

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

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

Volumen 7, Número 6, Octubre 2016

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

Artículos distinguidos

- A - Asociación de los niveles de glucemia con la hipertrofia cardiaca**
Pablo Stiefel, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Miopía y Retinopatía Diabética: Revisión Sistemática y Metanálisis**
Wang X, Tang L, Li Y y col.
Diabetes Research and Clinical Practice
111(1):1-9, 2016.....8

- 2 - Efectos de la Teneligliptina sobre el Estrés Oxidativo y la Función Endotelial en los Pacientes con Diabetes Tipo 2 y Enfermedad Renal Crónica: Estudio de Casos y Controles**
Sagara M, Suzuki K, Aso Y y col.
Cardiovascular Diabetology 15(76), 2016..... 10

- 3 - Diabetes Mellitus: Relación entre el Estrés Oxidativo, la Inflamación, la Hipercoagulabilidad y las Complicaciones Vasculares**
Dominguetti C, Sant'Ana Dusse L, Fernandes A y col.
Journal of Diabetes and its Complications
30(4):738-745, May 2016 12

- 4 - El Autocontrol de la Glucosa Urinaria Posprandial Refleja el Control Glucémico en Personas con Diabetes Tipo 2 Relativamente Bien Controlada no Tratada con Insulina: Un Estudio de Cohorte Retrospectivo**
Müller N, Kämmer K, Müller U y col.
Diabetic Medicine 32(7):958-962, Jul 2015 14

- 5 - Uso de un Esquema de Insulina Basal Combinada con una Rápida en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Estratificados según Edad e Índice de Masa Corporal. Análisis Conjunto de Cuatro Ensayos Clínicos**
Lankisch M, Del Prato S, Owens D y col.
Primary Care Diabetes 10(1):51-59, Feb 2016 16

Novedades seleccionadas

- 6 - Pronóstico de los Pacientes con Cáncer de Próstata y Trastornos Metabólicos**
Polesel J, Gini A, Zucchetto A y col.
Journal of Diabetes and its Complications
30(4):591-596, May 2016 18

- 7 - Nuevo Modelo para Predecir la Presencia de Estenosis Coronaria en los Enfermos con Diabetes Tipo 2**
Yoshida A, Jinnouchi H, Usuku K y col.
Diabetes Research and Clinical Practice
117:91-99, Jul 2016 19

- 8 - Variabilidad de la Glucemia y Evolución de los Pacientes Sometidos a Cirugía Cardíaca**
Bansal B, Carvalho P, Trehan N y col.
Journal of Diabetes and its Complications
30(4):613-617, May 2016 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
Atención Primaria	1, 2, 6, 7
Bioquímica	A, 2, 4, 7, 8
Cardiología	A, 2, 3, 6-8
Cirugía	8
Cuidados Intensivos	8
Diagnóstico por Imágenes	7
Diagnóstico por Laboratorio	A, 2, 7, 8
Endocrinología y Metabolismo	A, 1-3, 5-8
Epidemiología	1, 6
Farmacología	2, 5
Geriatría	1, 2, 6-8
Medicina Familiar	1-3, 5-7
Medicina Farmacéutica	2
Medicina Interna	A, 1-3, 5-8
Nefrología y Medio Interno	2, 4, 8
Oftalmología	1
Oncología	6
Salud Pública	7
Urología	6





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, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco †, Germán Falke, 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. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Meleiro, 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, 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, Eduardo Vega, Juan Carlos Vergottini, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el depósito
que establece la ley
N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que
han redactado los artículos originales.
En virtud de que este material ha sido
intelectualmente compuesto por sus
autores exclusivamente, los editores y
patrocinantes no son responsables por la
exactitud, precisión y vigencia científica de
la información, opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados
y Temas Maestros son marcas y
procedimientos internacionalmente
registrados por la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica.
Prohibida la reproducción total o parcial
por cualquier medio sin previa autorización
por escrito de la Sociedad Iberoamericana
de Información Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Diabetes

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

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 Weight Disorders

Ecology of Food and Nutrition

Endocrine Reviews

Endocrinology

European Journal of Clinical Nutrition

European Journal of Endocrinology

European Journal of Obstetrics & Gynecology

and Reproductive Biology

Fertility and Sterility

Gynecological Endocrinology

Hypertension

International Journal of Fertility

International Journal of Obesity

Journal of Applied Physiology

Journal of Clinical Endocrinology and

Metabolism

Journal of Clinical Investigation

Journal of Endocrinological Investigation

Journal of Endocrinology and Metabolism

Journal of Internal Medicine

Journal of International Medical Research

Journal of Nutrition

Journal of Nutrition, Health and Aging

Journal of Perinatal Medicine

Journal of Postgraduate Medicine

Journal of the American College of Nutrition

Journal of the American Dietetic Association

Journal of the American Medical Association

(JAMA)

Journal of the American Society of Nephrology

(JASN)

Journal of the Formosan Medical Association

Journal of the Royal Society of Medicine

(JRSM)

Lancet

Mayo Clinical Proceedings

Medicina (Buenos Aires)

Medicina Clínica

Metabolism

Molecular Endocrinology

Nephron

New England Journal of Medicine (NEJM)

Nutrition

Nutrition Clinique et Métabolisme

Obstetrics & Gynecology

Postgraduate Medical Journal

Proceedings of the Nutrition Society

QJM: An International Journal of Medicine

Revista Iberoamericana de Fertilidad

Revista Panamericana de Salud Pública

Salud(i)Ciencia - SIIC

São Paulo Medical Journal

Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory

Investigation

Science & Medicine

Southern Medical Journal

Thrombosis and Haemostasis

Tohoku Journal of Experimental Medicine

Treatment Issues

Treatments in Endocrinology

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Asociación de los niveles de glucemia con la hipertrofia cardíaca

Association of plasma glucose levels with cardiac hypertrophy

Pablo Stiefel

Unidad Clínico-Experimental de Riesgo Vascular (UCERV-UCAMI), Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/127023

Enviar correspondencia a: Pablo Stiefel,
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío,
41013, Sevilla, España
stiefel@cica.es

Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales del autor.

Abstract

The development of cardiac hypertrophy is mediated by hemodynamic factors, as well as by non-hemodynamic factors. In this respect, a positive and significant relation between left ventricular mass (LVM) and hemoglobin A_{1c} in essential hypertension has been described. Moreover, hypertensive individuals with diabetes have higher LVM than non-diabetic hypertensive patients with similar blood pressure. It has been also described that an improvement of glycemic control contributes to left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients with type 2 diabetes, and that these changes occurred independently of variation in blood pressure. Finally, we have recently published that "glucose effectiveness" (that represents the ability of glucose per se to promote its own disappearance from plasma independent of dynamic changes from basal insulin) is strongly related to left ventricular mass in subjects with stage 1 hypertension or high-normal blood pressure.

Key words: non-hemodynamic factors, left ventricular mass, cardiac hypertrophy, glucose effectiveness

Resumen

La aparición de hipertrofia cardíaca está mediada tanto por factores hemodinámicos como por factores no hemodinámicos. En este sentido, se ha descrito una relación positiva y significativa entre la masa ventricular izquierda (MVI) y la hemoglobina A_{1c} en la hipertensión esencial. Además, los individuos hipertensos con diabetes tienen una mayor MVI que los pacientes no diabéticos hipertensos pese a tener cifras de presión arterial similares. También se ha descrito que una mejora del control glucémico contribuye a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, y que estos cambios se produjeron de forma independiente de la variación de la presión arterial. Por último, se ha publicado recientemente que "la efectividad de la glucosa" (que representa la capacidad de la glucosa para llevar a cabo por sí misma su propia desaparición en plasma, con independencia de los cambios dinámicos de la insulina basal) está fuertemente relacionada con la MVI en pacientes con hipertensión estadio 1 o con cifras de presión arterial normal-alta.

Palabras clave: masa ventricular izquierda, hipertrofia cardíaca, efectividad de la glucosa, resistencia a la insulina, factores no hemodinámicos

Introducción

Varios estudios epidemiológicos han encontrado que la hipertensión arterial (HTA) esencial tiene una relación fuerte, positiva y gradual con la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular, sin evidencia de un nivel umbral de inicio del riesgo.¹⁻³ Por otra parte, la HTA conduce a la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), por lo que es un factor de riesgo para enfermedad coronaria y para insuficiencia cardíaca.⁴⁻⁷ El aumento de la masa ventricular izquierda (MVI) incrementa el riesgo cardiovascular por medio de una serie de cambios cardíacos desfavorables a nivel funcional y estructural.^{8,9} De forma característica, la HVI es una consecuencia de la HTA, pero un cierto grado de hipertrofia cardíaca puede también aparecer en los sujetos normotensos^{10,11} y se ha descrito que puede preceder a la aparición de la HTA.¹² Por lo tanto, en la HVI influyen factores tanto hemodinámicos y como no hemodinámicos.¹³

Relación entre glucemia y MVI: estudios en pacientes diabéticos

La primera evidencia de una relación entre las concentraciones de glucosa en plasma y la MVI se deriva de la observación de una alta prevalencia de HVI en pacientes con diabetes tipo 2. En este sentido, se ha descrito que la MVI aumenta con el deterioro de la tolerancia a la glucosa, situación que es menor en la tolerancia a la glucosa que en la intolerancia a ésta, y mayor aún en los sujetos con diabetes tipo 2 que en pacientes intolerantes a la glucosa.¹⁴ Por lo tanto, la diabetes mellitus tipo 2 es un predictor independiente de HVI. Sin embargo, en estos pacientes la magnitud del efecto de la glucosa en plasma puede ser dependiente de la coexistencia de fenómenos como la obesidad, la edad o la resistencia a la insulina.¹⁵

Asimismo, se ha informado que la MVI es mayor en los pacientes diabéticos no insulín dependientes con ne-

fropatía que en aquellos sin nefropatía.¹⁶ En este sentido, se ha registrado una relación entre la actividad del contrartransporte sodio-litio en la membrana de los eritrocitos y la MVI¹⁷ en estos pacientes. Un aumento de la actividad de este transportador de iones fue descrita por primera vez en la HTA esencial;¹⁸ en pacientes diabéticos insulino-dependientes parece estar relacionado con una predisposición genética a la HTA, que puede causar nefropatía.^{19,20} Nuestro grupo de trabajo describió previamente que una alteración en la actividad de este sistema de transporte de sodio se relaciona con la composición en ácidos grasos de la membrana celular en los pacientes diabéticos y en los sujetos hipertensos.²¹⁻²³ Es importante destacar que en los individuos diabéticos estas anomalías pueden mejorar suplementando la dieta con una mayor cantidad de ácidos grasos omega-3.²⁴ Por lo tanto, podríamos plantear la hipótesis de que la mayor frecuencia de hipertrofia cardíaca en los pacientes diabéticos está, al menos parcialmente, relacionada con una predisposición genética a la hipertensión, que las intervenciones dietarias podrían contribuir a evitar esta complicación y que la actividad del contrartransporte sodio-litio podría ser un marcador de estos fenómenos. Otra evidencia de una relación directa entre la glucosa plasmática y la hipertrofia cardíaca se deriva de estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 1. En éstos, donde las concentraciones plasmáticas de glucosa son altas y los valores de insulina bajos o inexistentes, se ha descrito un aumento de la MVI independiente de las cifras de presión arterial. Como se verificara anteriormente en los sujetos con diabetes tipo 2,¹⁶ este aumento también parece ser más importante en los pacientes con nefropatía diabética,²⁵ tal vez en relación con un ligero incremento en la presión arterial.²⁶ Finalmente, resulta interesante comprobar que se ha descrito que un mejor control glucémico induce la regresión de la HVI en pacientes con diabetes tipo 1.²⁷

Relación entre niveles de glucosa en plasma y MVI: estudios realizados en sujetos sanos

Nueva información acerca de una relación directa de las concentraciones de glucosa en plasma y la MVI se derivan de estudios realizados en pacientes no diabéticos. En este sentido, se ha descrito un incremento significativo en el índice de MVI en recién nacidos sanos de mujeres con diabetes gestacional.²⁸ Asimismo, en la población del *Bogalusa Heart Study*²⁹ se observó una relación entre la glucemia en ayunas y la MVI en niños sanos y en adolescentes. Por último, Avignon *et al.*³⁰ estudiaron la influencia de la masa corporal magra sobre la MVI, y como un hallazgo secundario observaron una relación muy importante entre la glucosa plasmática en ayunas y la MVI, a pesar de que los sujetos analizados eran tolerantes a la glucosa ($n = 24$, $r = 0.62$; $p < 0.001$).

Relación entre glucosa en plasma y MVI: estudios en individuos hipertensos

Cuando la HTA coincide con la diabetes mellitus tipo 2, aumenta el riesgo de HVI. En este sentido, los individuos hipertensos con diabetes tienen una mayor MVI que los pacientes hipertensos no diabéticos, pese a tener cifras de presión arterial similares.³¹ De acuerdo con esto, en un estudio prospectivo se describió que una mejora del control glucémico contribuyó a la regresión de la HVI en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, y que estos cambios se produjeron de forma independiente a la variación de la presión arterial.³² Sin embargo, también hay

datos de una relación directa entre las concentraciones de glucosa en plasma y la MVI en sujetos no diabéticos hipertensos. En este sentido, Watanabe *et al.*³³ encontraron una relación positiva y significativa entre el índice de MVI medido por ecocardiografía y los valores de hemoglobina glucosilada en pacientes con hipertensión esencial sin diabetes mellitus. Sin embargo, en desacuerdo con esto, Miyazato *et al.*³⁴ comprobaron que la glucosa plasmática en ayunas es un predictor independiente de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, pero no de la MVI, en una población de pacientes no diabéticos e hipertensos esenciales.

Eficacia de la medición de la glucosa plasmática y la MVI en pacientes hipertensos no diabéticos

Hasta la fecha, la forma más apropiada de evaluación de la resistencia a la insulina es controvertida. Las técnicas basadas en el pinzamiento euglucémico³⁵ son excelentes métodos para cuantificar la resistencia a la insulina. Sin embargo, son laboriosas y podrían crear una situación no fisiológica, que a menudo tienden a sobreestimar la sensibilidad a la insulina.³⁶ La prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa (PTIVG) y el modelo mínimo, es una herramienta alternativa para el estudio de la resistencia a la insulina. Este modelo matemático permite medir el índice de sensibilidad a la insulina (SI), que se correlaciona bien con el parámetro SI del pinzamiento euglucémico.³⁷ Además, el modelo ofrece otro parámetro: la efectividad de la glucosa (o sensibilidad a la glucosa [SG]), que representa la capacidad de la glucosa por sí misma para llevar a cabo su propia desaparición en plasma, con independencia de los cambios dinámicos de la insulina. Esta acción puede incluir el efecto de autorregulación de la producción hepática de glucosa,³⁸ la mejora de la utilización de glucosa periférica,³⁹ o ambas. La información sugiere que este parámetro puede ser, al menos, tan importante como la SI en la evaluación de la tolerancia a la glucosa.⁴⁰ Nuestro grupo de trabajo midió los parámetros SI, SG y Gezi (efectividad de la glucosa a cero insulina) de la PTIVG, además de obtener un registro ambulatorio de la presión arterial de 24 h y medir la masa ventricular y la función diastólica mediante ecocardiografía en pacientes hipertensos no diabéticos.⁴¹ Con el fin de minimizar la influencia de la presión arterial y del índice de masa corporal sobre la MVI, estudiamos un grupo de pacientes no obesos, con HTA estadio 1 o con cifras de presión arterial normal-alta. Nuestra hipótesis era que, incluso en sujetos no obesos, en las primeras etapas de la HTA los parámetros de medición de la tolerancia a la glucosa o la SI pueden influir en la MVI o en la función diastólica del ventrículo izquierdo. Se observó una fuerte relación entre la SG, la Gezi o la glucosa en ayunas y la MVI ($r = 0.64$, $p < 0.0001$; $r = 0.61$, $p < 0.0001$; $r = 0.52$, $p < 0.001$, respectivamente) o con el índice de MVI ($r = 0.061$, $p < 0.0001$; $r = 0.60$, $p < 0.0001$; $r = 0.49$, $p < 0.005$, en el mismo orden). Se realizó un análisis multivariado que incluyó las siguientes variables, en orden: la presión arterial sistólica media de 24 h, la presión arterial diastólica media de 24 h, la edad y el índice de masa corporal. En este análisis, sólo la SG permaneció independientemente relacionada con la MVI [$F = 6.870$, $p < 0.0001$] y con el índice de MVI [$F = 5.991$, $p < 0.001$]. No hubo una relación estadísticamente significativa entre el parámetro SI de la PTIVG y la MVI o el índice de MVI. Sin embargo, la SI (como también la SG y la Gezi) se relacionó significativamente con los paráme-

tros de medición de la función diastólica y no con la masa cardíaca ($r = 0.33$, $p < 0.05$ para la relación de SI con el cociente entre onda E y A, y $r = 0.42$, $p < 0.01$ para la relación de SI con la integral de la velocidad/tiempo del cociente entre ondas E y A). Esto podría significar que la SI está más estrechamente relacionada con la fibrosis miocárdica que con la hipertrofia. Sin embargo, también es posible que la relación entre la SI y la MVI pudiera haber aparecido si los sujetos estudiados tuvieran HTA

más grave, con obesidad o intolerancia a la glucosa. En este caso, la SG y la Gezi de la PTIVG podrían ser más sensibles que la SI en la detección precoz de cardiopatía hipertensiva. En este sentido, se ha informado que la SG y la Gezi, pero no la SI, están reducidas en descendientes tolerantes a la glucosa de sujetos con diabetes mellitus no insulino dependientes y, por lo tanto, que la resistencia a la glucosa puede preceder a la resistencia a la insulina en estos sujetos.⁴²

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicalud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

HTA, hipertensión arterial; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; MVI, masa ventricular izquierda; PTIVG, prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa; SI, sensibilidad a la insulina; SG, sensibilidad a la glucosa; Gezi, efectividad de la glucosa a cero insulina.

Autoevaluación del artículo

La hipertrofia miocárdica depende de factores hemodinámicos y no hemodinámicos. Entre los últimos, se citan los factores de crecimiento, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y han cobrado protagonismo el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. La glucosa por sí misma puede relacionarse con la masa ventricular izquierda.

¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca del vínculo entre la glucemia y la masa ventricular izquierda es correcta?

A, Los hipertensos con diabetes tienen una masa ventricular izquierda mayor que los hipertensos normoglucémicos; B, La mejora del control de la glucemia en hipertensos diabéticos produce una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda independiente de las cifras de presión arterial; C, La sensibilidad a la glucosa marca de forma precoz el crecimiento ventricular izquierdo; D, Todo lo anterior es correcto; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicalud.com/data/evaluaciones.php/127023

Cómo citar este artículo

Stiefel P. Asociación de los niveles de glucemia con la hipertrofia cardíaca. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 7(6):4-7, Oct 2016.

How to cite this article

Stiefel P. Association of plasma glucose levels with cardiac hypertrophy. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 7(6):4-7, Oct 2016.

Bibliografía

- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies for the regression dilution bias. *Lancet* 335:765-774, 1990.
- Collin R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and coronary heart disease. *Br Med Bull* 50:272-298, 1994.
- Members of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the joint National Committee [JNC VII].
- Lloyd-James DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 106:3068-3072, 2002.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 121:951-957, 1991.
- Neaton JD, Wenworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death for coronary artery disease: overall finding and differences by age for 316,099 white men: Multiple Risk Factor Intervention Trial [MRFIT]. *Arch Int Med* 152:56-64, 1992.
- Maron DJ, Ridker PM, Thomsom AP. Risk factor and prevention of coronary heart disease. In *Hurst's: The Heart*; 1998 [Ninth Edition]. McGraw-Hill Ed. pp. 1175-1196.
- Loren BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation* 102:470-9, 2000.
- Devereaux RB, de Simone G, Ganau A, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. *J*

Hypertens 12[Suppl]:S117-S127, 1994.

- Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. *JAMA* 226:231-236, 1991.
- De Simone, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 23:600-606, 1994.
- Van Hooft IM, Grobbee, Waal-Manning HJ, Hofman A. Hemodynamic characteristics of the early phase of primary hypertension: the Dutch Hypertension and Offspring Study. *Circulation* 87:1100-6, 1993.
- Frohlich ED, Tarazi RC. Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am J Cardiol* 44:959-963, 1979.
- Henry RMA, Kamp O, Konstense PJ et al. Left ventricular mass increases with deteriorating glucose tolerance, especially in women: independence of increased arterial stiffness or decreased flow mediated dilatation. *Diabetes Care* 27:522-8, 2004.
- Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, Sasson Z. The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 37:1957-62, 2001.
- Nielsen FS, Ali S, Rossing P et al. Left ventricular hypertrophy in non-insulin-dependent diabetic patients with and without nephropathy. *Diabet Med* 14:538-46, 1997.
- Sampson MJ, Denver E, Foyle WJ, Dawson D, Pinkney J, Yudkin JS. Association between left ventricular hypertrophy and erythrocyte sodium-lithium exchange in normotensive subjects with and without NIDDM. *Diabetologia* 38:454-460, 1995.
- Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tostesson DC. Increased sodium-lithium

countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *New Eng J Med* 302:772-6, 1980.

- Mangili R, Bending JJ, Scott G, Li LK, Gupta, Viberti GC. . Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with insulin-dependent diabetes mellitus with nephropathy. *New Eng J Med* 318:146-150, 1988.
- Krolewski AS Canessa M, Warran JH, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 318:140-5, 1988.
- Ruiz-Gutierrez V, Stiefel P, Villar J, García-Donas MA, Acosta D, Carneado J. Cell membrane fatty acid composition in Type 1 [insulin-dependent] diabetic patients: relationship with sodium transport abnormalities and metabolic control. *Diabetologia* 36:850-6, 1993.
- Muriana FJG, Montilla C, Stiefel P, Villar J, Ruiz-Gutierrez V. The rate of transbilayer movement of erythrocyte membrane cholesterol is correlated with sodium-lithium countertransport. *Life Science* 59[23]:1945-1949, 1996.
- Villar J, Montilla C, Muñoz O, Muriana FJG, Stiefel P, Ruiz Gutierrez V, Carneado J. Erythrocyte Na⁺-Li⁺ countertransport in essential hypertension: correlation with membrane lipids levels. *J Hypertens* 14:969-973, 1996.
- Stiefel P, Ruiz-Gutierrez V, Gajón E, Acosta D, García-Donas MA, Madrazo J, Villar J, Carneado J. Sodium transport kinetics, cell membrane lipid composition, neural conduction and metabolic control in type 1 diabetic patients. *Ann Nutr Metab* 43:113-120, 1999.
- Sato A, Tarnow L, Parving HH. Increased left ventricular mass in normotensive type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 21:1534-9, 1998.

26. Samsom MJ, Chamber J, Spirings D, Drury PL. Intraventricular septal hypertrophy in type 1 diabetic patients with microalbuminuria or early proteinuria. *Diabet Med* 7(2): 126-31, 1990.
27. Aepfelbacher FC, Yeon SB, Weinrauch LA, Délia J, Burger AJ. Improved glycemic control induces regression of left ventricular mass in patients with type 1 diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 94(1): 47-51, 2004.
28. Kozac-Barany A, Jokinen E, Kero P, Tuominen J, Ronnema T, Valimaki I. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev* 77:13-22, 2004.
29. Urbina EM, Giddins SS, Bao W, Elkanabany A, Berenson GS. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in children and adolescents of the Bogalusa Heart Study. *Am Heart J* 138:122-7, 1999.
30. Avignon A, du Cailar G, Ribstein J, Monniere L, Minram A. Left ventricular mass in the obese: influence of lean body mass. *Arch Mal Coeur* 90:1043-1046, 1997.
31. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. *Arch Int Med* 152:1001-1004, 1992.
32. Felicio JS, Ferreira SRG, Plavnik FL, Moisés V, Kholmman O, Ribeiro AB, Zanella MT. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 13:1149-1154, 2000.
33. Watanabe K, Sekiya M, Tsuruoka T, Funada J, Kameoka H. Effect of insulin resistance on left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. *J Hypertens* 17:1153-1160, 1999.
34. Miyazato J, Horio T, Takishita S, Kawano Y. Fasting plasma glucose is an independent determinant of left ventricular diastolic dysfunction in nondiabetic patients with treated hypertension. *Hypertens Res* 25:403-9, 2002.
35. De Fronzo RA, Tobin JB, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin resistance. *Am J Physiol* 237:E214-223, 1979.
36. Godsland IF, Stevenson JC. Insulin resistance: syndrome or tendency. *Lancet* 346:100-103, 1995.
37. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal mode method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 79:790-800, 1987.
38. Buccolo RJ, Bergman RN, Marsh DJ, Yates FE. Dynamics of glucose autoregulation in the isolated blood-perfused canine liver. *Am J Physiol* 227:209-217, 1974.
39. Baron AD, Kolterman OG, Bell J, Mandarino LJ, Olefsky JM. Rates of non-insulin-mediated glucose uptake are elevated in type II diabetic subjects. *J Clin Invest* 76:1782-1788, 1985.
40. Ader M, Pacini G, Yang YJ, Bergman RN. Importance of glucose per se to intravenous glucose tolerance: comparison of the minimal model prediction with direct measurements. *Diabetes* 34:1092-110, 1985.
41. Stiefel P, Miranda ML, Rodriguez-Puras MJ, García-Morillo JS, Carneado J, Pamies, Villar J. Glucose effectiveness is strongly related to left ventricular mass in subjects with stage 1 hypertension or high-normal blood pressure. *Am J Hypertens* 17:146-153, 2004.
42. Araujo-Villar D, García-Estevéz DA, Cabezas-Cerrato J. Insulin sensitivity, glucose effectiveness, and insulin secretion in nondiabetic offspring of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Metabolism* 48:978-983, 1999.

Trabajos Distinguidos Diabetes 7 (2016) 8-17

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 sobre la base de 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 - Miopía y Retinopatía Diabética: Revisión Sistemática y Metanálisis

Wang X, Tang L, Li Y y colaboradores

Central South University, Changsha, China

[Myopia and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis]

Diabetes Research and Clinical Practice 111(1):1-9, 2016

Los resultados de la presente revisión sistemática y metanálisis sugieren que los pacientes diabéticos con miopía tienen menos riesgo de presentar retinopatía diabética que pone en peligro la visión. La longitud axial tendría un papel decisivo en términos de la protección.

La retinopatía diabética (RD), una complicación microvascular frecuente de la diabetes, constituye la principal causa de ceguera evitable en las personas en edad reproductiva. Según algunos trabajos previos, la miopía conferiría cierta protección contra la aparición de RD. Sin embargo, en los estudios de población, los resultados no fueron concluyentes.

Por ejemplo, en el *Singapore Malay Eye Study*, los ojos con miopía más grave tuvieron, menos frecuentemente, RD, mientras que en el *Beijing Eye Study* no se observó ninguna asociación entre estas entidades. Recientemente, un grupo sugirió que la longitud axial (LA), pero no la miopía, protegería contra la aparición de RD.

La mejor comprensión de la relación existente entre la miopía y la RD permitiría conocer los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en la RD; hasta la fecha, sin embargo, no se dispone de ningún metanálisis en este sentido. El objetivo de la presente revisión sistemática y metanálisis fue evaluar la asociación entre la miopía y la RD, a partir de la información proporcionada por los estudios de población y los trabajos clínicos realizados hasta ahora. En la medida de lo posible se utilizó el equivalente esférico (EE) de miopía, cada dioptría de disminución en el EE hacia el espectro de la miopía, y cada aumento en mm en la LA, como indicadores independientes de la miopía.

Métodos

Los artículos, publicados hasta marzo de 2015, se identificaron a partir de una búsqueda bibliográfica en PubMed y Embase; sólo se consideraron los trabajos publicados en inglés. Para su inclusión fue requisito que los trabajos refirieran la asociación entre la miopía, la LA y la RD, que aplicaran la RD como variable de

evolución, evaluada con fotografías del fondo de ojo y según protocolos estandarizados, como los sugeridos en el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) o el sistema de clasificación de *Airlie House*, y que refirieran la asociación como *odds ratios* (OR) o *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se excluyeron los estudios en los cuales el umbral definitorio de la miopía no fue preciso.

Se tuvieron en cuenta el año de publicación del estudio, el diseño de la investigación, la raza/etnia de los participantes, el número de pacientes, la edad, las definiciones de RD y miopía, las estimaciones del efecto y los factores de confusión analizados. La calidad de los trabajos se determinó con el método propuesto por Sanderson y colaboradores.

Según la gravedad, la RD se clasificó en RD no proliferativa (RDNP, niveles 20 a 53) y RD proliferativa (RDP, niveles de 60 o más); se tuvo en cuenta la presencia o ausencia de edema de la mácula. El criterio principal de valoración fue la gravedad de la RD en el ojo más afectado o en el único ojo fotografiado; el diagnóstico de RD se estableció en los enfermos con RDNP, RDP, edema macular o una combinación de estas anomalías. La RD muy grave, es decir aquella que pone en peligro la visión, se definió en los enfermos con RDP, RDNP y edema macular graves.

Los OR específicos de estudio se combinaron, de manera de poder calcular el OR global con sus IC 95%; la heterogeneidad estadística entre los estudios se determinó con el estadístico I^2 ; los valores de I^2 de 0% a 24%; 25% a 49%, 50% a 74% y de más del 75% sugieren ausencia de heterogeneidad y heterogeneidad leve, moderada e importante, respectivamente. Para los trabajos con heterogeneidad moderada o alta se aplicaron modelos de efectos aleatorios; en los casos restantes se aplicaron modelos de efectos fijos. La heterogeneidad atribuible al diseño de las investigaciones se determinó con metanálisis separados para la totalidad de los artículos y para las investigaciones de población. Las variables independientes en los modelos fueron el EE de miopía, cada dioptría de disminución en el EE y cada milímetro de aumento en la LA. El EE de miopía se definió en presencia de menos de -0.5 D, en comparación con los ojos emetrópicos. El sesgo de publicación se analizó con pruebas de asimetría y de Begg.

Resultados

La búsqueda inicial permitió identificar 2631 artículos, 9 de los cuales se incluyeron en la revisión sistemática: 6 trabajos de población (4 estudio transversales y 2 artículos de cohorte) y tres ensayos clínicos de diseño transversal. Los trabajos se publicaron entre 1985 y

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

2015; 5 de los 7 estudios transversales se realizaron en Asia, 1 se efectuó en Australia y el restante en los Estados Unidos; los trabajos de cohorte se llevaron a cabo en los Estados Unidos y en China (1 en cada caso).

Los 7 trabajos transversales incluyeron en total 24 751 pacientes de más de 18 años, en tanto que los dos estudios de cohorte abarcaron 4480 enfermos. El índice de respuesta en cada investigación transversal de población fue superior al 70%. Los estudios evaluaron entre 1878 y 2602 enfermos; los índices de seguimiento fueron superiores al 60%.

En todos los artículos, la RD se clasificó mediante protocolos estandarizados, como el del ETDRS o el sistema de clasificación de *Airlie House*. En la mayoría de los estudios, el error de refracción se evaluó con refracción subjetiva. La definición de miopía fue variable, según los estudios; sin embargo, en la mayoría de las investigaciones poblacionales, la miopía se definió en presencia de un EE < -0.5 D; en el *Korean National Health and Nutrition Examination Survey* y en el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* se aplicaron umbrales de EE de menos de -1.0 D o menos de -2.0 D, respectivamente.

En 4 estudios transversales de población, un trabajo de cohorte y dos investigaciones clínicas transversales se evaluó la asociación entre el EE de miopía y la RD; según los efectos estimados globales, el EE de miopía se asoció significativamente con riesgo reducido de RD (OR global = 0.80; IC 95%: 0.67 a 0.95; $p = 0.011$; $I^2 = 36.7\%$). Al excluir el estudio clínico, el metanálisis de los 5 estudios poblacionales mostró una vinculación en el borde de la significación estadística entre el EE de miopía y la RD (OR global = 0.83; IC 95%: 0.69 a 0.99; $p = 0.043$; $I^2 = 53\%$).

Dos estudios poblacionales transversales y un trabajo de cohorte comunicaron la asociación entre cada dioptría de disminución en el EE hacia la miopía y la RD; los efectos estimados globales no sugirieron una asociación significativa entre cada dioptría de disminución en el EE y la RD (OR global = 1.01; IC 95%: 0.97 a 1.06; $p = 0.597$; $I^2 = 91.5\%$).

Tres estudios poblacionales transversales, un trabajo de cohorte y dos ensayos clínicos evaluaron la asociación entre cada incremento en la LA y la RD; cada milímetro de aumento en la LA se asoció, de manera significativa, con riesgo reducido de RD (OR global = 0.79; IC 95%: 0.73 a 0.86; $p = 0.000$). Se constató una heterogeneidad importante entre los 6 estudios ($I^2 = 57.6\%$; $p = 0.038$). Los análisis de sensibilidad revelaron que el *Beijing Eye Study* influyó, de manera significativa, en el OR global, motivo por el cual los análisis se repitieron con la exclusión de esa investigación. En este análisis, el OR global fue de 0.81 (IC 95%: 0.74 a 0.89), sin indicios de heterogeneidad ($I^2 = 17.4\%$; $p = 0.304$). En el metanálisis de los 4 estudios de población únicamente, el OR global fue de 0.79 (IC 95%: 0.72 a 0.87; $p = 0.000$), con heterogeneidad importante ($I^2 = 70.5\%$; $p = 0.017$). El análisis de sensibilidad nuevamente puso de manifiesto la influencia del *Beijing Eye Study*; al excluir esa investigación, el OR global fue de 0.81 (IC 95%: 0.74 a

0.90; $p = 0.000$), con heterogeneidad baja ($I^2 = 39.7\%$; $p = 0.190$).

Cinco estudios transversales (3 ensayos de población y dos investigaciones clínicas) analizaron la asociación entre cada milímetro de aumento en la LA y la RD muy grave; cada milímetro de incremento en la LA se asoció, de manera significativa, con un riesgo reducido de RD muy grave (OR global = 0.70; IC 95%: 0.60 a 0.82; $p = 0.000$), sin indicios de heterogeneidad ($I^2 = 0.0\%$; $p = 0.826$). En los 3 estudios transversales de población, el OR global fue de 0.72 (IC 95%: 0.55 a 0.95; $p = 0.02$; $I^2 = 0.0\%$; $p = 0.591$). No se observó sesgo de publicación en ninguno de los análisis (pruebas de Egger y pruebas de Begg con un valor de $p > 0.05$ en todos los casos).

Discusión

En la presente revisión y metanálisis, los autores analizaron la relación entre la miopía y la RD, mediante la valoración del EE de miopía, cada dioptría de disminución en el EE y cada milímetro de incremento en la LA, como indicadores de miopía.

Al considerar el EE de miopía, con los datos de 6 estudios transversales y de un ensayo de cohorte, la miopía se asoció sustancialmente con menor riesgo de RD; sin embargo, al evaluar cada dioptría de disminución en el EE hacia la miopía, los resultados de dos trabajos poblacionales transversales y de un estudio de cohorte no mostraron asociaciones entre la miopía y la RD. Por el contrario, al analizar cada milímetro de aumento en la LA, como variable continua, los datos de 5 estudios transversales y de un trabajo de cohorte sugirieron que la miopía reduce significativamente el riesgo de RD. Asimismo, cada milímetro de incremento en la LA se asoció, de manera significativa, con el riesgo de RD muy grave. Por lo tanto, los resultados en conjunto sugieren que la miopía se asocia sustancialmente con riesgo reducido de RD y de RD muy grave, y que la LA podría ser el principal determinante en dicha vinculación. La LA se corresponde con la progresión de la miopía; por lo tanto, la miopía podría ser un indicador de mayor LA. Si bien los mecanismos subyacentes en las relaciones encontradas todavía no se conocen con precisión, la disminución del flujo sanguíneo, y las modificaciones en la función de la retina y en el consumo de oxígeno, asociadas con la mayor LA, podrían ser factores importantes de participación. Los cambios degenerativos en la parte externa de la retina y la menor demanda metabólica ayudarían a reducir los efectos de la hipoxia en la diabetes, con síntesis disminuida de citoquinas proinflamatorias y proangiogénicas. Asimismo, el mayor volumen ocular, como consecuencia de la elongación, se acompañaría de concentraciones reducidas de factor de crecimiento vascular endotelial; el resultado final parece ser la prevención o el retraso de la RD.

Se ha demostrado que el desprendimiento posterior del vítreo es un hallazgo común en los ojos con miopía; esta anomalía se asocia con riesgo más bajo de progresión a neovascularización y retinopatía diabética proliferativa.

Aunque se comprobó heterogeneidad importante entre los estudios, ésta se atribuyó esencialmente al *Beijing Eye Study*; de hecho, al eliminar este trabajo de los análisis, la heterogeneidad disminuyó considerablemente.

En conclusión, los resultados de la presente revisión sistemática y metanálisis sugieren que la miopía se asocia significativamente con riesgo reducido de RD. Cuando la miopía se abordó como una variable continua, por cada milímetro de aumento en la LA, la miopía confirió protección contra la RD y la RD muy grave. Por lo tanto, la LA parece responsable de los efectos protectores de la miopía, contra la RD. Sin embargo, la información disponible en los estudios de población es insuficiente, motivo por el cual se requieren más investigaciones de buen diseño para conocer las asociaciones longitudinales, especialmente entre las dimensiones axiales y el riesgo de RD y de RD muy grave. En los trabajos futuros se deberán analizar, también, los posibles mecanismos involucrados en las vinculaciones encontradas, con lo cual podrían introducirse nuevas estrategias de prevención y nuevos tratamientos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153121

2 - Efectos de la Tenueligliptina sobre el Estrés Oxidativo y la Función Endotelial en los Pacientes con Diabetes Tipo 2 y Enfermedad Renal Crónica: Estudio de Casos y Controles

Sagara M, Suzuki K, Aso Y y colaboradores

Dokkyo Medical University Hospital, Tokio, Japón

[Impact of Tenueligliptin on Oxidative Stress and Endothelial Function in Type 2 Diabetes Patients with Chronic Kidney Disease: A Case-Control Study]

Cardiovascular Diabetology 15(76), 2016

En los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica, el tratamiento durante 24 semanas con tenueligliptina, no así con sitagliptina, se asoció con cambios favorables en los marcadores de estrés oxidativo vascular y renal, y de la función endotelial, de manera independiente de la reducción de la albuminuria o de la mejoría del control de la glucemia.

La cantidad de personas con diabetes tipo 2 es cada vez más alta en todo el mundo. La mayoría de los enfermos diabéticos tienen entre 20 y 79 años. La enfermedad renal crónica (ERC), la enfermedad cardíaca isquémica y el accidente cerebrovascular (ACV) son comunes en los pacientes con diabetes. La ERC, por su parte, contribuye al riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Se estima que alrededor del 40% de los enfermos con diabetes tipo 2 tienen una mayor excreción urinaria de albúmina, un hallazgo que sugiere enfermedad renal; el 17% de los individuos diabéticos tienen ERC. Se ha comprobado que el control estricto de la glucemia reduce en gran medida el riesgo de eventos microvasculares, especialmente el de nefropatía. Sin embargo, las opciones farmacológicas disponibles llevan aparejados problemas de seguridad y tolerabilidad.

La metformina, las sulfonilureas y las tiazolidinedionas se acompañan de un mayor riesgo de hipoglucemia, aumento de peso y acidosis láctica en los enfermos con diabetes tipo 2 y ERC; por ende, en muchos pacientes no se logra el control adecuado de la hiperglucemia en el contexto del tratamiento con estos fármacos.


La tenueligliptina es un nuevo inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) que se metaboliza en el hígado; sus niveles séricos no se modifican en los pacientes con insuficiencia renal. Por el contrario, la sitagliptina es depurada esencialmente por los riñones; el 80% del fármaco se elimina sin cambios con la orina. Por este motivo, los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave deben recibir la mitad de la dosis recomendada (50 o 25 mg por día). En cambio, la dosis de la tenueligliptina no debe modificarse en relación con la funcionalidad renal.

Hasta ahora, los efectos de la tenueligliptina y la sitagliptina, en cuanto a la función del endotelio, la supresión del estrés oxidativo y los marcadores de daño tubulointersticial renal, como la L-FABP (*liver fatty acid-binding protein*), no han sido comparados en pacientes con diabetes tipo 2 y ERC. En el presente estudio se analizaron los efectos del tratamiento con sitagliptina o tenueligliptina durante 24 semanas sobre los marcadores de la función endotelial, el estrés oxidativo y el daño tubulointersticial.

Pacientes y métodos

Se reunieron 45 enfermos con diabetes tipo 2 y ERC que habían recibido sitagliptina durante 12 meses como mínimo; se asignó a los pacientes a continuar el tratamiento con ese fármaco (n = 23) o a iniciar la terapia con tenueligliptina (n = 22) durante 24 semanas. Todos los pacientes se asistían en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo del *Dokkyo Medical University Hospital*. Los enfermos debían tener más de 20 años, diabetes tipo 2 con niveles séricos de HbA_{1c} > 6.5%, ERC (tasa de filtrado glomerular estimado [TFG] < 60 ml/min/1.73 m² o microalbuminuria > 30 mg/g de creatinina) y antecedente de haber recibido tratamiento con sitagliptina durante un año o más. Se excluyeron los pacientes con complicaciones diabéticas graves, por ejemplo cetoacidosis; los enfermos con disfunción hepática, y los sujetos con antecedente de eventos cardiovasculares o ACV, entre otros criterios de exclusión.

La investigación tuvo un diseño abierto, prospectivo y aleatorizado. Los pacientes se dividieron al azar en 2 grupos: el de continuidad del tratamiento con sitagliptina (grupo 1) y el de inicio de la terapia con tenueligliptina (grupo 2). Los parámetros de análisis se

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

determinaron al comienzo del estudio y después de 24 semanas de tratamiento con sitagliptina o teneligliptina. Los restantes fármacos se mantuvieron sin cambios durante la investigación.

La función vascular se valoró con la medición de la respuesta vasodilatadora periférica a la hiperemia reactiva (HR), como amplitud de la onda de pulso, valorada con tonometría arterial periférica (PAT) con el dispositivo *EndoPAT2000®*. La disfunción endotelial se definió en presencia de un índice de HR (IHR) < 0.670 .

El estrés oxidativo es el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y su depuración por antioxidantes endógenos y exógenos. En el presente estudio, el estrés oxidativo se analizó con el ensayo d-ROM (*reactive oxygen metabolites*), un método simple y novedoso con el cual se determina la actividad de los radicales libres mediante la valoración de los niveles séricos de hidroperóxidos. Los resultados de la prueba se expresan en unidades arbitrarias, *Caratelli Units* (U.CARR): 1 U.CARR corresponde a 0.08 mg/100 ml de H₂O₂.

Los niveles séricos de HbA_{1c}, lípidos y péptido C, la concentración urinaria de L-FABP, la TFG y la excreción urinaria de albúmina se determinaron al inicio y luego de 24 semanas de tratamiento. Los niveles urinarios de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) y 8-isoprostano fueron otros marcadores de estrés oxidativo. Las variables continuas se compararon con pruebas de la *t*, de la *U* de Mann-Whitney y de Wilcoxon, en tanto que los datos categóricos se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

Resultados

No se registraron diferencias significativas entre los grupos en los parámetros clínicos o bioquímicos, incluso en el número de pacientes con hipertensión arterial, tratamiento antihipertensivo, dislipidemia o tratamiento hipolipemiente. Después de las 24 semanas de tratamiento tampoco se observaron diferencias importantes entre los grupos en los niveles de HbA_{1c}, la TFG y la excreción urinaria de albúmina. Los niveles del péptido C, la glucosa en ayunas, los lípidos y la presión arterial también fueron semejantes, antes del tratamiento y después de éste, en los 2 grupos.

Los valores del IHR mejoraron significativamente de 1.49 a 1.55 ($p < 0.01$) en los enfermos del grupo 2, pero no se modificaron en los del grupo 1 (1.50 a 1.49). El porcentaje de cambio del IHR en el grupo 2 también fue significativamente más importante, en comparación con el registrado en el grupo 1 ($p < 0.05$). Los valores en el ensayo d-ROM, como indicador del estrés oxidativo, disminuyeron en el grupo 2, de 399.8 a 355.5 U.CARR ($p < 0.01$).

Los niveles de 8-OHdG disminuyeron de manera significativa en los enfermos del grupo 2, de 7.1 a 5.4 ng/mg de creatinina (Cre) después de las 24 semanas de terapia con teneligliptina ($p < 0.05$), en comparación con los sujetos del grupo 1 (6.4 y 7.4 ng/mg Cre al inicio y al final del tratamiento con sitagliptina, respectivamente).

Los niveles urinarios de 8-isoprostano aumentaron levemente en los 2 grupos al final del estudio; sin embargo, el incremento fue más pronunciado en los pacientes del grupo 1 ($p < 0.05$).

El tratamiento con teneligliptina, no así con sitagliptina, se asoció con una reducción significativa de los niveles urinarios de L-FABP ($p < 0.05$); en cambio, la concentración urinaria de beta 2-microglobulina y N-acetil b-D-glucosaminidasa no se modificó en ningún grupo. El porcentaje de cambio del IHR se correlacionó fuertemente con el porcentaje de cambio en los niveles de d-ROM en el grupo 2 ($p < 0.05$).

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento durante 24 semanas con teneligliptina mejora el IHR, a juzgar por la reducción de la concentración de d-ROM y los niveles urinarios de 8-OHdG, en los pacientes con diabetes tipo 2 y ERC tratados con sitagliptina desde, al menos, 12 meses antes. Asimismo, la administración de teneligliptina redujo los niveles urinarios de L-FABP de manera independiente de la disminución de la excreción urinaria de albúmina. Los hallazgos, en conjunto, sugieren que los efectos antioxidantes y protectores renales de la teneligliptina serían más pronunciados que los de otros inhibidores de la DPP-4, en especial, la sitagliptina. Estos efectos serían independientes de la acción hipoglucemiante.

En un estudio previo, el tratamiento con sitagliptina evitó la progresión de la nefropatía diabética al reducir la magnitud de la proteinuria y de la albuminuria, por mecanismos que todavía no se comprenden con precisión. En el presente trabajo se incluyeron pacientes tratados, desde al menos un año antes, con sitagliptina; la excreción urinaria de albúmina no se modificó en ningún grupo y la reducción de los niveles urinarios de L-FABP sólo se observó en los pacientes que pasaron a recibir teneligliptina.

En diversos estudios, la concentración de L-FABP se asoció con la gravedad histológica del daño tubulointersticial; cabe destacar que recientemente se describieron casos de deterioro rápido de la función renal en ausencia de aumentos de la excreción urinaria de albúmina. En este contexto, la mejoría de los niveles urinarios de L-FABP sería de mucha utilidad clínica en los enfermos con un riesgo elevado de enfermedad renal y de eventos cardiovasculares. La L-FABP urinaria es una proteína protectora renal, con acción antioxidante, localizada predominantemente en los túbulos proximales.

El IHR se relaciona con la disfunción del endotelio vascular y constituye un factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. Debido a que se han propuesto diferentes umbrales de IHR para los pacientes japoneses con diabetes tipo 2, en el presente trabajo se analizaron los cambios en el IHR asociados con el tratamiento como un indicador de la función endotelial.

El número escaso de participantes, la corta duración del tratamiento y el diseño abierto de la investigación

fueron limitaciones para tener en cuenta. Además, no se determinó si los efectos antioxidantes de la teneligliptina reducen la morbilidad cardiovascular en los enfermos con diabetes tipo 2.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento con teneligliptina se asocia con efectos favorables sobre los marcadores del estrés oxidativo y la función endotelial en los enfermos con diabetes tipo 2 y ERC. Por lo tanto, la teneligliptina sería particularmente útil, en comparación con otros inhibidores de la DPP-4, para estos pacientes.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/153129

3 - Diabetes Mellitus: Relación entre el Estrés Oxidativo, la Inflamación, la Hipercoagulabilidad y las Complicaciones Vasculares

Domingueti C, Sant'Ana Dusse L, Fernandes A y colaboradores

Universidade Federal da São Joao del-Rei, Divinópolis; Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

[Diabetes Mellitus: The Linkage Bbetween Oxidative Stress, Inflammation, Hypercoagulability and Vascular Complications]

Journal of Diabetes and its Complications 30(4):738-745, May 2016

La disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad y la inflamación que se observan en pacientes con diabetes tipo 1 o 2 son procesos interconectados en forma intrínseca, y su papel en la aparición de las complicaciones vasculares es importante. En pacientes con diabetes y complicaciones microvasculares y macrovasculares se observan alteraciones en varios biomarcadores relacionados con estos procesos.

La diabetes mellitus (DBT) es una enfermedad metabólica que afecta al 8.3% de la población de adultos a nivel mundial, y se estima que este porcentaje será del 10.1% en 2035; la mitad de los individuos no han sido diagnosticados. Este cuadro es la quinta causa más frecuente de muerte a nivel mundial (5.2% de los fallecimientos), y dado que es crónica, se asocia con complicaciones graves; su tratamiento puede ser costoso y su impacto sobre los sistemas de salud es importante. Entre el 2.5% y el 15% del presupuesto anual en salud de los distintos países (según su prevalencia y los tratamientos disponibles) es asignado a esta enfermedad.

La DBT representa uno de los principales factores de riesgo de aparición de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica; el riesgo de los primeros dos cuadros es 4 y 5 veces mayor, respectivamente, en comparación con sujetos sin DBT. Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad en pacientes con DBT, y dado que la DBT tipo 1 (DBT1) aparece en la juventud, estas complicaciones pueden observarse más precozmente (la tasa es > 1% tras los 45 años, y > 3% luego de

los 55). El riesgo de nefropatía es del 30% y el 20% en individuos con DBT1 y DBT tipo 2 (DBT2), en ese orden, y ésta es la causa más frecuente de enfermedad renal terminal (45% de los casos), fenómeno que también es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. Existen informes sobre la relación entre la inflamación y anomalías metabólicas presentes en la DBT como causa del daño endotelial y complicaciones vasculares; las alteraciones sobre el endotelio y los estados que favorecen la coagulación serían indicadores tempranos de estos fenómenos. El objetivo de la presente revisión fue evaluar la relación entre la disfunción endotelial, la inflamación y la hipercoagulabilidad y la aparición de complicaciones vasculares en pacientes con DBT1 o DBT2.

Complicaciones vasculares en la DBT

La causa de las complicaciones vasculares asociadas con la DBT es el estado crónico de hiperglucemia, y pueden afectar los vasos grandes (macroangiopatía diabética) y los pequeños (microangiopatía). En estos vasos se observa glucosilación no enzimática de las proteínas, alteraciones en el potencial redox de las células, mayor estrés oxidativo y estados inflamatorios, lo que provoca disfunción endotelial y estados de hipercoagulabilidad. La glucosa penetra las células endoteliales por difusión pasiva, independientemente de la acción de la insulina, y existe acumulación intracelular de glucosa y activación de vías metabólicas secundarias. La mayor concentración de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH, por sus siglas en inglés) imita los efectos de la hipoxia, con aceleración de la glucólisis, mayor síntesis de diacilglicerol y activación de la proteína quinasa C. Esta última altera la síntesis del óxido nítrico, favorece la permeabilidad y contractilidad vascular, estimula la formación de matriz extracelular con el posterior engrosamiento de la membrana basal y activa la respuesta inflamatoria por activación de citoquinas y moléculas de adhesión. Además, se observa mayor producción de anión superóxido, oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y liberación de moléculas procoagulantes como el factor de von Willebrand (*von Willebrand factor* [FVW]), el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor 1* [PAI1]) y el tromboxano A2 (con mayor expresión del factor tisular en la superficie). Las proteínas glucosiladas y oxidadas pueden formar los productos de Amadori y, posteriormente, los productos finales avanzados de la glucosilación (AGE, por sus siglas en inglés), que son irreversibles y favorecen la producción de especies reactivas del oxígeno. Éstas aumentan el estrés oxidativo y evitan la liberación de óxido nítrico; a su vez, en las células expuestas a AGE se observa activación del factor nuclear kappa B, que favorece estados inflamatorios y procoagulantes relacionados con la activación endotelial. Las citoquinas amplifican las respuestas inflamatorias, y la mayor producción de factores de crecimiento como el vascular endotelial y el de fibroblastos puede estimular

la remodelación de la pared vascular, con esclerosis y menor vasodilatación. Todas estas alteraciones pueden iniciar procesos de aterosclerosis y la formación de trombos arteriales; asimismo, se observa reclutamiento y activación de monocitos circulantes que se diferencian hacia macrófagos, que fagocitan LDL oxidado y forman células espumosas que reclutan otras células inflamatorias. En la etapa inicial de la aterosclerosis no se observa frecuentemente trombos, pero al progresar el cuadro hay fisuras o úlceras de la placa que exponen sustancias trombogénicas, como factor tisular y FVW, con posterior adhesión y agregación de plaquetas y aparición del trombo. Las citoquinas activadas también liberan citoquinas y factores de crecimiento proinflamatorios y acentúan así el proceso de aterosclerosis.

Moléculas protrombóticas y proinflamatorias y conclusiones

El FVW es sintetizado por células endoteliales y megacariocitos, y está relacionado con la homeostasis primaria y el proceso de coagulación: evita la degradación del factor VIII por parte de la proteína C y favorece la adhesión plaquetaria en áreas de lesión vascular y la formación del trombo (mediante receptores subendoteliales para colágeno y plaquetas). Existen indicios de que los niveles plasmáticos de FVW se correlacionan con la enfermedad coronaria, la enfermedad vascular periférica y los eventos cerebrovasculares isquémicos; además, esta molécula sería un biomarcador de mayor riesgo de mortalidad y nuevos infartos en pacientes con angina y aquellos con antecedente de infarto de miocardio. También se postuló que la concentración de FVW se asociaría con la aparición de cardiopatía isquémica y trombosis venosa. En pacientes con DBT1 o DBT2 hay niveles mayores de este factor, y sería un biomarcador predictivo de nefropatía (incluso cuando el deterioro en la tasa de filtrado glomerular es leve). En sujetos con DBT1 se detectaron niveles altos de FVW, incluso tres años antes de la aparición de microalbuminuria, lo que indicaría que la disfunción endotelial es un fenómeno temprano que puede predecir la nefropatía. En individuos con DBT2, la concentración de FVW (además de otros biomarcadores de disfunción endotelial) determina en forma independiente la excreción urinaria de albúmina. También, se observó que en pacientes con microalbuminuria el riesgo de eventos cardiovasculares era mayor sólo en presencia de concentraciones altas de FVW. Un autor detectó que en individuos con DBT2 la menor actividad de la proteína ADAMTS13, que corta e inactiva al FVW, se asocia con mayor riesgo de eventos renales y cardiovasculares.

La fibrinólisis es la degradación de la fibrina mediada por plasmina, y en este sistema participan varias proteínas que regulan la generación de plasmina y plasminógeno, su proenzima. La POI1 es una glucoproteína que evita la formación de plasmina al inhibir al activador tisular del plasminógeno, y se considera una proteína de fase aguda, inducible

por interleuquina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), que aparecen en presencia de inflamación vascular y aterotrombosis. El dímero D es un producto de la degradación de la fibrina que deriva únicamente de esta proteína, por lo que indica la actividad fibrinolítica. Existen pruebas de que en sujetos con DBT2 con albuminuria los niveles de dímero D son mayores, en comparación con aquellos sin albuminuria, y la concentración es incluso mayor en individuos con proteinuria, lo cual se correlacionaría con el deterioro de la tasa de filtrado glomerular. En mujeres con DBT2, la presencia de placa carotídea se correlacionó con niveles mayores de dímero D; esta molécula se relacionó con la progresión de la DBT y las complicaciones cardiovasculares. La concentración de PAI1 es mayor en sujetos con DBT1, en comparación con individuos sanos; asimismo, en presencia de complicaciones microvasculares avanzadas, los niveles de este marcador son mayores en comparación con estadios tempranos o en ausencia de estas complicaciones. En sujetos con enfermedad cardiovascular, incluidos pacientes con DBT y el antecedente de infarto de miocardio, los niveles de PAI1 son mayores y habría correlación entre la concentración de esta molécula y la calcificación de las arterias coronarias.

La interleuquina 6 es una citoquina proinflamatoria producida por distintos tipos de células, y su presencia se asoció con proliferación mesangial renal y atrofia tubular. El TNF-alfa es una citoquina liberada principalmente por macrófagos y monocitos, e induce una respuesta inflamatoria local con mayor permeabilidad vascular y activación del factor nuclear kappa B. El TNF-alfa podría provocar lesiones renales, y existen pruebas de que sus niveles urinarios son mayores antes de la aparición de la albuminuria relacionada con la DBT (aumentan a medida que la nefropatía progresa). Los niveles plasmáticos de TNF-alfa e interleuquina 6 se relacionaron con albuminuria (y la aparición de nefropatía), retinopatía y enfermedad cardiovascular en un grupo de sujetos con DBT1. La concentración de esta interleuquina se correlacionó, además, con los niveles plasmáticos de fibrinógeno y otros biomarcadores de aterosclerosis, mientras que la de TNF-alfa se asoció con la excreción urinaria de albúmina y, al igual que la interleuquina, con el espesor de la media y la íntima carotídeas. En pacientes con DBT1 el TNF-alfa se correlacionó, además, con el dímero D, lo que sugiere una relación entre la inflamación y la hipercoagulabilidad. Tanto el TNF como la interleuquina 6 son citoquinas citotóxicas capaces de inducir la expresión de moléculas procoagulantes por parte del endotelio. La presencia concomitante de DBT y aterosclerosis se asoció con mayores niveles de estas dos citoquinas, en comparación con individuos sin DBT, y tendrían mayor valor predictivo para la aparición de



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

aterosclerosis en quienes presentan DBT. Las lipoxinas, las resolvinas y las protectinas son mediadores de la resolución de la inflamación, y potenciales blancos terapéuticos importantes en la enfermedad renal y la enfermedad cardiovascular relacionada con la DBT. La actividad física fue postulada como una medida no farmacológica relevante para evitar las complicaciones vasculares en individuos con DBT.

Los autores concluyen que la disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad y la inflamación que se observan en pacientes con DBT1 o DBT2 son procesos interconectados en forma intrínseca, y su papel en la aparición de las complicaciones vasculares es importante. En pacientes con DBT y complicaciones microvasculares y macrovasculares se observan alteraciones en varios biomarcadores relacionados con estos procesos, por lo que es importante estudiarlos para comprender los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes, predecir los riesgos cardiovascular y renal y tomar medidas preventivas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153126

4 - El Autocontrol de la Glucosa Urinaria Posprandial Refleja el Control Glucémico en Personas con Diabetes Tipo 2 Relativamente Bien Controlada no Tratada con Insulina: Un Estudio de Cohorte Retrospectivo

Müller N, Kämmer K, Müller U y colaboradores

Jena University Hospital, Jena, Alemania

[Postprandial Self-Monitoring of Urine Glucose Reflects Glycaemic Control in People with Relatively Well Controlled Type 2 Diabetes Mellitus Not Treated with Insulin: A Retrospective Cohort Study]

Diabetic Medicine 32(7):958-962, Jul 2015

Las estrategias de autocontrol de la glucosa son sumamente importantes en el tratamiento de los pacientes diabéticos. El presente estudio evaluó el valor y la utilidad de la medición de la glucosa urinaria, como un reflejo del estado metabólico del paciente.

En los pacientes con diabetes mellitus, la capacidad de automonitorización de la enfermedad es fundamental para conseguir un tratamiento exitoso. Actualmente, existen programas estructurados de aprendizaje y entrenamiento sobre diabetes para la adquisición de estas habilidades. También, las recomendaciones nutricionales son clave para evitar la ingesta de grandes cantidades de carbohidratos rápidamente absorbibles, así como para conseguir una disminución del peso. En individuos con diabetes, la medición de la glucosa posprandial permite inferir la cantidad y la composición de los alimentos ingeridos.

Un componente integral del tratamiento de la diabetes es el autocontrol, del cual existen dos métodos establecidos: por un lado, la medición de la glucosa urinaria; por el otro, la glucosa sanguínea. Hoy, el autocontrol de la glucosa urinaria se encuentra prácticamente abandonado en los países desarrollados, lo que da lugar a las mediciones de la glucosa sanguínea. En Alemania, por ejemplo, el programa más común de aprendizaje y tratamiento se basa en el autocontrol de la glucosa urinaria; no obstante, la mayoría de las guías internacionales y alemanas actuales no recomiendan este método o sólo lo hacen en determinadas circunstancias. Las normativas vigentes sugieren la monitorización de la glucosa sanguínea sólo en los pacientes con diabetes tipo 2 recientemente diagnosticada, o en individuos tratados con insulina. Además, mencionan que este método debe considerarse en individuos con riesgo de hipoglucemia.

El presente estudio evaluó, en pacientes con diabetes tipo 2, la asociación entre las mediciones de glucosa posprandial y la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y se planteó la hipótesis de que el aumento en los niveles de esta última se asocia con un incremento en las pruebas de glucosa urinaria positivas.


Métodos

Sobre la base de dos estudios de sección transversal, se obtuvo información de 264 pacientes con diabetes tipo 2 no tratados con insulina. En uno de ellos se analizaron retrospectivamente un total de 147 pacientes, que realizaron el programa de aprendizaje y entrenamiento entre el año 2008 y julio de 2010. Se excluyeron 54 individuos por: alteraciones en la función renal (n = 18), comienzo de tratamiento con insulina (n = 4), información insuficiente sobre el autocontrol de la glucosa urinaria (n = 10), programa de entrenamiento incompleto (n = 20), diagnóstico subsecuente de diabetes tipo 1 (n = 1) y embarazo (n = 1). De los 93 pacientes restantes se obtuvo información proveniente de las historias clínicas electrónicas. En el segundo grupo, conformado por 171 pacientes, se registraron los valores de los autocontroles de la glucosa urinaria, en forma prospectiva, durante 4 semanas.

El programa de aprendizaje y entrenamiento aportó información básica sobre la diabetes, el autocontrol posprandial de la glucosa, la fisiología y fisiopatología, la nutrición hipocalórica, el cuidado de los pies, la hipoglucemia y el ejercicio. Se realizó en 4 sesiones de 90 a 120 minutos e incluyó un entrenamiento interactivo por 4 semanas.

Entre 1 y 2 horas luego de la comida principal se sugirió a los pacientes realizar el autocontrol de la glucosa urinaria, se registraron los valores y se calculó el porcentaje de pruebas positivas.

Por otro lado, se evaluaron 3 dominios relacionados con el nivel social de los pacientes, que incluyeron: la educación, las habilidades profesionales y los ingresos

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

netos del hogar. Posteriormente, los individuos se clasificaron con una escala de 3 a 21 puntos. Se definió la hipoglucemia grave por la necesidad de una inyección de glucosa o glucagón, mientras que la hipoglucemia no grave se definió por síntomas típicos, los cuales desaparecen luego de la administración de carbohidratos rápidamente absorbibles o por niveles de glucosa sanguínea de menos de 3 mmol/l.

Resultados

El 48.5% de los pacientes incluidos en el estudio fueron mujeres, la edad promedio fue de 62.4 ± 10.9 años, el tiempo desde el diagnóstico de diabetes fue de 6.8 ± 7.2 años, la concentración de HbA_{1c} de 50 ± 8 mmol/mol y el índice de masa corporal (IMC), de 30.6 ± 5.6 kg/m². Además, se observó que el 73.1% de los pacientes se encontraba tratado con fármacos hipoglucemiantes y el 25.1% de ellos recibía sulfonilureas. El 26.9% de los participantes presentó albuminuria, el 42.3% de ellos tuvo una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de menos de 90 ml/min, y se realizaron un promedio de 13.5 ± 7.5 pruebas de glucosa urinaria por semana.

La glucosa urinaria posprandial fue negativa en el 56.1% de los pacientes (n = 148), el 33.3% de los participantes (n = 88) presentó menos del 50% de pruebas positivas y el 10.6% tuvo más del 50% de pruebas positivas. Se demostró que el valor de HbA_{1c} fue de 46 mmol/mol en los pacientes que presentaron pruebas urinarias negativas, mientras que en aquellos con menos del 50% de pruebas positivas se observaron valores de 53 mmol/mol y en quienes tuvieron más del 50% de pruebas positivas, la concentración de HbA_{1c} fue de 57 mmol/mol. Por lo mencionado, se plantó que las concentraciones de HbA_{1c} aumentan con el incremento de pruebas de glucosa en orina positivas.

Un total de 228 pacientes no informaron hipoglucemia, mientras que 32 individuos experimentaron hipoglucemia no grave moderada. De ellos, 2 presentaron 2 episodios por semana, uno tuvo un episodio por semana y los restantes, menos de un episodio por semana. Por otro lado, ningún paciente experimentó hipoglucemia grave.

Se observó, también, que el 71.2% de la cohorte tuvo valores de HbA_{1c} menores o iguales a 53 mmol/l. En este grupo, la proporción de pruebas urinarias positivas fue del 10.1%. El 24.2% de los participantes presentó una concentración de HbA_{1c} de entre 53 y 64 mmol/mol, con un 21% de pruebas de glucosa positivas. Por último, sólo el 4.5% de los pacientes presentó valores de HbA_{1c} mayores de 64 mmol/mol, con una proporción de pruebas de glucosa positivas del 51.3%.

En el estudio prospectivo, un 44% de los pacientes presentó una o más de una prueba de glucosa urinaria positiva, y mediante una entrevista, se les consultó cómo respondían ante esta situación. El 37.3% de los participantes mencionó que no sabía cómo reaccionar, un 22.7% dijo que esperararía a ver qué sucedía, y un

21.3% afirmó reducir el consumo de carbohidratos, mientras que sólo el 4% de los pacientes refirió aumentar la actividad física para disminuir la glucosa en sangre.

Discusión

Las pruebas de glucosa en orina negativas se asocian con una concentración de HbA_{1c} en el rango de la normoglucemia, según demostró el presente estudio. Se puso de manifiesto también, que la medición de la glucosa urinaria es un método viable para evaluar el control metabólico. Por otro lado, se observó que el autocontrol de la glucosa en orina es un método fiable, ya que se observó una correlación entre ésta y los niveles de HbA_{1c} . Lo mencionado es particularmente relevante en países de bajos ingresos, donde las mediciones de HbA_{1c} no son accesibles.

La partición de los carbohidratos a niveles apropiados para los niveles residuales de insulina endógena y el ejercicio son importantes en pacientes con diabetes no tratada con insulina. Por otro lado, el autocontrol de la glucosa urinaria o sanguínea, 1 a 2 horas después de la comida principal, es el mejor método de evaluar los carbohidratos ingeridos, ya que proporciona una devolución inmediata del contenido en la comida precedente. No obstante, una limitación de este método es que la hipoglucemia no puede ser detectada.

El autocontrol de la glucosa sanguínea es frecuentemente utilizado en países con altos ingresos, dejando a un lado a las mediciones de la glucosa urinaria. Sin embargo, no existe información que demuestre la superioridad de un método frente a otro.

En lo que respecta a las limitaciones y fortalezas, se menciona que el seguimiento en el presente estudio fue breve; no obstante, la cohorte representa una población relativamente bien controlada.

Conclusión

Los autores concluyen que, en pacientes con diabetes tipo 2 que no reciben tratamiento con insulina y tampoco presentan glucosuria posprandial, se puede asumir que la concentración de HbA_{1c} se encuentra en rangos normales. Los investigadores también mencionan que existió una relación estadísticamente significativa entre la frecuencia de pruebas de orina positivas para glucosa y los valores de HbA_{1c} . Por último, refieren que las pruebas de glucosa en orina posprandiales son un método eficaz, no doloroso y económico de autocontrol metabólico.

 Información adicional en www.siicSalud.com/dato/resiic.php/153122

5 - Uso de un Esquema de Insulina Basal Combinada con una Rápida en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Estratificados según Edad e Índice de Masa Corporal. Análisis Conjunto de Cuatro Ensayos Clínicos

Lankisch M, Del Prato S, Owens D y colaboradores

University of Witten/Herdecke, Ulm, Alemania; University of Pisa, Pisa, Italia; Swansea University, Swansea, Reino Unido

[Use of a Basal-Plus Insulin Regimen in Persons with Type 2 Diabetes Stratified by Age and Body Mass Index: Pooled Analysis of Four Clinical Trials]

Primary Care Diabetes 10(1):51-59, Feb 2016

El tratamiento combinado con insulina glargina basal y una dosis diaria de glulisina antes de la principal comida del día se asocia con buena respuesta terapéutica, bajo riesgo de hipoglucemia y aumento de peso, en forma independiente de la edad o el índice de masa corporal de los pacientes.

En pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) se observa un deterioro progresivo de la función, la masa de las células beta, o ambas, junto con resistencia a la insulina, por lo que es necesario intensificar el tratamiento progresivamente para mantener el control metabólico. La insulina basal representa el método más eficaz para controlar la hiperglucemia en ayunas, pero sólo en la mitad de los individuos afectados los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) son adecuados cuando se utiliza esta estrategia, por lo que en muchos sujetos es necesario agregar tratamientos para tratar el aumento posprandial de la glucemia. Existen varias combinaciones de fármacos que se utilizan con este objetivo, como la de análogos de la insulina de acción rápida y otros de acción intermedia, la combinación de insulina basal y agonistas del receptor de péptido 1 similar al glucagón o el uso de análogos rápidos junto con la insulina basal. Recientemente se diseñó la estrategia de agregar bolos únicos de insulina prandial (como la glulisina) antes de las comidas, asociadas con mayor pico de glucemia a insulinas basales como la glargina. En el presente estudio se realizó un análisis retrospectivo de ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de este tratamiento en pacientes con DBT2 estratificados por edad e índice de masa corporal (IMC).

Métodos

Se tomó información retrospectiva de cuatro ensayos clínicos aleatorizados, controlados, multicéntricos y de grupos paralelos para estimar la seguridad y eficacia de la combinación de insulina glargina basal (junto con antidiabéticos orales o sin éstos) y bolos únicos de insulina glulisina durante hasta 6 meses, en sujetos ≥ 18 años con DBT2 mal controlada ($HbA_{1c} \geq 6.5\%$ o 48 mmol/mol).

La glargina fue titulada mediante protocolos estandarizados, sobre la base de objetivos de glucemia en ayunas, y la glulisina, según los valores

de glucemia preprandial o posprandial. Se registraron datos demográficos y clínicos y uso de antidiabéticos, además de los efectos adversos (incluidos los episodios de hipoglucemia grave, nocturna y sintomática). Se estratificó a los pacientes según edad (< 55 , de 55 a 64 años y ≥ 65 años) e IMC (< 30 , de 30 a 34 y ≥ 35 km/m²). Para el análisis estadístico se realizó un metanálisis a nivel de los pacientes, y se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado, análisis de varianza, modelos lineales y de regresión logística multivariada; se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron en total 711 individuos, de los cuales el 53.3% eran varones; la media de edad fue de 59.9 ± 9.5 años y la de duración de la DBT2, de 11.0 ± 7.0 años. Antes del inicio de los estudios, los pacientes habían utilizado antidiabéticos orales durante una media de 6.5 ± 5.7 años; la media de la duración del uso de insulina basal era de 2.2 ± 2.2 años (la media de la edad en la que iniciaron estos tratamientos fue de 53.5 ± 9.7 y 60.6 ± 9.2 años, respectivamente). La mayoría de los sujetos recibieron la insulina glulisina al momento de la cena (41.3%), y el 35.8% y el 22.9% fueron tratados antes del desayuno y el almuerzo, en ese orden. El 77.7% de los pacientes recibía metformina y el 69.0%, sulfonilureas al inicio de los estudios. La media de la dosis de glulisina fue de 4.91 y 13.21 unidades (0.06 y 0.14 unidades por kg) al inicio y al final de los estudios, respectivamente, mientras que la de glargina fue de 36.78 y 41.91 unidades (0.40 y 0.45 unidades por kg), en ese orden. Las características demográficas y clínicas de las cohortes de pacientes tratados con glulisina fueron en general similares, con diferencias en el peso, el IMC, la duración de la diabetes y la edad al diagnóstico de dicha enfermedad.

La adición de inyecciones únicas de insulina glulisina en pacientes que recibían antidiabéticos orales e insulina basal se asoció con diferencias significativas de los niveles de HbA_{1c} ($-0.4\% \pm 0.1\%$, $p < 0.0001$), la glucemia en ayunas (2.8 ± 3.7 mg/dl, $p = 0.05$) y la glucemia posprandial (-58.9 ± 9.1 mg/dl, $p < 0.0001$) tras 6 meses de seguimiento.

En más del doble de los individuos tratados con este esquema se observaron concentraciones adecuadas de HbA_{1c} ($< 7\%$) con respecto a los valores iniciales (45.3% contra 20.3%, $p < 0.001$), y la proporción de sujetos con niveles adecuados de glucemia posprandial (< 180 mg/dl) también fue superior (80.4% contra 40.5%, $p < 0.001$), pero no hubo diferencias significativas en la proporción de individuos con valores óptimos de glucemia en ayunas (< 110 mg/dl): 40.0% contra 44.4% antes de la intervención). Las dosis diarias de insulina glargina (6.9 a 15.4 unidades) y glulisina (8.4 a 10.4 unidades) fueron significativamente mayores al finalizar los estudios, en comparación con el inicio de las investigaciones ($p < 0.0001$ en ambos casos), y se observó un aumento significativo pero pequeño en el peso corporal (0.9 a 4.0 kg) y el IMC (0.3 a 1.4 kg/m²) luego de 6 meses de tratamiento. En el 1.7%, el 12.4%

y el 37.9% de la población analizada se identificaron eventos de hipoglucemia grave, nocturna y sintomática, respectivamente; la media del número de eventos fue de 0.03 ± 0.2 , 0.6 ± 2.3 y 4.7 ± 11.4 , en ese orden. El 44.3% de los individuos presentó niveles adecuados de HbA_{1c} luego de la intervención, sin episodios de hipoglucemia grave o sintomática. No se identificaron factores que pudieran predecir mayor riesgo de hipoglucemia grave, pero el riesgo de hipoglucemia nocturna fue mayor en las mujeres (*odds ratio* [OR] 1.81, $p < 0.05$) y se relacionó con la duración de la diabetes (OR 1.06, $p < 0.01$). La dosis de glargina (OR 1.02, $p < 0.0001$), el sexo femenino (OR 1.92, $p < 0.001$) y la duración de la diabetes (OR 1.04, $p < 0.01$) fueron factores de riesgo para hipoglucemia sintomática.


Tanto el IMC como la glucemia en ayunas fueron menores a mayor edad, y la edad al momento del diagnóstico y la duración de la diabetes fueron mayores; no se observaron diferencias según la edad en la HbA_{1c}. El tratamiento combinado se asoció con una reducción significativa en la media de la HbA_{1c} y la glucemia posprandial ($p < 0.001$) en los tres grupos, con menor efecto sobre la HbA_{1c} en el grupo de menor edad (y menor diferencia con respecto a los valores iniciales en los pacientes ≥ 65 años), pero se detectaron niveles mayores de glucemia en ayunas en los tres grupos etarios (con diferencia significativa en los sujetos < 55 años, $p < 0.05$). En todos los grupos, las dosis de glargina y glulisina fueron mayores al finalizar el estudio ($p < 0.0001$), con mayor incremento en el grupo de menor edad. La magnitud del aumento de peso y de IMC fue considerablemente menor en individuos de 55 a 64 y ≥ 65 años. Se observaron eventos de hipoglucemia grave en el 2.0%, el 0.8% y el 2.3% de los pacientes en los grupos etarios menor, intermedio y mayor, respectivamente; no se identificaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de eventos de hipoglucemia grave o sintomática; la de hipoglucemia nocturna fue mayor en los dos grupos de mayor edad ($p < 0.05$).

No se detectaron diferencias entre los grupos de IMC con respecto a los cambios en la HbA_{1c}, la glucemia en ayunas o la posprandial, pero los niveles de glucemia en ayunas fueron significativamente mayores en los sujetos con IMC < 30 kg/m² ($p < 0.001$). El esquema evaluado se asoció con niveles adecuados de HbA_{1c} en una proporción mayor de sujetos, con respecto a los valores iniciales; este fenómeno fue más notorio en sujetos con mayor IMC; los resultados para la glucemia posprandial y en ayunas fueron similares. En pacientes con IMC ≥ 35 kg/m² las dosis de glargina y glulisina aumentaron en mayor medida, en comparación con los otros grupos. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al aumento en el peso o el IMC; asimismo, las tasas de hipoglucemia fueron similares entre los sujetos < 30 , de 30 a 34 y ≥ 35 kg/m² (2.5%, 1.8% y 0.0%, en ese orden), y no hubo diferencias significativas en las tasas de hipoglucemia grave o nocturna pero sí en las de hipoglucemia

sintomática, con mayor tasa en los individuos con peso ≥ 35 kg/m².

Discusión y conclusiones

Los hallazgos del presente estudio sugieren que la combinación de insulina glulisina e insulina glargina basal es eficaz y bien tolerada en pacientes con DBT2 con mal control de la enfermedad con este último fármaco y antidiabéticos orales. El impacto de factores individuales como la edad y el IMC sobre los resultados de este tratamiento parece ser mínimo, y la combinación se asoció con una reducción significativa de los niveles de HbA_{1c} y la glucemia posprandial, mientras que los de glucemia en ayunas aumentaron. Los autores consideran que hay heterogeneidad importante entre los estudios, y que el resultado de la glucemia en ayunas podría deberse a un único estudio grande en el que no se tituló la insulina glargina. La proporción de individuos con niveles adecuados de HbA_{1c} fue mayor al finalizar el estudio, en comparación con los valores iniciales, si bien la magnitud del cambio fue menor a mayor IMC y edad. Las dosis de glulisina y glargina fueron mayores tras 6 meses, especialmente en sujetos de menor edad y aquellos con mayor IMC inicial. Se observó un aumento leve del peso corporal y el IMC en los pacientes evaluados, y la prevalencia de hipoglucemia fue, en general, baja, y no se relacionó con la edad o el IMC. Los autores concluyen que el tratamiento combinado con insulina glargina basal y una dosis diaria de glulisina antes de la principal comida del día se asocia con buena respuesta terapéutica, bajo riesgo de hipoglucemia y aumento de peso, en forma independiente de la edad o el IMC de los pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153127



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

6 - Pronóstico de los Pacientes con Cáncer de Próstata y Trastornos Metabólicos

Polesel J, Gini A, Zucchetto A y colaboradores

Journal of Diabetes and its Complications 30(4):591-596, May 2016

A partir de la introducción de la determinación de los niveles séricos de antígeno prostático específico en la década de 1990, la detección de cáncer de próstata (CP) aumentó significativamente y, en la actualidad, este tumor es el cáncer más frecuente en los hombres en los países con recursos económicos elevados.

El diagnóstico precoz del CP se asocia con pronóstico favorable; el puntaje de Gleason bajo, el tamaño reducido del tumor y la ausencia de metástasis a distancia son algunos de los factores que contribuyen en la mejor evolución de los enfermos con CP diagnosticado precozmente. Debido a que el número de pacientes con CP es creciente, la identificación de los factores que influyen sobre el pronóstico de este tumor a largo plazo asume un papel decisivo.

Diversos trabajos mostraron que la diabetes y otros trastornos metabólicos determinan, en parte, el riesgo de mortalidad asociado con el CP; sin embargo, la mayoría de las investigaciones realizadas hasta ahora sólo tuvieron en cuenta la mortalidad específica, vinculada con el tumor. La mortalidad por cualquier causa, empero, es importante en términos del abordaje global de los pacientes con CP.

En el presente trabajo, los autores analizaron la influencia de los trastornos metabólicos y del síndrome metabólico (SM) sobre la supervivencia a largo plazo de pacientes con CP.

El presente estudio retrospectivo de cohorte se llevó a cabo en hombres con CP, confirmado por anatomopatología, reclutados originalmente en una investigación multicéntrica de casos y controles, realizada en Italia, destinada a conocer las asociaciones entre los hábitos de vida y el riesgo de CP. En el estudio efectuado entre 1995 y 2002 se incluyeron 780 enfermos de 46 a 74 años, residentes del área de Pordenone, al noreste de Italia. Para el presente ensayo se evaluaron 715 pacientes para quienes se dispuso de información completa sobre los parámetros metabólicos.

Mediante cuestionarios estructurados se obtuvo información acerca de los factores socioeconómicos, demográficos y de estilo de vida (nivel educativo, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, antecedentes familiares de cáncer y características de la dieta). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se midió la circunferencia de la cintura (CC). Se tuvieron en

cuenta la presencia de diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia.

El SM se diagnosticó sobre la base de los criterios propuestos en 2009, es decir en presencia de al menos 3 de las siguientes anomalías: diabetes, CC igual o superior a los 102 cm, hipertensión arterial tratada e hipercolesterolemia. Se revisaron las características del CP al momento del diagnóstico; el puntaje de Gleason se obtuvo de las historias clínicas.

A partir de las bases de datos regionales de salud se obtuvo información acerca de la mortalidad y la causa de ésta. Para cada enfermo se calculó el riesgo, como persona/tiempo, entre la fecha del diagnóstico de CP y la fecha del fallecimiento, la fecha del último control o hasta diciembre de 2013.

El análisis de mortalidad por cualquier causa se efectuó con métodos de Kaplan-Meier; el método de incidencia acumulada se aplicó para determinar los índices de mortalidad específicos (por CP) y no vinculados con el CP. Los índices acumulados de mortalidad se compararon con la prueba de Gray. Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR) de mortalidad por cualquier causa, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La mortalidad específica por CP y la mortalidad no atribuible al CP se analizaron con modelos de regresión de Fine y Gray. Los HR se ajustaron en función del área de residencia al momento del diagnóstico, el período calendario, la edad al momento de la detección del CP, los años de educación, el puntaje de Gleason y el tabaquismo.

El estudio se basó en 8260 persona/años de observación (mediana de la duración del seguimiento de 11.6 años) en 715 enfermos con CP. La mayoría de los sujetos tenían 65 años o más al momento del diagnóstico (59.4%, mediana de edad, 66 años). La mayoría residía en la región Friuli-Venecia Julia y el 51% de los pacientes tenía puntajes de Gleason de 2 a 6, al momento del diagnóstico del CP.

Se registraron 244 decesos (34.1%) en el transcurso de la mediana del seguimiento de 7.5 años; el 31.6% (n = 77) de los fallecimientos fue atribuible al CP, en tanto que el 68.4% (n = 167) de los decesos fueron secundarios a otras causas (mediana de seguimiento de 5.7 y 7.9 años, respectivamente). Los índices estimados de supervivencia a los 10 y 15 años del diagnóstico de CP, estimados con curvas de Kaplan-Meier, fueron del 73% y 64%, respectivamente.

Los pacientes con CP y SM fueron similares a los enfermos con CP sin SM, en términos de la edad, el año al momento del diagnóstico, el área de residencia, el nivel educativo y el puntaje de Gleason, de manera independiente de la presencia de diabetes. Para los enfermos con CP, SM y diabetes, el seguimiento fue más breve, en comparación con los individuos sin diabetes (p = 0.05), como consecuencia del porcentaje alto de fallecimientos (n = 14; 60.9%) en este grupo.

El riesgo de fallecer por cualquier causa se asoció

directamente con la edad al momento del diagnóstico del CP (p para la tendencia < 0.01), el puntaje de Gleason (p para la tendencia < 0.01) y el tabaquismo (p para la tendencia < 0.01). Sin embargo, el puntaje de Gleason sólo se vinculó con el riesgo de mortalidad específica, por CP, mientras que la edad al momento del diagnóstico se asoció únicamente con la mortalidad no atribuible al CP.

La diabetes se correlacionó significativamente con el riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR = 1.56; IC 95%: 1.03 a 2.36); por el contrario, los efectos de la CC (HR para la CC igual o mayor de 102 cm, respecto de < 94 cm = 1.27; IC 95%: 0.91 a 1.77) y de la hipertensión arterial tratada (HR = 1.14; IC 95%: 0.88 a 1.5) no fueron estadísticamente significativos. Incluso así, la influencia de los trastornos que definen el SM fue más pronunciada para la mortalidad no atribuible a CP, con HR de 2.21 (IC 95%: 1.38 a 3.54) para la diabetes, de 1.45 (IC 95%: 0.97 a 2.19) para la CC de 102 cm o más y de 1.63 (IC 95%: 1.19 a 2.22) para la hipertensión arterial tratada.

Los hombres con diabetes diagnosticada más de 10 años antes de la detección del CP tuvieron un riesgo más alto de mortalidad por causas no vinculadas con el CP (HR = 3.97; IC 95%: 2.04 a 7.74), en comparación con los pacientes con diabetes diagnosticada 10 años o menos antes del diagnóstico del CP (HR = 1.45; IC 95%: 0.79 a 2.65).

El riesgo de mortalidad por cualquier causa se incrementó en relación con el número creciente de trastornos metabólicos, pero los efectos no fueron significativos (HR por cada trastorno metabólico adicional = 1.11; IC 95%: 0.97 a 1.27). En cambio, la influencia fue mucho más pronunciada para la mortalidad no vinculada con el CP: los pacientes con 3 o 4 trastornos metabólicos tuvieron el doble de riesgo de morir (IC 95%: 1.10 a 3.66), en comparación con los sujetos sin trastornos metabólicos.

En comparación con los pacientes con CP sin SM, los pacientes con SM presentaron un riesgo más alto de mortalidad no vinculada con el CP (HR = 1.88; IC 95%: 1.09 a 3.25); el riesgo aumentó a 2.96 (IC 95%: 1.53 a 5.74) en los pacientes con SM y diabetes.

No se encontraron diferencias importantes en los índices acumulados de mortalidad por CP a los 15 años, en relación con el número de trastornos metabólicos; el índice acumulado de mortalidad por CP estuvo por debajo del 13%, de manera independiente de la cantidad de trastornos metabólicos. Por el contrario, el riesgo de mortalidad no atribuible a CP a los 15 años aumentó en relación directa con el número de alteraciones metabólicas, de un 20% en los sujetos sin trastornos metabólicos, a 41% en aquellos con 3 o 4 anomalías metabólicas ($p < 0.01$).

Los resultados del presente estudio confirman que la diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos afectan desfavorablemente el pronóstico de los enfermos con CP, esencialmente al incrementar el riesgo de mortalidad por causas no atribuibles al CP. Los pacientes con SM tuvieron un pronóstico más desfavorable, en comparación con los enfermos sin SM.

Si bien la diabetes es el principal factor de riesgo en este contexto, el exceso de mortalidad se observó, incluso, en los individuos con SM, pero sin diabetes.

En la mayoría de los trabajos anteriores se incluyeron pacientes con diabetes y obesidad; los enfermos diabéticos con cáncer, por lo general, tienen un pronóstico más adverso en comparación con los pacientes sin diabetes; este fenómeno sería particularmente pronunciado en los sujetos con CP. En un metanálisis reciente de estudios de cohorte, la diabetes se asoció con una reducción significativa de la supervivencia de los pacientes con CP, con un 83% más de riesgo de mortalidad por otras causas, no vinculadas con el CP. Las diferencias entre los estudios obedecerían a la selección de los enfermos, los factores de confusión tenidos en cuenta y la duración de la diabetes, entre otros parámetros. En el presente trabajo, el riesgo de mortalidad por causas no vinculadas con el CP aumentó en la medida en que la duración de la diabetes fue mayor. Además, la influencia adversa del SM fue similar en los pacientes con CP con puntaje de Gleason de 2 a 6, 7 y 8 a 10. Incluso más, la consideración de otros posibles factores de confusión, como el nivel educativo y el tabaquismo, no eliminaron los efectos desfavorables del SM sobre el pronóstico de los enfermos con CP.

En conclusión, los hallazgos del estudio sugieren que el tratamiento de los enfermos con CP debe ser integral y no sólo relacionado con la enfermedad maligna de base. De hecho, la diabetes y otros trastornos metabólicos confieren riesgo aumentado de mortalidad, entre los sujetos que sobreviven a un CP (en Italia, unos 300 000 hombres, es decir el 1% de la población masculina).

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/153123

7 - Nuevo Modelo para Predecir la Presencia de Estenosis Coronaria en los Enfermos con Diabetes Tipo 2

Yoshida A, Jinnouchi H, Usuku K y colaboradores

Diabetes Research and Clinical Practice 117:91-99, Jul 2016

Se estima que la tercera parte de los pacientes con diabetes, una enfermedad cada vez más frecuente, vive en los países de la región del Pacífico Occidental, por ejemplo Japón. En un estudio de 2013, la prevalencia de diabetes tipo 2 (DBT2) en Japón fue del 8.6%. En este contexto, el tratamiento apropiado de la enfermedad y la prevención de las complicaciones asociadas tienen un papel decisivo en términos clínicos y de salud pública.

El *Kumamoto Study* y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study 33* (UKPDS 33) demostró que el control estricto de la glucemia reduce el riesgo de aparición de complicaciones microvasculares de la diabetes; en cambio, en otra investigación se refirió una prevalencia de isquemia miocárdica asintomática del 22% al 39% entre los enfermos con diabetes y trastornos autonómicos.

El tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión arterial, la DBT2, los antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, la edad y el sexo son factores de riesgo de enfermedad cardíaca isquémica, una complicación macrovascular de la diabetes; de hecho, el infarto agudo de miocardio (IAM) constituye la complicación macrovascular más grave en estos enfermos. En el *Framingham Study* y en el UKPDS 35, la DBT2 fue un factor de riesgo de IAM. Sin embargo, los factores convencionales de riesgo cardiovascular no predicen, de manera precisa, la presencia de enfermedad coronaria, de modo que la valoración directa del estado de las arterias es de máxima importancia clínica.

La tomografía computarizada (TC) de detectores múltiples es un procedimiento no invasivo, útil para detectar estenosis de las arterias coronarias. En un estudio, la TC con tomógrafos de 64 cortes se asoció con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 94%, 97%, 87% y 99%, respectivamente, para la identificación de estenosis coronaria. Si bien la angiografía por TC (A-TC) es un método más preciso, su uso no se recomienda para el rastreo sistemático de la enfermedad coronaria en todos los enfermos con DBT2, debido a que implica exposición a radiación y a medios de contraste.

El objetivo del presente trabajo fue crear un modelo de predicción de estenosis coronaria significativa en pacientes con DBT2, a partir de la asociación entre los resultados de la A-TC y los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. La cohorte para el análisis se dividió en dos grupos, uno para la derivación y el otro para la validación. La capacidad predictiva del modelo se comparó con la del puntaje de riesgo del UKPDS, apto para estimar el riesgo de eventos coronarios no fatales a los 10 años.

Todos los enfermos diabéticos eran de origen japonés y fueron sometidos a A-TC en el *Jinnouchi Hospital* entre 2007 y 2011. Los pacientes debían tener 40 años o más al momento del reclutamiento y diagnóstico de DBT2, sobre la base de los criterios propuestos por la *Japan Diabetes Society*. Los enfermos debían, además, reunir al menos uno de los siguientes tres criterios adicionales para la indicación de A-TC: DBT2 de 10 años o más de evolución, niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7% o más altos, índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m² o más y dislipidemia o antecedentes de tabaquismo. Los pacientes fueron sometidos a A-TC de manera independiente de los signos y síntomas.

La cohorte de derivación estuvo integrada por 327 enfermos, sometidos a A-TC entre 2007 y 2009, en tanto que la cohorte de validación abarcó 317 pacientes en quienes se realizó A-TC entre 2010 y 2011. La estenosis coronaria significativa se estableció en los enfermos con estenosis en, al menos, una arteria coronaria, con obstrucción del 50% o más. Se excluyeron los sujetos con calcificación grave de las arterias coronarias, por la dificultad asociada para la valoración de la luz vascular.

La A-TC se realizó con un detector de 64 cortes, antes de la administración de medio de contraste no

iónico (220 mg/kg en 10 segundos) y después de este procedimiento. En caso de necesidad, los enfermos recibieron betabloqueantes y nitratos por vía sublingual. Las lesiones ateroscleróticas se clasificaron en obstructivas (estrechamiento de la luz del 50% o más) y no obstructivas (estrechamiento inferior al 50%). Con un dispositivo automático se valoraron el índice tobillo-braquial (ITB) y la velocidad de la onda de pulso en la arteria braquial. Las presiones sistólicas de las arterias braquiales y tibiales se midieron con estudio Doppler. Mediante ultrasonido en modo B se calculó el espesor máximo de la capa íntima y media de la carótida.

Se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, colesterol asociado con lipoproteínas de alta y baja densidad (HDLc y LDLc, respectivamente) y HbA_{1c} . Se consideraron las dislipidemias, la hipertensión arterial y el tabaquismo. La tasa de filtrado glomerular (TFG) se estimó con la fórmula *Modification of Diet and Renal Disease* (MDED) para pacientes japoneses. Los valores de la HbA_{1c} se convirtieron en equivalentes del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP). Se calculó el puntaje de riesgo UKPDS y se determinó su capacidad para predecir la presencia de enfermedad coronaria mediante curvas ROC (*receiver-operating characteristic*).

Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la *t* o de la *U* de Mann-Whitney, según el caso; las asociaciones entre la estenosis coronaria y las características de los enfermos se analizaron con coeficientes de correlación de Spearman o de Pearson. Mediante modelos de regresión logística de variables múltiples se identificaron los factores predictivos de la presencia de estenosis coronaria; la capacidad predictiva del modelo de regresión se analizó con curvas ROC. El significado estadístico de los diferentes valores del área bajo la curva (ABC), en el modelo de regresión del presente estudio, y el puntaje de riesgo del UKPDS se determinó con pruebas de la *z*. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

La cohorte de derivación estuvo integrada por 327 enfermos con DBT2 (198 hombres y 129 mujeres), de 68.3 años en promedio. La diabetes tenía un tiempo promedio de evolución de 14.8 años, en tanto que los niveles de HbA_{1c} fueron del 7.5% \pm 1.5%. El 61% de los enfermos de esta cohorte presentaba estenosis significativa de las arterias coronarias.

Las variables clínicas de los enfermos con estenosis coronaria o sin ésta se compararon con pruebas de la *U* de Mann-Whitney; se comprobaron diferencias importantes en la duración de la diabetes, la presión arterial sistólica, los niveles de HDLc, la TFG, la hipertensión arterial, el espesor máximo de la capa íntima y media de la carótida, la presencia de placas en las carótidas y el tratamiento antidiabético. No se encontraron diferencias sustanciales entre los hombres y las mujeres en la prevalencia de enfermedad coronaria. En el análisis de regresión logística, la hipertensión arterial, la TFG, el espesor máximo de la capa íntima y media de la carótida, el ITB y la utilización de fármacos hipoglucemiantes fueron factores significativamente

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Diabetes



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

asociados con la presencia de estenosis en las arterias coronarias. El umbral óptimo para el modelo de regresión fue de 0.17, vinculado con una sensibilidad del 67% y especificidad del 63%. La validez de ese umbral se validó en un subgrupo de 313 enfermos con DBT2; se comprobaron resultados positivos verdaderos en 70 pacientes y resultados negativos verdaderos en 136 enfermos; se registraron 68 falsos positivos y 43 falsos negativos, de modo que la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron del 62%, 67%, 53% y 73%, respectivamente.

Cuando se compararon el modelo predictivo y el puntaje de riesgo del UKPDS se comprobó que los valores del ABC fueron de 0.70 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.64 a 0.76) para el modelo del presente estudio, de 0.62 (IC 95%: 0.56 a 0.69) para el puntaje del UKPDS y de 0.66 (IC 95%: 0.59 a 0.72) para el puntaje del UKPDS más el espesor máximo de la capa íntima y media de la carótida. El ABC del modelo del presente trabajo fue más adecuado, en comparación con el puntaje de riesgo UKPDS ($p = 0.03$), y con ese puntaje en combinación con el espesor máximo de la capa íntima y media de la carótida ($p = 0.02$).

Se diseñó un análisis de variables múltiples para analizar la posible vinculación entre la estenosis coronaria, valorada con A-TC, en pacientes con DBT2, y los factores subyacentes de riesgo cardiovascular. La hipertensión arterial, la TFG, el espesor máximo de la capa íntima y media de la carótida, el ITB y la utilización de medicación hipoglucemiante fueron factores predictivos independientes de estenosis coronaria; el valor predictivo positivo y negativo del umbral óptimo, para el modelo de predicción, fue del 53% y 73%, respectivamente, en tanto que la precisión predictiva fue mejor que la del puntaje de riesgo del UKPDS (ABC de 0.70, respecto de 0.62, $p = 0.03$).

La prevalencia de isquemia asintomática del miocardio, en los pacientes con DBT2, ha sido estimada en un 22%; los pacientes con estenosis del 50% o más en la arteria coronaria principal izquierda, o con estenosis del 75% o más importante en otras arterias coronarias tienen indicación de intervención coronaria percutánea.

Los enfermos sin diabetes y con estenosis coronaria del 50% o más tienen 10 veces más riesgo de presentar IAM, en comparación con los sujetos con estenosis < 50%. En función de estas observaciones, se asumió que la predicción de la estenosis coronaria del 50% o mayor, en los pacientes con DBT2, sería útil para la detección precoz de los enfermos de alto riesgo, pasibles de ser tratados farmacológicamente, de manera temprana e intensiva, con el objetivo de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.

La utilidad del ITB, como factor predictivo del riesgo cardiovascular, ha sido referida en estudios anteriores. El IMC y la duración de la diabetes no fueron factores predictivos independientes de la presencia de estenosis coronaria, en los análisis de regresión. Sin embargo, el IMC fue más elevado y la diabetes fue de mayor duración en los pacientes que utilizaban medicación

hipoglucemiante; posiblemente, destacan los autores, estas diferencias en las características de los enfermos pudieron haber contribuido en la asociación observada entre el uso de fármacos para la diabetes y la estenosis coronaria.

La fórmula predictiva sería particularmente útil en los enfermos en quienes la A-TC está contraindicada o cuando los pacientes son asistidos en ámbitos que no están equipados para realizar A-TC. Por el escaso número de enfermos japoneses evaluados, los resultados podrían no ser aplicables a la totalidad de la población de pacientes con DBT2.

Los resultados del presente estudio indican que el modelo que incluye 5 factores (hipertensión arterial, TFG, espesor máximo de la capa íntima y media de la carótida, ITB y medicación para la diabetes [hipoglucemiantes orales o insulina]) fácilmente valorables en la práctica clínica, predice muy bien la presencia de estenosis de las arterias coronarias, en los pacientes con DBT2. La fórmula propuesta ayudaría a identificar a los enfermos en quienes es necesaria la A-TC.

La detección precoz de estenosis coronaria brinda la oportunidad de intensificar el tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante, de modo de mejorar el pronóstico, en los enfermos con DBT2 y riesgo aumentado de eventos cardiovasculares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153120

8 - Variabilidad de la Glucemia y Evolución de los Pacientes Sometidos a Cirugía Cardíaca

Bansal B, Carvalho P, Trehan N y colaboradores

Journal of Diabetes and its Complications 30(4):613-617, May 2016

Los enfermos diabéticos tienen riesgo aumentado de presentar enfermedad coronaria, y la hiperglucemia es un trastorno frecuente en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Cabe mencionar, además, que aproximadamente la cuarta parte de los enfermos operados, incluso entre aquellos no diabéticos, presenta hiperglucemia secundaria al estrés; diversos estudios sugirieron que, en estos pacientes, la hiperglucemia se asocia con un pronóstico desfavorable.

Los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), un indicador de las anormalidades crónicas en la regulación de la glucemia, afectan de manera negativa la evolución de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Recientemente se comprobó que la variabilidad aguda de la glucemia (VAG), un fenómeno frecuente en los pacientes en estado crítico y en los enfermos con síndromes coronarios agudos, se asocia con la evolución clínica. Sin embargo, la relevancia pronóstica de la VAG, después de la cirugía cardíaca, no se conoce con precisión. El objetivo del presente estudio fue analizar la posible vinculación entre la VAG y la evolución, en enfermos sometidos a cirugía cardíaca.

La investigación prospectiva y de observación se llevó a cabo en un único centro de atención terciaria de la India. Se obtuvo información posoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, entre febrero de 2014 y mayo del mismo año. Específicamente se tuvieron en cuenta la presencia o ausencia de diabetes, la duración de la enfermedad, los fármacos utilizados al momento del estudio, el tipo de cirugía (con circulación extracorpórea o sin ésta, y el número de injertos), las características demográficas de los pacientes (talla, peso, edad y sexo), las comorbilidades, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes de la cirugía y el *Euro Score*. Durante los primeros dos días que siguieron a la cirugía, los enfermos diabéticos y los pacientes con hiperglucemia de reciente aparición (niveles de más de 200 mg/dl en dos determinaciones consecutivas) fueron tratados con insulina por vía intravenosa. La glucemia se evaluó cada 4 horas mediante analizador de gases; los valores de la glucosa en plasma obtenidos en los estudios realizados en la cabecera del enfermo (*point of care-blood glucose* [G-POC]) durante las primeras 48 horas posteriores a la intervención fueron utilizados para los análisis, de manera independiente de la duración de la internación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

La duración de la internación en UCI, la duración de la permanencia en el hospital, las reinternaciones, los parámetros de laboratorio (niveles séricos de HbA_{1c} y creatinina), los resultados de los cultivos, la localización de las infecciones y la reinternación después de un año de seguimiento se conocieron a partir del *Hospital Information System* (HIS).

Los pacientes con diabetes fueron aquellos que referían antecedente de la enfermedad y los sujetos que presentaron niveles prequirúrgicos de HbA_{1c} superiores al 6.5%, según los criterios de la *American Diabetes Association*. La hiperglucemia de reciente aparición se diagnosticó en los pacientes sin antecedente de diabetes que presentaron, al menos, valores de G-POC por encima de 200 mg/dl en una ocasión, como mínimo, en el estudio con analizador de gases en sangre. Las variables clínicas analizadas fueron la duración de la internación en UCI, la duración de la internación, la prolongación de la internación en UCI (> 100 horas), la prolongación de la permanencia en el hospital (internación de más de 8 días), el incremento en los niveles séricos de creatinina luego de la cirugía, la insuficiencia renal aguda (IRA), es decir el aumento de la creatinina > 0.3 mg/dl, la aparición de infecciones durante la internación, las reinternaciones (hasta noviembre de 2014) y la mortalidad.

El control de la glucemia se determinó a partir del promedio de las G-POC; la VAG se estimó con la desviación estándar de todos los registros de G-POC y el coeficiente de variación (CV). Mediante modelos de regresión se conocieron las asociaciones entre los niveles séricos de la HbA_{1c}, la G-POC promedio, la VAG, la duración de la internación y los incrementos en los niveles séricos de creatinina. Se aplicaron modelos de varianza (ANOVA) para comparar los efectos de la G-POC promedio sobre la permanencia en el hospital;

para ello se consideraron tres categorías de glucemia: < 140 mg/dl (grupo 1), 140 a 180 mg/dl (grupo 2) y > 180 mg/dl (grupo 3).

La muestra para el análisis estuvo integrada por 870 enfermos sometidos a cirugía cardíaca durante el período de estudio.

La mediana de la internación en UCI fue de 73.08 horas; la duración promedio de la permanencia en el hospital fue de 10.26 días. En el 24.5% de los enfermos (n = 213), la internación en UCI se prolongó, mientras que la internación se prolongó en el 25.5% de los pacientes (n = 227). El 16.7% y 25.2% (n = 149 y 219, respectivamente) presentaron infecciones o IRA, en ese orden. Cinco pacientes fallecieron durante la internación y 92 enfermos (10.5%) debieron ser internados nuevamente, antes de agosto de 2015.

El 52% de los enfermos (n = 463) tenía diabetes, en tanto que el 20.3% de los sujetos (n = 181) presentó hiperglucemia por primera vez durante la internación, después de la cirugía. Mediante modelos ANOVA se analizó la evolución clínica de los pacientes sin diabetes, en los enfermos con diabetes preexistente y en los sujetos con hiperglucemia de reciente aparición, luego de la cirugía. Se registró una asociación significativa entre la presencia de diabetes y la duración de la internación en UCI y la duración de la internación, con valores de $p < 0.05$ para las tres categorías de hiperglucemia. Las comparaciones *post hoc* (con pruebas HSD de Tukey) indicaron que la duración promedio de la internación en UCI y en el hospital, en los enfermos con hiperglucemia de reciente aparición, fue sustancialmente mayor, en comparación con la de los pacientes sin diabetes y la de los enfermos diabéticos. En cambio, no se observaron diferencias importantes en la duración de la internación en UCI y en el hospital, entre los enfermos sin diabetes y los pacientes con diabetes preexistente.

En el 73.7% y el 23.8% de los pacientes, la cirugía cardíaca se realizó con circulación extracorpórea o sin ésta, respectivamente (79 enfermos fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria con injerto y en 179 pacientes se efectuaron otras intervenciones, por ejemplo cirugía valvular). La duración de la internación en UCI y en el hospital y el incremento de los niveles de creatinina fueron significativamente menores en los pacientes sometidos a cirugía sin circulación extracorpórea ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p = 0.007$), en comparación con los enfermos en quienes se efectuaron intervenciones con circulación extracorpórea. Se comprobó una correlación positiva significativa entre los niveles de HbA_{1c}, la G-POC promedio y la VAG ($p < 0.001$). Al considerar los 3 grupos, según los valores de la G-POC, y los niveles de HbA_{1c}, no se observaron diferencias importantes en la evolución clínica, en relación con la concentración de la HbA_{1c}; en cambio, se comprobaron asociaciones sustanciales entre la G-POC promedio y la duración de la internación

en UCI, en las tres categorías ($F = 5.08$; $p = 0.006$), y en la duración de la internación ($F = 6.79$; $p = 0.001$). Las comparaciones *post hoc*, con pruebas de Tukey, indicaron que la duración promedio de la internación en UCI y en el hospital fue más breve en el grupo 1, en comparación con los grupos 2 y 3.

Mediante modelos de regresión lineal se analizaron las asociaciones entre la presencia o ausencia de diabetes, los niveles de HbA_{1c} , la G-POC promedio y la VAG y las variables clínicas de evolución (duración de la internación en UCI, duración de la internación y aumento de los niveles séricos de creatinina); en los modelos también se realizó el ajuste según la edad, la duración de la diabetes, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el *Euro Score*, los niveles basales de creatinina y el tipo de cirugía.

La VAG fue un factor predictivo positivo de la internación en UCI ($\beta = 0.102$, $p = 0.007$) y del aumento de la concentración de creatinina ($\beta = 0.229$, $p < 0.001$), en tanto que la G-POC promedio predijo, de manera positiva y significativa, la permanencia en el hospital ($\beta = 0.1$, $p = 0.004$). La aparición de hiperglucemia durante el posoperatorio predijo, de manera negativa y significativa, el aumento de los niveles séricos de la creatinina, en comparación con el antecedente de diabetes y la ausencia de diabetes. El estado diabético no afectó los efectos de la HbA_{1c} , la G-POC promedio y la VAG sobre las variables clínicas de evolución.

En los análisis de regresión logística se analizaron las vinculaciones entre la presencia o ausencia de diabetes, la G-POC promedio, los niveles de HbA_{1c} y la VAG; se incluyeron los mismos factores de confusión. La VAG fue el único parámetro significativo de la glucemia, asociado positivamente con la prolongación de la internación en UCI ($p < 0.006$; *odds ratio* [OR] = 1.016) y la IRA ($p < 0.001$; OR = 1.034). En los modelos de regresión logística en los cuales, la G-POC promedio se abordó como una variable categórica (grupos 1, 2 y 3), la frecuencia de internación prolongada en UCI fue significativamente más baja en la categoría 1, en comparación con la categoría 3 ($p = 0.003$; OR = 0.443).

La VAG predijo la duración de la internación en UCI y la IRA, mientras que la G-POC se asoció con la duración promedio de la permanencia en el hospital. La hiperglucemia de reciente aparición se asoció, de manera negativa, con el incremento de la creatinina, mientras que los niveles de HbA_{1c} no anticiparon ninguna de las evoluciones clínicas consideradas. Cabe mencionar que en diversos trabajos anteriores, la HbA_{1c} se asoció con la mortalidad a los 30 días, el IAM, la infección de la herida esternal y la IRA, mientras que en otros estudios no se encontraron asociaciones entre la HbA_{1c} y la evolución posquirúrgica, al menos a corto plazo, tal como ocurrió en la presente investigación. Los resultados en conjunto ponen de manifiesto la relevancia de los trastornos agudos en la regulación de la glucemia en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, una vinculación que no ha sido estudiada en las investigaciones previas.

Al igual que en otros trabajos, en el presente estudio no se observaron diferencias significativas en la duración de la internación entre las tres categorías de G-POC, en los enfermos con diabetes preexistente. Es posible que los pacientes diabéticos y no diabéticos tengan valores promedio similares de G-POC, pero VAG diferente, asociada con distinta evolución clínica.

Aunque en el análisis original del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), la VAG no se asoció con las complicaciones microvasculares de la diabetes, los análisis posteriores sugirieron que las fluctuaciones de la glucemia a largo plazo intervienen en el riesgo de complicaciones microvasculares. La VAG, en los enfermos en estado crítico, se asocia con la mortalidad; en los pacientes internados por infarto agudo de miocardio, la VAG es más importante que la HbA_{1c} y la glucemia al momento de la internación, en términos del riesgo de eventos cardiovasculares mayores al año. Debido al diseño de observación del presente estudio no fue posible establecer relaciones causales.

Los resultados del presente estudio indican que la VAG es un factor predictivo de la duración de la internación en UCI, del aumento de los niveles séricos de la creatinina y de la aparición de IRA, luego de la cirugía cardíaca. La G-POC promedio posoperatoria predijo la duración de la internación, mientras que los enfermos con hiperglucemia de aparición en el posoperatorio tuvieron menos riesgo de presentar incremento de la creatinina, en comparación con los pacientes diabéticos y los enfermos sin diabetes. Por lo tanto, la VAG es un nuevo parámetro de la glucemia que debe ser considerado en los enfermos sometidos a cirugía cardíaca.

 + Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/153124

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Diabetes 7 (2016) 26

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto, para la asociación entre la miopía y la retinopatía diabética?	A) La miopía aumenta el riesgo de retinopatía diabética. B) La miopía reduce el riesgo de retinopatía diabética. C) La miopía no se asocia con el riesgo de retinopatía diabética. D) La asociación depende fuertemente de la duración de la diabetes.
2	¿Cuáles son los efectos del tratamiento con teneligliptina en los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica?	A) El tratamiento con teneligliptina se asocia con cambios favorables en los marcadores de estrés oxidativo. B) El tratamiento con teneligliptina se asocia con cambios favorables en los marcadores de la función endotelial. C) Ambos efectos. D) Los beneficios dependen de la edad de los enfermos.
3	¿Por qué motivo los costos asociados con la diabetes son altos?	A) Es una enfermedad crónica. B) Se asocia con complicaciones graves a largo plazo. C) El tratamiento puede ser costoso. D) Todas las anteriores son correctas.
4	¿Qué estrategia existe para tratar la diabetes en pacientes tratados con insulina basal que no alcanzan los valores deseados de hemoglobina glucosilada?	A) Análogos de insulina de acción rápida y otros de acción intermedia. B) Insulina basal y agonistas del receptor de péptido 1 similar al glucagón. C) Combinación de análogos rápidos e insulina basal. D) Todas las anteriores son correctas.
5	¿Cuál es la forma más adecuada y eficaz de autocontrolar la diabetes?	A) Control de la glucosa urinaria. B) Control de la glucosa sanguínea. C) Control de la glucosa en el líquido cefalorraquídeo. D) A y B son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La miopía reduce el riesgo de retinopatía diabética.	Los resultados de una revisión sistemática y metanálisis sugieren que los pacientes diabéticos con miopía tienen riesgo reducido de presentar retinopatía diabética que pone en peligro la visión.	B
2	Ambos efectos.	En un estudio reciente realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica, el tratamiento con teneligliptina, no así con sitagliptina, se asoció con cambios favorables en los marcadores de estrés oxidativo y de la función endotelial.	C
3	Todas las anteriores son correctas.	La diabetes es la quinta causa más frecuente de muerte a nivel mundial (5,2% de los fallecimientos), y dado que es crónica, se asocia con complicaciones graves, su tratamiento puede ser costoso, por lo que su impacto sobre los sistemas de salud es importante.	D
4	Todas las anteriores son correctas.	Existen varias combinaciones de fármacos que se utilizan con este objetivo, como la de análogos agonistas del receptor de péptido 1 similar al glucagón o el uso de análogos rápidos junto con la insulina basal.	D
5	A y B son correctas.	En el tratamiento de la diabetes, el autocontrol es un componente fundamental. Actualmente, existen dos métodos establecidos: por un lado, la medición de la glucosa urinaria, por el otro, la glucosa sanguínea.	D