establecerse con certeza su superioridad o su no inferioridad frente a otros fármacos similares. Su precio relativamente accesible puede significar una ventaja sobre otros fármacos de su tipo, aunque los autores de la revisión indican que aún no se dispone de estudios con análisis sistemáticos de rentabilidad.

Conclusiones

La teneligliptina es un nuevo inhibidor de la DPP-4, indicada para el tratamiento de la DBT2, tanto como monofármaco como asociada con otros hipoglucemiantes orales o con insulina. La teneligliptina brinda control efectivo de la glucemia a largo plazo y se administra en una sola dosis diaria, lo que incrementa la aceptabilidad por parte de los pacientes. La teneligliptina presenta un perfil de seguridad favorable, con baja prevalencia de efectos adversos, no produce sobrepeso y puede ser administrada a pacientes diabéticos con insuficiencia renal o con disfunción hepática leve o moderada.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155795

4 - Diabetes Tipo 2 de Inicio Temprano o Tardío. Perfil Clínico y Complicaciones

Unnikrishnan R, Anjana R, Mohan V y colaboradores

Dr. Mohan's Diabetes Specialities Centre & Madras Diabetes Research Foundation, Gopalapuram, India

(Younger-Onset versus Older-Onset Type 2 Diabetes: Clinical Profile and Complications)

Journal of Diabetes and its Complications 31(6):971-975, Jun 2017

En individuos con diabetes tipo 2 de aparición temprana, el control de los factores de riesgo metabólico es peor y hay mayor riesgo de retinopatía, en comparación con aquellos en quienes la enfermedad aparece a mayor edad. Es importante identificar a los primeros precozmente y realizar tratamiento intensivo, para evitar o retrasar las complicaciones de la diabetes.

La diabetes mellitus tipo 2 era habitualmente una enfermedad de personas de mediana edad, pero en la actualidad los individuos afectados son cada vez más jóvenes, y este fenómeno se ha observado en distintos grupos étnicos y localizaciones geográficas. Este problema implica mayor tiempo de exposición a la hiperglucemia y, por lo tanto, mayor riesgo de complicaciones vasculares crónicas de la diabetes. La diabetes tipo 1 es frecuentemente diagnosticada en la niñez o en personas jóvenes, pero la diabetes tipo 2 de aparición temprana se relacionó con mayor morbilidad y mortalidad (por la prevalencia alta de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial [HTA] e hiperlipidemia), en comparación con la primera. El objetivo del presente estudio fue describir el perfil

clínico y las complicaciones de la diabetes tipo 2 de aparición temprana, en comparación con los individuos en quienes se diagnostica más tarde.

Métodos

Se tomaron datos de las historias clínicas electrónicas de un centro terciario grande de diabetes de la India, y se definió diabetes tipo 2 temprana como aquella enfermedad diagnosticada a los 25 años o menos, y se consideró que los afectados tardíamente serían los detectados a los 50 años o más. Se identificaron 332 y 4354 pacientes en estos dos grupos, respectivamente, y se seleccionaron al azar 1121 del segundo grupo. De esta última cohorte se parearon 267 participantes con los jóvenes con diabetes según sexo y duración de la enfermedad. Se registraron datos sociales, demográficos y de la historia clínica, así como antecedentes familiares, y se extrajo información sobre antropometría (peso, talla, índice de masa corporal [IMC] y circunferencia de cintura), presión arterial, estudios de laboratorio (glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}], hepatograma, péptido C y albuminuria), incluidos colesterol total y asociado con lipoproteínas de alta y baja densidad (HDLc y LDLc, respectivamente) y evaluaciones clínicas de todas las complicaciones de la diabetes. Para el diagnóstico de diabetes se usaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 1998, y se consideró que los sujetos presentaban diabetes tipo 2 en ausencia de cetosis, con buena reserva de células beta (valores de péptido C en ayunas ≥ 0.6 pmol/ml), sin cálculos pancreáticos en la radiografía abdominal y con buena respuesta a hipoglucemiantes orales durante al menos 2 años. Se realizaron determinaciones de anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico para descartar diabetes del adulto autoinmune latente, y se excluyeron 4 pacientes con resultados positivos débiles en esta prueba (de 219 en quienes se realizó). Los autores consideraron que el riesgo de los pacientes con diabetes era mayor cuando la concentración de HbA_{1c} era $\geq 7\%$, y que había sobrepeso u obesidad ante valores de IMC de entre 23.0 y 24.9 kg/m² o ≥ 25 kg/m², respectivamente. Se definieron las distintas dislipidemias según las guías del ATP III, y se consideró que los pacientes tenían HTA si los valores de presión arterial eran $\geq 140/90$ mm Hg o recibían medicación por esta causa. Se hicieron estudios oftalmológicos para diagnosticar retinopatía, se evaluó la albuminuria para descartar nefropatía, se usaron biotensiómetros para estimar la presencia de neuropatía y se midió el índice tobillo-brazo para diagnosticar enfermedad vascular periférica (EVP). Para el análisis estadístico se usó la prueba de la *t* de Student y la de *chi* al cuadrado, y análisis de regresión logística múltiple.

Resultados

La media de edad de los pacientes con diabetes temprana y tardía fue de 31.6 ± 7.9 y 69.9 ± 7 años, en ese orden, y la de aparición de la enfermedad fue de 21.3 ± 3.6 y 57.2 ± 5.7 años, respectivamente ($p < 0.001$). La diabetes temprana se asoció con niveles significativamente mayores de HbA_{1c} ($8.7\% \pm 2.1\%$ contra $7.5\% \pm 1.5\%$ en el otro grupo), colesterol total (160 ± 43 mg/dl contra 148 ± 32 mg/dl), trigliceridemia (147 ± 123 mg/dl contra 128 ± 58 mg/dl) y LDLc (92 ± 31 mg/dl contra 82 ± 27 mg/dl), además de menores concentraciones de HDLc (39 ± 9 mg/dl contra 42 ± 10 mg/dl). Los valores de circunferencia de cintura ($p = 0.031$) y de presión arterial sistólica ($p < 0.001$) fueron significativamente mayores en los pacientes con diabetes tardía. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a IMC, la proporción de pacientes con sobrepeso u obesidad o el número de sujetos que recibían medicación para reducir los lípidos. La proporción de individuos con diabetes temprana que recibían insulina fue significativamente mayor en comparación con aquellos en quienes apareció más tarde ($p = 0.001$). En el 90% de los jóvenes con diabetes se identificaron antecedentes de esta enfermedad en sus padres, en comparación con el 40% de los que presentaron enfermedad tardía ($p < 0.001$). La proporción de estos últimos con HTA fue significativamente mayor en comparación con el grupo de pacientes jóvenes (76% contra 46.8% , respectivamente, $p < 0.001$).

En los estudios de laboratorio se detectó que los niveles de LDLc en los diabéticos más jóvenes eran mayores que en el otro grupo (en 33.7% y 24.3% , respectivamente, había niveles > 100 mg/dl, $p = 0.019$), y en los primeros la prevalencia de retinopatía fue significativamente mayor ($p < 0.001$). La proporción de pacientes con diabetes tardía en quienes se halló neuropatía ($p < 0.001$) y EVP ($p = 0.004$) fue mayor en comparación con aquellos con enfermedad temprana. En modelos de regresión logística múltiple se detectó que el riesgo de retinopatía (*odds ratio* [OR]: 2.06, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.32 a 3.22, $p = 0.002$), pero no nefropatía (OR: 1.07, IC 95%: 0.66 a 1.73, $p = 0.781$), era significativamente mayor en los diabéticos jóvenes que en el otro grupo, tras ajustar los resultados por la HbA_{1c}, la presencia de HTA o hipercolesterolemia y el tratamiento con insulina. Por otro lado, en los pacientes con diabetes tardía, los OR para neuropatía y EVP fueron de 6.49 (IC 95%: 3.72 a 11.31, $p < 0.001$) y 4.41 (IC 95%: 1.19 a 16.36, $p = 0.027$), en comparación con los sujetos de menor edad. Estos resultados no se modificaron cuando se ajustaron por el colesterol plasmático o la presión arterial sistólica o diastólica (tomados como variables continuas).

Discusión y conclusiones

Los resultados del presente estudio indican que en pacientes con diabetes tipo 2 en quienes esta enfermedad es diagnosticada antes de los 25 años, el control de la glucemia y los lípidos es peor y hay mayor

riesgo de retinopatía diabética, en comparación con aquellos en quienes se diagnostica luego de los 50 años. El riesgo de retinopatía fue independiente de la HbA_{1c}, la HTA o la hipercolesterolemia. Los resultados en cuanto al mal control metabólico en individuos más jóvenes había sido informado previamente por otros autores en poblaciones estadounidenses, europeas y asiáticas, y se cree que la causa de este fenómeno podría ser la falta de priorización de la salud en los jóvenes o bien el tratamiento poco intensivo de los factores de riesgo metabólicos en personas jóvenes. Otra posibilidad es que la diabetes de aparición temprana sea una enfermedad inherentemente más agresiva, asociada con tasas mayores de complicaciones que las que serían explicables por la hiperglucemia únicamente. Es posible que la edad a la que los tejidos son expuestos a la hiperglucemia sea un factor determinante importante de su efecto, puesto que hay pruebas de que la hiperglucemia es capaz de estimular la producción de varios factores angiogénicos con mayor intensidad en sujetos más jóvenes. La prevalencia mayor de neuropatía y EVP en los pacientes con diabetes tardía puede ser explicada por la edad, que por sí misma es un factor de riesgo para estas complicaciones. Los autores concluyen que en individuos con diabetes tipo 2 de aparición temprana, el control de los factores de riesgo metabólico es peor y hay mayor riesgo de retinopatía, en comparación con los sujetos en quienes la enfermedad aparece a mayor edad. Es importante identificar a los primeros precozmente y realizar tratamiento intensivo, para evitar o retrasar las complicaciones de la diabetes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155789

5 - Hemoglobina A_{1c} y Mortalidad en Adultos Mayores con o sin Diabetes. Resultados de las *National Health and Nutrition Examination Surveys* (1988-2011)

Palta P, Huang E, Yeh H y colaboradores

Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore; University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.

[Hemoglobin A_{1c} and Mortality in Older Adults with and without Diabetes: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys (1988-2011)]

Diabetes Care 40(4):453-460, Abr 2017

En adultos mayores con diabetes los niveles de hemoglobina glucosilada < 8% se asocian con menor riesgo de mortalidad, con diferencias relacionadas con los antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, la duración y el tratamiento de la diabetes y la demografía de los individuos.

Los niveles altos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se correlacionaron con mayor riesgo de mortalidad en individuos con diabetes, tanto por todas las causas como por diversas causas específicas (incluida la cardiovascular y la mortalidad por cáncer). Hace

varios años se detectó que la tasa de complicaciones microvasculares (neuropatía y retinopatía) era menor cuando se realizaba tratamiento intensivo para reducir la glucemia, y se recomendó que los niveles de HbA_{1c} de las personas con diabetes no superaran el valor de 7%. Sin embargo, posteriormente se observó que cuando la terapia era muy intensiva y la concentración de HbA_{1c} era < 6.5% la mortalidad a los 3.5 años era mayor, y que no se reducía la tasa de complicaciones de la diabetes. Recientemente se publicaron normativas para el tratamiento de adultos mayores con diabetes, y se sugirió que el objetivo de HbA_{1c} fuera de entre 7.5% y 8%, o bien de entre 7% y 7.5% si se consideraba a los individuos sanos y con pocas comorbilidades o de entre 8% y 9% en caso de haber comorbilidades múltiples o poca expectativa de vida. El objetivo de HbA_{1c} debería ser individualizado para cada paciente, sobre la base de sus objetivos y su estado de salud general. El objetivo del presente estudio fue analizar el riesgo de mortalidad por cualquier causa y por diversas causas específicas según los niveles de HbA_{1c} en adultos mayores.

Métodos

Se tomó información del estudio NHANES III, en el que se evaluaron 33 994 individuos entre 1988 y 1994, y del NHANES Continuo, con 31 126 sujetos seguidos entre 1999 y 2004. Se analizó la información sobre mortalidad de 7333 de los 8969 participantes \geq 65 años, en quienes había información completa sobre el diagnóstico de diabetes, el uso de insulina y los niveles de HbA_{1c}. Los pacientes debían completar cuestionarios sobre el antecedente de este diagnóstico o el uso de medicación por diabetes y fueron estratificados según los niveles de HbA_{1c}. Para el análisis estadístico se usó la prueba de *chi* al cuadrado, la de Cox y análisis de varianza, además de análisis de sensibilidad en el que se excluyeron aquellos individuos con diabetes diagnosticada antes de los 30 años (279 participantes).

Resultados

En los sujetos sin diabetes con niveles más altos de HbA_{1c} el índice de masa corporal era, en general, mayor, y la concentración de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), menor, y, en su mayoría, eran afroamericanos. En los que no tenían diabetes pero sí niveles altos de HbA_{1c} (\geq 6.5%), con probable diabetes no diagnosticada, se hallaron factores de riesgo metabólicos y sociodemográficos considerables. En aquellos con diagnóstico de diabetes, la proporción de mujeres fue mayor en todas las categorías altas de HbA_{1c}, así como la proporción de sujetos con educación menor que la secundaria completa y de pacientes con enfermedad cardiovascular. En los individuos con diabetes, la media de los niveles de HDLc era menor en las categorías superiores de HbA_{1c}, y en ellos la duración de la enfermedad era menor a mayor concentración de este marcador ($p < 0.001$). En los adultos con diabetes y niveles mayores de HbA_{1c} las tasas de uso de insulina eran mayores ($p < 0.001$).

La mediana de seguimiento fue de 8.9 años, y la tasa de mortalidad fue de 73.7 cada 1000 personas por año (4729 fallecidos): 1262 individuos fallecieron por enfermedad cardiovascular, 850, por cáncer y 2617, por otras causas. La tasa de mortalidad aumentó de 77.5 cada 1000 en quienes presentaban diabetes y niveles de $HbA_{1c} < 6.5\%$ (1279 personas) a 97.1 y 104.1 cada 1000 en aquellos con diabetes y concentración de HbA_{1c} de 8% a 8.9% y $\geq 9\%$, respectivamente. Las tasas de mortalidad cardiovascular fueron superiores a niveles mayores de HbA_{1c} (20, 25.9 y 31.5 cada 1000 en aquellos con $HbA_{1c} < 6.5\%$, de 8% a 8.9% y $\geq 9\%$, en ese orden), así como la mortalidad por cáncer (11.1 y 15.6 por 1000 en los grupos con $< 6.5\%$ y entre 8% y 8.9%, respectivamente). El *hazard ratio* (HR) para mortalidad por todas las causas fue significativamente mayor cuando los niveles de HbA_{1c} eran altos en adultos mayores con o sin diabetes (p para la tendencia < 0.001 en ambos grupos); valores $> 8\%$ se asociaron con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Los niveles de $HbA_{1c} \geq 9\%$ se asociaron con HR: 2.5 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.1 a 5.3) de mortalidad cardiovascular, en comparación con quienes presentaban niveles $< 6.5\%$. En personas sin diabetes o con diabetes no diagnosticada (6054 participantes) el HR para mortalidad por todas las causas y por causas no relacionadas con enfermedad cardiovascular o cáncer fue mayor a niveles mayores de HbA_{1c} , en comparación con aquellos con normoglucemia (HbA_{1c} de entre 5.0% y 5.6%), pero no se observó correlación para la mortalidad por cáncer o enfermedad cardiovascular.

El riesgo de mortalidad por todas las causas en los individuos de entre 65 y 74 años fue mayor en las categorías superiores de HbA_{1c} , pero no en los pacientes ≥ 75 años. Las correlaciones halladas fueron más fuertes en las personas caucásicas y en los hispanos, en comparación con los afroamericanos. El riesgo de mortalidad por todas las causas fue más notable en mujeres y en individuos con enfermedad cardiovascular y $HbA_{1c} > 8\%$. La duración de la diabetes y la modalidad de tratamiento no afectaron significativamente la mortalidad en sujetos con diagnóstico de diabetes. El riesgo de mortalidad por todas las causas parece ser mayor cuando el valor de HbA_{1c} supera el 6.5%, en comparación con los niveles de referencia del 5%; los HR son de 1.3 (IC 95%: 1% a 1.6%), 1.6 (IC 95%: 1.1 a 2.5), 1.6 (IC 95%: 1.2 a 2.3), 2.2 (IC 95%: 1.3 a 3.7) y 2.6 (IC 95%: 2 a 3.4) para valores de $HbA_{1c} < 6.5\%$, de 6.5% a 7%, de 7% a 7.9%, de 8% a 8.9% y $\geq 9\%$, en ese orden. Los HR para mortalidad cardiovascular en sujetos con diabetes sólo fueron significativos con valores de $HbA_{1c} \geq 9\%$ (3.2, IC 95%: 1.8 a 5.7), en comparación con individuos sin diabetes y con niveles de HbA_{1c} de entre 5% y 5.6%. Para la mortalidad por cáncer, valores de HbA_{1c} de entre 8% y 8.9% se asociaron con HR de 2.7 (IC 95%: 1.3 a 5.6), y para la mortalidad no relacionada con cáncer o enfermedad cardiovascular los HR fueron de 1.7 (IC 95%: 1.3 a 2.3), 2.1 (IC 95%: 1.2 a 3.5), 1.8 (IC 95%: 1.2 a 2.9) y 2.9 (IC 95%: 2 a 4.4) para valores de $HbA_{1c} < 6.5\%$, de 6.5% a 7%, de 7% a 7.9%

y $\geq 9\%$, respectivamente, en comparación con el grupo de referencia. En el análisis de sensibilidad se observó una asociación entre la mortalidad por todas las causas y valores de $HbA_{1c} \geq 9\%$ (HR: 1.7, IC 95%: 1.2 a 2.5), pero la relación entre este parámetro y la mortalidad cardiovascular no fue significativa. Los resultados sobre la mortalidad por cáncer y por causas distintas del cáncer o la enfermedad cardiovascular fueron similares en el análisis de sensibilidad.

Discusión y conclusiones

Los resultados del presente análisis indican que en individuos ≥ 65 años con diabetes el riesgo de mortalidad por todas las causas, por enfermedades cardiovasculares y por cáncer sería mayor cuando la concentración de HbA_{1c} es $> 8\%$. El riesgo parece ser mayor en aquellos individuos de entre 65 y 75 años, en los caucásicos o hispanos y en quienes presentan enfermedad cardiovascular. En los sujetos sin diabetes o con diabetes no diagnosticada, el riesgo de mortalidad por todas las causas y la secundaria a causas no cardiovasculares o relacionadas con el cáncer es mayor a niveles altos de HbA_{1c} , en comparación con los valores de referencia de entre 5% y 5.6%. Es posible que la HbA_{1c} exacerbe las complicaciones cardiovasculares o bien sea un marcador de tratamiento subóptimo de la diabetes, por lo que el riesgo de complicaciones asociadas con mayor mortalidad podría ser más alto en estos casos. Los autores concluyen que en adultos mayores con diabetes los niveles de hemoglobina glucosilada $< 8\%$ se asocian con menor riesgo de mortalidad. Existen diferencias en la mortalidad relacionadas con los antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, la duración y el tratamiento de la diabetes y la demografía de los individuos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155792

6 - Estados Depresivos en Adultos con Diabetes: Datos de la *National Health and Nutrition Examination Surveys 2007-2012*

Alberto-Díaz J, Eberhardt M, Kang K y colaboradores

National Center for Health Statistics, Hyattsville, EE.UU.

[*Depressive States among Adults with Diabetes: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012*]

Diabetes Research and Clinical Practice 127:80-88, May 2017

La prevalencia de estados depresivos leves es mayor en adultos con diabetes que en adultos sin diabetes, aun después de ajustar distintas variables de confusión.

La asociación entre diabetes y depresión ha sido informada en varios estudios poblacionales transversales y de observación. Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de presentar estados depresivos y, a la inversa, los pacientes con depresión tienen mayor riesgo de presentar diabetes que los individuos sin depresión.

Algunos estudios han informado que en Estados Unidos la prevalencia de episodios depresivos mayores (EDM) en los adultos diabéticos es de aproximadamente el 8%. En general, los estudios han mostrado una interdependencia entre los EDM y la diabetes. Se cree que la interdependencia de las 2 enfermedades empeora el pronóstico general del paciente, lo que representa un desafío para los médicos de cabecera y para la salud pública.

Sin embargo, de acuerdo con algunos investigadores, la asociación directa entre diabetes y depresión es difícil de probar cuando se toman en cuenta los factores de confusión. Además, se ha prestado menor atención a las formas más leves de depresión. Los estudios poblacionales brindan una plataforma ideal para entender las asociaciones entre la diabetes y las distintas formas de depresión.

El objetivo de este estudio fue analizar la existencia de una asociación independiente entre la diabetes y los estados más leves de depresión en adultos, sobre la base de los datos de una encuesta nacional de población adulta no internada en los Estados Unidos, entre 2007 y 2012.

Pacientes y métodos

La fuente de origen de los datos fue la encuesta NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), una encuesta de salud multipropósito y transversal, hecha en los Estados Unidos sobre una población de civiles adultos no internados. La encuesta NHANES utiliza un diseño estratificado, de conglomerados probabilísticos, para incluir una cohorte representativa de la población. El protocolo de recolección de datos de la encuesta NHANES incluye información autoinformada, exámenes físicos y datos de laboratorio, lo que permite registrar enfermedades conocidas y detectar otras desconocidas por el paciente. La primera fase del protocolo incluye una entrevista personal en el ambiente familiar, seguida por entrevistas privadas, exámenes clínicos y exámenes de laboratorio en un centro móvil para tal fin. Todos los participantes firman un consentimiento informado.

Los registros de la base de datos fueron analizados en ciclos de 2 años cada uno, para detectar tendencias de cambios. La muestra se equilibró para que los datos fueran representativos de todo el país. La medida principal de resultado (estado de depresión) fue determinada por el cuestionario PHQ-9 (*Personal Health Questionnaire*), un instrumento apto para la pesquisa, el diagnóstico, el control periódico y la estimación de la gravedad de la depresión. El puntaje del cuestionario PHQ-9 puede ser calculado con la aplicación del algoritmo diagnóstico del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*) o por la suma de los puntajes individuales de las 9 preguntas (puntaje global de 0 a 27), para establecer un índice de gravedad de la depresión. Las preguntas del PHQ-9 van orientadas a que los pacientes refieran si en las 2 últimas semanas han presentado síntomas como estado de ánimo deprimido, anhedonia, desesperanza, cansancio, inapetencia, hipocinesia, palabra

enlentecida, trastornos de la atención, trastornos del sueño o ideación suicida.

Los estados depresivos fueron divididos en 4 categorías mutuamente excluyentes: EDM, depresión menor (Dm), depresión sintomática subsindrómica (Dss) o ausencia de depresión. Para este estudio, la Dm y la Dss fueron englobadas dentro de la denominación estados depresivos subclínicos (EDS).

El estado de la diabetes se basó en los autorreportes y en los estudios de laboratorio. Se excluyó el diagnóstico de diabetes del embarazo. Los valores de glucemia en ayunas y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se utilizaron para identificar pacientes diabéticos sin diagnóstico previo. Se definió como diabetes no diagnosticada a la glucemia ≥ 126 mg/dl o a la $HbA_{1c} \geq 6.5\%$, en pacientes sin diagnóstico previo. Se definió prediabetes como valores de glucemia en ayunas entre 100 mg/dl y 125 mg/dl o niveles de HbA_{1c} entre 5.7% y 6.5%. Las covariables registradas para el estudio fueron sexo, edad (estratificada en rangos de 20 años), etnia, situación socioeconómica, nivel educativo e índice de masa corporal (IMC).

Se calculó la prevalencia ponderada. Se utilizó la linearización en serie de Taylor para determinar la varianza y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Todas las estimaciones con un error estándar (ES) mayor de 30% fueron consideradas poco confiables. Se usaron modelos de regresión logística bivariada y de regresión logística multinomial para estimar la asociación entre los estados depresivos y la diabetes. Para los datos faltantes se implementó un sistema de imputación con ecuaciones encadenadas con múltiples imputaciones. Para determinar si se producían cambios significativos luego de las imputaciones se realizó un análisis de sensibilidad. La interacción entre las covariables fue examinada a partir de las estadísticas de Wald. Las asociaciones entre diabetes y estados depresivos fueron analizadas en un modelo de regresión logística multinomial ajustado y se expresan como *odds ratio* (OR) ajustados. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Entre 2007 y 2012, 24 731 personas > 20 años participaron en la encuesta NHANES y 17 085 personas completaron las entrevistas y los exámenes (tasa global de respuesta: 69.1%). El análisis final se hizo sobre 7717 pacientes.

Los resultados en el modelo no ajustado mostraron una asociación independiente entre la diabetes y las diferentes formas de estados depresivos. El riesgo de tener Dss para un adulto con diabetes diagnosticada es superior en un 80% al riesgo de un adulto sin diabetes (OR = 1.80, IC 95%: 1.44 a 2.25). También es superior el riesgo de Dm (OR = 2.38, IC 95%: 1.78 a 3.19) y de EDM (OR = 2.81, IC 95%: 1.92 a 4.11).

Para el caso de los adultos con diabetes no diagnosticada, el riesgo de EDM fue superior al de los pacientes sin diabetes (OR = 1.77, IC 95%: 1.05 a 2.98). El riesgo de Dm en pacientes prediabéticos fue también mayor que en pacientes sin diabetes (OR = 1.37,

IC 95%: 1 a 1.88). No se encontró asociación entre la diabetes no diagnosticada y la Dss o la Dm.

En el modelo ajustado, la asociación independiente entre diabetes diagnosticada y Dss permaneció significativa (OR = 1.82, IC 95%: 1.34 a 2.47). Las asociaciones con Dm y con EDM, si bien se vieron reducidas con el ajuste por covariables, permanecieron estadísticamente significativas (OR = 1.95, IC 95%: 1.39 a 2.74 y OR = 2.28, IC 95%: 1.45 a 3.57, respectivamente). La asociación entre diabetes no diagnosticada y EDM, y entre prediabetes y Dm no fue significativa después del análisis con el modelo ajustado.

El riesgo de presentar estados depresivos (todas las categorías) fue entre 55% y 65% mayor entre las mujeres que entre los hombres. El nivel educativo bajo y el nivel socioeconómico bajo se asociaron con mayor riesgo de Dm y de EDM, pero no de Dss. La edad, la etnia y el IMC no se asociaron con mayor riesgo de estados depresivos.

Discusión y conclusiones

Los resultados de este estudio, basado en una muestra representativa de la población adulta de los Estados Unidos, sugiere que los estados depresivos leves son más prevalentes en personas con diabetes conocida que en los adultos sin diabetes, aun después de ajustar distintas variables de confusión. Esta asociación es independiente de la edad, el sexo, la etnia, la educación, el IMC y la situación socioeconómica. Por otro lado (y en consonancia con estudios previos) el sexo femenino, la pobreza y el bajo nivel educativo fueron factores de riesgo de depresión. Los autores expresan que este estudio es el primero que examina específicamente la asociación entre formas leves de estados depresivos y distintos estadios de diabetes (diagnosticada, no diagnosticada y prediabetes), a partir de una base de datos de una población representativa.

En el período 2007-2012, se estima que en Estados Unidos unas 3 700 000 personas adultas con diabetes (17% de la población adulta total) tuvieron criterios para el diagnóstico de estados depresivos. Un 10.1% (2 200 000) tuvieron criterios para Dss, 6.9% (1 500 000) para Dm y 5.1% (1 100 000) para EDM.

La prevalencia de los EDS entre los adultos sin diabetes (11.2%), con diabetes no diagnosticada (10.2%) y con prediabetes (11.8%) fueron similares. Sin embargo, los EDS fueron más prevalentes en los pacientes con diabetes diagnosticada (19.9%). Específicamente, el porcentaje de adultos con diabetes diagnosticada que tuvieron criterios de Dss (11.4%) fue significativamente mayor que el porcentaje de adultos con Dss, pero sin diabetes (7.3%, $p < 0.01$), que el porcentaje de adultos con diabetes no diagnosticada y Dss (7.0%, $p < 0.01$) y que los adultos con prediabetes y Dss (6.2%, $p < 0.01$). El estudio también detectó una prevalencia más alta de Dm entre los adultos con diabetes diagnosticada (8.5%), en comparación con los adultos con Dm y prediabetes (5.6%, $p < 0.01$) y con los adultos con Dm y sin diabetes (3.9%, $p < 0.01$).

Los autores expresan algunas consideraciones sobre las fortalezas y las limitaciones del estudio. Entre las

primeras se cuenta el diseño metodológico basado en una base poblacional extensa como fuente de datos (lo que permite una mayor generalización de los resultados), y los diagnósticos de diabetes y de depresión basados en medidas validadas de examen, lo que evita el sesgo de selección.

Entre las limitaciones, los autores mencionan el diseño transversal de la encuesta NHANES, la obtención de algunos datos mediante autoinformes (sesgo de recuerdo), la ausencia de diagnóstico diferenciado entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 y la no inclusión en la encuesta NHANES de la población no ambulatoria (hospitales, cárceles, etcétera) en la que la prevalencia de diabetes y de depresión puede ser mayor.

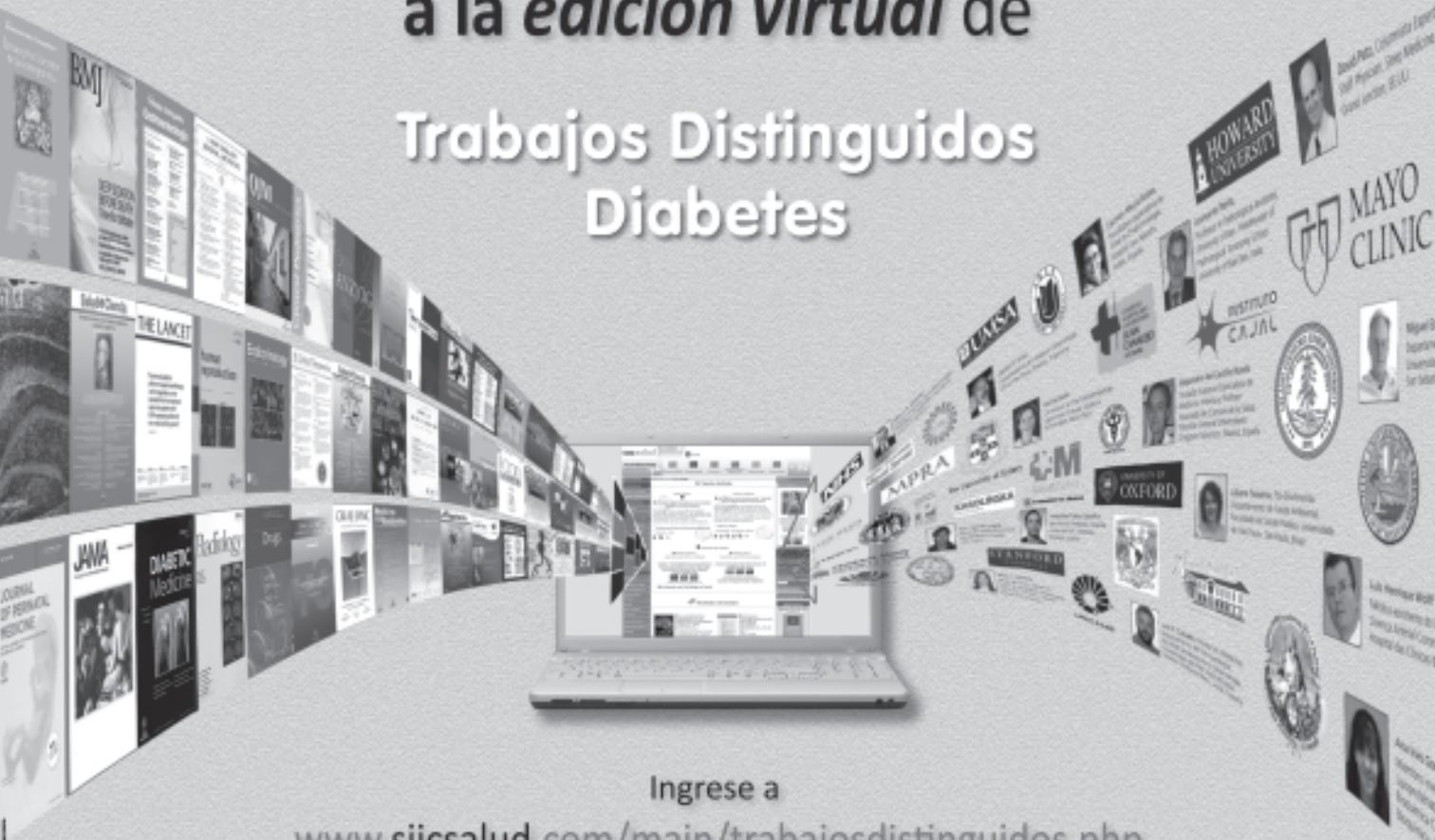
A pesar de estas limitaciones, los autores indican que el presente estudio representa la estimación más actualizada de la prevalencia de estados depresivos entre los adultos con diabetes en los Estados Unidos.

En conclusión, la prevalencia de estados depresivos leves es mayor en adultos con diabetes que en adultos sin diabetes, aun después de ajustar distintas variables de confusión.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/155796

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Diabetes



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

7 - Beneficios de la Ejercitación en Cama Elástica en Pacientes con Neuropatía Diabética

Kaanchanasamut W, Pensri P

Diabetic Foot & Ankle 8(1):1-10, 2017

De acuerdo con lo estimado, cerca de 360 millones de individuos padecerán diabetes mellitus en todo el mundo hacia 2030. Esta enfermedad genera numerosas complicaciones como la neuropatía diabética periférica (NDP), cuadro que generalmente comienza con una pérdida de sensibilidad en uno o ambos pies. Dicha afección, entre otras causas, aumenta el riesgo de úlceras del pie y amputación del pie o la pierna. Debe considerarse que las úlceras del pie asociadas con la diabetes mellitus constituyen un problema importante para la salud pública ya que afectan la calidad de vida y generan un costo económico significativo.

Según lo informado por la *American Diabetes Association* (ADA), la prevención de la amputación de los miembros inferiores puede llevarse a cabo mediante la atención y la educación adecuada sobre el cuidado de los pies. La realización de ejercicio también es una estrategia preventiva ante el riesgo de ulceración y amputación del pie. La ADA recomienda limitar la cantidad de ejercicio con peso debido a que genera una presión plantar considerable que puede favorecer la ulceración del pie. De todos modos, no se cuenta con información suficiente sobre la aplicación de programas de ejercitación para disminuir el riesgo de ulceración en individuos con NDP.

En un estudio se informó que el ejercicio sobre una superficie elástica, como por ejemplo una cama elástica, puede ayudar a disminuir la presión de contacto entre el pie y el piso. Más aún, se informó que el ejercicio en una cama elástica puede mejorar el control del equilibrio en ancianos y la función de los pies en atletas, entre otros beneficios. No obstante, no se cuenta con información sobre los efectos del ejercicio en una cama elástica en términos de cuidado de los pies.

Esta investigación se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los efectos de la aplicación de un programa de ejercitación en una mini cama elástica en términos de aumento de la movilidad de los pies, disminución de la presión plantar máxima y mejoría de la sensibilidad en pacientes con NDP.

El presente estudio fue clínico y controlado e incluyó la comparación de los síntomas de NDP en 12 pacientes diabéticos que cumplieron un programa de ejercitación en una mini cama elástica, de 8 semanas de duración, y 12 pacientes que no realizaron dicho entrenamiento. Antes de iniciar la intervención se recabó información demográfica y clínica de interés. Los resultados del tratamiento fueron analizados según los ángulos de flexión y extensión de la primera articulación metatarsfalángica (MTF), la distribución de la presión plantar y la percepción sensorial. Las evaluaciones

se llevaron a cabo al inicio del programa, una vez finalizado éste en la semana 8 y a las 20 semanas de seguimiento. La aplicación del programa de ejercitación en la cama elástica fue supervisada por un fisioterapeuta.

Los ángulos de flexión y extensión de la articulación MTF fueron medidos mediante una técnica pasiva de goniometría. La evaluación de la presión plantar tuvo lugar mediante el equipo *Footscan*. Con dicho fin, los pacientes debían caminar sobre una plataforma calibrada de acuerdo con el peso corporal. Finalmente, se evaluó el déficit sensorial con el objetivo de definir la afectación de la percepción de la presión y la vibración mediante un monofilamento de Semmes Weinstein. También se evaluó la calidad de vida subjetiva mediante el *NeuroQoL*.

El programa de ejercitación fue adaptado a partir de la información obtenida en un estudio anterior e incluida en un programa elaborado para los pacientes con diabetes. Se procuró simplificar los ejercicios debido a que los pacientes que participaron en el presente estudio presentaban trastornos del equilibrio. Además de participar del programa de ejercitación, los pacientes recibieron educación sobre el cuidado de los pies. Dicha información también fue brindada al grupo control.

La información analizada fue la correspondiente a 11 pacientes que cumplieron el plan de ejercitación y 10 individuos que conformaron el grupo control. Se observó una interacción significativa entre la intervención y el tiempo al evaluar la flexión de la articulación MTF. Luego de 20 semanas de estudio, la flexión aumentó en forma significativa en el grupo que cumplió con el plan de ejercitación, en comparación con el grupo control. Las diferencias fueron significativas en las 3 oportunidades de evaluación.

La evaluación de la presión plantar no arrojó interacciones estadísticamente significativas entre las intervenciones y el tiempo transcurrido. No obstante, los pacientes que ejercitaron presentaron una disminución significativa de la presión plantar máxima derecha en la semana 20, en comparación con lo observado al inicio del estudio. En cambio, se observó un aumento significativo de la presión plantar máxima del pie izquierdo. No se hallaron alteraciones significativas de la presión plantar máxima en el grupo control.

Todos los pacientes presentaban una disminución o pérdida de la percepción al inicio del estudio. Una vez concluido el programa de ejercitación, se observó una mejoría de la percepción somatosensorial en el grupo que ejercitó. La cantidad de pacientes con déficit de percepción de la presión disminuyó significativamente en ambos pies en el grupo de aquellos que ejercitaron. En cambio, no se observó un cambio significativo de la cantidad de sujetos con dicho déficit en el grupo control. La evaluación de la percepción vibratoria arrojó resultados similares. La diferencia entre ambos grupos en cuanto a la cantidad de pacientes que presentaron una disminución o pérdida de la

percepción de la presión o la vibración fue significativa en la semana 8 de estudio.

La realización de un análisis de varianza indicó una interacción estadísticamente significativa entre la intervención aplicada y el tiempo transcurrido al evaluar la disminución o la pérdida de sensaciones en los pies ante la aplicación del *NeuroQoL*. Este resultado coincide con lo hallado ante la evaluación efectuada con el monofilamento. Finalmente, el puntaje del *NeuroQoL* asociado con la disminución o la pérdida de sensaciones en los pies disminuyó en forma significativa al comparar los resultados correspondientes al inicio del estudio y a las semanas 8 y 20 de seguimiento en el grupo de pacientes que cumplieron con el programa de ejercitación. Dicha diferencia no tuvo lugar en el grupo control.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la aplicación de un programa de ejercitación en una mini cama elástica puede mejorar la percepción y la movilidad en pacientes con NDP. Este tipo de ejercitación aborda componentes múltiples como la coordinación muscular, la fuerza, el equilibrio, la estabilidad corporal y la flexibilidad articular. Los beneficios pueden relacionarse con la mejoría de la fuerza de la musculatura plantar y de la motilidad de la cadera. Además, el mantenimiento del equilibrio en una superficie elástica favorece la acción y la coordinación muscular en las extremidades inferiores.

La dureza de la superficie de apoyo puede influir sobre los cambios motores y de la percepción. En este sentido, se sabe que el sistema musculoesquelético modifica su actividad en respuesta a las características físicas de la superficie de apoyo. El ejercicio realizado sobre una superficie elástica puede asociarse con una disminución de la fuerza necesaria para realizar la actividad física al aumentar la fuerza externa generada por dicha superficie. Asimismo, la elasticidad de la superficie puede aumentar la flexibilidad de los pies y los tobillos durante el movimiento.

El programa de ejercitación aplicado fue lo suficientemente simple para ser utilizado en el hogar. La evaluación telefónica de los pacientes mejoró el cumplimiento de las pautas indicadas. Este tipo de programa es adecuado para los pacientes con NDP que pueden controlar el equilibrio corporal en una superficie inestable. En cambio, los individuos con trastornos del equilibrio o la fuerza muscular no deberían ejercitar sobre una cama elástica si no cuentan con una barra de sostén que permita disminuir el riesgo de caídas. Se desaconseja ejercitar en este tipo de superficie en presencia de hipoglucemia.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores destacaron que se incluyeron pocos participantes. Además, no fue posible distribuirlos en forma aleatoria ya que algunos pacientes no aceptaban ejercitar en una cama elástica, con lo cual es posible que hayan existido sesgos.

La aplicación de un programa breve de ejercitación sobre una mini cama elástica se asoció con disminución de la sensación de entumecimiento y mejoría de la percepción de la presión y la vibración en pacientes

con NDP. Además, el ejercicio incrementó la flexión y la extensión de la primera articulación MTF, en tanto que se observó una tendencia de disminución de la presión plantar máxima. Dichos beneficios podrían traducirse en una disminución de la cantidad de ulceraciones del pie en pacientes con NDP.

 + Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/155786

8 - Exposición Intrauterina a Hiperglucemia y Riesgo Cardiometabólico

Tam W, Ma R, Chan J y colaboradores

Diabetes Care 40(5):679-686, May 2017

En Estados Unidos se aprobó el tamizaje universal para diabetes gestacional, si bien en dos estudios no se comprobó que la identificación temprana de este problema se asociara con mejores resultados metabólicos (menores tasas de obesidad o intolerancia a la glucosa) en su descendencia. Previamente se había descrito que la hiperglucemia materna modificaba la programación fetal y podía predisponer a obesidad y diabetes, en comparación con los hijos de madres no diabéticas durante la gestación (con diferencias importantes incluso entre hermanos expuestos o no a este factor). Existen limitaciones importantes en los estudios sobre este tema, como la falta de seguimiento a largo plazo de los niños o el diseño retrospectivo y la falta de grupos de control, y en los estudios prospectivos ha habido discrepancia importante en los resultados, posiblemente por diferencias en las definiciones de hiperglucemia o en el ajuste por factores de confusión. Además, en todos los estudios menos uno las madres recibieron tratamiento para normalizar la glucemia, y se realizó educación a las mujeres para estudiar esta enfermedad luego de la gestación.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la hiperglucemia materna sobre el riesgo cardiometabólico durante la infancia en los hijos de madres incluidas en una investigación de hiperglucemia durante la gestación.

Las mujeres incluidas eran de origen chino, estaban embarazadas y se sometieron a pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) de 75 gramos entre las semanas 24 y 32 de gestación. Se registró el consumo de alcohol, el tabaquismo, el antecedente de diabetes e hipertensión arterial en parientes de primer grado y las características demográficas (incluidos antecedentes personales, hábitos dietarios y nivel de actividad física, estimada en una escala de 0 a 10 sobre la base de intensidad, duración y frecuencia del ejercicio) y antropométricas. Se tomaron muestras de sangre entre la semana 34 y la 37 y se determinaron los niveles de glucemia al azar o en ayunas (se usó el método de la hexoquinasa). Se realizaron consultas de seguimiento cuando la edad de los hijos era de alrededor de 7 años, y se tomaron muestras de sangre en ayunas tanto de ellos como de sus madres. Se determinaron los

niveles de glucemia y, además, los de insulina, péptido C, lípidos y marcadores de función renal y hepática. Para el análisis estadístico se usó la prueba de la *t* de Student, la de *chi* al cuadrado y la de Fisher, y análisis de regresión lineal o logística univariado y multivariado; se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Se evaluaron en consultas posnatales un total de 970 pares de mujeres e hijos (60.6% de las mujeres incluidas en el control prenatal), y se tomaron muestras de sangre de 902 niños. La edad de las mujeres que concurren a controles posnatales fue levemente mayor en comparación con las que no asistieron, y en las primeras la tasa de diabetes gestacional durante el embarazo era mayor, así como los niveles de péptido C en la sangre de cordón umbilical en sus hijos. En las mujeres en las que se constató diabetes gestacional, la edad y el índice de masa corporal antes del embarazo eran mayores, así como las tasas de diabetes y prediabetes en el seguimiento, en comparación con aquellas con pruebas normales de glucemia en el embarazo. En los hijos de las primeras el peso corporal era mayor, así como su nivel de adiposidad y la concentración de péptido C en el cordón umbilical, los niveles de glucemia a los 30 y 60 minutos de las PTOG y las tasas de resultados anormales de tolerancia a la glucosa. En estos niños, además, había menores índices de disposición oral, tendencia a menores índices insulínogénicos tras 30 minutos, y mayor índice de masa corporal, tasas de sobrepeso y obesidad y presión arterial sistólica (sin diferencias en las tasas de prehipertensión arterial o hipertensión arterial), en comparación con los hijos de madres no diabéticas durante el embarazo. Las mayores tasas de sobrepeso y obesidad se observaron únicamente en las niñas, pero no en los niños, mientras que la mayor área bajo la curva de glucemia en las PTOG fue similar en varones y mujeres. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al antecedente de lactancia, los hábitos dietarios y los niveles de ejercicio. Los *odds ratio* (OR) ajustados para alteraciones en la tolerancia a la glucosa en los niños fueron de 1.85 a 2 mayores, con mayor riesgo de sobrepeso u obesidad y adiposidad (sólo en niñas), por cada punto de desviación estándar adicional en los tres niveles de glucemia de la madre durante la gestación. También se halló asociación entre los niveles de glucemia materna tras una hora en la PTOG y la probabilidad de prehipertensión o hipertensión arterial en sus hijos. El área bajo la curva de glucemia en la PTOG de los niños y las niñas fue significativamente mayor por cada punto de desviación estándar adicional tras una hora (OR: 19.1, intervalo de confianza [IC] del 95%: 7.5 a 30.6, $p = 0.001$, y OR: 17.8, IC 95%: 5.1 a 30.4, $p = 0.006$, según el sexo) y dos horas (OR: 23.6, IC 95%: 11.4 a 35.8, $p < 0.001$, y OR: 23.8, IC 95%: 11.8 a 35.9, $p < 0.001$, según el sexo) de la prueba en las embarazadas, tras el ajuste de los resultados por factores de confusión. Ninguna otra variable prenatal (edad materna avanzada, obesidad previa a la gestación o aumento de peso durante el embarazo), neonatal (macrosomía o fetos grandes o pequeños para la edad gestacional) o parental (diabetes u obesidad materna) se correlacionó con las alteraciones en la tolerancia

a la glucosa en los niños. La adiposidad de los niños (OR: 3.24, IC 95%: 1.14 a 9.21, $p = 0.03$), pero no el sobrepeso o la obesidad, se asoció con la tolerancia anormal a la glucosa a los 7 años. No se identificó relación entre el sobrepeso o la obesidad en los niños y el antecedente de que hubieran nacido grandes para la edad gestacional.

En el presente estudio prospectivo de seguimiento se observó un efecto progresivo de los niveles maternos de glucemia durante la gestación y el riesgo en su descendencia de anomalías en la tolerancia oral a la glucosa, obesidad y adiposidad a los 7 años, tras ajustar los resultados por diversas variables prenatales, neonatales y parentales. Al igual que lo informado previamente, este fenómeno fue más claro en las niñas, si bien otro autor había detectado que los niños eran sensibles más rápidamente (en cuanto a adiposidad neonatal) a la hiperglucemia materna. En otra investigación se había hallado que el peso al nacer era menor, así como la masa grasa, en los hijos varones de mujeres que habían sido tratadas por hiperglucemia, en comparación con las no tratadas, pero esta diferencia no fue notoria en las niñas (por el contrario, en ellas el tratamiento prenatal se asoció con menores niveles de glucemia en ayunas, resistencia a la insulina, presión arterial y alteraciones en la glucemia en ayunas a los 5 a 10 años). Estos resultados indicarían que podría haber respuestas inmediatas y latentes del metabolismo de la glucosa y la adiposidad diferentes en los varones y las mujeres que estuvieron expuestas a hiperglucemia materna durante la gestación.

Los autores concluyen que la hiperglucemia materna durante la gestación se asocia con mayor riesgo de alteraciones en la tolerancia a la glucosa, obesidad e hipertensión arterial en la primera infancia de su descendencia, en forma independiente de la obesidad materna, la obesidad en la niñez o el alto peso al nacer. Es posible que el riesgo cardiometabólico en estos niños aumente aún más en la transición a la adolescencia o la adultez.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155790

9 - El Nivel de Lipoproteínas de Alta Densidad Afecta la Sensibilidad a la Insulina

Tabara Y, Aral H, Matsuda F y colaboradores

Diabetes Research and Clinical Practice 127:123-131, May 2017

De acuerdo con los datos disponibles, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se asocian con una disminución del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), aunque la información disponible al respecto es heterogénea. La variabilidad de los resultados podría deberse a las diferencias de actividad biológica que existen entre las subclases grande (HDL2) y pequeña (HDL3) de la HDL. De hecho, en un estudio se informó que la asociación inversa entre las HDL y la DBT2 es

mayor para las HDL2, en comparación con las HDL3. Es decir, tanto el nivel circulante como el tamaño de las partículas de HDL se asocian con la aparición de diabetes.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de esclarecer el papel pronóstico del subtipo de HDL en términos de progresión de la resistencia a la insulina e incidencia de DBT2.

La información analizada correspondió a una población de 8365 pacientes de 30 a 74 años incluidos en el estudio *Nagahama Prospective Cohort for Comprehensive Human Bioscience* realizado en Japón. Las evaluaciones de seguimiento tuvieron lugar 5 años luego de la evaluación inicial en el 88.7% de los participantes, aunque el análisis longitudinal se llevó a cabo en 7015 individuos. La duración media del período de seguimiento fue de 1814 ± 134 días.

Las evaluaciones efectuadas incluyeron la medición del nivel de colesterol total y triglicéridos (TG), del perfil glucídico y del antecedente de enfermedad cardiovascular o de tabaquismo y consumo de alcohol. También se evaluaron los tratamientos recibidos. Las subclases de lipoproteínas fueron analizadas en muestras de plasma almacenadas en condiciones estandarizadas. Además, se llevó a cabo un estudio de asociación del genoma completo en un subgrupo de participantes.

Las diferencias entre los grupos fueron analizadas mediante un análisis de varianza o de *chi* al cuadrado. La asociación de los diferentes factores con las variables numéricas se evaluó mediante un modelo de regresión lineal. El análisis de asociación del genoma completo correspondiente al perfil lipídico tuvo lugar mediante un modelo ajustado según la edad, el sexo, el índice de masa corporal y la presencia de menopausia.

El nivel circulante de colesterol y lipoproteínas se asoció con la edad, la obesidad, la menopausia y los TG. Los TG y las HDL presentaron una asociación inversa que fue más acentuada al considerar el colesterol asociado con HDL2 (HDL2c) en comparación con el HDL3c. A medida que aumentó el nivel de TG se observó una disminución lineal del índice HDL2/HDL3. El nivel de insulina se vinculó con el nivel de HDL, en tanto que no se observó una asociación con el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Con el fin de evaluar la existencia de una asociación inversa entre el nivel de HDLc y la resistencia a la insulina, evaluada mediante el modelo homeostático (HOMA-IR), los autores efectuaron un análisis transversal que incluyó covariables como el nivel de TG. El nivel de HDLc, especialmente HDL2c, se asoció en forma inversa con el HOMA-IR. Además, se observó una asociación opuesta con el nivel de HDL3c. El nivel de HDL, incluso HDLc, HDL2c, HDL3c, se relacionó en forma inversa con la exacerbación del HOMA-IR. Dicha asociación fue mayor al considerar el HDL2c, en comparación con el HDL3c. La asociación tuvo lugar incluso al excluir a los pacientes tratados con drogas hipoglucemiantes.

Durante el período de seguimiento se registraron 205 casos nuevos de DBT2. La realización de un análisis de regresión logística indicó que las partículas

de HDL, sin importar el subtipo, tienen un efecto protector ante la aparición de DBT2. El resultado del análisis de asociación del genoma completo indicó que los polimorfismos de la subfamilia A del gen *ATP binding cassette 1 (ABCA1)* y de la lipasa hepática (*LIPC*) se asoció en forma significativa con el nivel de HDL2c. No se observó una asociación con el nivel de HDL3c. En cambio, el polimorfismo rs671 del gen aldehído deshidrogenasa 2 (*ALDH2*) se vinculó con el nivel de HDL3c. Esta última asociación desapareció al considerar el consumo de alcohol. Debido a la relación destacada entre el nivel de HDL2c y el HOMA-IR, los autores evaluaron el genotipo HDL2. Como resultado se observó una asociación débil entre dicho genotipo y el HOMA-IR.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los niveles de HDLc se asociaron en forma inversa con la exacerbación de la resistencia a la insulina y con la incidencia de DBT2. El efecto de las HDL difirió de acuerdo con la subclase de la proteína y fue más acentuado al considerar las HDL2. Además, la asociación transversal entre el nivel de HDL2c y el índice HOMA-IR fue más adecuada en comparación con lo observado al considerar el nivel de HDL3-C. Esto podría deberse a la asociación entre el nivel de TG y el nivel de HDL2c. A propósito, se destaca que el aumento de los niveles de TG vinculado con la resistencia a la insulina puede tener relación con la asociación entre los niveles de HDL2c y el índice HOMA-IR. Estos resultados coincidieron con lo informado por otros autores.

La mejoría de la sensibilidad periférica a la insulina asociada con las HDL involucra diferentes mecanismos, como el efecto antiinflamatorio sobre los macrófagos y las células blanco hepáticas sobre las que actúa la insulina. Además, se observa una mejoría de la secreción de la insulina por parte de las células beta del páncreas. La disminución del nivel de HDL2c podría ser un factor de riesgo independiente de mal pronóstico relacionado con la resistencia a la insulina. De hecho, en un estudio reciente se informó una asociación positiva significativa entre el nivel de HDL2 y HDL3c y la exacerbación de la resistencia a la insulina. Por último, los resultados obtenidos indicaron una tendencia de disminución del HOMA-IR ante el aumento del puntaje correspondiente al genotipo HDL2, aunque no se observó una asociación causal significativa entre ambos factores.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que los participantes pertenecían a la población general de Japón, con lo cual los resultados no pueden generalizarse en forma simple a otras poblaciones de pacientes con diferentes perfiles lipídicos. En este sentido, se sabe que el perfil lipídico en la población de pacientes japoneses es inferior en comparación con lo observado en países occidentales. En segundo lugar, la incidencia de DBT2 observada en el presente estudio fue baja, en tanto que el período de seguimiento fue breve. La realización de investigaciones con períodos de seguimiento más prolongados puede ser de utilidad para esclarecer la asociación entre las subclases de HDL y la incidencia de DBT2.

El nivel de HDL2c tuvo un valor pronóstico superior en comparación con el nivel de HDL3c al considerar la exacerbación de la DBT2 y de la resistencia a la insulina. Es decir, las partículas de HDL tendrían un efecto antidiabético, en especial el subtipo HDL2. Por lo tanto, la evaluación de las subclases de HDL es importante para conocer el riesgo de trastornos del control glucémico.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/155797

10 - Consecuencias del Nivel Educativo sobre la Evolución de los Pacientes Diabéticos

Blomster J, Zoungas S, Hillis G y colaboradores

Diabetes Research and Clinical Practice 127:212-217,
May 2017

Existe una asociación entre el nivel educativo bajo y el aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Esto se vincularía con el estilo de vida no saludable, caracterizado por un aumento de la prevalencia de obesidad y sedentarismo. En coincidencia, la educación es un indicador de nivel socioeconómico empleado con frecuencia que se asocia de manera inversa con la salud cardiovascular, el cáncer y la muerte. En poblaciones de pacientes con DBT2 se observó una asociación entre el nivel educativo y la mortalidad. De todos modos, se desconocen los mecanismos implicados en la asociación entre el nivel educativo bajo y el riesgo de muerte de origen cardiovascular.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la asociación entre el nivel educativo y la evolución y mortalidad en pacientes con DBT2. Además, los autores evaluaron si dicha asociación varía según la región geográfica o se vincula con indicadores de riesgo cardiovascular o factores relacionados con el estilo de vida.

El estudio aleatorizado y controlado denominado *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon modified release Controlled Evaluation (ADVANCE)* se llevó a cabo en 11 140 pacientes de 55 años, con DBT2, residentes en 20 países. Todos habían recibido el diagnóstico luego de los 30 años y presentaban algún tipo de complicación macrovascular o microvascular o, al menos, un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los autores del estudio compararon la eficacia del tratamiento combinado con dosis fijas de perindopril e indapamida o placebo o un abordaje hipoglucemiante intensivo con gliclazida, frente a las recomendaciones estandarizadas para el control glucémico.

Los parámetros de interés incluyeron la mortalidad, los eventos cardiovasculares graves y los eventos microvasculares. Al inicio del estudio se recabó información sobre la edad de los participantes al completar su nivel educativo máximo. Dicha variable se analizó en forma dicotómica, de acuerdo con la

finalización de los estudios antes de los 16 años o después de esa edad. Las variables relacionadas con el estilo de vida consideradas por los autores incluyeron el tabaquismo, la actividad física y el consumo de alcohol. También se registró el uso de hipolipemiantes y antihipertensivos. El efecto del nivel educativo sobre los parámetros de interés se analizó de acuerdo con la región geográfica. Los autores utilizaron el coeficiente de correlación de Spearman y aplicaron modelos de riesgo proporcional de Cox. Todos los análisis estadísticos tuvieron lugar mediante el uso del programa SAS, versión 9.3.

De acuerdo con la información recabada, la media de edad correspondiente al nivel educativo más elevado alcanzado por los autores fue de 18.4 años. El 36% de los participantes había finalizado sus estudios antes de los 16 años y conformó el grupo con nivel educativo bajo. Este grupo presentó niveles inferiores de colesterol y tabaquismo, aunque el índice de masa corporal, la presión arterial sistólica y el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) fueron mayores en comparación con lo observado en el grupo de pacientes con un mayor nivel educativo. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al considerar el antecedente de enfermedad cardiovascular o la duración de la diabetes. No obstante, el uso de drogas hipolipemiantes fue superior en el grupo de pacientes con un nivel educativo más bajo. El período medio de seguimiento fue de 5 años. Durante éste, el 10%, 10% y 9% de los participantes presentaron un evento cardiovascular grave, una complicación microvascular o fallecieron, respectivamente.

La evaluación de la relación entre las variables de interés indicó una asociación entre el nivel educativo bajo y el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares graves, afecciones microvasculares y mortalidad en general. La consideración de los indicadores de riesgo modificables arrojó un riesgo similar de eventos cardiovasculares graves, afecciones microvasculares y mortalidad. Por último, la inclusión de variables relacionadas con el estilo de vida, como el tabaquismo, la actividad física y el consumo de alcohol, no modificó las asociaciones observadas.

El efecto del nivel educativo difirió según la región geográfica y el nivel económico. Concretamente, la asociación entre el nivel educativo bajo, la evolución cardiovascular y la mortalidad fue más acentuada en Europa del Este y menor en países con mercados económicos consolidados. La heterogeneidad relacionada con la región y el nivel educativo tuvo lugar en los países con mercados económicos consolidados y en Europa del Este, en tanto que no se observó en Asia. No se verificó heterogeneidad al considerar las complicaciones microvasculares, en tanto que la consideración de la mortalidad indicó heterogeneidad en los países con mercados económicos consolidados y en Europa del Este.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la disminución del nivel educativo se asocia con un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares graves y mortalidad en individuos con

DBT2. Además, la disminución del nivel educativo se vinculó con un aumento del riesgo de complicaciones microvasculares, aunque en este caso la asociación fue menos concluyente. Los autores destacaron que la disminución del nivel educativo se relacionó con una evolución clínica desfavorable en forma independiente, a pesar de la consideración de factores de riesgo cardiovascular y vinculados con el estilo de vida. No obstante, los riesgos difirieron según la región geográfica y económica y fueron menores en países con mercados económicos consolidados.

Es sabido que existe una asociación entre el nivel educativo bajo y el aumento del riesgo de mortalidad y de enfermedad cardiovascular en la población general. En este caso, la enfermedad cardiovascular es un factor principal implicado en la mortalidad temprana. En presencia de DBT2 se observó una asociación entre la disminución del nivel educativo y el aumento de las complicaciones microvasculares. Este hallazgo coincide con lo informado por otros autores. Es posible que dicha vinculación esté mediada por los mismos mecanismos que la asociación entre el nivel educativo y la enfermedad cardiovascular y la mortalidad.

En cuanto a las diferencias observadas según la región y el tipo de mercado económico, se observaron diferencias a pesar de los avances terapéuticos actuales. Puede indicarse la existencia de diferencias geográficas claras al evaluar la prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes. Esto podría deberse a variaciones del nivel de tratamiento, entre otros factores.

Los resultados obtenidos en el presente estudio indican que la asociación entre el nivel educativo bajo y la evolución clínica desfavorable no está mediada por el estilo de vida u otros factores de riesgo cardiovascular, aunque este hallazgo podría no ser definitivo. De hecho, se informó una asociación entre el nivel educativo bajo y el tabaquismo o el sedentarismo, entre otros determinantes del estado de salud. A su vez, dichos factores se vinculan con un nivel socioeconómico bajo y con la prevalencia de diabetes, según se informó en estudios anteriores. El nivel socioeconómico puede afectar el estado de salud de diferentes formas que incluyen cambios biológicos y conductuales, factores fisiológicos, psicosociales y ambientales. Es posible que los riesgos observados en el presente estudio respondan a un modelo de carga acumulativa de factores desfavorables.

Entre las limitaciones de la presente investigación, los autores destacaron que la edad de interrupción de los estudios no es un indicador fiable de nivel académico. También es posible que la evaluación de la influencia de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida sobre los riesgos considerados no haya sido adecuada. Por último, la participación en el estudio ADVANCE tuvo lugar en individuos con un perfil educativo y socioeconómico que podría haber influenciado sobre los resultados obtenidos.

El nivel educativo más elevado se asocia con una disminución de las complicaciones cardiovasculares y microvasculares y de la mortalidad general de los

pacientes con DBT2. Dicha asociación no puede explicarse en términos de estilo de vida y parece ser menos acentuada en países con un nivel elevado de ingresos.

 Información adicional en www.siicSalud.com/dato/resiic.php/155798

11 - Diabetes Tipo 2, Neuropatía y Disfunción Microvascular

Emanuel A, Nieuwenhoff M, Serné E y colaboradores

Diabetes Care 40(4):583-590, Abr 2017

En pacientes con diabetes tipo 2 es frecuente observar disfunción microvascular generalizada y lesiones neuronales periféricas en todo el cuerpo, y la polineuropatía se asoció con deterioro de la capacidad de vasodilatación (tanto la que depende del endotelio como la que no) de la piel. Es posible que las alteraciones microvasculares provoquen isquemia de los nervios periféricos, lo que agrava la disfunción vascular. Por otro lado, se postuló que diferencias basales en diversos parámetros de hiperglucemia, como el nivel de control de la diabetes o la progresión de la enfermedad, explicarían la asociación entre la neuropatía y la disfunción microvascular. En diversos estudios sobre esta relación se detectan diferencias entre los grupos en cuanto a la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la duración de la enfermedad, la edad y el índice de masa corporal (IMC), fenómenos que se asocian individualmente tanto con la incidencia de la neuropatía como con la gravedad de la disfunción microvascular. El objetivo del presente estudio fue evaluar la vasodilatación cutánea que depende o no del endotelio en pacientes con polineuropatía axonal criptogénica (PAC) y comparar las respuestas de vasodilatación en pacientes con diabetes tipo 2 con o sin esta neuropatía.

La PAC es una polineuropatía axonal frecuente, que depende de la longitud, similar a la asociada con la diabetes, pero sin causas identificables. La PAC se relaciona con los mismos factores de riesgo que las enfermedades vasculares, como el síndrome metabólico. Se incluyeron 64 individuos, de los cuales 16 presentaban PAC, 16 eran controles sanos, 16 tenían diabetes sin neuropatía y 16, diabetes con esta complicación. Se excluyeron 6 personas con diabetes tipo 1: cinco del tercer grupo y uno del cuarto. Se incluyeron adultos de 18 a 80 años con IMC de entre 18 y 32 kg/m^2 , y se usó el *Michigan Neuropathy Screening Instrument* para estimar la presencia de neuropatía en los sujetos con diabetes (se consideró que no estaba presente ante valores del cuestionario < 4 puntos y < 3 puntos en el examen clínico en esta escala), además del *Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs* (NIS-LL) para la evaluación clínica. El diagnóstico de neuropatía diabética y de PAC fue confirmado por neurólogos sobre la base de la anamnesis, el examen físico y los hallazgos en el electromiograma. Se incluyeron

en la investigación sólo pacientes con neuropatía (diabética o por PAC) en quienes los puntajes de dolor neuropático fueran ≥ 4 en una escala de 0 a 10, para que la probabilidad de que hubiera afección de fibras nerviosas pequeñas fuera mayor y hubiera mayor homogeneidad dentro de los grupos de neuropatía y entre ellos. Se usó flujometría por láser Doppler y el método de iontoforesis de acetilcolina y nitroprusiato de sodio para evaluar la función microvascular de la piel, y se estimó el daño sobre las fibras nerviosas grandes y pequeñas; se realizaron biopsias de piel para analizar degeneración axonal y pruebas de conducción nerviosa (electromiogramas y potenciales de acción nerviosa sensitiva). Se usó análisis de varianza y se consideraron significativas las diferencias con valor de $p < 0.05$.

No se identificaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad o presión arterial, y no hubo diferencias en cuanto a IMC o duración de la enfermedad en aquellos con diabetes con neuropatía o sin ésta. Los valores de HbA_{1c} y de IMC fueron significativamente mayores en los sujetos con diabetes en comparación con los controles sanos y los pacientes con PAC. La ausencia de neuropatía en los pacientes con diabetes se asoció con mejor control de la glucemia en comparación con los individuos con esta complicación de la enfermedad. Tanto en los sujetos con PAC (media de la diferencia de 2.4, intervalo de confianza [IC] 95%: 0.9 a 3.9, $p = 0.003$) como en aquellos con diabetes y neuropatía (media de la diferencia de 1.8, IC 95%: 0.3 a 3.3, $p = 0.020$) el número de fibras nerviosas epidérmicas por milímetro era menor frente a los controles sanos. En comparación con estos últimos, en todos los grupos se detectaron valores significativamente menores en los potenciales de acción, y en quienes presentaban PAC o diabetes con neuropatía (pero no en los diabéticos sin esta complicación) los valores de NIS-LL eran significativamente menores (media de la diferencia de 16.9 puntos, IC 95%: 20.7 a 13.7, $p < 0.0001$, y de 8.8, IC 95%: 12.6 a 4.9, $p < 0.0001$, en ese orden). En los individuos con PAC la alteración en este último parámetro fue más considerable en comparación con los pacientes con neuropatía diabética (media de la diferencia entre estos grupos de 8.1 puntos, IC 95%: 4.2 a 11.9, $p < 0.001$). En la prueba de función microvascular se halló que la respuesta del flujo a la acetilcolina era similar en sujetos con PAC y los controles sanos ($p = 0.652$), pero era significativamente menor en ambos grupos de diabéticos (en ellos, además, había mayor flujo sanguíneo basal), en comparación con los controles. No se detectaron diferencias entre los grupos en cuanto a la respuesta al nitroprusiato ($p = 0.082$).

Los resultados del presente estudio indican que la PAC no se asocia con alteraciones en la reactividad microvascular cutánea que depende o no del endotelio, pero la respuesta que sí depende de este tejido es menor en pacientes con diabetes tipo 2 con neuropatía o sin esta complicación. Este hallazgo indicaría que la polineuropatía no contribuye con la alteración de la vasodilatación mediada por el endotelio en la

diabetes tipo 2, y la disfunción microvascular no estaría asociada con la neuropatía de la PAC. Previamente se había observado que en pacientes con diabetes había reducción en la vasodilatación mediada por hiperemia (similar a la infusión de acetilcolina), y en el presente estudio se encontró, además, tendencia a que hubiera alteración en la vasodilatación independiente del endotelio. Existe controversia en cuanto a si en pacientes con diabetes tipo 2 hay disfunción del músculo liso, a diferencia de las pruebas sobre las alteraciones del endotelio, pero los autores sugieren que en los individuos diabéticos incluidos en esta investigación podría haber habido alteraciones en la respuesta del músculo liso vascular al óxido nítrico. La causa de la falta de diferencia en las respuestas a la acetilcolina y al nitroprusiato entre los pacientes diabéticos con polineuropatía y aquellos sin esta complicación podría ser que en los últimos ya hay algo de daño axonal, con menor repercusión clínica.

Los autores concluyen que no se observaron diferencias en la vasodilatación cutánea mediada por acetilcolina o nitroprusiato entre pacientes con PAC o controles sanos, y se confirmó la alteración de la vasodilatación mediada por el endotelio en individuos con diabetes tipo 2, sin diferencias entre aquellos que presentaban o no polineuropatía como complicación de esta enfermedad. Esto sugiere que la neuropatía no contribuye con la disfunción microvascular cutánea y que esta última no sería la causa de la neuropatía de la PAC y, posiblemente, tampoco la de la diabetes.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155794

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Diabetes 8 (2017) 26

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°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto para la tenepliptina, en los pacientes con nefropatía diabética?	A) La dosis debe reducirse en un 25%. B) La dosis debe reducirse en un 50%. C) La dosis no debe ajustarse en relación con la función renal. D) La dosis debe aumentarse en un 25%.
2	¿Cuál de los siguientes es un factor de riesgo de ulceración y gangrena del pie diabético?	A) Neuropatías. B) Trastornos circulatorios. C) Traumatismos. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál de los siguientes es un efecto adverso de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4?	A) Insuficiencia renal. B) Disfunción hepática. C) Cicatrización retardada. D) Diarrea.
4	¿Cuál es el riesgo de que las personas jóvenes presenten diabetes tipo 2?	A) Menor tiempo de exposición a insulina. B) Menor gasto para el sistema de salud. C) Mayor tiempo de consumo de antidiabéticos. D) Mayor tiempo de exposición a hiperglucemia y riesgo de complicaciones crónicas.
5	¿Con qué fenómeno se asocia la reducción de los valores de hemoglobina glucosilada a menos del 6.5%?	A) Siempre es beneficioso sobre la salud cardiovascular. B) Mayor mortalidad. C) Significativamente menor mortalidad. D) Menor tasa de complicaciones microvasculares.
6	¿Cuál de los siguientes síntomas no forma parte del diagnóstico de depresión?	A) Inapetencia. B) Cansancio. C) Anhedonia. D) Acatisia.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La dosis no debe ajustarse en relación con la función renal.	Se observaron concentraciones prácticamente iguales de tenepliptina en los sujetos sanos y en los enfermos con insuficiencia renal de diversa gravedad.	C
2	Todas son correctas.	Los factores de riesgo de ulceración y gangrena del pie diabético incluyen la neuropatía, la afectación del flujo sanguíneo, el traumatismo y la infección.	D
3	Cicatrización retardada.	El perfil de seguridad de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 es elevado y los efectos adversos (informados) (hipoglucemia, constipación, disfunción inmunitaria, cicatrización retardada y reacciones cutáneas) no alcanzan a ser clínicamente significativos.	C
4	Mayor tiempo de exposición a hiperglucemia y riesgo de complicaciones crónicas.	Este problema implica mayor tiempo de exposición a la hiperglucemia y, por lo tanto, mayor riesgo de complicaciones vasculares crónicas de la diabetes.	D
5	Mayor mortalidad.	Se observó que cuando la terapia era muy intensa y la concentración de hemoglobina glucosilada era > 6.5%, la mortalidad a los 3.5 años era mayor y no se reducía la tasa de complicaciones de la diabetes.	B
6	Acatisia.	Los autoinformes incluyen preguntas orientadas a que los pacientes refieran si en las 2 últimas semanas han presentado síntomas como estado de ánimo deprimido, anhedonia, desespereza, cansancio, inapetencia, hipocinesia, palabra entrecortada, trastornos de la atención, trastornos del sueño o ideación suicida.	D

Teneglucon

Teneligliptina

Tres pilares fundamentales
para alcanzar la normoglucemia.



Presentación

TENEGLUCON Teneligliptina 20 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Farmacovigilancia: Como todo producto de reciente comercialización, Teneglucon se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos.

INVESTI

Teneglucon

Teneligliptina



**Tres pilares fundamentales
para alcanzar la normoglucemia.**

DESCARGUE LA APLICACIÓN  TABLA DE VALORES GLUCEMICOS

 App Store  Google play  Windows Phone

INVESTI