

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie **Diabetes**

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

Volumen 8, Número 1, Marzo 2017

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

## Artículos distinguidos

**A - Estudio KAP de hipoglucemia en los enfermos diabéticos: antes de la educación sobre la diabetes y después de esta**  
*Garima Bhutani, SIIC*..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

**1 - Efectos de las Intervenciones Multifactoriales y del Descenso de la Glucosa en la Mortalidad General y la Mortalidad Cardiovascular: Metanálisis de Estudios Controlados y Aleatorizados**  
*Seidu S, Achana FA, Khunti K y col.*  
*Diabetic Medicine* 33(3):280-289, Mar 2016 ..... 6

**2 - Seguridad y Eficacia de la Tenueligiptina en Pacientes Japoneses con Diabetes Mellitus Tipo 2: Análisis Conjunto de 2 Estudios Clínicos en Fase III**  
*Kadowaki T, Marubayashi F, Iijima H y col.*  
*Expert Opinion on Pharmacotherapy* 16(7):971-981, May 2015 ..... 8

**3 - La Tenueligiptina, un Inhibidor de la Dipeptidil Peptidasa-4, Mejora la Secreción Temprana de Insulina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 sin Tratamiento Previo**  
*Ito R, Fukui T, Hirano T y col.*  
*Drugs in R&D* 15(3):245-251, Sep 2015 ..... 9

**4 - La Hiperuricemia Contribuye a la Progresión más Rápida de la Nefropatía Diabética en la Diabetes Mellitus Tipo 2**  
*Bartáková V, Kuricová K, Kaňková K y col.*  
*Journal of Diabetes and its Complications* 30(7):1300-1307, Sept-Oct 2016 ..... 10

**5 - Resultados en la Mortalidad y la Enfermedad Cardiovascular en 740 Pacientes con Diabetes Tipo 2 de Diagnóstico Reciente Detectada por Pesquisa o Manifestaciones Clínicas en la Práctica General**  
*Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K*  
*Diabetic Medicine* 33(3):324-331, Mar 2016 ..... 12

**6 - Asociación entre la Albuminuria Alta y muy Alta y la Presión Arterial Nocturna: Influencia de la Diabetes y la Insuficiencia Renal Crónica**  
*Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, Banegas JR y col.*  
*Diabetes Care* 39(10):1729-1737, Oct 2016 ..... 14

## Novedades seleccionadas

**7 - Eficacia de la Tenueligiptina en la Función Cardiovascular y Endotelial en Pacientes Diabéticos**  
*Hashikata T, Yamaoka-Tojo M, Ako J y col.*  
*Heart and Vessels* 31(8):1303-1310, Ago 2016 ..... 16

**8 - Mecanismo de la Metformina sobre los Micro-ARN para el Tratamiento de la Diabetes y el Cáncer**  
*Zhou JY, Xu B, Li L*  
*Drug Development Research* 76(6):263-269, Sep 2015 ..... 17

**9 - Dipeptidil Peptidasa-4 y Obesidad Visceral**  
*Tanaka S, Kanazawa I, Notsu M, Sugimoto T*  
*Diabetes Research and Clinical Practice* 116:1-6, Jun 2016 ..... 20

**10 - Microangiopatía Cerebral en Pacientes Diabéticos con Retinopatía**  
*Sanahuja J, Alonso N, Mauricio D y col.*  
*Diabetes Care* 39(9):1614-1620, Sep 2016 ..... 21

Más novedades seleccionadas ..... 22  
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
Actividad Física y Nutrición	..... 9
Análisis Clínicos	..... 2
Atención Primaria	..... 1, 3-5, 11
Biología Molecular	..... 3
Bioquímica	..... 3, 4
Bioquímica Endocrinológica	..... 2
Bioquímica Genética	..... 8
Cardiología Clínica	..... 1, 5, 6, 9, 10
Diabetología en Adultos	..... 1, 2, 5-7, 11
Diagnóstico Bioquímico	..... 2
Diagnóstico Genético	..... 8
Diagnóstico por Laboratorio	..... 8
Ecografía	..... 10
Endocrinología y Metabolismo	..... A, 6, 9
Epidemiología	..... 1, 4, 5, 8, 11
Farmacología	..... A, 2, 7
Farmacología Clínica	..... 3, 4, 7, 9
Hipertensión Arterial	..... 1, 5, 6, 10
Medicina Familiar	..... A, 9
Nefrología y Medio Interno	..... 4, 6
Neuroftalmología	..... 10
Oncología Clínica	..... 8
Resonancia Magnética	..... 10
Salud Pública	..... A





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### 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 Iermoli, 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 Milei, 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](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Diabetes

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

### Dirección científica

Oscar Levalle

### Comité de expertos

(en actualización)

Enzo Eugenio Devoto Conessa, 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 Weigh 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 - Estudio KAP de hipoglucemia en los enfermos diabéticos: antes de la educación sobre la diabetes y después de esta

### *KAP study of hypoglycemia in diabetics: before and after diabetic education*

Garima Bhutani  
BPS Government Medical Center for Women, Haryana, India

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Enviar correspondencia a: Garima Bhutani Department of Pharmacology BPS GMC for Women, Khanpur Kalan, Sonapat, H N° 517, Sector 15-A, Haryana, Indiagarimaahuja2010@yahoo.com
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

La hipoglucemia es una de las complicaciones más comunes en el tratamiento de la diabetes (DBT). En muchas ocasiones, este problema se acentúa como consecuencia de la actitud demasiado entusiasta de los profesionales, en términos del control estricto de los niveles de la glucemia, en combinación con las deficiencias, por parte de los pacientes, para seguir las instrucciones del médico. Según la *American Diabetes Association*, los niveles de glucosa en sangre  $< 70$  mg/dl deberían considerarse hipoglucemia.

La hipoglucemia puede ocasionar complicaciones a corto plazo, por ejemplo, cefaleas matutinas, pesadillas, sudoración nocturna, aturdimiento (mareos), inestabilidad o debilidad, como también complicaciones a largo plazo, como daño neurológico, traumatismos, eventos cardiovasculares y muerte. Por lo tanto, en los enfermos con DBT es muy importante evitar los episodios de hipoglucemia. Este estudio tuvo por objetivo valorar qué tan eficaz es la educación sobre la DBT, en relación con el mejor conocimiento acerca de la hipoglucemia por parte de los pacientes y con las prácticas adoptadas por estos para prevenir la complicación.

El estudio tuvo un diseño longitudinal y se llevó a cabo en sujetos con DBT tratados con hipoglucemiantes orales. Luego de obtener el consentimiento informado, los participantes recibieron instrucciones, diseñadas y valoradas de antemano, para completar el cuestionario. Este instrumento incluyó 20 preguntas que permitieron conocer el

conocimiento (7), la actitud (7) y las prácticas (6) de los enfermos diabéticos para prevenir la hipoglucemia.

La primera parte del cuestionario reveló el conocimiento del paciente acerca de la posibilidad de la hipoglucemia en la DBT, los riesgos asociados, sus causas (la omisión de ingestas o la actividad física excesiva) y los síntomas comunes (cefaleas matutinas, inestabilidad, debilidad, desvanecimiento y apetito intenso) de la hipoglucemia.

La parte de la actitud se utilizó para evaluar las percepciones del enfermo en relación con las medidas sencillas para evitar la hipoglucemia. Los pacientes refirieron la importancia de reconocer los síntomas de la hipoglucemia y de la necesidad de ingerir los alimentos y los fármacos en el momento oportuno, de evitar ejercicios intensos, de monitorizar la glucemia en el hogar, de tener acceso a sustancias dulces para las situaciones de urgencia y de educar a los miembros de la familia. La parte de la práctica consistió en analizar cómo el conocimiento y las actitudes de los enfermos se reflejaban en la acción.

Los pacientes refirieron si realmente ingerían los alimentos y los fármacos en el momento apropiado, si evitaban la actividad física intensa, si contaban con caramelos para las situaciones de urgencia, si realizaban controles domiciliarios de la glucemia y si prestaban atención a los síntomas de alarma de la hipoglucemia. Las respuestas correctas recibieron una puntuación de "1", en tanto que a cada respuesta incorrecta o insegura se le asignó un valor de "0".

La incidencia de síntomas de hipoglucemia en la semana previa se valoró con 7 preguntas del cuestionario de Stanford. Los síntomas valorados fueron las cefaleas matutinas, las pesadillas, la sudoración nocturna, los mareos, la inestabilidad o la debilidad, el apetito intenso y los episodios de desvanecimiento. Luego de completar la instrucción, los pacientes recibieron información acerca de los síntomas, las consecuencias, el tratamiento y la prevención de la hipoglucemia. También se les solicitó que realizaran controles domiciliarios de la glucemia.

Los enfermos completaron nuevamente el cuestionario un mes después de la educación acerca de la DBT. Los puntajes basales y los del seguimiento se compararon con pruebas de la *t* para muestras relacionadas, con el pro-

pósito de determinar el efecto de la educación en DBT sobre el conocimiento, la actitud y las prácticas de los enfermos con esta afección y la incidencia de episodios de hipoglucemia.

Los puntajes en la sección de conocimiento de los enfermos con DBT aumentaron significativamente de  $1.24 \pm 0.20$  a  $5.14 \pm 0.18$  luego de la educación. Los puntajes de actitud mejoraron de  $2.11 \pm 0.11$  a  $5.01 \pm 0.09$ . La educación en DBT incrementó de manera significativa los puntajes del accionar referido por los pacientes, de  $1.57 \pm 0.09$  a  $2.96 \pm 0.10$ . En general, el puntaje de síntomas de hipoglucemia se redujo sustancialmente de  $1.11 \pm 0.09$  a  $1.01 \pm 0.08$ . Los síntomas de hipoglucemia referidos con mayor frecuencia fueron la sudoración nocturna y los mareos.

El conocimiento acerca de las causas y los síntomas de la hipoglucemia fue muy deficiente en los pacientes diabéticos, pero luego de la educación apropiada acerca de la enfermedad, la posibilidad de hipoglucemia y los riesgos asociados con los episodios de hipoglucemia fueron bien reconocidos por muchas estas personas. El conocimiento acerca de los síntomas de la hipoglucemia también mejoró.

Si bien muchos pacientes inicialmente reconocieron la importancia de la ingesta de los alimentos y de los fármacos en el momento oportuno, la necesidad de los controles ambulatorios de la glucemia, de disponer de sustancias dulces para las situaciones de urgencia y de

evitar ejercicios intensos no fue reconocida. Sin embargo, la educación también mejoró estos aspectos.

En relación con el accionar, la situación fue, incluso, peor. Luego de la educación, las prácticas de los enfermos también mejoraron, aunque no en la misma magnitud que el conocimiento y la actitud. Lamentablemente, los controles domiciliarios de la glucemia y la disponibilidad de sustancias dulces para las situaciones de urgencia fueron las medidas que menos se cumplieron, tal vez como consecuencia de la falta de reconocimiento, educación y recursos, además del olvido y la ocupación atareada de los enfermos. Muchos pacientes refirieron síntomas de hipoglucemia en la semana previa; los más comunes fueron la debilidad, la inestabilidad y el apetito intenso.

Si bien el puntaje global de síntomas de hipoglucemia disminuyó luego de la educación apropiada, ciertas manifestaciones, como la sudoración nocturna y los mareos, persistieron.

Los resultados del estudio ponen de manifiesto que, a pesar de los diversos obstáculos que pueden comprometer las medidas adecuadas, como el trabajo excesivo de los profesionales, el bajo nivel educativo y el olvido de los pacientes, las ocupaciones de algunos de ellos y el bajo nivel socioeconómico, la educación repetida y la motivación por parte de los profesionales pueden contribuir a mejorar el conocimiento y la actitud de los pacientes y disminuir el riesgo de episodios de hipoglucemia.

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

*La autora no manifiesta conflictos de interés.*

#### Lista de abreviaturas y siglas

DBT, diabetes.

#### Autoevaluación del artículo

La educación y el asesoramiento de los enfermos diabéticos son fundamentales para optimizar la eficacia de la terapia y evitar los episodios de hipoglucemia.

**En términos de la prevención de la hipoglucemia en los enfermos diabéticos, ¿cuáles son los aspectos que mejoran más luego de un programa de educación?**

A, El reconocimiento acerca de la posibilidad de hipoglucemia; B, El conocimiento acerca de los riesgos vinculados con la hipoglucemia; C, El conocimiento acerca de los síntomas que sugieren la hipoglucemia; D, Todos ellos.

Verifique su respuesta en [www.siicalud.com/dato/evaluaciones.php/148498](http://www.siicalud.com/dato/evaluaciones.php/148498)

#### Cómo citar este artículo

Bhutani G. Estudio KAP de hipoglucemia en los enfermos diabéticos: antes de la educación sobre la diabetes y después de esta. Trabajos Distinguidos Diabetes 8(1):4-5, Mar 2017.

#### How to cite this article

Bhutani G. KAP study of hypoglycemia in diabetics-before and after diabetic education. Trabajos Distinguidos Diabetes 8(1):4-5, Mar 2017.

#### Bibliografía recomendada

Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic

patients. J Diabetes Metab Disord 11:17, 2012. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia

in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 28:1245-1249, 2005.

Trabajos Distinguidos Diabetes 8 (2017) 6-15

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 - Efectos de las Intervenciones Multifactoriales y del Descenso de la Glucosa en la Mortalidad General y la Mortalidad Cardiovascular: Metanálisis de Estudios Controlados y Aleatorizados

Seidu S, Achana FA, Khunti K y colaboradores

Leicester General Hospital, Leicester; University of Warwick, Coventry y otros centros participantes; Reino Unido

[Effects of Glucose-Lowering and Multifactorial Interventions on Cardiovascular and Mortality Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials]

Diabetic Medicine 33(3):280-289, Mar 2016

*El control intensivo de la glucemia y las intervenciones multifactoriales reducen el riesgo de infarto de miocardio no fatal en la diabetes tipo 2, pero no el de accidente cerebrovascular no fatal, mortalidad por causa cardiovascular o mortalidad general.*

Algunos estudios recientes, como el ACCORD, el ADVANCE y el VADT, mostraron que el tratamiento intensivo para la reducción de la glucemia, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) de larga duración, no disminuye el riesgo de mortalidad ni de eventos cardiovasculares graves. Asimismo, algunas sociedades científicas de referencia sugirieron la conveniencia de un control glucémico menos intensivo, especialmente en los pacientes con complicaciones microvasculares y macrovasculares, con DBT2 de larga duración y con eventos hipoglucémicos graves. Sin embargo, otras investigaciones obtuvieron resultados discrepantes e informaron la falta de uniformidad entre los estudios de diversos países, especialmente entre los provenientes de América del Norte. Los resultados de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT no se aplican a los pacientes con DBT2 de diagnóstico reciente, dado que los datos disponibles indican que el control intensivo de la glucemia (CIG) sí aporta beneficios. Asimismo, en estos pacientes, otras intervenciones farmacológicas multifactoriales, como los antihipertensivos y los hipocolesterolemiantes, demostraron la reducción de las complicaciones vasculares y de la mortalidad general.

Hasta el momento del presente estudio no se habían efectuado metanálisis que comparen los efectos combinados del tratamiento multifactorial y el CIG sobre la morbilidad cardiovascular en los pacientes con DBT2. Tampoco se sabía con certeza cómo influye en los resultados el tiempo de evolución de la DBT2.

El objetivo principal de los autores fue llevar a cabo una revisión sistemática y un metanálisis de estudios controlados y aleatorizados (ECA) para determinar los efectos combinados del CIG y las intervenciones multifactoriales sobre las complicaciones vasculares y la mortalidad en pacientes con DBT2. El objetivo secundario fue explorar la asociación entre el efecto del tratamiento y las características clínicas de los pacientes: duración de la DBT2, edad, proporción de sexo masculino y tasa de eventos en el grupo control.

### Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline, Embase y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, sin restricción de idioma, hasta mayo de 2015. También se hicieron búsquedas manuales a partir de las referencias seleccionadas de la bibliografía de los artículos completos. Se seleccionaron ECA efectuados en sujetos adultos, mayores de 18 años, con DBT2 de cualquier duración, que compararan el CIG (solo o como parte de intervenciones multifactoriales) frente a un grupo control de cuidado estándar, placebo o control glucémico de intensidad moderada. El CIG se definió por un valor específico de la hemoglobina glicosilada, obtenido por el tratamiento farmacológico, o por un algoritmo de intensificación del tratamiento. Las intervenciones multifactoriales incluyeron el uso de antihipertensivos y de hipolipemiantes. Los trabajos seleccionados debían haber estudiado los resultados de al menos una de las cuatro variables de resultado consideradas en el análisis. Los eventos cardiovasculares graves incluidos fueron el infarto de miocardio (IM) no fatal, el accidente cerebrovascular (ACV) no fatal y la mortalidad por causa cardiovascular.

Dos investigadores llevaron a cabo, por duplicado y en forma independiente, la extracción de datos y la evaluación de la calidad de los estudios, con base en criterios predefinidos. Para la evaluación de la calidad se utilizó la herramienta de la *Cochrane Collaboration*. La calidad metodológica de los estudios se evaluó con el puntaje de Jadad. Se otorgó un puntaje > 3 a los ECA con doble enmascaramiento y un puntaje ≤ 3 a los ECA abiertos.

Para el análisis estadístico se calcularon los cocientes de riesgo (RR [*risk ratio*]) y el cociente de riesgos instantáneos, combinados mediante una transformación logarítmica; también se utilizó un modelo de metanálisis de efectos aleatorios, para permitir la heterogeneidad entre los estudios. Con un modelo de metarregresión de efectos aleatorios se realizó un análisis de subgrupos y se investigó la asociación entre el efecto combinado de los

tratamientos y la duración de la DBT2, la edad y el sexo masculino. Se ajustaron las comparaciones con el grupo control según las características de este grupo en los distintos estudios. La heterogeneidad de las variables de resultado se cuantificó con el estadístico  $I^2$  y  $\tau^2$ . El sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos en embudo y por la prueba de Eggers.

## Resultados

Inicialmente se identificaron 5712 artículos relevantes. Luego de analizarlos de acuerdo con los criterios de inclusión, se eligieron 19 artículos: 16 evaluaron el IM no fatal ( $n = 79\ 595$ ); 14, el ACV no fatal ( $n = 78\ 568$ ); 18, la mortalidad por causa cardiovascular ( $n = 83\ 938$ ) y 18 ensayos, la mortalidad general ( $n = 84\ 266$ ). Cuatro estudios examinaron las intervenciones multifactoriales y, el resto, solamente el CIG.

La heterogeneidad entre los estudios para el efecto del tratamiento fue baja para el IM no fatal y para el ACV no fatal, pero moderadamente alta para las variables de mortalidad. El resultado de la prueba de Eggers para el sesgo de publicación no fue estadísticamente significativo.

El metanálisis indicó que la combinación del CIG y la intervención multifactorial redujo el riesgo de IM no fatal (RR: 0.89; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.83 a 0.96), en comparación con el grupo control, de cuidado estándar. No se observó la reducción en el riesgo de ACV no fatal (RR: 0.96; IC 95%: 0.86 a 1.07), mortalidad cardiovascular (RR: 1.01; IC 95%: 0.91 a 1.13) o mortalidad general (RR: 1.01; IC 95%: 0.94 a 1.08). También se analizó el efecto de cada intervención por separado, en comparación con el grupo control. Las intervenciones multifactoriales redujeron significativamente el riesgo de ACV no fatal (RR: 0.53; IC 95%: 0.32 a 0.87), pero no el de IM no fatal, el de mortalidad por causa cardiovascular o el de mortalidad general. En el caso del CIG solo, se observó una reducción significativa, aunque modesta, en el riesgo de IM no fatal (RR: 0.90; IC 95% 0.84 a 0.97), pero no en el de ACV no fatal, en el de mortalidad por causa cardiovascular o en el de mortalidad general.

En la metarregresión no se hallaron resultados que sugirieran la influencia de la edad, la duración de la DBT2 o el sexo como modificadores del efecto del tratamiento sobre la mortalidad. El análisis por regresión de los resultados del descenso de la mortalidad indicó un beneficio mayor del tratamiento intensivo en pacientes con incidencia basal más alta de mortalidad por causa cardiovascular y de mortalidad general.

## Discusión y conclusiones

En esta revisión sistemática y metanálisis de ECA seleccionados se compararon los efectos del CIG y las intervenciones multifactoriales sobre la mortalidad de los pacientes con DBT2, en comparación con el tratamiento estándar. También se estudió la asociación del efecto del tratamiento con la edad, el tiempo de

duración de la DBT2, el sexo y la tasa de eventos del grupo control.

El análisis principal arrojó resultados mixtos y demostró que el tratamiento intensivo reduce el riesgo de IM no fatal, pero no el de ACV no fatal, el de mortalidad por causa cardiovascular o el de mortalidad general. Este hallazgo fue similar al de otros metanálisis. El análisis adicional también arrojó resultados mixtos con respecto a las asociaciones estudiadas. El CIG fue más eficaz para lograr el descenso de la mortalidad por causa cardiovascular en los pacientes con enfermedad más grave, medida por la tasa de eventos en el grupo control. Los autores estiman que el CIG es más beneficioso en poblaciones con una mortalidad por causa cardiovascular al inicio  $> 6.3$  muertes por cada 1000 pacientes/año.

No se encontró una asociación entre el efecto del tratamiento y la duración del diagnóstico de la DBT2, aunque tiende a considerarse que la gravedad de la DBT2 se correlaciona con la duración de la enfermedad. Los autores no descartan la influencia de otros factores sobre la correlación entre la mortalidad y la duración de la DBT2.

Según los investigadores, los resultados del estudio parecen indicar que los beneficios de la intervención multifactorial son más pronunciados (la reducción de ACV no fatal, por ejemplo, fue del 47%) y, si bien no hubo beneficios estadísticamente significativos en la reducción de la mortalidad, se observó una tendencia a la disminución en este grupo. Por el contrario, también hubo una tendencia hacia el incremento de la mortalidad cardiovascular y general en el subgrupo en el que se utilizó solamente el CIG. Para los autores, las consecuencias clínicas de esta observación residen en que el tratamiento de la DBT2 debe centrarse en las intervenciones multifactoriales y no en el CIG.

Una de las fortalezas del estudio fue el gran número de pacientes incorporados al metanálisis (19 estudios, 84 460 pacientes). Además, el ajuste por riesgo del grupo control permitió explicar las variaciones que podrían afectar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los investigadores también reconocen que una de las limitaciones fue que el CIG estuvo limitado a métodos farmacológicos. No se consideraron otras intensificaciones del tratamiento, como las dietas especiales o la cirugía bariátrica. En el caso de las intervenciones multifactoriales, también existen factores no estudiados que pueden contribuir a la disminución de la mortalidad, como la adhesión al tratamiento, el tabaquismo y la actividad física.

En conclusión, el estudio demostró que el CIG y las intervenciones multifactoriales reducen el riesgo de IM no fatal, pero no el de ACV no fatal, el de mortalidad por causa cardiovascular o el de mortalidad general en la DBT2. Las intervenciones multifactoriales empleadas solas mostraron una reducción marcada en el ACV no fatal. El efecto protector de los tratamientos intensivos es mayor para los pacientes con riesgo basal de mortalidad más alto.

## 2 - Seguridad y Eficacia de la Tenueligliptina en Pacientes Japoneses con Diabetes Mellitus Tipo 2: Análisis Conjunto de 2 Estudios Clínicos en Fase III

Kadowaki T, Marubayashi F, Iijima H y colaboradores

University of Tokyo y otros centros participantes; Tokio, Japón

[Safety and Efficacy of Tenueligliptin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Two Phase III Clinical Studies]

Expert Opinion on Pharmacotherapy 16(7):971-981, May 2015

*La administración a largo plazo de 20 mg/día de tenueligliptina, como monoterapia o en combinación con otros fármacos, en pacientes con diabetes tipo 2, reduce significativamente los niveles de hemoglobina glicosilada, con escasos efectos adversos e independientemente de la función renal y hepática, los valores de colesterol, la presión arterial, la edad y el índice de masa corporal.*

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), como la tenueligliptina, permiten extender el control de la glucemia posprandial, caracterizado por la inhibición de glucagón y la inducción de la liberación de insulina, ya que en ausencia de esta enzima aumentan los niveles circulantes de la hormona incretina, el péptido 1 similar al glucagón, secretada por las células intestinales L e involucradas en los mecanismos de regulación mencionados.

La tenueligliptina se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) y su eficacia radica en el mecanismo de inhibición de la DPP-4, ya que este fármaco tiene un dominio *anchor lock* que se une al sitio S<sub>2</sub> extenso de la peptidasa y bloquea el funcionamiento de esta enzima en forma prolongada (su vida media de eliminación es de 24.2 horas).

El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia y la seguridad de la terapia a largo plazo con tenueligliptina en pacientes japoneses con DBT2.

### Métodos

La población en estudio de los 2 ensayos clínicos abiertos analizados comprendió a pacientes japoneses tratados con tenueligliptina en dosis diarias de 20 mg o 40 mg (si los niveles de hemoglobina glicosilada [HbA<sub>1c</sub>] eran > 7.4% en ausencia de efectos adversos), durante 52 semanas (dosis de 40 mg a partir de la semana 25), como terapia única (n = 363) o en combinación con un inhibidor de la alfa glucosidasa: glimepirida, glinida o biguanida (n = 339). En el caso de la terapia combinada con glimepirida o glinida, en pacientes con niveles de glucemia en ayunas < 70 mg/dl o que presentaron hipoglucemia como consecuencia de su utilización, se procedió a disminuir la dosis administrada.

Se evaluaron los efectos de los tratamientos antes mencionados, los niveles de HbA<sub>1c</sub>, el peso, la glucemia y los efectos secundarios observados.

En el análisis estadístico se utilizó la prueba de la *t* de Student para muestras relacionadas. Un valor de *p* < 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

### Resultados

La tenueligliptina fue eficaz y produjo reducción significativa de los niveles de HbA<sub>1c</sub> en un 0.63 ± 0.65%, 0.76 ± 0.70%, 0.78 ± 0.75%, 0.89 ± 0.64% y 0.81 ± 0.76% en pacientes tratados con monoterapia o en combinación con glinida, biguanida, un inhibidor de la alfa glucosidasa o una sulfonilurea (glimepirida), respectivamente. La reducción no estuvo afectada por el índice de masa corporal (IMC), la edad, la duración del cuadro clínico y los valores de colesterol, triglicéridos, alanina aminotransferasa (ALT) en sangre, creatinina en orina y presión arterial sistólica y diastólica. No hubo cambios significativos en el peso corporal durante el período de 52 semanas en ninguno de los grupos de tratamiento.

Con respecto a los efectos adversos, los pacientes tratados con terapia combinada con una sulfonilurea presentaron mayor proporción de hipoglucemia (10.1%), en comparación con los sujetos bajo tratamiento conjunto con glinida (5%), biguanida (1.1%), un inhibidor de la alfa glucosidasa (1.3%) o en monoterapia (2.5%). No obstante, se observaron variaciones en los porcentajes de pacientes con hipoglucemia en la terapia combinada con glimepirida: las dosis diarias de 1, 2, 3 y 4 mg afectaron al 5.6%, 20%, 5.3% y 11.1% de los pacientes de los grupos tratados con las dosis respectivas. La hipoglucemia no provocó la interrupción de la terapia en ningún grupo de tratamiento. En casos excepcionales (n = 1) se determinó la presencia de cáncer de tiroides, uterino o testicular (monoterapia, tratamiento combinado con un inhibidor de la alfa glucosidasa o una sulfonilurea, respectivamente), obstrucción intestinal, hemorroides o síndrome de Mallory-Weiss (en terapia conjunta con glinida, biguanida o un inhibidor de la alfa glucosidasa, en ese orden).

Los efectos adversos se presentaron en porcentajes similares con las diferentes opciones terapéuticas (5.5% y 6.5% de los pacientes en monoterapia o terapia combinada, en igual orden) de los distintos grupos etarios establecidos (edad < 65 y ≥ 65 años), función renal y hepática (excreción de creatinina [≥ 80, 50-< 80 y 30-< 50 ml/min] y niveles de ALT [≤ 30 y ≥ 31 UI/l]).

### Discusión

El control eficaz de la glucemia que ejerce la tenueligliptina se correlaciona con la reducción significativa de la HbA<sub>1c</sub>. En el presente estudio, esta disminución estuvo acompañada, en baja proporción, por cuadros clínicos de hipoglucemia como efecto adverso, de mayor gravedad en el tratamiento combinado con las sulfonilureas, observación que concuerda con estudios previos en los que se utilizó este fármaco en combinación con diversos inhibidores de la DPP-4. En este sentido, si la terapia con el inhibidor de la DPP-4 requiere la combinación con una


sulfonilurea, como la glimepirida, este fármaco se debe administrar en dosis diarias inferiores a 2 mg. Además, los resultados indican que no se necesitaría ajustar la dosis de tenelegliptina en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.

La edad, la duración de la DBT2, el IMC, el nivel de colesterol, la presión arterial y la función renal y hepática parecen no afectar significativamente la eficacia y la incidencia de efectos adversos provocados por este inhibidor.

Algunas de las limitaciones del presente estudio fueron la falta de un grupo control (administración de placebo frente a la tenelegliptina), el tamaño reducido de la muestra (afecta el significado estadístico), la exclusión de pacientes con afecciones cardiovasculares en los 6 meses previos al estudio y la falta de terapias combinadas con otros agentes hipoglucemiantes de uso frecuente, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, las tiazolidinedionas y la insulina.

### Conclusión

La administración a largo plazo de tenelegliptina, en dosis diarias de 20 mg, en pacientes con DBT2, permitió reducir significativamente los niveles de HbA<sub>1c</sub> como monoterapia y en tratamiento combinado con diferentes fármacos, como inhibidores de la alfa glucosidasa, la glimepirida, la glinida o la biguanida, con escasos efectos adversos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/154178](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/154178)

### 3 - La Tenelegliptina, un Inhibidor de la Dipeptidil Peptidasa-4, Mejora la Secreción Temprana de Insulina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 sin Tratamiento Previo

Ito R, Fukui T, Hirano T y colaboradores

Showa University School of Medicine, Shinagawa-ku, Japón

[Tenelegliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Improves Early-Phase Insulin Secretion in Drug-Naïve Patients with Type 2 Diabetes]

Drugs in R&D 15(3):245-251, Sep 2015

*En el presente estudio clínico, prospectivo y no controlado se determinó que la tenelegliptina reduce de manera significativa la glucemia y aumenta los parámetros de secreción de insulina.*

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) está en aumento en todo el mundo, incluso en los países asiáticos. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) son hipoglucemiantes nuevos que surgieron para su tratamiento. Aunque demostraron mejorar el perfil glucémico y la función de las células beta, no está claro su efecto sobre la secreción de la insulina.

La tenelegliptina es un nuevo inhibidor de la DPP-4, cuyos efectos sobre la función de las células beta y la secreción de insulina aún no fueron estudiados. Los autores de este estudio se propusieron evaluar los

efectos de la tenelegliptina sobre la secreción de insulina y los valores de glucemia posprandial en pacientes japoneses con DBT2 sin tratamiento previo.

### Métodos

Se incluyeron pacientes japoneses de entre 20 y 76 años, con DBT2 y control glucémico inadecuado, sin tratamiento farmacológico. Fueron excluidos los individuos con diabetes mellitus tipo 1, nefropatía manifiesta, enfermedad hepática, tratamiento previo con inhibidores de la DPP-4, tratamiento con insulina en el año previo, infecciones o tumores malignos. También se excluyeron los pacientes que recibían drogas que pudieran empeorar la diabetes, como los glucocorticoides.

Los sujetos de estudio recibieron 20 mg de tenelegliptina por día durante 12 semanas. Se midió la glucosa plasmática, la insulina y el péptido C luego de 12 horas de ayuno y después de ingerir 75 g de glucosa a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Las determinaciones se llevaron a cabo al inicio del tratamiento y luego de completar las 12 semanas. No se realizaron cambios en la dosis de tenelegliptina y los participantes no recibieron otras drogas hipoglucemiantes, como tampoco se realizaron modificaciones en las dosis de los fármacos para la hipertensión o la dislipidemia.

La función de las células beta pancreáticas se evaluó con el índice de péptido C, la función de las células beta por el modelo de homeostasis (HOMA), el índice insulínogénico (IIG) y las unidades secretoras de los islotes en trasplante (USIT) luego de una prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa (POTG) de 75 g. El índice de USIT se calculó al inicio y a los 30, 60, 90 y 120 minutos durante la POTG, utilizando la siguiente fórmula: péptido C (mg/ml) x 1500/[glucemia (mg/dl) - 61.7]. El índice de péptido C se calculó con la fórmula siguiente: péptido C en ayunas (mg/ml) x 100/glucemia en ayunas (mg/dl). El HOMA se calculó de la siguiente manera: insulinemia en ayunas ( $\mu$ U/ml) x 360/[glucemia en ayunas (mg/dl) - 63]. La sensibilidad a la insulina se determinó como la glucemia en ayunas (mg/dl) x insulinemia en ayunas ( $\mu$ U/ml)/405. El área bajo la curva (ABC) durante la POTG para la glucemia, la insulina y las USIT se calculó con el modelo trapezoidal.

### Resultados

En total se incluyeron 13 pacientes. El valor medio de la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) fue de 8.3%  $\pm$  0.4%, el de la glucemia en ayunas de 142.5  $\pm$  6.3 mg/dl y el del índice de masa corporal, de 24.4  $\pm$  1.0 kg/m<sup>2</sup>. La duración promedio de la diabetes fue de 3.6  $\pm$  1.5 años. Ninguno de los individuos presentaba retinopatía diabética y 3 de ellos tenían microalbuminuria. Ocho pacientes recibieron solo tenelegliptina, mientras que 5 también fueron tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, 3 recibieron antagonistas de los receptores de angiotensina y 3, estatinas.

Los valores de la HbA<sub>1c</sub> se redujeron significativamente luego de 12 semanas de tratamiento, de 8.3%  $\pm$  0.4% a 6.3%  $\pm$  0.2% (p < 0.05). La



glucemia en ayunas y el ABC de la glucemia también fueron significativamente menores. Los valores del ABC a los 120 minutos de la insulina y del índice de USIT, y del ABC a los 90 minutos del IIG a la semana 12 fueron significativamente menores que al inicio. No se encontraron diferencias significativas en el HOMA o en el índice de péptido C. Se obtuvieron resultados similares al analizar a los pacientes que recibieron solo teneligliptina sin otro fármaco acompañante. Los cambios en la glucemia no se correlacionaron con los cambios en la insulinemia ni el HOMA, pero sí con la modificación en el IIG y el índice de USIT.

Luego de las 12 semanas se redujeron los valores de glucemia durante toda la POTG. Los valores de insulina fueron mayores luego de 12 semanas de tratamiento, excepto en ayunas. Los valores del índice de USIT fueron mayores en todos los momentos de evaluación. No se detectó una diferencia significativa en el glucagón.

Durante este estudio no se informaron episodios de hipoglucemia ni otros efectos adversos.

### Discusión y conclusión

En el presente estudio se demostró que el tratamiento con 20 mg de teneligliptina por día, durante 12 semanas, redujo de manera sustancial la HbA<sub>1c</sub> y el ABC incremental de la glucemia en pacientes con DBT2 sin tratamiento farmacológico previo. Además, la teneligliptina aumentó la secreción de insulina y mejoró la sensibilidad a la insulina sin producir hipoglucemia ni alteraciones en el peso. En particular, se logró mejorar el IIG a los 30 minutos y el ABC a los 120 minutos del índice de USIT. Así, por primera vez, la teneligliptina demostró mejorar la secreción de insulina mediada por glucosa en la POTG.

El IIG a los 30 minutos es un reflejo de la secreción temprana de insulina, que está alterada en la mayoría de los pacientes con DBT2. En investigaciones recientes se determinó que los inhibidores de la DPP-4 logran mejorar este parámetro mediante la inducción del aumento del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1).

El índice de USIT, que refleja la función de las células beta, se incrementó tanto en el momento inicial como a los 120 minutos al evaluar el ABC. La alteración inicial de este índice sugiere que en los pacientes con DBT2 se pierde el efecto incretina, que se relaciona con la disminución del GLP-1. Sin embargo, los mecanismos responsables de la mejoría del índice de USIT aún no fueron dilucidados. En estudios recientes se sugirió que parece estar mediado por acción directa sobre la DPP-4 en los islotes.


A pesar de que los inhibidores de la DPP-4 pueden incrementar la insulina luego de una carga de glucosa, esto no siempre se corroboró experimentalmente. En este estudio sí se verificó el incremento de la insulina luego de la POTG con un inhibidor de la DPP-4.

La teneligliptina no aumentó el HOMA ni el índice de péptido C, a pesar de sus otros efectos sobre la glucemia y la insulina. Estos dos índices se han utilizado para estimar la funcionalidad de las células beta, pero tienen limitaciones, ya que solo evalúan su acción durante el ayuno.

A pesar de que el glucagón es un regulador fundamental del metabolismo de la glucosa, en este estudio no se encontraron diferencias en su ABC a los 120 minutos. Esto parece deberse al bajo número de pacientes estudiados o a defectos en la medición del glucagón.

Este estudio tuvo algunas limitaciones para tener en cuenta a la hora de analizar sus resultados. Fue de diseño abierto, sin grupo control, por lo cual no se pueden comparar los efectos de la teneligliptina con los de otros tratamientos. La duración de solo 12 semanas no lo hace adecuado para conocer los efectos del tratamiento a largo plazo. Finalmente, el número de pacientes fue relativamente pequeño.

Los autores concluyeron que la administración de teneligliptina durante 12 semanas mejoró el IIG, el ABC a los 120 minutos y el índice de USIT en pacientes japoneses con DBT2 no tratados previamente.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154183](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154183)

## 4 - La Hiperuricemia Contribuye a la Progresión más Rápida de la Nefropatía Diabética en la Diabetes Mellitus Tipo 2

*Bartáková V, Kuricová K, Kaňková K y colaboradores*

Masaryk University, Brno y otros centros participantes; República Checa

*[Hyperuricemia Contributes to the Faster Progression of Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus]*

**Journal of Diabetes and its Complications** 30(7):1300-1307, Sept-Oct 2016

*En el presente estudio de observación y prospectivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se determinó que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad renal y los eventos cardiovasculares. Su tratamiento con alopurinol no resulta beneficioso.*

La nefropatía diabética (ND) afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con diabetes. Este trastorno se caracteriza por el aumento de la excreción urinaria de albúmina y la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG); además, es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal terminal en el mundo. Su patogénesis es compleja y se asocia con múltiples factores de riesgo, como el control glucémico, la inflamación, la hipertensión, la duración de la diabetes, el sexo masculino y los factores genéticos.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se utilizan para tratar la ND, pero no curan la enfermedad, por lo que es necesario buscar nuevas formas de retrasar su progresión.

El ácido úrico sérico (AUS) es un factor de riesgo para la ND y la utilidad de su reducción está en evaluación. El ácido úrico se produce como consecuencia del metabolismo de las purinas en el hígado mediante la enzima oxidasa de xantina. La mayoría de los mamíferos además posee la enzima uricasa, que convierte el ácido úrico en alanoína. Sin embargo, los seres humanos no presentan este enzima, y sus valores de AUS son 20 veces mayores que los de los animales. Se estima que la reducción de este parámetro podría ejercer, por un lado, un efecto protector, ya que tiene cualidades antioxidantes, aunque por el otro también se asoció con la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Existe abundante información acerca de la relación entre el AUS y la ND. No obstante, no está claro si el AUS es solo un marcador de la enfermedad o si, además, desempeña un papel patogénico. Se ha descrito mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 y aumento del AUS. Actualmente, el tratamiento de la elevación del AUS solo se indica si existen signos de depósito de cristales de urato, como en el caso de la gota o la urolitiasis, aunque también se prescribe con frecuencia en pacientes con AUS elevado e insuficiencia renal crónica (IRC). Hasta el momento del presente estudio no existía información sobre los beneficios clínicos de esta última indicación, aunque se está llevando a cabo el ensayo clínico *Preventing Early Renal function Loss* (PERL), para investigar los posibles beneficios del alopurinol en pacientes con IRC e hiperuricemia.

El ácido úrico se elimina de manera predominante por los riñones, mediante varios transportadores presentes en el túbulo renal. En estudios genómicos se identificaron 30 *loci* asociados con el AUS, que explican el 7% de la variabilidad de sus valores. Dos de los *loci* más asociados con el aumento del AUS codifican a los genes *GLUT9* y *ABCG2*, cuyas alteraciones se relacionaron con DBT2, IRC y gota.

Los objetivos propuestos por los autores en este trabajo fueron estudiar el valor pronóstico del AUS en la progresión de la ND, determinar el posible efecto protector del alopurinol, investigar la variabilidad genética de los transportadores de ácido úrico y establecer el punto de corte óptimo para el AUS en los pacientes con DBT2.

## Métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohorte y prospectivo, en la República Checa, en 422 pacientes con DBT2, con una duración media de la enfermedad de 15 años y una proporción similar de hombres y mujeres. El diagnóstico de DBT2 se realizó según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, vigentes en ese momento según los valores de la glucemia plasmática en ayunas (GPA). La ND se definió con un valor de excreción urinaria de albúmina mayor de 300 mg en 24 horas y una TFG menor de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Al inicio, el 78% de los pacientes presentaba ND. Se consideró que los participantes presentaban hiperuricemia con un valor mayor o igual de 420 mmol/l

en los varones y de 360 mmol/l en las mujeres, o si recibían tratamiento con alopurinol. Según estos criterios, el 68% de los pacientes tenía hiperuricemia al comenzar el estudio.

Durante el seguimiento, todos los años se determinaron el AUS y las variables clínicas de rutina (colesterol plasmático, presión arterial, GPA, etc.). Además, de cada paciente se obtuvo una muestra de sangre para el análisis genético. Los sujetos fueron seguidos durante una mediana de 43 meses. Los criterios de valoración fueron el inicio o la progresión de la ND, la disminución de la TFG a menos de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> si iniciaron el estudio con un valor mayor, la aparición de enfermedad renal terminal, microalbuminuria o proteinuria, los eventos cardiovasculares (ECV) graves y la mortalidad por todas las causas.

Se llevó a cabo un análisis de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Para las comparaciones se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas, dada la ausencia de distribución normal de las variables, y se tuvo en cuenta un valor de significado estadístico de  $p < 0.05$ . Los valores óptimos de corte para el AUS, para estratificar a los pacientes según el riesgo de presentar ND, se seleccionaron teniendo en cuenta el índice de Youden más elevado (sensibilidad + especificidad - 1).

## Resultados

De la totalidad de la cohorte, el 50.7% estaba tratado con alopurinol y un porcentaje importante de pacientes con AUS elevado no recibía tratamiento (entre el 10.9% y 22.3%, según las categorías de IRC). Los pacientes hiperuricémicos al inicio presentaron un valor más elevado de urea, creatinina y proteinuria y una menor TFG. Se halló ND en el 88% de los pacientes con hiperuricemia basal y solo en el 57% de los sujetos con AUS normal al inicio. El valor del AUS no se correlacionó con la duración de la diabetes o los valores de glucemia, aunque sí lo hizo con los valores que reflejan la función renal, como la creatinina y la proteinuria.

Ninguno de los genotipos o de los alelos estudiados difirió según la presencia de hiperuricemia. Solo se encontró una asociación en el límite del significado estadístico ( $p = 0.05$ ) para el alelo T de rs16890979, según los sujetos hubieran presentado, o no, uno de los criterios de valoración durante el seguimiento.

Durante el estudio, la ND progresó en el 54.4% de los pacientes, el 32.2% tuvo ECV grave y el 43.8% falleció por otras causas. Se encontraron diferencias significativas en la progresión de la ND, los ECV y la mortalidad según los pacientes hubieran presentado o no hiperuricemia al inicio. En el grupo con hiperuricemia, la ND progresó de manera más rápida, hubo más casos de ECV y la supervivencia fue menor. Cuando en el análisis se incluyó el tratamiento con alopurinol, la diferencia en la progresión de ERD continuó existiendo, pero no en los ECV ni en la mortalidad. El grupo con AUS normal, sin tratamiento con alopurinol, fue aquel con mayor tiempo hasta la

progresión de la ND, mientras que los grupos con AUS elevado o normal, en tratamiento con alopurinol, no mostraron diferencias significativas entre ellos.

En este estudio de observación no se detectó que el uso de alopurinol logre beneficios en los pacientes con ND, ni siquiera en el grupo tratado que alcanzó valores normales de AUS. De todas maneras, el AUS elevado fue un marcador para la progresión de la ND, aunque al calcular sus valores óptimos para predecir un riesgo bajo de progresión, fueron un 10% menores que los tradicionalmente reconocidos.

## Discusión y conclusión

La eficacia de la reducción del ácido úrico para prevenir o demorar la progresión de la ND está en discusión. Al momento del presente estudio solo existían ensayos clínicos aleatorizados, de tamaño pequeño o seguimiento corto, que abordaran la cuestión, con resultados dispares. Actualmente, está en ejecución el estudio PERL, que compara el uso de alopurinol con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

El papel del AUS como factor de riesgo independiente se evaluó en varios estudios. En general, se produjo más ND en los pacientes inicialmente hiperuricémicos, y su progresión fue más rápida; es decir, se estableció una relación entre los valores de AUS y la enfermedad renal.

Para poder evaluar el potencial efecto beneficioso del alopurinol, en el presente estudio se incluyeron los pacientes no tratados y también aquellos que recibían el fármaco. Además, se intentó relacionar los valores de AUS y los resultados clínicos con factores genéticos conocidos. Se determinó que el valor del AUS predijo la progresión de la ND, así como la aparición de ECV. Sin embargo, el tratamiento con alopurinol no ejerció un efecto protector para evitar estos resultados. Solo los pacientes con AUS normal, sin tratamiento, presentaron menor incidencia de todos los criterios de valoración durante el seguimiento.

Este estudio tuvo varias limitaciones que pudieron ser responsables de no encontrar un efecto protector del alopurinol. Por un lado, el estudio fue de observación y los pacientes tratados o no tratados fueron repartidos de manera desigual según el grado de IRC. Además, el alopurinol se utilizó poco, por lo cual muchos pacientes con hiperuricemia no recibían tratamiento. Finalmente, solo los datos basales se tuvieron en cuenta en los modelos predictivos.

Por último, se determinó que el punto de corte para predecir la progresión de la ND fue más bajo que el tradicionalmente utilizado. Esto pudo significar que, de manera similar a lo que sucede con la presión arterial, en pacientes diabéticos parece existir un valor deseable más bajo de AUS; además, su control debería ser más estricto.

## 5 - Resultados en la Mortalidad y la Enfermedad Cardiovascular en 740 Pacientes con Diabetes Tipo 2 de Diagnóstico Reciente Detectada por Pesquisa o Manifestaciones Clínicas en la Práctica General

Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K

Uppsala University, Uppsala; Örebro University, Örebro; Suecia

[Mortality and Cardiovascular Disease Outcomes among 740 Patients with New-Onset Type 2 Diabetes Detected by Screening or Clinically Diagnosed in General Practice]

*Diabetic Medicine* 33(3):324-331, Mar 2016

*La detección por pesquisa de la diabetes tipo 2 no reduce la mortalidad general ni la morbilidad cardiovascular en los pacientes diagnosticados, en comparación con aquellos con diagnóstico clínico.*

Muchos grupos de expertos han recomendado la pesquisa sistemática de la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) en pacientes de alto riesgo para la prevención de complicaciones. Se estima que la diabetes afecta a 382 000 000 de personas en todo el mundo y que su prevalencia va en aumento. Esta enfermedad se asocia con el incremento de la morbimortalidad, principalmente por enfermedad cardiovascular (ECV). La DBT2 puede pasar muchos años sin ser detectada y la ECV es común al momento del diagnóstico. Se estima que el diagnóstico precoz ofrece la oportunidad de la intervención temprana con un tratamiento multifactorial intensivo; sin embargo, aún se debate sobre este punto. Un estudio reciente, basado en un modelo matemático sobre la población de los EE.UU., mostró que la pesquisa secuencial puede ser rentable si se realiza en individuos de entre 30 y 45 años y se repite cada 3 a 5 años.

El objetivo de este estudio fue analizar la mortalidad general y la morbilidad cardiovascular en pacientes con DBT2, diagnosticados por pesquisa o por detección clínica, con un seguimiento promedio de 13 años.

### Pacientes y métodos

El estudio se realizó en una ciudad en el área central de Suecia. A partir de 1972, todos los residentes con diabetes se incorporaron a un registro en el centro coordinador de atención primaria. Desde 1972 hasta 2001, 776 pacientes recibieron el diagnóstico de diabetes (36 con diabetes tipo 1 y 740, con DBT2). El programa de pesquisa de diabetes comenzó en 1983 y se ofreció a todas las personas de entre 35 y 79 años que concurrían al centro de atención primaria. A los que aceptaban participar se les tomaba una muestra de sangre capilar y una muestra de orina, para medir glucemia y glucosuria, respectivamente. La pesquisa se repetía al menos una vez cada 5 años. A los individuos con varios factores de riesgo para presentar diabetes (hipertensión arterial, ECV, dislipidemia, un familiar directo con diabetes, obesidad, corticoides, inmunodepresores) se les recomendó la pesquisa anual. Se incorporó el 85% de la población de interés. Cuando la pesquisa resultó positiva se realizaron

estudios complementarios, incluidos glucemia en ayunas y prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa. Los pacientes con diagnóstico clínico de diabetes refirieron síntomas compatibles con la enfermedad en la consulta con el médico generalista: polidipsia, poliuria, fatiga o pérdida inexplicada de peso.

Los datos clínicos, los resultados de laboratorio, los factores de riesgo y los tratamientos se incorporaron a las historias clínicas de los pacientes. También se registraron las internaciones hospitalarias, los fallecimientos y sus causas hasta 2013. El estudio fue aprobado por el comité de ética regional.

Los resultados y los datos de exposición al riesgo estuvieron completos para el 100% de los pacientes. Las variables de resultado del estudio fueron la mortalidad general, la ECV acumulativa y la incidencia de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular (ACV). Las diferencias entre los grupos se analizaron con la prueba de la *t* de Student para las variables continuas y con la prueba de *chi* al cuadrado para las variables discretas. El análisis de las variables de resultado se realizó con un modelo de regresión de riesgos instantáneos proporcionales dependiente del tiempo (análisis de Cox), y se informó como *hazard ratio* instantáneo (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), como *chi* al cuadrado de Wald y como valores de *p*. El tiempo de seguimiento se expresó en días (desde el diagnóstico de diabetes hasta la aparición del resultado o hasta el final del seguimiento).

En los análisis preliminares, los pacientes diabéticos detectados por pesquisa parecieron tener mayor riesgo de ECV basal, por lo que se computó un índice de propensión para ajustar las diferencias de los grupos en el análisis multivariado. Debido a que una proporción significativa de los pacientes presentaba un evento de resultado en los 2 primeros años se realizó un truncamiento a la izquierda de los datos.

Se llevó a cabo una serie de análisis *post hoc* para calcular la potencia estadística y el tamaño de muestra necesario para una potencia del 80%. La potencia estadística para la mortalidad general fue del 5.6% y el tamaño de la muestra para una potencia del 80% fue de 115 000 pacientes. Las cifras correspondientes para ECV fueron 15.9% y 7000 pacientes; para infarto de miocardio, 5.4% y 160 000 pacientes, y para ACV, 5.7% y 9500 pacientes, en orden respectivo. Todas las pruebas utilizadas fueron bilaterales y el nivel de significación estadística se fijó en  $p < 0.05$ .

## Resultados

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con diabetes detectada mediante pesquisa o por síntomas clínicos. Los individuos en los que la enfermedad se detectó por pesquisa tuvieron mayor índice de masa corporal, mayor cantidad de eventos cardiovasculares previos al diagnóstico, menos signos de insuficiencia cardíaca congestiva y valores menores de presión arterial. El índice de propensión fue más alto en los pacientes en los que la enfermedad se detectó por pesquisa, en comparación con los sujetos con síntomas clínicos (0.59 frente a 0.46, respectivamente;  $p < 0.0001$ ).

El 7% de los individuos en ambos grupos falleció en los 2 primeros años de seguimiento. La tasa de incidencia de ECV, infarto de miocardio y ACV fue mayor en el grupo de pesquisa (4% a 15%) que en el grupo de detección clínica (3% a 10%), pero la diferencia fue significativa solo para la incidencia de ACV ( $p = 0.04$ ). El tiempo promedio de seguimiento fue de 12.9 años (rango: 0.03 a 36 años) en el grupo de pesquisa, frente a 13.6 años en el grupo de detección clínica (rango: 0.04 a 41 años;  $p = 0.24$ ). La exposición terapéutica a sulfonilureas fue significativamente más común en el grupo de detección clínica (38.6% frente a 32.7%,  $p = 0.03$ ). No se encontraron diferencias en la exposición a otros fármacos. Una proporción significativamente mayor de pacientes en los que la diabetes se detectó clínicamente falleció durante el seguimiento (83.6% frente a 76.3%,  $p = 0.02$ ). El HR para la ECV fue significativamente mayor en las mujeres.

## Discusión y conclusiones

No hubo reducción de la mortalidad ni de la morbilidad cardiovascular en los pacientes con DBT2 detectada por pesquisa, con relación a aquellos en los que la enfermedad se detectó clínicamente, con un seguimiento promedio de más de 13 años y un seguimiento total de más de 35 años. Estos resultados fueron coincidentes con los de otros investigadores.

Los autores ofrecen varias hipótesis para explicar la ausencia de diferencias entre los dos grupos. En primer lugar, el cálculo de la potencia estadística mostró que se requería un tamaño muy grande de muestra (entre 7000 y 150 000 pacientes) para obtener una potencia del 80%. Según los investigadores, esto también probó los efectos pequeños sobre los resultados que produce la pesquisa de diabetes. La causa más probable de la magnitud pequeña del efecto es que un diagnóstico precoz de diabetes por pesquisa no es lo suficientemente temprano para evitar los efectos de la hipertensión arterial, la dislipidemia o el tabaquismo, ya que se considera que el riesgo cardiovascular ya existe en el estadio prediabético y que poco puede modificarlo la pesquisa. Una razón para el patrón de riesgos casi idénticos observado en los dos grupos fue el mejor nivel de cuidado que tenían los pacientes de ambos grupos al ingresar al programa.

Durante las décadas del 70 y el 80, el foco de interés estaba puesto en la hiperglucemia y los factores de riesgo cardiovascular no eran adecuadamente considerados. La ponderación de los factores de riesgo cardiovascular sugiere que la glucemia es un factor de riesgo de menor peso que la hipertensión arterial o que los valores de colesterol. El estudio *ADDITION-Europe* analizó los efectos del tratamiento intensivo multifactorial, en comparación con el tratamiento estándar, en pacientes con DBT2 detectada por pesquisa. El ensayo informó la mejoría significativa en



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

los factores de riesgo con el tratamiento multifactorial, pero solo la disminución marginal, no significativa, en la mortalidad cardiovascular. Los autores señalan que, en realidad, el estudio *ADDITION-Europe* no fue estrictamente una investigación que evaluó el beneficio de la pesquisa de la diabetes, sino un estudio que comparó dos modalidades de tratamiento (estándar e intensivo).

Algunas de las fortalezas del estudio incluyen la incorporación de prácticamente todos los casos nuevos de diabetes en una zona geográfica, la repetición de las pruebas de pesquisa cada cierto período y el tiempo prolongado de seguimiento. Entre las limitaciones los autores mencionan la homogeneidad étnica de la población (lo que dificulta la generalización de los resultados a otras poblaciones) y la falta de datos de laboratorio (lípidos, hemoglobina glicosilada) previos a 1990.

En conclusión, la pesquisa de DBT2 no reduce la mortalidad o la morbilidad cardiovascular en los pacientes diagnosticados, en comparación con aquellos que reciben el diagnóstico por signos clínicos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154164](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154164)

## 6 - Asociación entre la Albuminuria Alta y muy Alta y la Presión Arterial Nocturna: Influencia de la Diabetes y la Insuficiencia Renal Crónica

Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, Banegas JR y colaboradores

Hospital Universitario 12 de Octubre; Universidad Autónoma de Madrid; Madrid, España y otros centros participantes

[Association between High and Very High Albuminuria and Nighttime Blood Pressure: Influence of Diabetes and Chronic Kidney Disease]

*Diabetes Care* 39(10):1729-1737, Oct 2016

*La presencia de albuminuria alta o muy alta se asocia con el aumento significativo de la presión arterial sistólica nocturna, en forma independiente de la tasa de filtrado glomerular y la presencia de diabetes. Estos valores fueron especialmente elevados en sujetos con albuminuria muy alta, insuficiencia renal crónica y diabetes; la presión sistólica diurna también fue significativamente más alta en individuos con albuminuria.*

La hipertensión arterial (HTA) es una de las causas principales de muerte a nivel mundial, en tanto que la presión arterial (PA) nocturna es un mayor factor predictivo de enfermedad cardiovascular que la presión diurna. La HTA es el factor de riesgo más importante para la progresión de la insuficiencia renal en estadios terminales, mientras que la albuminuria es el marcador de lesión renal más utilizado en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), en presencia de estimaciones de tasas de filtrado glomerular (TFG) normales o reducidas. Existen pruebas de que la albuminuria se asocia con la progresión de la IRC y con el riesgo de enfermedad cardiovascular y nefropatía terminal. En varios estudios, el ritmo circadiano de la PA

se relacionó con los niveles de proteinuria y albuminuria en pacientes con diabetes, IRC o ambas, y hay indicios de que la albuminuria alta se asocia con la PA sistólica nocturna en pacientes con HTA tratada o no, incluso en aquellos que presentan HTA refractaria a los tratamientos.

El objetivo del presente estudio fue analizar la relación entre la PA nocturna y la albuminuria muy alta en pacientes con HTA, además de diabetes o IRC.

### Métodos

Se incluyeron pacientes de un registro español de monitorización ambulatoria de la PA en el que se evalúan diversos parámetros de la HTA, incluidas las formas refractarias al tratamiento, las que responden y la HTA en valores límites, la de alto riesgo y la no tratada. En el presente estudio transversal se tomaron datos de 16 546 pacientes incluidos en este registro, con información completa sobre la PA, la albuminuria y la presencia de diabetes o IRC. La PA se registró en 2 determinaciones en la consulta médica y, posteriormente, se usaron monitores para la determinación ambulatoria, cada 20 minutos, durante 24 horas. Se solicitó a los individuos que informaran sus horarios de reposo para considerar las determinaciones diurnas o nocturnas. Los autores definieron la HTA por un valor de PA  $\geq 140/90$  mm Hg en la consulta médica o en tratamiento con fármacos antihipertensivos, mientras que se consideró el buen control de la enfermedad con valores menores de ese nivel ( $< 130/80$  mm Hg durante 24 horas en las determinaciones ambulatorias, con valores diurnos y nocturnos  $< 135/85$  y  $< 120/70$  mm Hg, respectivamente). Se consideró que la PA no se disminuía durante la noche si los valores eran menores del 10% en comparación con los registrados durante el día. Se identificaron los sujetos cuyos valores aumentaron durante la noche.

Se estimaron las TFG mediante ecuaciones específicas y se determinaron los niveles plasmáticos de creatinina y la excreción urinaria de albúmina. Se consideró que la TFG era baja ante valores  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y que había albuminuria alta o muy alta si la tasa era de 30 a 300 o  $> 300$  mg por cada gramo de creatinina, en ese orden.

Se registraron la edad, el sexo, el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia abdominal, el tabaquismo, la presencia de dislipidemia o diabetes (definida por niveles de glucemia en ayunas  $> 126$ , diagnóstico previo o tratamiento farmacológico para esta enfermedad), antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana (antes de los 55 años en hombres y antes de los 65 años en mujeres) y cuadros clínicos asociados. Se clasificó a los pacientes según el riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años (bajo, moderado, alto o muy alto si era  $< 1\%$ , de  $1\%$  a  $4\%$ , de  $5\%$  a  $10\%$  y  $> 10\%$ , respectivamente).

Para el análisis estadístico se utilizó análisis de variancia, la prueba de chi al cuadrado, un modelo lineal generalizado y pruebas de sensibilidad; se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

El 54.9% de los pacientes incluidos eran varones y la media de edad fue de 59.6 años. En el 25.3% de los pacientes se constató diabetes y en el 93%, HTA; la media de los valores de PA sistólica y diastólica en la consulta fue de 149.6 y 87.0 mm Hg, respectivamente, mientras que en la monitorización durante 24 horas fue de 129.3 y 76.1 mm Hg, en ese orden. Los valores de PA sistólica fueron significativamente mayores en individuos con albuminuria en comparación con aquellos con valores normales ( $p < 0.001$ ). En el 84% de los sujetos había valores normales de esta proteína en orina; en el 13.7%, albuminuria alta, y en el 2.4%, albuminuria muy alta. En el segundo y tercer grupo (especialmente este último), la edad fue significativamente mayor ( $p < 0.001$ ), así como el IMC ( $p < 0.001$ ) y la circunferencia de la cintura ( $p < 0.001$ ), pero la diferencia no fue clínicamente importante. La presencia de albuminuria se asoció con una prevalencia significativamente mayor de factores de riesgo cardiovascular y riesgo cardiovascular alto o muy alto ( $p < 0.001$ ), excepto por el antecedente familiar de enfermedad cardiovascular temprana. Los niveles de glucemia, creatininemia, trigliceridemia y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad fueron significativamente mayores en individuos con valores altos de albuminuria ( $p < 0.001$ ), si bien, en general, la diferencia no fue clínicamente relevante. La TFG fue significativamente menor en los participantes con albuminuria, con valores  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en  $> 40\%$  de los individuos con niveles altos de albuminuria y en  $> 65\%$  de aquellos con albuminuria muy alta. El porcentaje de sujetos con buen control de los valores de PA, medidos en la consulta, fue menor en el grupo con albuminuria ( $p = 0.002$ ); este hallazgo fue similar en cuanto a la información de la monitorización ambulatoria diurna, nocturna y durante 24 horas ( $p < 0.001$ ). El porcentaje de pacientes en quienes la presión se reducía durante la noche fue significativamente menor en los sujetos con albuminuria ( $p < 0.001$ ), mientras que el de aquellos en quienes la presión aumentaba en la noche fue mayor entre aquellos con albuminuria ( $p < 0.001$ ), especialmente cuando esta era muy alta. El número de fármacos recibidos por los pacientes y el porcentaje de consumo de distintos tipos de antihipertensivos fue mayor en los grupos con albuminuria; más del 60% recibía compuestos con función de protección renal.


Se detectó un aumento significativo de la PA sistólica diurna y nocturna a mayores niveles de albuminuria y según las distintas categorías de TFG ( $p < 0.001$ ). El patrón de variación de la PA diastólica fue significativo, pero clínicamente poco relevante, con aumento de los valores durante la noche y reducción durante el día ante mayores valores de albuminuria. Solo la variación nocturna en la PA diastólica se correlacionó con los cambios en la TFG ( $p < 0.001$ ). Los mayores niveles de PA sistólica (especialmente, la nocturna), observados en sujetos con albuminuria muy alta, fueron más marcados en aquellos con TFG  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

La variación en los valores diurnos y nocturnos fue similar en los pacientes tratados, o no, en todos los grupos según la albuminuria y la TFG. En sujetos sin diabetes se observaron valores significativamente mayores de PA sistólica diurna y nocturna en categorías de mayor albuminuria ( $p < 0.001$ ). En aquellos con diabetes, las tendencias fueron similares, pero la PA diastólica aumentó solo levemente durante el día en caso de IRC estadio 3 a 5. La tendencia creciente de la PA sistólica nocturna según el nivel de albuminuria fue significativamente mayor en sujetos con diabetes en comparación con aquellos que no presentaban la enfermedad, en total y en los dos grupos de TFG ( $p < 0.001$ ). En los pacientes con TFG baja o diabetes, la proporción de sujetos en quienes la PA no bajaba, o incluso subía, durante la noche y la razón entre la noche y el día fue especialmente mayor a mayor nivel de albuminuria. Tras ajustar los resultados por distintas variables demográficas y clínicas se observó que los valores de PA sistólica nocturna fueron 4.8 mm Hg mayores en pacientes con albuminuria en comparación con aquellos con normoalbuminuria, en tanto que en los pacientes con albuminuria muy alta fueron 6.1 mm Hg mayores en comparación con los primeros. Estas diferencias fueron de 3.8 y 3.1 mm Hg en sujetos sin diabetes, respectivamente, y de 6.5 y 8 mm Hg en aquellos con diabetes, en ese orden ( $p < 0.001$ ).

## Discusión y conclusiones

El presente estudio reveló que la presencia de albuminuria alta o muy alta se asocia con el aumento significativo en la PA sistólica nocturna, en forma independiente de la TFG y la presencia de diabetes. Estos valores fueron especialmente altos en sujetos con albuminuria muy alta, IRC y diabetes (16.5 mm Hg mayores) en comparación con los pacientes diabéticos sin albuminuria. La PA sistólica diurna también fue significativamente mayor en individuos con albuminuria, especialmente en aquellos con diabetes. El tratamiento con antihipertensivos no modificó el patrón observado en cuanto a la PA. Hubo mayor proporción de individuos que presentaban enfermedad renal más avanzada en quienes la PA no bajaba o aumentaba durante la noche.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154166](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154166)

 + Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## 7 - Eficacia de la Tenueligiptina en la Función Cardiovascular y Endotelial en Pacientes Diabéticos

Hashikata T, Yamaoka-Tojo M, Ako J y colaboradores

*Heart and Vessels* 31(8):1303-1310, Ago 2016

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) forman parte de una nueva clase de agentes antidiabéticos que, mediante el aumento en la concentración plasmática de las hormonas incretinas –como el péptido 1 similar al glucágon (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa–, colaboran en el control de los niveles de glucosa en ayunas y posprandial en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2). Estos agentes se clasifican en peptidomiméticos y no peptidomiméticos. La DPP-4 elimina los 2 aminoácidos amino-terminales del péptido natriurético tipo B 1-32 (BNP [1-32]) para producir BNP (3-32); este genera menor natriuresis, diuresis y vasodilatación que el BNP (1-32). El aumento en la actividad de la DPP-4 se asocia con la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (IC); en trabajos preclínicos y clínicos realizados en pacientes con IC se informó que los agonistas de los receptores de GLP-1 mejoran la disfunción del ventrículo izquierdo (VI). También se comprobó que los inhibidores de la DPP-4 ejercen efectos pleiotrópicos, como mejoras en la disfunción endotelial, y efectos cardioprotectores y antiinflamatorios. Más aún, algunos estudios señalaron que, en comparación con una estrategia terapéutica antidiabética tradicional, el tratamiento con DPP-4 lleva a mejoras en la función del VI. A pesar de lo mencionado, los efectos cardioprotectores del tratamiento con inhibidores de la DPP-4 en pacientes con DBT2 continúan siendo discutidos y requiere investigación futura.

La tenueligiptina es un inhibidor de la DPP-4 peptidomimético, aprobado en 2013 en Japón para su uso clínico. En pacientes japoneses con DBT2, el agregado de tenueligiptina al tratamiento antidiabético demostró ser eficaz, seguro y, generalmente, bien tolerado.

El presente estudio evaluó el efecto cardioprotector del tratamiento con tenueligiptina en pacientes con DBT2 y riesgo elevado de IC crónica.

Entre diciembre de 2013 y diciembre de 2014, con el objetivo de evaluar los efectos en la función del VI del agregado de tenueligiptina al tratamiento de los pacientes con DBT2, se realizó el presente estudio prospectivo en un único centro. Un total de 29 pacientes con diabetes mal controlada participó del ensayo. Todos los sujetos incluidos fueron evaluados al inicio y a los 3 meses. Los criterios de inclusión fueron la presencia de DBT2 y una concentración de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) mayor o igual al 7.0%, glucemia en ayunas (GA) en sangre mayor o igual a 126 mg/dl o ambos parámetros. Fueron excluidos los pacientes tratados con insulina o drogas basadas en incretinas,

los que presentaron fibrilación auricular crónica o fueron intervenidos por enfermedad coronaria en las 4 semanas previas a la inclusión, los individuos con IC sintomática (clase funcional II, III o IV de la *New York Heart Association*), a quienes tuvieran alteraciones endocrinas o gastrointestinales, a los individuos con disfunción renal (tasa de filtrado glomerular estimada [TFGe] menor de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o hepática (puntaje Child-Pugh mayor o igual a 10) grave y a quienes presentaran malignidad o diabetes tipo 1.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional de la *Kitasato University* y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

Se realizó una historia clínica completa, examen físico, mediciones antropométricas y evaluaciones de laboratorio al comenzar el estudio. Así, también se evaluaron, antes del tratamiento con tenueligiptina y después de este, la presión arterial, los valores de  $HbA_{1c}$ , la GA, el 1,5 anhidro-D-glucitol (1,5-AG), el perfil lipídico, los niveles de BNP y la TFGe. Del mismo modo, se registraron los niveles séricos de adiponectina, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), interleuquina (IL) 6, pentraxina 3 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Tanto al comenzar el estudio como a los 3 meses se realizó una ecografía a los pacientes incluidos. De esta forma, se registró la velocidad de flujo transmitral, la velocidad pico de las ondas E tempranas y la desaceleración. Se midió también el anillo mitral y se calculó el diámetro auricular izquierdo y los diámetros diastólico y sistólico del VI. Por último, utilizando el método biplano de Simpson, se registró la fracción de eyección del VI (FEVI). Mediante tonometría arterial periférica de hiperemia reactiva (RH-PAT [*reactive hyperemia peripheral arterial tonometry*]) se evaluó la función endotelial. Los índices de la RH-PAT reflejan la extensión de la hiperemia reactiva y se calculó como el índice de la amplitud promedio de la señal PAT. Los valores de RH-PAT se evaluaron al inicio y a los 3 meses. La disfunción endotelial se definió por un índice RH-PAT menor de 1.67.

La cohorte del estudio se conformó con 27 pacientes; del total de 29 individuos elegibles, 2 fueron excluidos por abandono del tratamiento y efectos adversos de la tenueligiptina. A cada participante se le administró tenueligiptina en dosis de 20 mg/día o 40 mg/día de acuerdo con la decisión del médico, y fueron evaluados al inicio y luego de 3 meses de tratamiento. En la evaluación inicial se observó que la FEVI fue de 63.7 ± 5.6% y el tiempo de desaceleración, de 229.4 ± 48.3 ms. El 83% de los pacientes presentó disfunción diastólica del VI, asintomática, moderada o grave, incluidos 22 y 2 pacientes con disfunción diastólica moderada y grave, respectivamente. Así, también se detectó que el 70% de los individuos presentó disfunción endotelial basal.

Luego de 3 meses de tratamiento con tenueligiptina se observó una disminución en las concentraciones de  $HbA_{1c}$  y GA (7.6 ± 1.0% a 6.9 ± 0.7%; 148.4

$\pm 34.3$  mg/dl a  $134.1 \pm 31.7$  mg/d, respectivamente) y un incremento significativo de los niveles de 1,5-AG ( $9.6 \pm 7.5$   $\mu$ g/ml a  $13.5 \pm 8.7$   $\mu$ g/ml). El índice de masa corporal (IMC), la presión arterial y las concentraciones de lípidos no difirieron significativamente antes del tratamiento y después de este. Además de los efectos hipoglucemiantes, se observó un aumento en la FEVI ( $62.0 \pm 6.5\%$  a  $64.5 \pm 5.0\%$ ). Al comparar los valores de RH-PAT basales y a los 3 meses se registró un incremento ( $1.58 \pm 0.47$  a  $2.01 \pm 0.72$ ), lo que sugirió una mejoría en la función endotelial. Por último, se observó que los niveles séricos de adiponectina aumentaron ( $27.0 \pm 38.5$  pg/ml a  $42.2 \pm 33.2$  pg/ml), mientras que las concentraciones de MCP-1, IL-6, pentraxina 3 y TNF-alfa no difirieron significativamente entre los valores previos y posteriores al tratamiento.

Los hallazgos principales del presente estudio fueron, en primer lugar, que el agregado de teneligliptina mejoró la función diastólica del VI y la función endotelial y, segundo, que aumenta los niveles séricos de adiponectina.

La disfunción diastólica del VI es una manifestación temprana de cardiomiopatía diabética y la intervención es de vital importancia, ya que más del 30% de los pacientes con función sistólica normal del VI y disfunción diastólica puede progresar a IC congestiva. Según demostró el presente estudio, el agregado de teneligliptina al tratamiento de los pacientes con DBT2 mejoró la función diastólica del VI y la función endotelial periférica. Sin embargo, no existió una correlación entre los efectos hipolipemiantes y las mejoras en la disfunción diastólica del VI, pero sí se observó una correlación negativa con la función endotelial. La mejoría en la función diastólica se acompañó por la disminución en los niveles de HbA<sub>1c</sub>; no obstante, en el 71% de los pacientes mejoró la función diastólica con un 1% de disminución o aumento en la HbA<sub>1c</sub>, lo que impidió asociar la mejoría en la función cardiovascular con los efectos hipoglucemiantes exclusivamente.

Un fuerte predictor de la progresión de la IC es la respuesta del flujo circulatorio miocárdico a los incrementos en la demanda de oxígeno. Lo observado en el presente estudio permite estimar que las mejoras en la disfunción endotelial se asocian con el aumento en el flujo circulatorio coronario.

La adiponectina tiene funciones antiateroscleróticas, anti-diabéticas y antiinflamatorias. Por lo mencionado, se infiere que los niveles plasmáticos elevados de adiponectina llevan a la disminución de los eventos cardiovasculares. De esta forma, las intervenciones que aumentan los niveles de adiponectina pueden proporcionar protección frente a la diabetes y la aterosclerosis.

En la presente investigación también se observó la disminución significativa de la TFGe luego del tratamiento con teneligliptina; sin embargo, la presión arterial y la relación microalbuminuria/creatinina no mostraron diferencias significativas.

Este estudio tuvo diversas limitaciones. En primer lugar, se realizó en un único centro y se basó en una muestra pequeña de pacientes. En segunda instancia,

debido a la falta de medición de la actividad de la DPP-4 y de la concentración de hormonas incretinas, no hay certeza de que las mejoras en la función del VI y la función endotelial dependan de la actividad del GLP-1. Por último, no hubo un grupo control, lo que hace difícil demostrar que las mejoras en las funciones endotelial y cardíaca sean atribuibles al tratamiento de la teneligliptina exclusivamente.

Los autores concluyen que, según demostró el presente estudio, el agregado de teneligliptina durante 3 meses al tratamiento de los pacientes con DBT2 y disfunción asintomática del VI mejoró la función diastólica del VI y la función sistólica. También refieren que se observó una mejoría en la función endotelial y el aumento en los niveles séricos de adiponectina luego del tratamiento. Por lo mencionado, plantean que los hallazgos de su investigación indican que el tratamiento con teneligliptina posee un efecto cardioprotector en pacientes con DBT2 y disfunción del VI en etapas tempranas.



Información adicional en  
[www.sicsalud.com/dato/resiic.php/153128](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/153128)

## 8 - Mecanismo de la Metformina sobre los Micro-ARN para el Tratamiento de la Diabetes y el Cáncer

Zhou JY, Xu B, Li L

Drug Development Research 76(6):263-269, Sep 2015

Los micro-ARN (mi-ARN) son una familia de pares de 19 a 23 bases de ARN no codificantes, que modulan la expresión genética mediante la inhibición, la traslación y la desestabilización del ARN mensajero (ARNm). Hasta el momento del presente estudio se habían identificado 1000 mi-ARN en el genoma humano, que se expresan en varios tejidos del cuerpo regulando más del 60% del genoma. Los transcritos de mi-ARN son producidos por la ARN-polimerasa II y se localizan en varios sectores no codificantes del genoma. La regulación de los mi-ARN se produce mediante varios factores de transcripción o por precursores de procesamiento. Un solo mi-ARN puede regular cientos de genes por medio de interacciones con sitios complementarios localizados en la zona terminal, que funcionan desestabilizando e inhibiendo la traslación del ARNm y, a su vez, reduciendo la producción de proteínas. De esta manera, los mi-ARN cumplen un papel esencial en la regulación postranscripcional de la expresión genética. En particular, pueden regular genes metabólicos involucrados en la secreción y la señalización de la insulina y la homeostasis de la glucosa, así como en la adipogénesis. También se ha sugerido que los mi-ARN desempeñan un papel importante en la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular. Así, la alteración de la expresión de los mi-ARN puede resultar en ciertas enfermedades en los seres humanos, como alteraciones metabólicas y cáncer. Debido a que los mi-ARN presentan niveles estables en el plasma y se



expresan de manera única en diferentes enfermedades, su determinación plasmática posee el potencial de ser utilizada como marcador para distintos trastornos, particularmente para la detección temprana del cáncer. En algunos estudios clínicos se ha informado que los mi-ARN pueden ser nuevos biomarcadores para la detección del cáncer de colon y que pueden predecir el pronóstico de algunos tipos de cáncer. Por ejemplo, el miR-202 y miR-718 parecen útiles para la pesquisa del cáncer de mama y la detección temprana del cáncer de estómago de alto riesgo, en tanto que miR-155 y miR-126 podrían ser biomarcadores para evaluar la leucemia de células T en pacientes adultos.

Mediante las vías de regulación oncogénica, los mi-ARN pueden contribuir al crecimiento rápido y descontrolado de las células cancerígenas, así como a la resistencia al tratamiento antitumoral. Los cánceres con pronóstico adverso pueden tener un mayor grado de alteración de los mi-ARN, lo cual sugiere que estos cumplen un papel esencial en la génesis y la progresión de los tumores.

La metformina se utiliza de manera muy frecuente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Este fármaco reduce la glucosa plasmática mediante la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado y la producción de glucosa. También mejora el riesgo cardiovascular y mejora la sensibilidad a la insulina. Además, debido a su efecto sensibilizador de la insulina, se usa para el tratamiento del síndrome metabólico y el síndrome de ovarios poliquísticos.

El miR-222 plasmático disminuye cuando se infunde insulina y aumenta cuando se infunde insulina más lípidos, por lo cual se estima que existe una asociación entre este mi-ARN y el metabolismo de la glucosa. También se observó una reducción del mi-ARN luego del ejercicio vigoroso. También se asoció con daño arterial porque incrementa el grosor de la íntima arterial luego de una lesión, en tanto que su expresión en las arterias mamarias internas se reduce con el tratamiento con metformina en los pacientes no diabéticos. En los pacientes con DBT2, los valores plasmáticos de miR-222 están elevados, mientras que el tratamiento con metformina los reduce. Además, la metformina produce un aumento notable de los valores de miR-192. Sobre la base de estos hallazgos se puede concluir que la metformina produce cambios significativos en el perfil de expresión de mi-ARN en los pacientes con DBT2.

Los pacientes con DBT2 tratados con metformina presentan una menor incidencia de cáncer que aquellos que reciben otros hipoglucemiantes. A partir de estudios llevados a cabo tanto *in vitro* como *in vivo* se estimó que la metformina ejerce un efecto protector contra el cáncer. Este fármaco no solo puede ser útil para prevenir el cáncer, sino que puede ser coadyuvante para su tratamiento. No obstante, el mecanismo de estos efectos aún no está dilucidado, aunque se supone que pueden tener que ver con su acción sobre la expresión de los mi-ARN.

El mR-222 cumple una función importante en el crecimiento y la progresión del cáncer mediante su acción sobre el p27, p57 y PTEN. Debe destacarse que

la metformina reduce la expresión del mR-222 en líneas celulares de cáncer de pulmón en seres humanos. Además, se determinó que el tratamiento con metformina aumentó la presencia de p27, p57 y PTEN, lo que sugiere un papel potencial de esta droga para el tratamiento del cáncer de pulmón.

El miR-21 es una molécula oncogénica, mientras que miR-145 es un supresor tumoral. Los valores de mR-21 son mayores en el cáncer de colon resistente a la quimioterapia; el tratamiento con metformina *in vitro* se asocia con la reducción marcada de su expresión. Más aún, la metformina actúa de manera sinérgica con el 5-fluorouracilo y el oxiplatino para inducir la muerte celular en el cáncer de colon recurrente. Así, la metformina tiene como objetivo el mi-ARN-145 y el mi-ARN-21 para el tratamiento del cáncer de colon resistente a la quimioterapia.

El cáncer de mama "triple negativo", es decir, sin marcadores para terapias dirigidas, tiene una supervivencia muy baja a los 5 años. Las células de este tipo de tumor de mama pueden ser sensibles a la metformina, ya que se demostró que reduce su proliferación y aumenta la muerte celular. La metformina reduce su expresión de mR-193b, lo cual podría explicar el mecanismo de este efecto. La sintasa de ácidos grasos (SAG) es una enzima importante para el crecimiento del cáncer de mama triple negativo. La metformina produce una regulación por disminución de esta enzima, por medio de la inducción de miR-193. Esto sugiere que el efecto de la metformina se logra mediante su acción sobre los mi-ARN, indirectamente reduciendo a la SAG. Además, la enzima Dicer es responsable de la génesis del mi-ARN. El cáncer de mama triple negativo expresa niveles más bajos de Dicer y la metformina logra aumentar su producción, lo cual sugiere otro mecanismo de su efecto antitumoral.

En el caso del cáncer de páncreas, el miR-26a actúa como un supresor tumoral, mientras que el oncogén HMGA1 se correlaciona de manera negativa con su expresión. La expresión del miR-26a, junto con la del miR-192, se incrementa con la metformina de manera dependiente de la dosis. De esta manera, la metformina puede inhibir la metástasis del cáncer de páncreas.

El let-7 desempeña un papel esencial en la génesis y la progresión de los tumores de mama y de páncreas, y la menor expresión del mi-ARN del let-7 se asocia con peor pronóstico. La metformina aumenta su expresión en células de cáncer de mama e incrementa la expresión del supresor tumoral mi-ARN-96. De acuerdo con esto, la metformina podría ser utilizada para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama.

Los mecanismos antitumorales de la metformina aún no son claros. La modulación de los mi-ARN podría ser uno de ellos. El estudio de este efecto podría llevar a la creación de estrategias terapéuticas nuevas para el cáncer resistente a la quimioterapia y a la combinación con el tratamiento estándar.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
Trabajos Distinguidos  
Diabetes



Ingresa a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en  
[www.trabajosdistinguidos.com](http://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

## 9 - Dipeptidil Peptidasa-4 y Obesidad Visceral

Tanaka S, Kanazawa I, Notsu M, Sugimoto T

**Diabetes Research and Clinical Practice** 116:1-6, Jun 2016

La dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) es una glucoproteína transmembrana, expresada en múltiples tejidos, que actúa mediante el corte de dipéptidos de varios sustratos, como las hormonas incretinas: péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y péptido inhibidor gástrico (GIP [*gastric inhibitory polypeptide*]), entre otras. Este fenómeno provoca la inactivación de las hormonas; existen pruebas de que en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) habría alteraciones en la función de las incretinas, hormonas que inducen mayor liberación de insulina. La inhibición de la DPP-4 se asocia con mayor concentración de GLP-1 endógeno circulante y mayores niveles de GIP. En pacientes con DBT2 hay un mejor control de la glucemia, por lo que esta enzima se considera un objetivo terapéutico interesante. En la actualidad existen varios inhibidores de la DPP-4 que prolongan el efecto insulínico de las incretinas, por lo que son usados para el tratamiento de la DBT2.

En varias investigaciones se observó que el tejido adiposo no solo es un órgano que almacena energía, sino que secreta diversas moléculas con actividad biológica, denominadas adipoquinas. Este tejido interactúa con varios órganos, como el cerebro, el hígado, el páncreas y el músculo, así como con el sistema inmunitario. La disfunción del tejido adiposo provoca alteraciones en las adipoquinas, y esta sería una de las causas principales de las enfermedades relacionadas con la obesidad, como el síndrome metabólico y la DBT2. En un estudio se halló que durante la diferenciación de los adipocitos se observa expresión de la DPP-4, y que esta enzima podría afectar la sensibilidad a la insulina de la grasa y el músculo liso y el esquelético. La expresión y la secreción de DPP-4 por parte de la grasa visceral parece ser mayor, en comparación con la grasa subcutánea. En pacientes con obesidad o DBT2, la concentración de esta enzima también es mayor.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre los niveles plasmáticos de DPP-4 y la acumulación de grasa visceral (definida mediante estudios por imágenes) y la presencia de síndrome metabólico en individuos con DBT2.

Se realizó un estudio transversal en el que se incluyeron 135 pacientes varones con DBT2, sin disfunción renal o hepática, que nunca habían recibido inhibidores de la DPP-4, agonistas del GLP-1 ni tiazolidinedionas. Se determinó el peso y la talla, se calculó el índice de masa corporal (IMC), se midió la presión arterial y se tomaron muestras de sangre de todos los participantes para la determinación de los niveles de hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ), colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de alta (HDLc) y de baja densidad (LDLc), trigliceridemia, glucemia, péptido C, alanina transaminasa (ALT) y creatinina, además de la concentración plasmática de

DPP-4. Se realizaron tomografías computarizadas para estimar el área de grasa visceral y subcutánea presente a nivel del ombligo; las imágenes correspondientes a estas dos fueron separadas en forma manual. Se consideró que los pacientes con obesidad visceral ( $> 100 \text{ cm}^2$  de grasa visceral en la tomografía) y al menos un trastorno más (hipertensión arterial [HTA] o dislipidemia) presentaban síndrome metabólico. La HTA se definió por un valor de presión arterial sistólica  $\geq 130 \text{ mm Hg}$  o diastólica  $\geq 85 \text{ mm Hg}$  o, bien, en tratamiento para este cuadro, mientras que se consideró que presentaban dislipidemia los sujetos con niveles de triglicéridos  $\geq 150 \text{ mg/dl}$ , concentración de HDLc  $< 40 \text{ mg/dl}$  o que recibieran tratamiento para la dislipidemia.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de la *t* de Student y regresión logística simple o múltiple; se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

El promedio de edad y de duración de la diabetes fue de 57.4 y 9.8 años, respectivamente, y el número acumulado de individuos que habían recibido insulina, sulfonilureas, metformina, inhibidores de la alfa glucosidasa y glinidas fue de 68, 35, 23, 8 y 6, en ese orden (muchos pacientes recibieron terapias múltiples). De los sujetos incluidos, 57 no recibían fármacos para tratar la diabetes; 51, solo un compuesto; 23, 2 fármacos y 4, 3. En 78 se constató obesidad visceral y en 74, síndrome metabólico. En un análisis de regresión múltiple (ajustado por edad, duración de la diabetes, IMC, niveles de ALT y creatinemia), la concentración de DPP-4 no se asoció con ningún parámetro de la diabetes, la presión arterial, la dislipidemia o el área de grasa subcutánea, pero sí, en forma positiva, con el área de la grasa visceral ( $p = 0.043$ ). La relación fue significativa incluso tras ajustar los resultados por los niveles de  $HbA_{1c}$  ( $p = 0.046$ ). Posteriormente, se observó que los niveles de DPP-4 fueron mayores, en forma no significativa, en sujetos con obesidad visceral, en comparación con quienes no presentaban este trastorno ( $p = 0.096$ ); en los primeros se detectaron concentraciones significativamente mayores de péptido C, creatinina, colesterol total, triglicéridos y LDLc, con menor concentración de HDLc, en comparación con los segundos. La concentración de DPP-4 fue significativamente mayor en individuos con síndrome metabólico, en comparación con quienes no lo presentaban ( $p = 0.046$ ); en los participantes afectados por este cuadro se replicaron las alteraciones en los otros parámetros observados en los pacientes con obesidad visceral. Se halló una tendencia a la asociación positiva entre los niveles de DPP-4 y la obesidad visceral y el síndrome metabólico. Tras ajustar los resultados por edad, duración de la diabetes, IMC, niveles de ALT,  $HbA_{1c}$  y creatinemia, se constató una relación positiva y significativa entre la concentración de esta enzima y la obesidad visceral (*odds ratio* [OR]: 1.63, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.00 a 2.66,  $p = 0.049$ ), así como entre la DPP-4 y el síndrome metabólico (OR: 1.77, IC 95%: 1.09 a 2.88,  $p = 0.022$ ). Cuando la grasa visceral se incluyó en el análisis como una variable independiente, la asociación entre la concentración de

DPP-4 y el síndrome metabólico dejó de ser significativa (OR: 2.02, IC 95%: 0.86 a 4.73,  $p = 0.105$ ).

En el presente estudio se observó una asociación positiva y significativa entre la concentración plasmática de DPP-4 y el área de la grasa visceral en hombres con DBT2, incluso tras ajustar los resultados por el IMC. Previamente, se había detectado que, en individuos obesos, los niveles de esta enzima eran mayores y que la expresión en la grasa visceral era mayor, en comparación con la subcutánea. También se informó que la obesidad reduce el efecto de los inhibidores de la DPP-4 sobre el control de la glucemia, posiblemente por la mayor concentración de esta enzima en sujetos con mayor IMC. En el presente estudio se sugirió que el área de grasa visceral parece correlacionarse con los niveles de DPP-4, incluso en forma independiente del IMC; si bien se observó una mayor concentración en pacientes con síndrome metabólico, esta relación no fue significativa cuando los resultados se ajustaron por el área de grasa visceral.

Los autores concluyen que los niveles plasmáticos de DPP-4 se asociaron en forma positiva e independiente con el área de la grasa visceral de hombres con DBT2, así como con la presencia de obesidad visceral y síndrome metabólico.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154176](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154176)

## 10 - Microangiopatía Cerebral en Pacientes Diabéticos con Retinopatía

*Sanahuja J, Alonso N, Mauricio D y colaboradores*

**Diabetes Care** 39(9):1614-1620, Sep 2016

La microangiopatía cerebral (MAC) es síndrome con hallazgos clínicos, cognitivos, neuropatológicos y de neuroimágenes, producido por alteraciones patológicas en las arteriolas, los capilares y las vénulas cerebrales, cuyo resultado son las lesiones en la sustancia blanca y en la sustancia gris. En la resonancia magnética nuclear (RMN), las lesiones pueden presentar formas diversas: infartos subcorticales pequeños, infartos lagunares, hiperintensidades de la sustancia blanca y microhemorragias. El término "leucoaraiosis" se utiliza para describir las lesiones radiológicas que causa la isquemia crónica de la MAC en la sustancia blanca. Su gravedad se asocia con el debilitamiento de las funciones cognitivas y mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV).

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) aumenta el riesgo cardiovascular. Los efectos nocivos a largo plazo de la hiperglucemia han sido clasificados como complicaciones microvasculares y macrovasculares. En general, la retina y los riñones se consideran los órganos más afectados, pero recientemente el cerebro se señaló como un órgano afectado por las complicaciones microvasculares diabéticas. La gravedad de la retinopatía diabética (RD) se asocia con el riesgo de ACV futuros. En diversos

estudios recientes se mostró una correlación fuerte entre las lesiones de la sustancia blanca y la nefropatía diabética crónica. También se informó que la DBT2 es un factor de riesgo independiente para los infartos lagunares.

Uno de los métodos utilizados para evaluar la MAC es la medición de la resistencia vascular mediante el índice de pulsatilidad (IP), obtenido por ecografía transcraneana con Doppler (ETD) de una arteria cerebral. Se ha descrito un mayor IP en la arteria cerebral media de los pacientes diabéticos con MAC.

El objetivo de los autores fue investigar la relación entre la MAC y la RD en pacientes sin enfermedad cardiovascular previa y sin nefropatía anterior. El estudio analizó la presencia de marcadores de gravedad de la MAC en pacientes con DBT2 y RD, sin antecedentes cardiovasculares, en comparación con un grupo similar de pacientes diabéticos, sin RD.

El estudio se llevó a cabo en un centro ambulatorio de un único hospital en España. Los criterios de inclusión para ambos grupos fueron el diagnóstico de DBT2, edad entre 40 y 75 años, función renal normal (tasa de filtrado glomerular  $> 60$  ml/min) y ausencia de enfermedad cardiovascular conocida. Fueron excluidos los pacientes con microalbuminuria, macroalbuminuria y enfermedad cardiovascular (incluida la enfermedad vascular periférica y el pie diabético). El estudio fue aprobado por el comité local de ética y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Un oftalmólogo experimentado evaluó a los pacientes y clasificó la RD de acuerdo con un consenso internacional en RD no proliferativa leve, con microaneurismas; RD no proliferativa moderada; RD no proliferativa grave, con hemorragias intrarretinianas y engrosamientos vasculares y RD proliferativa, con neovascularización, hemorragia vítrea o hemorragia prerretiniana. La RMN se realizó según un protocolo predefinido y se determinó la confiabilidad interobservador. Los resultados se expresaron mediante una escala de 4 puntos (0 = ausencia de lesiones; 1 = lesiones focales; 2 = lesiones confluentes; 3 = lesiones difusas, con compromiso de las fibras U o sin él). Se consideró que un paciente tenía MAC si presentaba cualquier tipo de lesión en la sustancia blanca o lesiones lagunares. Los estudios de ETD se realizaron a través del hueso temporal, mediante un protocolo estandarizado, y se determinó el IP de cada arteria cerebral media.

El tamaño de la muestra se calculó sobre la base de la hipótesis de encontrar un 25% de lesiones de la sustancia blanca entre los pacientes con RD, frente a un 10% entre aquellos sin RD. Se calculó una tasa de abandonos del 10%. El cálculo indicó que se requerían 144 sujetos en cada grupo para lograr un 90% de potencia para detectar diferencias entre los grupos, con un valor alfa de 0.05.

Los resultados se informaron como medianas con rangos intercuartílicos, medias  $\pm$  desviación estándar y porcentajes. Las variables con distribución alterada fueron normalizadas mediante transformación logarítmica. Las diferencias entre los grupos se analizaron con las pruebas de chi al cuadrado, de

Fisher, de Wilcoxon, de Kruskal-Wallis, de la  $t$  o de ANOVA unilateral, según correspondiera. Se utilizó la correlación de Spearman para evaluar la asociación entre las variables continuas y el IP. Se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple y un modelo de regresión binaria logística para evaluar las asociaciones independientes entre las variables de interés y las variables dependientes. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ .

Fueron incluidos 312 pacientes con DBT2, con RD ( $n = 153$ ) y sin RD ( $n = 159$ ). Se realizó RMN en 146 pacientes del grupo de RD y en 143 sujetos del grupo sin RD. Los pacientes con RD tuvieron mayor prevalencia de hipertensión, obesidad y albuminuria y mayor concentración de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) que los pacientes sin RD. Los pacientes con RD recibían insulina, antidiabéticos por vía oral y aspirina con mayor frecuencia.

La prevalencia general de lesiones de la sustancia blanca y la prevalencia de lesiones lagunares no difirieron significativamente entre el grupo de RD (40.7% y 7%, respectivamente) y el grupo sin RD (30.1% y 2.7%, en igual orden). Sin embargo, la prevalencia de MAC fue mayor en los pacientes con RD que en los pacientes sin RD (42% frente a 30.1%,  $p = 0.04$ ). La prevalencia de lesiones de la sustancia blanca en los pacientes con RD grave (47.1%) fue significativamente mayor que en los pacientes con RD leve (30.4%) y que en los pacientes sin RD (30.1%) ( $p = 0.02$ ). La presencia de MAC se observó en el 30.1% de los pacientes sin RD, en el 32.1% de los sujetos con RD leve y en el 48.3% de los participantes con RD grave ( $p = 0.02$ ). Se observó un puntaje alto de MAC en el 8.2% de los pacientes sin RD y en el 18.9% de aquellos con RD ( $p < 0.01$ ).

En el análisis de regresión múltiple, solo la edad y la presión arterial sistólica estuvieron asociadas en forma independiente con la presencia de MAC. La edad, la hipertensión arterial, la presencia de placas carotídeas y la microalbuminuria se asociaron con un puntaje elevado de MAC.

La mediana del IP en la arteria cerebral media fue mayor en los pacientes con RD ( $n = 103$ ; mediana: 1.06, rango intercuartílico: 0.93 a 1.20) que en los pacientes sin RD ( $n = 115$ ; mediana: 0.92, rango intercuartílico: 0.80 a 1.02) ( $p < 0.01$ ). El IP aumentó en forma significativa con la presencia de la RD y con su gravedad. En el análisis multivariado, la edad, la hipertensión arterial y la presencia de RD se asociaron con un mayor IP.

El hallazgo principal de este estudio fue que los pacientes con DBT2 y RD, sin enfermedad cardiovascular previa, tienen manifestaciones de MAC, respecto de los pacientes diabéticos sin RD. La presencia de grados más avanzados de RD se asoció con la mayor gravedad de la MAC. Los pacientes con DBT2 y RD también tuvieron

valores más altos de IP en la arteria cerebral media, una medida indicativa del aumento de la resistencia vascular distal. El IP también se correlacionó con la presencia de RD y con su gravedad.

La DBT2 se asocia con mayor riesgo de ACV y con debilitamiento de las funciones cognitivas. La presencia de lesiones lagunares en los pacientes diabéticos se asocia con mayor prevalencia de complicaciones vasculares cerebrales. La asociación entre DBT2 y lesiones de la sustancia blanca no es tan clara y varios estudios tuvieron resultados discordantes. En el presente trabajo, los investigadores hallaron una asociación significativa entre la presencia de RD y la gravedad de la MAC. En cambio, la prevalencia de lesiones de la sustancia blanca y de lesiones lagunares fue baja en este estudio. Los autores destacan que los criterios de inclusión del estudio requirieron sujetos sin enfermedad cardiovascular previa (incluido ACV) y sin nefropatía. En consecuencia, los pacientes fueron más jóvenes que los de otros estudios.

Se ha observado que la rigidez arterial es un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos cardiovasculares adversos y para la mortalidad global en la población general. En los pacientes con DBT2, la rigidez arterial (evaluada mediante el aumento de la velocidad del flujo en las arterias grandes) es un factor de riesgo independiente para la gravedad de las lesiones de la sustancia blanca y para la gravedad de la RD. Los resultados de este trabajo confirman esta hipótesis.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. El diseño transversal no permitió demostrar una relación de causa y efecto. La ausencia de un grupo control sin diabetes no posibilitó la extrapolación de los resultados a toda la población de pacientes diabéticos. La prevalencia de lesiones en la RMN fue más baja que la esperada, probablemente por los criterios de inclusión utilizados.

Las fortalezas del estudio estuvieron en su diseño específico, en la inclusión de un gran número de pacientes con retinopatía y en la estandarización de los métodos de diagnóstico utilizados.

En conclusión, el estudio encontró que los pacientes con DBT2 y RD tienen un grado más avanzado de MAC y un mayor IP de la arteria cerebral media que los pacientes diabéticos sin RD.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154173](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154173)

## 11 - Efecto de la Hipoglucemia sobre la Mortalidad y la Enfermedad Cardiovascular en la Diabetes Tipo 1

Lu CL, Shen HN, Li CY y colaboradores

Diabetes Care 39(9):1571-1578, Sep 2016

La causa principal de muerte en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DBT1) es la enfermedad cardiovascular (ECV). Con el control estricto de la glucemia se logra reducir la ECV pero, como

contraparte, aumentan los episodios de hipoglucemia. La hipoglucemia se ha relacionado con el aumento de la mortalidad por ECV en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), pero no existen estudios que hayan comprobado de manera concluyente el mismo efecto en aquellos con DBT1, a pesar de que estos últimos tienen episodios de hipoglucemia de manera más frecuente.

En pocos estudios poblacionales se investigó el efecto acumulativo de las hipoglucemias en los pacientes con DBT1 respecto de la mortalidad por todas las causas o la incidencia de ECV. En el *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) se halló una relación inversa y débil entre los episodios semanales de hipoglucemia y la mortalidad en los pacientes con DBT2, en tanto que otros trabajos señalaron que los episodios repetidos de hipoglucemia podrían ser perjudiciales en la DBT1; sin embargo, no se investigaron los efectos según la cantidad de hipoglucemias presentadas (efecto dosis-respuesta), ni el tiempo transcurrido desde los episodios.

En este trabajo, los autores se propusieron investigar, en una cohorte poblacional con DBT1, la relación entre los eventos de hipoglucemia, la incidencia de ECV y la mortalidad por todas las causas; además, tuvieron en cuenta el efecto de la cantidad de hipoglucemias y su presentación a lo largo del tiempo.

Los datos se obtuvieron de la base de datos del seguro nacional de salud (SNS) de Taiwán, que presta cobertura médica a más del 97% de la población del país (excluye a las personas presas y al personal militar). Para este estudio se recabó información sobre las prestaciones ambulatorias y de internación y de las características sociodemográficas de los pacientes. Se reunieron los datos de todos los pacientes con DBT1. El diagnóstico debía estar confirmado por un certificado médico, con determinación del péptido C luego de la estimulación con glucagón en ayunas, anticuerpos anti-GAD y antecedente de cetoacidosis diabética. Para establecer la causa de muerte se cruzaron los datos del registro del SNS con los del registro de mortalidad de Taiwán.

Se identificó una cohorte de 10 411 pacientes con DBT1, desde 2003 a 2011. Fueron excluidos del análisis 10 pacientes sin el registro de su fecha de nacimiento y 87, con antecedente de ECV antes del diagnóstico de diabetes. De los 10 314 pacientes restantes, 830 presentaron ECV nueva y 615 fallecieron durante el período de estudio.

En 2 estudios de casos y controles anidados se analizó la mortalidad por todas las causas y la incidencia de ECV por separado. Para el estudio de la mortalidad se seleccionaron pacientes que fallecieron durante el período de estudio. Por cada caso se eligieron pacientes con DBT1 que sobrevivieron: para el 91.7% de los casos se parearon 3 controles por caso de acuerdo con la edad, el sexo, la edad al momento del fallecimiento y la fecha de nacimiento  $\pm$  90 días. Para el estudio de la ECV se seleccionaron como controles pacientes con DBT1 con un primer diagnóstico de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular en los registros clínicos.

Se seleccionaron otros pacientes sin antecedentes de ECV como controles, a razón de 2 controles por caso, y se logró parear el 89.5% de los casos según su edad, sexo, edad al momento del fallecimiento y fecha de nacimiento  $\pm$  60 días.

La hipoglucemia grave se definió como los eventos que requieren la asistencia de un tercero; estos se identificaron en los registros clínicos, tanto ambulatorios como de internación. Los episodios de hipoglucemia se clasificaron según el momento de presentación: dentro del primer año, entre el primero y el tercer año y luego de los 3 años de estudio.

Como covariables se registraron los datos demográficos de los pacientes, como la edad, el sexo, la zona de residencia y los ingresos mensuales. También se determinó la presencia de complicaciones de la diabetes, como nefropatía, retinopatía, neuropatía y alteraciones cardiovasculares, arteriales periféricas o cerebrovasculares. Además, se calculó el *Diabetes Complication Severity Index* (DCSI), que estima el impacto total de las complicaciones y se correlaciona con el tiempo de duración de la enfermedad.

Las comparaciones se llevaron a cabo con la prueba de *chi* al cuadrado en el caso de las variables cualitativas y con la prueba de Wilcoxon en las variables continuas. Los *odds ratio* (OR) y los OR ajustados se determinaron con un modelo de regresión logística para investigar la relación entre los eventos y los episodios de hipoglucemia. También se examinaron las relaciones entre la dosis y la respuesta y la influencia del tiempo transcurrido desde los episodios de hipoglucemia.

Los controles y los casos tuvieron características similares en las dos series analizadas. Los pacientes que fallecieron tuvieron un DCSI mayor y una prevalencia más elevada de enfermedad coronaria, retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad vascular periférica e hipertensión. Además, contaban con un nivel menor de ingresos y vivían en áreas menos urbanizadas. Estas características fueron similares entre los sujetos con ECV nueva.

Al comparar a los pacientes que fallecieron con sus controles se halló que los primeros presentaron hipoglucemia de manera más frecuente. Al ajustar por las covariables, dentro del primer año, los pacientes con hipoglucemia tuvieron una probabilidad 2.74 veces mayor de morir y 2.02 veces mayor de presentar ECV. Estas asociaciones se mantuvieron entre el primer y el tercer año y, luego del tercer año, para el caso de la mortalidad (OR ajustado: 1.94 y 1.68, respectivamente). En cambio, en el caso de la ECV, luego del año, la asociación con la hipoglucemia se tornó no significativa. Al analizar el efecto de la frecuencia de las hipoglucemias se halló una relación positiva y significativa entre la cantidad de episodios y la mortalidad, en todos los períodos evaluados, aunque de menor magnitud mientras más tiempo transcurrió de la enfermedad. En el caso de la ECV, esta asociación solo se observó en el primer año. Las causas más frecuentes de muerte fueron la diabetes (44.8%), las neoplasias (16.4%) y la enfermedad circulatoria (12.4%).

Los episodios de hipoglucemia grave en el año previo del estudio se asociaron con el aumento de la mortalidad y la incidencia de ECV. Esta relación se redujo en el tiempo y mostró un efecto de dosis-respuesta. En estudios previos se examinó la asociación entre mortalidad, ECV e hipoglucemia en pacientes con DBT1, pero con resultados poco concluyentes; esto pudo deberse a problemas metodológicos, como la manera de diagnosticar los eventos y de informar la hipoglucemia. Por ejemplo, en el proyecto EURODIAB, que no halló una asociación entre los eventos de hipoglucemia y la ECV, los episodios los informaron los mismos pacientes y se dividieron según su gravedad. En el *Diabetes Control and Complications Trial* se halló mayor incidencia de hipoglucemia en el grupo sometido a un control glucémico más estricto, pero de todas maneras se redujeron los eventos por ECV. Sin embargo, la progresión de la aterosclerosis fue mayor en los sujetos con hipoglucemia y un valor de hemoglobina glicosilada menor de 75%. Según los investigadores, tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia pueden contribuir a la progresión de la ECV. Los beneficios del control más estricto de la glucemia pueden no verse superados, pero sí disminuidos, debido al riesgo que conllevan los episodios de hipoglucemia.

El mecanismo mediante el cual la hipoglucemia promueve la ECV y aumenta la mortalidad aún no está claro, pero la activación adrenérgica, la repolarización cardíaca más prolongada con el consecuente riesgo de arritmias, las alteraciones de la coagulación inducidas por la hipoglucemia, las reacciones inflamatorias y la disfunción endotelial parecen desempeñar un papel. Además, la hipoglucemia parece solo un marcador de mayor vulnerabilidad o predisposición a estas condiciones, y no una causa en sí misma.

Según los investigadores, el estudio tuvo varias limitaciones: en primer lugar, la hipoglucemia se definió mediante códigos diagnósticos desde una base de datos, por lo cual pudo haber errores en la clasificación; sin embargo, esto debería haber afectado por igual tanto a casos como controles, sin alterar significativamente la asociación.

En segundo lugar, en otros estudios se encontró que el valor de la hemoglobina glicosilada puede ser un factor de confusión, en tanto que en este estudio no fue evaluada.

En tercer lugar, no pudieron determinarse todas las características de los sujetos debido a la naturaleza de la base de datos (índice de masa corporal, fragilidad y tabaquismo).

Finalmente, puede haberse producido sesgo de Berkson, ya que los pacientes con DBT1 tienen mayor riesgo de ser hospitalizados debido a la enfermedad.

En el presente estudio, el riesgo de ECV se asoció de manera significativa con los episodios de hipoglucemia durante el primer año, mientras que la mortalidad se

relacionó sustancialmente con los mismos eventos dentro de los 5 años. Además, a mayor frecuencia de los episodios, aumentaron la ECV y la mortalidad. Tanto los pacientes con DBT1 como sus médicos deben tomar los recaudos necesarios para evitar los episodios de hipoglucemia y tener en cuenta que la ECV y la mortalidad pueden verse incrementadas en el año siguiente a su aparición.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154172](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154172)



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Diabetes 8 (2017) 25

## con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siicsalud.com/main/geo.htm](http://www.siicsalud.com/main/geo.htm).

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional .....  
 C.P. .... Localidad ..... País ..... Teléfono .....  
 desea consultar al Dr. .... lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

## con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Estudio KAP de hipoglucemia en los enfermos...	• Dra. G. Bhutani. Department of Pharmacology BPS GMC for Women, Khanpur Kalan, Sonapat, H N° 517, Sector 15-A, Haryana, India
1	Efectos de las Intervenciones Multifactoriales...	• Dr. Samuel Seidu. Leicester Diabetes Centre, Leicester General Hospital, Leicester, Reino Unido
2	Seguridad y Eficacia de la Teneligliptina...	• Dr. H. Iijima. Medical Affairs Department, Pharmacovigilance and Quality Assurance Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Tokio, Japón
3	La Teneligliptina, un Inhibidor de la Dipeptidil...	• Dr. T. Fukui. Division of Diabetes, Metabolism, and Endocrinology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine, 142-8666, Tokio, Japón
4	La Hiperuricemia Contribuye a la Progresión...	• Dra. V. Bartáková. Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, 625 00, Brno, República Checa
5	Resultados en la Mortalidad y la Enfermedad...	• Dr. S. P. Jansson. Department of Public Health and Caring Sciences, Uppsala University, Uppsala, Suecia
6	Asociación entre la Albuminuria Alta y muy Alta...	• Dra. G. Ruiz Hurtado. Unidad de Hipertensión, Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España
7	Eficacia de la Teneligliptina en la Función...	• Dr. T. Hashikata. Department of Cardiovascular Medicine, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japón
8	Mecanismo de la Metformina sobre los Micro-ARN...	• Dr. L. Li. Department of Physician Assistant, College of Health Professions, Central Michigan University, Mount Pleasant, MI 48859, EE.UU.
9	Dipeptidil Peptidasa-4 y Obesidad Visceral	• Dr. I. Kanazawa. Department of Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine, 693-8501, Izumo, Japón
10	Microangiopatía Cerebral en Pacientes Diabéticos...	• Dr. D. Mauricio. Department of Endocrinology and Nutrition, Germans Trias i Pujol Health Science Research Institute and University Hospital, Badalona, España
11	Efecto de la Hipoglucemia sobre la Mortalidad...	• Dr. C.-L. Lu. Department of Public Health, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwán (República Nacionalista China)

Conforme Ley 25.326 de Protección de los Datos Personales no se confeccionará ninguna base de datos personales ni se procesarán datos personales de ninguna manera. La información recogida será utilizada al solo efecto de darle curso a su consulta, luego de lo cual dicha información será eliminada. La colección *Trabajos Distinguidos* (TD) se adecua a la ley 25.326 de datos personales.



# 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	¿Qué parámetro se utiliza habitualmente para definir el control intensivo de la glucemia?	A) La hemoglobina glicosilada. B) La glucemia en ayunas. C) La glucemia posprandial. D) Todas las respuestas son correctas.
2	El tratamiento a largo plazo con teneeligiptina en dosis diarias de 20 mg permite:	A) La reducción de la hemoglobina glicosilada y su utilización en la insuficiencia renal y hepática. B) Eficacia y seguridad similares, administrada en monoterapia o en combinación con un inhibidor de la alfa glucosidasa, glimepirida, glinida o biguanida. C) El control de la diabetes tipo 2 de manera independiente del índice de masa corporal, la edad, la concentración de colesterol y la presión arterial. D) Todas las respuestas son correctas.
3	¿Qué efectos ejercen los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 sobre los parámetros del metabolismo de la glucosa?	A) Reducen la glucemia, la hemoglobina glicosilada (HbA <sub>1c</sub> ) y el glucagón. B) Disminuyen la glucemia y la HbA <sub>1c</sub> y aumentan la insulina. C) No aumentan la insulina, pero reducen la glucemia, la HbA <sub>1c</sub> y el glucagón. D) Reducen la glucemia, la HbA <sub>1c</sub> y la insulina.
4	¿Cuál es el efecto de la elevación del ácido úrico plasmático en los pacientes con diabetes tipo 2?	A) Es un factor de riesgo independiente de enfermedad renal y está comprobado que su reducción es beneficiosa. B) Es un factor de riesgo independiente de enfermedad renal, pero no está comprobado que su reducción sea beneficiosa. C) Es un marcador de enfermedad renal, pero no es un factor de riesgo independiente. D) No es un marcador de enfermedad renal, ya que los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden tener valores normales de ácido úrico.
5	¿Cuál de los siguientes es un factor de riesgo alto para la aparición de diabetes tipo 2?	A) El antecedente de pancreatitis aguda. B) Ser hijo de madre con diabetes gestacional. C) Exposición a corticoides. D) Hiperuricemia.
6	¿Qué efecto tiene la hipertensión arterial sobre la insuficiencia renal?	A) Es el factor principal de riesgo de progresión a formas terminales. B) Siempre se asocia con menor riesgo de progresión de esta enfermedad. C) Se relaciona con menor riesgo cuando se administran tratamientos adecuados. D) Solo se asocia con riesgo de progresión en pacientes con diabetes.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La hemoglobina glicosilada.	El control intensivo de la glucemia se define por un valor específico de la hemoglobina glicosilada o por un algoritmo de intensificación del tratamiento.	D
2	Todas las respuestas son correctas	La administración a largo plazo de teneeligiptina en dosis diarias de 20 mg, en pacientes con diabetes tipo 2, permite reducir significativamente los niveles de hemoglobina glicosilada, como monoterapia y en tratamiento combinado con diferentes fármacos (inhibidores de la alfa glucosidasa, glimepirida, glinida o biguanida), con efectos adversos poco frecuentes e independencia de la función renal y hepática, los valores de colesterol, la presión arterial, la edad y el índice de masa corporal.	A
3	Disminuyen la glucemia y la hemoglobina glicosilada y aumentan la insulina.	En un estudio prospectivo se demostró que la teneeligiptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, reduce la glucemia y la hemoglobina glicosilada, aumenta los parámetros de la secreción de insulina, pero no ejerce efectos sobre el glucagón.	B
4	Es un factor de riesgo independiente de enfermedad renal, pero no está comprobado que su reducción sea beneficiosa.	La hiperuricemia es un marcador de enfermedad renal y un factor de riesgo independiente para la progresión de la insuficiencia renal, los eventos cardiovasculares y la mortalidad. Su papel patogénico aún no está claro; tampoco existen estudios concluyentes sobre el valor de su reducción con alopurinol.	B
5	Exposición a corticoides.	En los individuos con diversos factores de riesgo para presentar diabetes (hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, familiaridad directa con diabetes, obesidad, corticoides, inmunodepresores) se recomienda una pesquisa anual.	C
6	Es el factor principal de riesgo de progresión a formas terminales.	La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante para la progresión de la insuficiencia renal a estadios terminales, en tanto que la albuminuria es el marcador de lesión renal más utilizado en pacientes con insuficiencia renal crónica.	A