

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

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

Volumen 8, Número 5, Agosto 2018

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

Artículos distinguidos

- A - El índice de masa corporal como predictor de hipoglucemia neonatal en la diabetes gestacional**
Apolonia García-Patterson, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - La Gravedad de la Enfermedad Coronaria Modifica las Asociaciones entre el Control de la Glucemia, la Mortalidad y el Infarto Agudo de Miocardio**
Raghavan S, Liu W, Maddox T y col.
Journal of Diabetes and its Complications
32(5):480-487, May 2018 6

- 2 - Subgrupos Nuevos de Diabetes de Inicio en el Adulto y sus Asociaciones con los Resultados: Un Análisis por Grupos Manejado por Datos de Seis Variables**
Ahlqvist E, Storm P, Groop L y col.
The Lancet Diabetes and Endocrinology
6(5):361-369, May 2018 8

- 3 - Eficacia y Seguridad de la Teneeligiptina en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisión Sistemática y Metanálisis de Estudios Controlados y Aleatorizados**
Li X, Huang X, Wu J y col.
Frontiers in Pharmacology 4(9):1-15, May 2018..... 10

- 4 - Diabetes Mellitus, Glucosa en Sangre y Riesgo de Fibrilación Auricular: Revisión Sistemática y Metanálisis de Estudios de Cohorte**
Aune D, Feng T, Riboli E y col.
Journal of Diabetes and its Complications
32(5):501-511, May 2018..... 12

- 5 - Impacto de los Inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4 sobre las Enfermedades Cardiovasculares**
Xie W, Song X, Liu Z
Vascular Pharmacology 1-10, Jun 2018 14

Novedades seleccionadas

- 6 - Hemoglobina Glucosilada antes de la Cirugía y Complicaciones Posquirúrgicas Inmediatas**
Chen P, Hallock K, Cherian V y col.
Clinical Diabetes 36(2):128-132, Abr 2018 17

- 7 - Eficacia y Seguridad de la Teneeligiptina**
Agarwal P, Jindal C, Sapkal V
Indian Journal of Endocrinology and Metabolism
22(1):41-46, Ene 2018..... 18

- 8 - Inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4 y Estrés Oxidativo**
De Nigris V, Praticchizzo F, Ceriello A y col.
Oncotarget 9(10):8898-8910, Dic 2017 20

Más Novedades seleccionadas..... 22
Contacto directo..... 24
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 25-26

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
Administración Hospitalaria 2
Atención Primaria 1-4, 6, 7, 9
Bioquímica 1-4, 6-9
Cardiología 1, 2, 4, 5, 8, 9
Cirugía 6
Cuidados Intensivos 6
Diagnóstico por Imágenes 1
Diagnóstico por Laboratorio 2-4, 6-9
Educación Médica 2, 6
Endocrinología y Metabolismo A, 1-4, 6, 7, 9
Epidemiología 2, 4, 9
Farmacología 2, 3, 5-8
Genética Humana 2
Geriatría 1, 2, 4, 9
Infectología 6
Inmunología 2
Medicina Familiar 1-4, 7, 9
Medicina Farmacéutica 3, 7
Medicina Interna 1, 3, 4, 6, 7, 9
Nefrología y Medio Interno 2, 3, 9
Nutrición 2, 5, 7, 9
Obstetricia y Ginecología A
Oftalmología 2, 5
Salud Pública 2, 4, 9
Trasplantes 2





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque,
Daniela Bordaño, Oscar Bruno,
Carlos Camilo Castrillón, Juan C.
Chachques, Luis A. Colombato (h),
Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo,
Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo
de la Puente, Raúl A. De Los Santos,
Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto
Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán
Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro
Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez
del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Roberto Iermoli, Miguel A. Largaña,
Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio
Lorusso, Javier Lotterberger, Olindo
Martino†, Jorge Máspero, Marcelo
Meleiro, José M. Méndez Ribas, José
Milei, Alberto Monchablón Espinoza,
Oscar Morelli, Amelia Musacchio de
Zan, Ángel Nadas, Carlos Nery Costa,
Beatriz Oliveri, Domingo Palmero,
Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo
Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz,
Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata,
Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar
D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.
Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo
Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini,
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,
Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
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/
Trabajos 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

Dirección científica

Oscar Levalle

Comité de expertos

(en actualización)

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

Fuentes científicas

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

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

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

A - El índice de masa corporal como predictor de hipoglucemia neonatal en la diabetes gestacional

Maternal body mass index as a predictor of neonatal hypoglycemia in gestational diabetes mellitus

Apolonia García-Patterson

Médica, Servicio de Endocrinología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Anna Aulinas, Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Miguel Ángel María, Enfermero, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Justa Úbeda, Enfermera, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Inmaculada Orellana, Enfermera, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Gemma Ginovart, Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Juan María Adelantado, Médico, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Alberto de Leiva, Médico, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Rosa Corcoy, Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

La obesidad materna se ha asociado con aumento del riesgo de complicaciones perinatales en la población general, como hipertensión inducida por el embarazo, diabetes gestacional (DBTG), cesárea, parto prematuro, macrosomía neonatal, malformaciones congénitas, mortalidad perinatal e hipoglucemia neonatal (HN). En el estudio *Hyperglycemia and Pregnancy Outcome* (HAPO), un índice de masa corporal (IMC) $> 22.6 \text{ kg/m}^2$ se asoció con incremento del péptido C de cordón; sin embargo, la relación con la HN no fue significativa. Asimismo, la HN se atribuye principalmente a un mal control glucémico durante la gestación en las mujeres con diabetes.

El objetivo de este trabajo fue determinar la existencia de una asociación entre el IMC materno previo a la gestación y la presencia de HN en los hijos de madres con DBTG.

Se trata de un estudio retrospectivo que utilizó una base de datos preexistente de la Clínica de Diabetes y Embarazo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Se incluyeron todos los partos de mujeres con DBTG entre enero de 1986 y diciembre de 2006, con una edad gestacional mayor de 22 semanas. El diagnóstico de DBTG se hizo utilizando un rastreo universal y de acuerdo con los criterios del *National Diabetes Data Group*.

Se realizó un análisis bivariado para comparar las características de las gestaciones de los neonatos que presentaron HN frente a aquellos que no la presentaron (*chi* al cuadrado, *t* de Student y *U* de Mann-Whitney). Se efectuó regresión logística con la HN como variable dependiente y la edad gestacional y los valores de glucosa en la prueba de tolerancia oral a la glucosa al diagnóstico de la DBTG, el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento, la media de la glucemia capilar y los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del tercer trimestre, el tratamiento con insulina, el incremento de peso durante la gestación, el

embarazo múltiple y el sexo del recién nacido como predictores potenciales de HN. Otras variables consideradas debido a su asociación con la HN y dada la alta prevalencia en mujeres con DBTG (variables intermedias) fueron: parto por cesárea, hipertensión materna, recién nacidos pequeños y grandes para la edad gestacional, puntaje de Agpar anormal y prematuridad. Se realizaron dos análisis de regresión logística, el primero no incluyó las variables intermedias, mientras que el segundo tuvo en cuenta todas las variables.

Se analizaron todos los neonatos que tenían información de HN ($n = 2092$), es decir, un 85% del total de hijos de madres con DBTG (1925 gestaciones únicas y 167 gestaciones múltiples). La HN se definió según criterios de Cornblath, con una prevalencia del 3% ($n = 63$).

El IMC pregestación fue más alto en las mujeres cuyos neonatos presentaron hipoglucemia ($24.5 \text{ vs. } 23.2 \text{ kg/m}^2$, $p < 0.02$). En el análisis de regresión logística, el $\text{IMC} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ se asoció independientemente con la HN en el análisis que no incluía las variables intermedias (*odds ratio* [OR] = 2.66; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.44 a 4.92), relación que se mantuvo significativa en el modelo que incluía las variables intermedias (OR = 2.11; IC 95%: 1.10 a 4.03).

El principal resultado de este estudio es que en las mujeres con DBTG, un $\text{IMC} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ es un factor de riesgo independiente para la HN, con una fuerte asociación (OR > 2.0), y que se mantiene tanto si se incluyen o no las variables intermedias. Esta investigación es importante ya que es la primera vez que se asocia el IMC con la HN en mujeres con DBTG, ajustando por posibles factores de confusión.

Estos resultados están de acuerdo con los de Roman y colegas, que describieron una asociación entre el IMC y la

HN en mujeres con DBTG, estudio en el que no se ajustó a posibles factores de confusión. También se corresponde con otros resultados en la población obstétrica general en los que se registró una asociación positiva del IMC tanto con la HN, como con el péptido C.

Solo podemos especular sobre las causas de esta correlación. En los sujetos obesos, no solo los niveles de glucosa son más altos, sino también los niveles de ácidos grasos libres y de aminoácidos, los que llegarían al feto actuando como secretagogos de la célula beta. Se sugiere que la sobrenutrición materna en la obesidad puede in-

fluir la secreción fetal de insulina por medio del aumento en la disponibilidad de lípidos, aminoácidos y glucosa.

Los resultados de este estudio están ajustados para los valores de glucosa en la prueba de tolerancia a la glucosa oral de diagnóstico, así como para la HbA_{1c} y la glucosa media del tercer trimestre, por lo que la influencia descrita del IMC sobre la HN es independiente de los niveles de glucosa.

Por lo tanto, concluimos que el IMC previo a la gestación es un factor de riesgo independiente para la HN en este grupo de mujeres con DBTG.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

DBTG, diabetes gestacional; HN, hipoglucemia neonatal; HAPO, *Hyperglycemia and Pregnancy Outcome*; IMC, índice de masa corporal; HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

Cómo citar este artículo

García-Patterson A, Aulinas A, María MA, Úbeda J, Orellana I, Ginovart G, Adelantado JM, de Leiva A, Corcoy R. El índice de masa corporal como predictor de hipoglucemia neonatal en la diabetes gestacional. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 8(5):4-5, Ago 2018.

How to cite this article

García-Patterson A, Aulinas A, María MA, Úbeda J, Orellana I, Ginovart G, Adelantado JM, de Leiva A, Corcoy R. Maternal body mass index as a predictor of neonatal hypoglycemia in gestational diabetes mellitus. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 8(5):4-5, Ago 2018.

Autoevaluación del artículo

La obesidad materna se asocia con mayor riesgo de complicaciones perinatales en la población general.

¿Cuáles son las complicaciones perinatales de la obesidad materna?

A, Hipertensión inducida por el embarazo; B, Diabetes gestacional; C, Cesárea y parto prematuro; D, Hipoglucemia neonatal; E, Todas ellas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/132267

Conexiones temáticas

Los informes de *Trabajos Distinguidos* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



Bibliografía recomendada

Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *MJA* 184:56-59, 2010.
Roman AS, Rebarber A, Fox NS, Klauser CK, Istwan N, Rhea D, et al. The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women with gestational

diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24:723-727, 2011.

The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO) study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 117:575-584, 2010.

Trabajos Distinguidos Diabetes 8 (2018) 6-15

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - La Gravedad de la Enfermedad Coronaria Modifica las Asociaciones entre el Control de la Glucemia, la Mortalidad y el Infarto Agudo de Miocardio

Raghavan S, Liu W, Maddox T y colaboradores

University of Colorado School of Medicine, Denver, EE.UU.

[Coronary Artery Disease Severity Modifies Associations between Glycemic Control and Both Mortality and Myocardial Infarction]

Journal of Diabetes and its Complications 32(5):480-487, May 2018

Los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva serían los más susceptibles a presentar efectos adversos por niveles altos y bajos de hemoglobina glucosilada, de modo que la gravedad de la enfermedad coronaria, siempre que se pueda evaluar, ayudaría a identificar el objetivo terapéutico ideal para cada paciente, en términos del control de la glucemia.

La prevalencia estimada de diabetes tipo 2 en los adultos de los Estados Unidos es del 10%. La diabetes representa un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular; sin embargo, los efectos del control estricto de la glucemia en este sentido se conocen poco. En este contexto, la mayoría de las guías de las sociedades de profesionales recomiendan que el control de la glucemia se considere en cada paciente en particular, teniendo en cuenta las comorbilidades, las complicaciones de la diabetes y la expectativa de vida.

Alrededor del 65% de los pacientes con diabetes tiene enfermedad coronaria (EC), la cual puede comprometer considerablemente la eficacia y seguridad del tratamiento hipoglucemiante. De hecho, diversos estudios han mostrado que el control riguroso de la glucemia puede asociarse con beneficios cardiovasculares a largo plazo, pero con riesgo elevado de mortalidad e hipoglucemia grave a corto plazo. Cabe mencionar, sin embargo, que estos trabajos por lo general analizaron conjuntamente enfermos con EC y sujetos sin EC, motivo por el cual no ha sido posible comprender con precisión los efectos de la EC sobre el control de la glucemia. Un trabajo reciente del Veterans Affairs (VA) Cardiac Catheterization Lab Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program (CART) mostró un gradiente de riesgo de mortalidad e infarto agudo de miocardio (IAM) a corto plazo, en relación con los niveles de gravedad de la EC; es decir que el riesgo de mortalidad y de IAM al año fue más bajo en

los pacientes sin EC, intermedio en los enfermos con EC no obstructiva y más elevado en los sujetos con EC obstructiva.

Todavía no se conoce si la vinculación que existe entre los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y las variables clínicas es homogénea en todos los pacientes, de manera independiente del riesgo cardiovascular. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue analizar si la presencia y gravedad de la EC modifican la asociación entre la concentración de HbA_{1c} y el riesgo de mortalidad e IAM a corto plazo en una cohorte de veteranos con diabetes, sometidos a angiografía coronaria.

Pacientes y métodos

Los datos para el presente estudio se obtuvieron del VA CART Program, un sistema nacional de todos los procedimientos de cateterismo cardíaco. En el registro electrónico se incorpora información sobre las internaciones, las consultas clínicas, los datos farmacéuticos, los resultados de los estudios de laboratorio, los procedimientos y los diagnósticos y el estado general.

Para el ensayo se consideraron todos los pacientes con diabetes tipo 2 sometidos a angiografía coronaria programada, por dolor precordial, angina de pecho estable, un estudio funcional positivo o enfermedad cardíaca isquémica, entre 2005 y 2013.

El principal objetivo fue conocer cómo la gravedad de la EC afecta la asociación entre los niveles de HbA_{1c} y el desenlace clínico (mortalidad o IAM), motivo por el cual se excluyeron los pacientes con antecedente de síndromes coronarios agudos, IAM o revascularización coronaria.

La EC obstructiva se estableció en los enfermos con estenosis $\geq 50\%$ en la arteria coronaria principal izquierda, o estenosis $\geq 70\%$ en cualquier otra arteria coronaria. La EC no obstructiva se estableció en los pacientes con estenosis $\geq 20\%$, pero $\leq 50\%$ en la arteria coronaria principal izquierda o estenosis $\geq 20\%$, pero $\leq 70\%$, en cualquier otra arteria coronaria. La ausencia de EC se estableció en los pacientes sin estenosis $> 20\%$ en cualquier vaso.

La variable primaria de exposición fueron los cambios de la HbA_{1c} en el transcurso de los dos años posteriores al cateterismo índice. Se realizaron, en promedio, 5 determinaciones de HbA_{1c} por paciente en el período de seguimiento, con una mediana de 84 días entre las mediciones. Los valores de HbA_{1c} se utilizaron como variable continua y por categorías. Por lo tanto, el nivel de exposición para cada paciente se basó en la determinación más reciente de HbA_{1c} y pudo modificarse cada vez que se efectuó un nuevo estudio.



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

Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad por cualquier causa a los 2 años y la internación por IAM no fatal a los 2 años. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de la *U* de Mann-Whitney. Para los análisis se consideraron valores puntuales de HbA_{1c} (15, 42, 58, 75 y 102 mmol/mol), y categorías: < 42 mmol/mol; ≥ 42 a < 48 mmol/mol, ≥ 48 a < 53 mmol/mol (categoría de referencia); ≥ 53 a < 64 mmol/mol, ≥ 64 a < 75 mmol/mol y ≥ 75 mmol/mol. Se estimaron los *hazard ratios* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) con modelos de regresión de Cox y se efectuaron diferentes análisis de sensibilidad.

Resultados

La muestra para el estudio estuvo integrada por 17 394 pacientes, predominantemente hombres caucásicos, de 63.7 años en promedio. La concentración promedio basal de HbA_{1c} fue de 58 mmol/mol, pero se observó una variabilidad muy importante; el 13% de los enfermos tuvo niveles de HbA_{1c} < 42 mmol/mol, y el 13% presentó niveles ≥ 75 mmol/mol.

Diversas afecciones, entre ellas la insuficiencia cardíaca crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad renal crónica, la enfermedad renal con necesidad de diálisis, la depresión y el trastorno por estrés postraumático, fueron más frecuentes en los pacientes con niveles basales de HbA_{1c} < 42 mmol/mol, en comparación con los enfermos con concentración basal de HbA_{1c} cercana al promedio (≥ 48 a < 53 y ≥ 53 a < 64 mmol/mol).

Se analizaron los niveles de HbA_{1c} en el curso del seguimiento para los sujetos en cada categoría basal de HbA_{1c}. La concentración promedio de HbA_{1c} en la totalidad de la cohorte no se modificó (58 ± 13 mmol/mol); solo se observó un cambio importante en el control promedio de la glucosa en los pacientes de la categoría más alta de HbA_{1c} (≥ 75 mmol/mol), de 90 mmol/mol ± 12 mmol/mol a 77 mmol/mol ± 13 mmol/mol.

El 61% de los pacientes presentó EC obstructiva en el cateterismo índice; el 22% tuvo EC no obstructiva y el 17% no presentó EC.

Los índices crudos de mortalidad variaron sustancialmente entre las categorías de HbA_{1c}, desde 1.77% hasta 3.66% en los sujetos sin EC, de 3.4% a 7.6% entre los enfermos con EC no obstructiva, y de 6.22% a 9.73% entre los pacientes con EC obstructiva. Los pacientes con niveles de HbA_{1c} < 42 mmol/mol tuvieron riesgo significativamente más alto de mortalidad en los modelos ajustados y sin ajuste, en comparación con los sujetos con niveles de HbA_{1c} ≥ 48 a < 53 mmol/mol; las restantes categorías de HbA_{1c} no se asociaron, de manera significativa, con la mortalidad. Sin embargo, la asociación entre la HbA_{1c} y la mortalidad se modificó en relación con la gravedad de la EC (*p* para la interacción = 0.0005). En comparación con los pacientes con niveles de HbA_{1c} ≥ 48 a < 53 mmol/mol, la concentración < 42 mmol/mol se asoció con mayor riesgo de mortalidad entre los pacientes con EC obstructiva (HR = 1.52; IC 95%:

1.17 a 1.97) y en aquellos con EC no obstructiva (HR = 2.61; IC 95%: 1.61 a 4.23), pero no en los sujetos sin EC (HR = 0.91; IC 95%: 0.46 a 1.79).

En los análisis de mortalidad específica, los índices crudos de mortalidad por causas no cardiovasculares superaron a los índices de mortalidad por causas cardiovasculares en casi todas las combinaciones de gravedad de la EC y categoría basal de HbA_{1c}. Las causas más importantes de mortalidad no cardiovascular fueron la diabetes y el cáncer. Al igual que en la totalidad de la cohorte, en comparación con los enfermos con niveles de HbA_{1c} ≥ 48 a < 53 mmol/mol, la concentración de HbA_{1c} < 42 mmol/mol se asoció con riesgo más alto de mortalidad en los pacientes con EC obstructiva y en los sujetos con EC no obstructiva, pero no en los individuos sin EC. No obstante, la relación obedeció, sobre todo, al riesgo más alto de mortalidad no cardiovascular entre los pacientes con EC obstructiva y HbA_{1c} baja.

A diferencia de la mortalidad, las categorías superiores de HbA_{1c} se vincularon con mayor riesgo de IAM en la totalidad de la población. Los índices crudos de IAM se modificaron significativamente entre las categorías de HbA_{1c} basal de 0% a 0.38% en los pacientes sin EC, de 0.59% a 1.53% en aquellos con EC no obstructiva, y de 2.28% a 3.99% en los sujetos con EC obstructiva. Respecto de la categoría de referencia de ≥ 48 a < 53 mmol/mol, los niveles de HbA_{1c} ≥ 53 a < 64 mmol/mol y ≥ 75 mmol/mol se relacionaron con un riesgo sustancialmente más alto de IAM. Nuevamente, la asociación entre la concentración de HbA_{1c} y el IAM se modificó según la gravedad de la EC (*p* para la interacción < 0.0001). Los niveles aumentados de HbA_{1c} se vincularon con riesgo más alto de IAM entre los pacientes con EC obstructiva (HR = 1.51; IC 95%: 1.01 a 2.26, para los niveles ≥ 53 a < 64 mmol/mol; HR = 1.55; IC 95%: 1.05 a 2.29 para los niveles de HbA_{1c} ≥ 64 a < 75 mmol/mol, y HR = 1.77; IC 95%: 1.11 a 2.81 para la concentración de HbA_{1c} ≥ 75 mmol/mol, todos en comparación con la categoría de ≥ 48 mmol/mol a < 53 mmol/mol. Sin embargo, en los pacientes con EC no obstructiva o sin EC, los niveles de HbA_{1c} no se asociaron de manera categórica con el riesgo de IAM.

En los análisis de sensibilidad se determinaron los efectos de la HbA_{1c} en pacientes terminales. Luego de excluir los valores de HbA_{1c} obtenidos en el transcurso de los 30 días previos a la muerte, la concentración de HbA_{1c} < 42 mmol/mol persistió asociada con mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con EC obstructiva o EC no obstructiva, pero no en los enfermos sin EC. Los resultados para el IAM no fatal fueron esencialmente los mismos que se registraron en los modelos iniciales.

En un paso final se repitieron los análisis primarios con la combinación de dos categorías de HbA_{1c} (≥ 42 a < 47 mmol/mol y ≥ 48 a < 53 mmol/mol) en una única categoría (≥ 42 a < 53 mmol/mol), una situación que refleja mejor la atención médica en los Estados Unidos. El patrón de la asociación entre la categoría de la HbA_{1c} y la mortalidad no se modificó; la concentración

de $HbA_{1c} < 42$ mmol/mol se relacionó con mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa a los 2 años, en comparación con los niveles ≥ 42 a < 53 mmol/mol en los pacientes con EC no obstructiva (HR = 2.03; IC 95%: 1.41 a 2.93) y en los enfermos con EC obstructiva (HR = 1.48; IC 95%: 1.19 a 1.84), no así en los sujetos sin EC (HR = 0.98; IC 95%: 0.49 a 1.98).

Cuando en la categoría de referencia de la HbA_{1c} se incluyeron los valores ≥ 42 a < 53 mmol/mol, el patrón de la vinculación entre la HbA_{1c} y el IAM se modificó: la concentración < 42 mmol/mol se asoció con mayor riesgo de IAM en los pacientes con EC obstructiva (HR = 1.56; IC 95%: 1.03 a 2.37). Para las restantes asociaciones, el patrón se mantuvo similar. Las categorías de $HbA_{1c} \geq 53$ mmol/mol se relacionaron con mayor riesgo de IAM a los 2 años, en comparación con la categoría de ≥ 42 a < 53 mmol/mol, solo en los pacientes con EC obstructiva.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio confirman que la HbA_{1c} se asocia con la mortalidad y el riesgo de IAM a los 2 años; además, las relaciones entre la HbA_{1c} y el desenlace clínico difirieron según la gravedad de la EC. Los niveles bajos de HbA_{1c} (< 42 mmol/mol) se asociaron con la mortalidad a corto plazo en los pacientes con EC obstructiva o EC no obstructiva, un fenómeno casi por completo atribuible a la mortalidad por causas no cardiovasculares. Los niveles altos de HbA_{1c} (> 53 mmol/mol) se vincularon con el riesgo de IAM no fatal a corto plazo solo en los pacientes con EC obstructiva.

Los hallazgos sugieren que los pacientes con EC obstructiva serían los más susceptibles a los efectos adversos de los niveles altos y bajos de HbA_{1c} . Por lo tanto, la gravedad de la EC, siempre que se pueda conocer, ayudaría a identificar el objetivo terapéutico ideal para cada paciente, en términos de los niveles de HbA_{1c} asociado con el riesgo más bajo de mortalidad e IAM. Además, concluyen los autores, la gravedad de la EC debería tenerse en cuenta en los estudios clínicos que intentan determinar los umbrales óptimos de HbA_{1c} para los pacientes con diabetes, específicamente aquellos asociados con menor riesgo de hipoglucemia, ya que el exceso de fallecimientos en los pacientes con niveles bajos de HbA_{1c} podría explicarse, en parte, por esta complicación, habitual en el contexto del tratamiento hipoglucemiante destinado a lograr un control estricto de la glucemia. A diferencia de la presente investigación, en los trabajos previos no se ha tenido en cuenta la presencia y gravedad de la EC. Las observaciones avalan la tendencia actual de las distintas sociedades de los Estados Unidos y Europa que hacen hincapié en la necesidad de que el tratamiento hipoglucemiante se adapte a cada enfermo en particular.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158261

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

2 - Subgrupos Nuevos de Diabetes de Inicio en el Adulto y sus Asociaciones con los Resultados: Un Análisis por Grupos Manejado por Datos de Seis Variables

Ahlqvist E, Storm P, Groop L y colaboradores

Lund University, Lund, Suecia

[Novel Subgroups of Adult-Onset Diabetes and Their Association with Outcomes: A Data-Driven Cluster Analysis of Six Variables]

The Lancet Diabetes and Endocrinology 6(5):361-369, May 2018

En el presente trabajo se presenta una nueva clasificación de la diabetes con la que se podría individualizar los tratamientos e identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones.

La diabetes es una enfermedad heterogénea, y si el diagnóstico está basado solo en la valoración de la glucosa el tratamiento no podrá detener el progreso de la enfermedad ni evitar sus complicaciones crónicas. Un tercer tipo, la diabetes autoinmune latente en adultos (DALA), se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-ácido glutámico descarboxilasa (GADA, por su sigla en inglés). El diagnóstico genético permite diferenciar formas graves de la diabetes. Con las normas de tratamientos actuales no se pueden diferenciar los pacientes que necesitarán un tratamiento intensificado y así evitar complicaciones. Una clasificación refinada permitiría identificar a los individuos con mayor riesgo de complicaciones e individualizar los tratamientos.

Los autores se propusieron presentar una nueva clasificación de diabetes basada en un análisis por grupos manejado por datos, sin supervisión de 6 variables comúnmente medidas, y compararlas de manera metabólica, genética y clínica con la clasificación actual en 4 poblaciones separadas de Suecia y Finlandia.

Métodos

Los datos fueron obtenidos de 5 cohortes, el *All New Diabetics in Scania* (ANDIS) aportó datos de 14 625 pacientes, el *Scania Diabetes Registry* (SDR) de 1466 enfermos, el *All New Diabetics in Uppsala* (ANDIU) de 844 pacientes, el *Diabetes Registry Vaasa* (DIREVA) de 5107 sujetos y el *Malmo Diet and Cancer CardioVascular Arm* (MDC-CVA) aportó datos de 3300 individuos elegidos al azar. En el ANDIS se registraron los valores de la glucosa plasmática en ayunas y las concentraciones del péptido C, y al igual que en el SDR, el ANDIU y el DIREVA se midieron los niveles de los GADA. También utilizaron pruebas para medir los autoanticuerpos del transportador de Zn 8 (ZnT8A). Los valores de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la alanina aminotransferasa, las cetonas y la creatinina sérica se obtuvieron de una base de datos. Se realizó la genotipificación de 5625 pacientes del ANDIS, de los cuales se excluyeron a 1878 participantes, y se utilizaron las muestras genotipificadas del MDC-CVA como controles. La diabetes tipo 1 (DBT1) fue definida como GADA positiva y concentraciones de péptido C

menores de 0.3 nmol/l, y DALA, como GADA positiva y concentraciones de péptido C mayores de 0.3 nmol/l. Utilizaron la fórmula de la *Modification of Diet in Renal Disease* para estimar la tasa de filtración glomerular (eTFG) y definir la enfermedad renal crónica y la enfermedad renal terminal. Si el paciente concurría al menos a 2 de 3 visitas consecutivas y mostraba una tasa de excreción de albumina de 200 µg/min o mayor, una tasa de excreción de albúmina de 300 mg por día o mayor o una proporción de albúmina/creatinina de 25 mg/mmol o mayor para los varones y de 35 mg/mmol o mayor para las mujeres, se determinaba la macroalbuminuria. La retinopatía diabética fue diagnosticada por un oftalmólogo, mientras que para los eventos coronarios y el accidente cerebrovascular (ACV) se utilizó la *International Classification of Disease* (ICD)-10. Para el análisis por grupos los autores seleccionaron 5 variables: el índice de masa corporal (IMC), la edad al inicio de la diabetes, la presencia o ausencia de GADA, la evaluación del modelo homeostático (HOMA) 2 para estimar la función de las células beta (HOMA2-B) y la resistencia a la insulina (HOMA2-IR), basados en las concentraciones de péptido C con el calculador HOMA. Los hombres y las mujeres del ANDIS fueron agrupados de forma separada. El agrupamiento se realizó con los métodos *k-means* y *TwoStep*; este último estima el número óptimo de grupos y luego realiza un agrupamiento jerárquico.

Resultados

De los 13 720 adultos de la cohorte ANDIS, el 1.5% presentaba DBT1, el 5.3% LADA, el 1.2% diabetes secundaria y el 88.3%, diabetes tipo 2 (DBT2). De esta cohorte se tenían los datos completos de 8980 pacientes; se estimó que 5 sería el número óptimo de grupos cuyas características y distribuciones de los pacientes fueron similares entre hombres y mujeres. El grupo 1, identificado como con diabetes autoinmune grave (DAIG), incluyó al 6.4% de los pacientes con las siguientes características: enfermedad de inicio temprano, IMC bajo, control metabólico malo, deficiencia de insulina y presencia de GADA. El grupo 2 incluyó al 17.5% de los enfermos y fue identificado como con diabetes insulino-deficiente grave (DIDG), con características similares al grupo 1, pero con GADA negativo. El grupo 3 agrupó al 15.3% de los pacientes y fue identificado como con diabetes insulino-resistente grave (DIRG), se caracterizó por resistencia a la insulina e IMC alto. El grupo 4 incluyó al 21.6% de los pacientes y fue identificado como con diabetes asociada con obesidad leve (DAOL), caracterizada por obesidad, pero no por resistencia a la insulina. Por último, el grupo 5 incluyó al 39.1% de los pacientes y se identificó como con diabetes asociada con la edad leve (DAEL), en este grupo los pacientes fueron de edad avanzada y mostraron trastornos metabólicos modestos. Replicaron estos agrupamientos en 3 cohortes independientes, el SDR, el ANDIU y el DIREVA, con agrupamientos y características similares a los obtenidos con el ANDIS. Luego, entre los grupos del ANDIS se comparó el avance de la enfermedad, el tratamiento y la aparición de

complicaciones diabéticas. Al momento del diagnóstico, los grupos 1 y 2 tuvieron los mayores valores de HbA_{1c} y la cetoacidosis fue más frecuente en el grupo 1, en el cual la HbA_{1c} fue el indicador más fuerte de cetoacidosis en el diagnóstico. El grupo 3 tuvo la mayor prevalencia de hígado graso no alcohólico, los autoanticuerpos ZnT8A estuvieron principalmente en los pacientes con DAIG. La insulina fue prescrita al 42% de los pacientes del grupo 1 y al 29% de los sujetos del grupo 2, pero a menos del 4% de los restantes grupos; asimismo, el uso sostenido de insulina fue más breve en el grupo 1. La proporción de pacientes medicados con metformina fue más alta en el grupo 2 y más baja en el grupo 1, pero también fue menor en el grupo 3, cuyos integrantes serían los que más beneficios obtendrían de la metformina, lo que pondría de manifiesto falencias de la clasificación tradicional. Los participantes del grupo 2 fueron los que más rápido llegaron a un tratamiento oral secundario para la diabetes y tardaron más en alcanzar las metas terapéuticas. Los pacientes del grupo 3 tuvieron el mayor riesgo de presentar nefropatía diabética y enfermedad renal crónica, el cual es de 2 a 3 veces mayor que en el grupo 5. Este aumento en la prevalencia de enfermedad renal en el grupo 3 se confirmó en las cohortes SDR y DIREVA. Los signos de retinopatía diabética fueron más frecuentes en el grupo 2 en el ANDIS, lo cual se replicó en el ANDIU y el SDR. El riesgo de eventos coronarios y de ACV fue más bajo en los grupos 1, 2 y 4, sin diferencias entre el ANDIS y el SDR. Por último, realizaron el análisis genético, comparando cada grupo del ANDIS con el MDC-CVA. La variante genética antes asociada con la DBT2, también lo hizo con la DIDG, la DAOL y la DAEL, pero no con la DIRG. Una variante genética antes asociada con el hígado graso no alcohólico, estuvo asociada con la DIRG pero no con la DAOL, lo que sugiere que la primera se caracterizaría por una obesidad más mórbida. La variante genética que se vinculaba con la DBT1 estuvo asociada con la DAIG, pero no con la DIDG. El riesgo genético de DBT2 se correlacionó de manera significativa con todos los grupos, menos con el grupo 3, y el riesgo de secreción de insulina se asoció de manera significativa con la DAOL, la DAEL y la DIDG, pero no con la DAIG o la DIRG.

Discusión

Según los autores, este nuevo agrupamiento de pacientes con diabetes de inicio en el adulto es superior a la clasificación clásica de la diabetes debido a que permite identificar los pacientes con mayor riesgo de complicaciones diabéticas al momento del diagnóstico, y sirve como guía orientativa para la elección de la terapia. Al utilizar variables que reflejan aspectos importantes de la diabetes que son controladas en los pacientes, este agrupamiento puede fácilmente aplicarse tanto a estudios de diabetes existentes como a pacientes en las clínicas. La DAIG estaría superpuesta con la DBT1 y la LADA, mientras que la DIDG y la DIRG serían 2 nuevas formas graves de diabetes. Los pacientes identificados con diabetes graves deberían tener un tratamiento intensificado para prevenir las

complicaciones diabéticas. El riesgo de complicaciones renales sería elevado en los pacientes con DIRG y, según este estudio, la terapia de reducción de glucosa no sería la mejor manera de evitar esta complicación. Los pacientes del grupo DIDG tuvieron la mayor prevalencia de retinopatía diabética y sus desencadenantes serían la deficiencia de insulina o la hiperglucemia. Los grupos serían estables, con distintos mecanismos, y no representarían diferentes etapas de la misma enfermedad, ya que el agrupamiento tuvo resultados similares tanto en pacientes con diagnóstico nuevo como en aquellos con diabetes de larga evolución; por su parte, los valores de péptido C se mantuvieron estables. Según los autores, la DIRG podría tener una etiología diferente a los otros grupos y la resistencia hepática a la insulina sería una característica del hígado graso no alcohólico. No se puede afirmar que los nuevos grupos representen diferentes etiologías de la diabetes, ni si es la mejor forma de clasificar los subtipos de diabetes.

Conclusiones

Según los autores, estos datos sugieren que la información combinada de algunas variables importantes para la evolución de la diabetes es superior a las mediciones de la glucosa. Mediante la combinación de esta información del diagnóstico con la información en el sistema de salud, este estudio permite avanzar hacia una estratificación más precisa y de utilidad clínica, que representa un paso importante para la medicina de precisión en la diabetes. Este agrupamiento allana el camino para los ensayos clínicos al azar dirigidos a la secreción de insulina en la DIDG y la resistencia a la insulina en la DIRG.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158265

3 - Eficacia y Seguridad de la Tenueligliptina en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisión Sistemática y Metanálisis de Estudios Controlados y Aleatorizados

Li X, Huang X, Wu J y colaboradores

Southwest Medical University, Luzhou, China

[Efficacy and Safety of Tenueligliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials]

Frontiers in Pharmacology 4(9):1-15, May 2018

Los resultados de la revisión sistemática con metanálisis indican que la tenueligliptina se asocia con mejoras significativas de la glucemia y la función de las células beta, con riesgo muy bajo de hipoglucemia. Se requieren estudios más prolongados para conocer con precisión los efectos de la tenueligliptina sobre el riesgo de eventos cardiovasculares.

Según las estimaciones de un estudio de 2017, uno de cada 11 adultos en el mundo padece diabetes tipo 2, la mitad de ellos sin diagnóstico; más del 90% de los pacientes diabéticos tiene diabetes tipo 2. Las

complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes se asocian con una morbilidad importante y con consecuencias muy desfavorables para los pacientes, sus familias y los sistemas de salud. Según los *Standards of Medical Care in Diabetes* de la *American Diabetes Association* (ADA), en los diabéticos que no logran el control adecuado de la glucemia a pesar de las medidas generales está indicado el tratamiento con metformina, seguido del uso de sulfonilureas, tiazolidindionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP) 4, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 o agonistas del péptido 1 similar al glucagón 1 (GLP-1, por su sigla en inglés) e insulina, solos o en combinación. Sin embargo, el control adecuado de la glucemia, con riesgo mínimo de episodios de hipoglucemia, sin efectos sobre el peso corporal y de bajo costo son objetivos difíciles de alcanzar con un único hipoglucemiante.

Numerosos estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECA) mostraron que los inhibidores de la DPP-4, como sitagliptina y vildagliptina, son eficaces para lograr el control de la glucemia, ya que se asocian con reducciones importantes de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucemia en ayunas (GA) y glucemia posprandial (GPP); además, estos agentes parecen mejorar la función de las células alfa y beta del páncreas. Los inhibidores de la DPP-4 se asocian con un riesgo bajo de hipoglucemia, no modifican el peso corporal y tienen un perfil saludable de tolerabilidad. Los síntomas gastrointestinales, la rinofaringitis, las infecciones del tracto respiratorio superior y las cefaleas fueron los efectos adversos más frecuentes relacionados con el uso de inhibidores de la DPP-4. En los estudios posteriores a la comercialización también se refirieron efectos cutáneos e inmunológicos.

La tenueligliptina es un inhibidor reversible y competitivo de la DPP-4 de tercera generación que disminuye la degradación de incretinas, en especial de GLP-1, con aumento de la secreción de insulina y supresión de la liberación de glucagón, de manera dependiente de la glucosa. La tenueligliptina es eficaz y segura en los pacientes con diabetes tipo 2 y compromiso renal, incluso en los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal, sin necesidad de ajustar la dosis.

La tenueligliptina se comercializa en Japón, la Argentina, Corea y la India. El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue analizar la eficacia y seguridad de la tenueligliptina como monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes en pacientes con diabetes tipo 2. En los adultos, el fármaco es metabolizado por el sistema enzimático citocromo P450 (CYP) 3A4 y monooxigenasas dependientes de la flavina. Alrededor del 34% del fármaco ingerido se elimina sin cambios con la orina, mientras que el 66% restante lo hace, luego de ser metabolizado, por vía hepática y renal. La tenueligliptina está indicada en dosis de 20 o 40 mg por día; en el presente estudio se evaluaron los efectos de

la administración de 20 mg diarios de teneligliptina, la dosis más utilizada en la práctica diaria.

Métodos

Para la revisión sistemática se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA); los artículos publicados hasta 2018 en cualquier idioma se identificaron mediante una búsqueda en PubMed, Medline, Embase y la *Cochrane Library*.

Se analizaron trabajos realizados en pacientes con diabetes tipo 2, según los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de más de 18 años y de cualquier raza. En los estudios, la teneligliptina debía haber sido administrada como monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes durante 4 semanas como mínimo. En los ensayos debían incluirse grupos de comparación (placebo u otros fármacos) y se debía referir información sobre los cambios en la HbA_{1c}, la GA, la glucemia posprandial (GPP) a las 2 horas (G-2h), el área bajo la curva de concentración y tiempo para la glucemia posprandial (GPP) de 0 a 2 horas (ABC_{0-2h}), y la función de las células beta o la resistencia a la insulina (RI) en el modelo de la homeostasis (HOMA-b y HOMA-RI, respectivamente). También debían haberse registrado los efectos adversos y los episodios de hipoglucemia. Mediante el *Cochrane Risk of Bias Tool* se determinó el riesgo de sesgo.

Las variables de eficacia se analizaron con diferencias promedio ponderadas (DPP) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La seguridad se analizó con *risk ratios* (RR) y la heterogeneidad se estimó con pruebas de *chi* al cuadrado y el estadístico *I*². En presencia de valores de *I*² < 50% se aplicaron modelos de efectos fijos y, en los casos restantes, modelos de efectos aleatorios.

Resultados

Se identificaron 251 artículos, 10 de los cuales, todos ECA a doble ciego, reunieron los criterios para el presente estudio. Dos estudios eran de fase II; 6, de fase III, y 1, de fase IV. Las investigaciones duraron de 4 a 24 semanas (7 se extendieron entre 2 y 42 semanas). Los niveles promedio de HbA_{1c} en los distintos estudios fueron del 7.72% al 8.73%, en tanto que la concentración basal de GA estuvo entre 143 y 165.1 mg/dl. En la mayoría de los estudios, casi todos los enfermos eran de mediana edad y tenían sobrepeso y diabetes tipo 2 de más de 4 años de evolución. La edad promedio de los participantes en los diferentes trabajos fue de 55.9 a 60.4 años; el índice de masa corporal (IMC) estuvo entre 24.8 y 26.5 kg/m². En 4 estudios, los enfermos solo recibieron teneligliptina, mientras que en los otros 6, esta se agregó al tratamiento hipoglucemiante basal con canagliflozina, insulina, metformina, pioglitazona o glimepirida.

Todos los trabajos fueron aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y tuvieron riesgo bajo de sesgo.

El tratamiento con teneligliptina redujo significativamente los niveles de HbA_{1c} (DPP = -0.82%; IC 95%: -0.91 a -0.72; *p* < 0.00001), utilizada como monoterapia (DPP = -0.86%; IC 95%: -0.95 a -0.76; *p* < 0.00001) o agregada al tratamiento hipoglucemiante basal (DPP = -0.79%; IC 95%: -0.93 a -0.66; *p* < 0.00001), respecto del placebo. El análisis por subgrupos no disminuyó el nivel alto de heterogeneidad con los diferentes fármacos y la distinta duración del tratamiento. Con la exclusión de 2 estudios, con tamaño del efecto más importante respecto de los otros ensayos, la heterogeneidad y el tamaño del efecto para la HbA_{1c} disminuyeron significativamente (-0.82%; IC 95%: -0.89 a -0.76; *I*² = 0%). Los estudios con seguimiento de 36 a 42 semanas no mostraron mejores declinaciones de la HbA_{1c} en el grupo de la teneligliptina. Respecto del placebo, un porcentaje sustancialmente más importante de enfermos tratados con teneligliptina lograron los valores buscados de HbA_{1c} < 7% (RR = 3.99; IC 95%: 2.98 a 5.34; *p* < 0.00001).

En comparación con el placebo, el tratamiento con teneligliptina se asoció con disminuciones sustanciales de la GA (DPP = -18.32%; IC 95%: -21.05 a -15.6; *p* < 0.00001), cuando se la utilizó como monoterapia (DPP = -17.47%; IC 95%: -20.7 a -14.24; *p* < 0.00001) o cuando se la agregó al tratamiento de base (DPP = -18.85%; IC 95%: -23.38 a -14.31; *p* < 0.00001).

La teneligliptina indujo reducciones importantes en la G-2h (DPP = -46.94%; IC 95%: -51.58 a -42.3; *p* < 0.00001) y del ABC_{0-2h} de la GPP (DPP = -71.5%; IC 95%: -78.09 a -64.91; *p* < 0.00001), respecto del placebo. También disminuyó la G-2h 47.28 mg/dl cuando se la utilizó aisladamente (IC 95%: -54.26 a -40.29; *p* < 0.00001) y 46.67 mg/dl cuando se la indicó en combinación con otros hipoglucemiantes (IC 95%: -52.88 a -40.46; *p* < 0.00001). El ABC_{0-2h} de la GPP disminuyó 73.75 mg h/dl en el grupo de la teneligliptina, en comparación con el del placebo (IC 95%: -83.54 a -63.96; *p* < 0.00001) y 69.64 mg h/dl cuando se agregó a otros hipoglucemiantes orales (IC 95%: -78.54 a -60.74; *p* < 0.00001).

Los pacientes que recibieron teneligliptina presentaron aumento del HOMA-b de 9.31, al considerar todos los esquemas terapéuticos (IC 95%: 7.78 a 10.85; *p* < 0.00001): 9.18 cuando se la utilizó como monoterapia (IC 95%: 5.95 a 12.41; *p* < 0.00001) y 9.35 cuando se la usó en simultáneo con otros fármacos (IC 95%: 7.61 a 11.09; *p* < 0.00001). Sin embargo, las diferencias fueron significativas solo con el tratamiento combinado, con una disminución del HOMA-RI de -0.25 (IC 95%: -0.47 a -0.03; *p* = 0.03).

No se registraron diferencias importantes en la incidencia de efectos adversos globales entre la teneligliptina y el placebo. La incidencia de hipoglucemia fue baja en todos los enfermos y en la mayoría de los trabajos no se registraron episodios de hipoglucemia grave. El riesgo de hipoglucemia fue similar en el grupo de la teneligliptina y en el grupo del placebo (RR = 0.34; IC 95%: 0.04 a 3.18; *p* = 0.34), en el grupo de monoterapia y en el grupo

de terapia combinada (RR = 1.36; IC 95%: 0.66 a 2.78; p = 0.40).

Discusión

La teneligliptina es eficaz y segura en los pacientes con diabetes tipo 2; los enfermos que la recibieron presentaron reducciones importantes de los niveles de HbA_{1c}, respecto del placebo, cuando se la utilizó como monoterapia o cuando se la agregó a otros hipoglucemiantes. Sin embargo, en los análisis por subgrupos se encontró una heterogeneidad importante, posiblemente por las diferencias en la fisiopatología de la diabetes en pacientes de diferentes grupos étnicos (los fármacos a base de incretinas han sido más eficaces en los sujetos asiáticos en quienes, por lo general, hay alteraciones en la primera fase de secreción de insulina), y por las complejas interacciones entre la genética y los factores ambientales.

En el presente metanálisis, los niveles de HbA_{1c} aumentaron después de 36 a 42 semanas de seguimiento en el grupo de la teneligliptina, de modo que se requieren más estudios a gran escala y de buen diseño para establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia a largo plazo. Además de las mejoras en la HbA_{1c}, la teneligliptina se asoció con efectos favorables sobre la GA, la G-2h y el ABC_{0-2h} para la GPP.

En los enfermos con diabetes tipo 2, el control del peso corporal es esencial. En esta ocasión, no se dispuso de datos suficientes para valorar los efectos de la teneligliptina sobre ese aspecto.

La destrucción de las células beta del páncreas cumple un papel decisivo en la fisiopatología de la diabetes tipo 2; la preservación de esas células retrasa la progresión de la enfermedad. Los inhibidores de la DPP-4 mejoran la función de las células beta, de modo que serían una opción muy útil en las primeras fases de la enfermedad. Dada la estructura única de la teneligliptina, se asocia con elevada potencia y selectividad y con riesgo bajo de efectos adversos. Pero por el momento, sus efectos sobre el sistema cardiovascular no se conocen con precisión.

Conclusión

Los resultados del presente metanálisis indican que el tratamiento con teneligliptina se asoció con reducciones significativas y clínicamente relevantes de la HbA_{1c} y la GA en los pacientes con diabetes tipo 2; los cambios se relacionaron con mejoras sustanciales en la función de las células beta. Sin embargo, se requieren estudios de mayor duración para establecer conclusiones definitivas, sobre todo en lo que se refiere a la seguridad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158266

4 - Diabetes Mellitus, Glucosa en Sangre y Riesgo de Fibrilación Auricular: Revisión Sistemática y Metanálisis de Estudios de Cohorte

Aune D, Feng T, Riboli E y colaboradores

Imperial College London, Londres, Reino Unido

[Diabetes Mellitus, Blood Glucose and the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies]

Journal of Diabetes and its Complications 32(5):501-511, May 2018

La prediabetes y la diabetes aumentan un 20% y 28%, respectivamente, el riesgo de fibrilación auricular. Los valores de glucosa en ayunas se asocian, de manera directa, con el riesgo de esta arritmia. En los estudios futuros se deberá determinar el papel de la adiposidad en las asociaciones observadas.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente y se estima que la prevalencia aumentará de modo considerable en los próximos 50 años como consecuencia, en parte, del incremento de la expectativa de vida y la mayor incidencia de la enfermedad. Según los resultados de un metanálisis reciente, la FA aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica (riesgo relativo [RR] = 1.6), insuficiencia cardíaca (RR = 5), muerte súbita cardíaca (RR = 1.9), accidente cerebrovascular (RR = 2.4), enfermedad arterial periférica (RR = 1.3), enfermedad renal crónica (RR = 1.6) y mortalidad por cualquier causa (RR = 1.5). Además, se asocia con un deterioro importante de la calidad de vida y con costos significativos para los sistemas de salud.

La edad, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad y la frecuencia cardíaca alta son factores conocidos de riesgo de FA. En numerosos estudios, la diabetes también fue un factor de riesgo; sin embargo, la información no ha sido concluyente. Lo mismo ocurrió en los estudios que analizaron la posible vinculación entre la prediabetes (hiperglucemia en ayunas [HA] o tolerancia anormal a la glucosa [TAG]) y la FA.

En un metanálisis previo realizado en 2011, se observó un aumento del riesgo de FA en los pacientes con diabetes; sin embargo, como en esa oportunidad solo se analizaron 7 estudios de cohorte con 5000 casos y 800 000 participantes, no fue posible realizar análisis de sensibilidad ni determinar si las asociaciones varían en relación con los factores geográficos u otras características. El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue actualizar la información para el riesgo de FA en relación con la presencia de diabetes y prediabetes y los niveles de glucosa en la sangre.

Materiales y métodos

Los estudios publicados hasta 2017 se identificaron mediante una búsqueda en PubMed y Embase. Se evaluaron estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos y los estudios anidados de casos y

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

controles en los que se analizaron las asociaciones entre la diabetes mellitus, la prediabetes (HA o TAG) y la glucemia y el riesgo de FA.

Se tuvieron en cuenta el año de publicación del estudio, el país en el que se realizó la investigación, el período de estudio, el número de casos y participantes y el tipo de exposición y el subgrupo, entre otros factores; se consideraron los RR con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Se calculó la sumatoria de los RR con IC 95% de FA para los pacientes con diabetes y prediabetes y los que no tenían estas enfermedades; se aplicaron modelos de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird, que contemplan la heterogeneidad en los estudios y entre ellos. Para los valores de glucosa se utilizaron análisis lineales de dosis y respuesta con el método de Greenland y Longnecker.

La heterogeneidad entre los estudios se determinó con los estadísticos Q y I^2 ; los valores de I^2 del 25%, 50% y 75% reflejan heterogeneidad leve, moderada y alta, respectivamente. La calidad metodológica se valoró con la escala de Newcastle Ottawa, en tanto que el sesgo de publicación se conoció por medio de pruebas de Egger y Begg-Mazumdar y la visualización de los gráficos en embudo.

Resultados

Se analizaron 34 estudios de cohorte; 32 de ellos (30 publicaciones) se incluyeron en el metanálisis de diabetes y riesgo de FA (464 229 casos, > 10 244 043 participantes). Catorce trabajos se publicaron en Norteamérica, 12 en Europa, 2 en Australia y 4 en Asia.

La sumatoria del RR para los pacientes con diabetes, respecto de los sujetos sin diabetes, fue de 1.30 (IC 95%: 1.03 a 1.66); sin embargo, se encontró una heterogeneidad muy pronunciada ($I^2 = 99.9\%$; p para la heterogeneidad < 0.0001). El sesgo de publicación y la heterogeneidad disminuyeron de manera considerable luego de la exclusión de un estudio muy amplio (214 457 casos) de España que halló un cociente de índice de incidencia de 3.76 (IC 95%: 3.72 a 3.80), es decir, una asociación mucho más fuerte que la encontrada en los estudios restantes.

La sumatoria del RR para los otros 31 trabajos de cohorte (249 772 casos, 10 244 043 participantes) fue de 1.28 (IC 95%: 1.22 a 1.35; $I^2 = 90\%$, p para la heterogeneidad < 0.0001). No se encontraron indicios de sesgo de publicación en la prueba de Egger ($p = 0.44$) ni en la prueba de Begg ($p = 0.17$).

La sumatoria de los RR estuvo entre 1.26 (IC 95%: 1.20 a 1.33) cuando se excluyó el *Korea National Health Insurance Database Study* y 1.30 (IC 95%: 1.23 a 1.37) cuando se eliminó el *Truven Health MarketScan Commercial and Medicare Supplemental Databases Study*. Para 4 trabajos que evaluaron la prediabetes (HA, TAG o hiperglucemia) y la FA (2392 casos, 58 547 participantes), la sumatoria del RR fue de 1.20 (IC 95%: 1.03 a 1.39; $I^2 = 30\%$, p para la heterogeneidad = 0.23).

Cuatro estudios (3385 casos y 247 447 participantes) se incluyeron en el análisis de la glucemia en ayunas

y la FA; la sumatoria del RR por cada aumento de la glucemia de 20 mg/dl fue de 1.11 (IC 95%: 1.04 a 1.18; $I^2 = 60.6\%$, p para la heterogeneidad = 0.06). No se encontraron asociaciones no lineales entre la glucemia y la FA (p para la no linealidad = 0.34); se observó una relación entre la dosis y la respuesta.

Se observaron asociaciones positivas en casi todos los análisis por subgrupos, sobre la base del sexo, la variable de valoración analizada, la duración del seguimiento, la localización geográfica, la etnia, el número de casos, la calidad del estudio y el ajuste por diversos factores de confusión. En los análisis de metarregresión se comprobó heterogeneidad cuando se efectuó el ajuste en los trabajos según la presencia de hipertensión arterial (p para la heterogeneidad = 0.02); no obstante, se mantuvo la asociación significativa entre los estudios con ese ajuste y los trabajos sin ese factor de ajuste. No se registró heterogeneidad entre los subgrupos restantes. Si bien la heterogeneidad fue en general elevada, no se observó para las mujeres en los análisis específicos por sexo, en los análisis por etnia y en los estudios en los cuales la FA fue adjudicada por un comité independiente. El puntaje promedio de calidad de los estudios fue de 7.6.

Discusión

El presente metanálisis de estudios prospectivos con 249 772 casos y 10 244 043 participantes sugiere que la diabetes aumenta un 28% el riesgo relativo de FA, mientras que la prediabetes lo incrementa un 20%. Asimismo, se registró un aumento del riesgo relativo del 12% por cada 20 mg/dl de aumento en los niveles de glucemia. Las asociaciones se observaron en hombres y mujeres y en todos los grupos étnicos. Si bien los resultados coinciden con los de un metanálisis previo de 7 estudios de cohorte con 5400 casos y 800 000 participantes, en la presente oportunidad se analizaron casi 45 veces más casos y más de 12 veces más participantes, en comparación con esos 7 trabajos. Por lo tanto, el presente estudio tuvo mayor poder estadístico y mayor precisión para las estimaciones globales, y permitió realizar análisis relevantes por subgrupos y sensibilidad.

La diabetes incrementaría el riesgo de FA por diversos mecanismos, entre los que cabe mencionar la presencia de otras comorbilidades; la inflamación; los cambios estructurales, eléctricos y electromecánicos de la aurícula, y la remodelación autonómica. La diabetes se asocia con mayor riesgo de hipertensión arterial, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca e hipertrofia del ventrículo izquierdo, situaciones que predisponen a la aparición de FA. Los pacientes con diabetes suelen tener inflamación de bajo grado y niveles altos de proteína C-reactiva que inducen fibrosis del miocardio y disfunción diastólica. Los estudios con animales mostraron que la diabetes motiva la remodelación estructural de la aurícula izquierda, con dilatación auricular y fibrosis intersticial; estas alteraciones inducen remodelación iónica, retraso de la conducción eléctrica interauricular y arritmias. En la diabetes también se producen productos finales de

glucosilación avanzada y se compromete la expresión de genes, con mayor expresión de los factores involucrados en la fibrosis auricular.

La diabetes ejerce efectos sobre la remodelación auricular autonómica al afectar los sistemas nerviosos simpático y el parasimpático. Los estudios con ratones indicaron que los animales diabéticos sometidos a estimulación simpática tienen más predisposición a presentar FA, en comparación con los controles, tal vez como consecuencia del acortamiento del período refractario eficaz de la aurícula y del aumento de la dispersión.

Conclusión

Los resultados del presente metanálisis sugieren que la diabetes y la prediabetes se asocian con 28% y 20% de aumento, respectivamente, del riesgo de FA; también habría una relación de dosis y efecto entre los niveles crecientes de glucemia y ese riesgo. Se necesitan más estudios para determinar si las asociaciones encontradas son independientes de la obesidad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158263

5 - Impacto de los Inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4 sobre las Enfermedades Cardiovasculares

Xie W, Song X, Liu Z

Zhejiang University, Hangzhou, China

[Impact of Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors on Cardiovascular Diseases]

Vascular Pharmacology 1-10, Jun 2018

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 son utilizados ampliamente en los pacientes diabéticos para el control de la glucemia. Si bien los datos disponibles sugieren que estos fármacos son seguros se requieren ulteriores estudios para confirmarlo.

Se calcula que actualmente existen 415 000 000 de personas con diabetes y que para 2040 ese número se incrementará a 642 000 000. La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte en los pacientes diabéticos. La información disponible indica que el control intensivo de la glucemia es eficaz como intervención temprana, pero no ofrece beneficios en la etapa tardía de la enfermedad. Deben considerarse otros tratamientos para evitar la progresión de las complicaciones cardiovasculares y para reducir el riesgo cardiovascular.

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (IDPP-4) constituyen un nuevo grupo de fármacos empleados para la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Los IDPP-4 mejoran la secreción posprandial de insulina al evitar la degradación enzimática del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y del polipéptido insulínotropo dependiente de la glucosa (GIP). Además de sus efectos anti-diabéticos, los estudios preclínicos sugieren

que los IDPP-4 tienen también efectos protectores cardiovasculares. Los IDPP-4 tienen la capacidad de inactivar una amplia variedad de incretinas, citoquinas, quimioquinas y neuropéptidos asociados con la inflamación, la inmunidad y la función vascular.

Antiinflamación y aterosclerosis

Se considera que la inflamación es un factor etiológico clave en la aparición de la aterosclerosis y la ECV. Varios marcadores de inflamación (proteína C-reactiva, interleuquinas, factor de necrosis tumoral, entre otros) han sido involucrados en el comienzo de la aterosclerosis y en su progresión. La DPP-4 se expresa en varias células, actúa como mediador de las señales proinflamatorias y es un factor de predicción del inicio de la inflamación y de la aterosclerosis. Los IDPP-4 contrarrestan los efectos proinflamatorios de la DPP-4 y disminuyen las concentraciones de los marcadores de inflamación, según se ha comprobado en múltiples estudios clínicos con los IDPP-4 más frecuentemente utilizados (sitagliptina, vildagliptina, linagliptina).

Mejoría de la función de la célula endotelial

La disfunción endotelial en las arterias de las zonas afectadas es un factor importante que contribuye a la fisiopatología de la ECV aterosclerótica. El GLP-1 induce la relajación arterial por un mecanismo sobre el endotelio, a través del óxido nítrico (NO). Por otro lado, las células progenitoras endoteliales están reguladas por el factor estromal 1 alfa (SDF-1 alfa), que es un sustrato para la DPP-4. Los IDPP-4 aumentan las células progenitoras endoteliales y regulan en aumento (*up-regulation*) la producción de NO. Los ensayos clínicos con IDPP-4 en pacientes con DBT2 han indicado un efecto beneficioso sobre la función microvascular, puesto de manifiesto por estudios no invasivos del flujo sanguíneo capilar. Estos resultados, sin embargo, no han sido reproducidos en otros trabajos similares.

Atenuación de la progresión de la placa carotídea

El espesor de la íntima/media carotídea es un marcador de aterosclerosis ampliamente utilizado como factor predictivo de ECV. Existen datos provenientes de estudios controlados que indican que los IDPP-4 tienen el potencial de disminuir la progresión de la placa aterosclerótica carotídea, puesto de manifiesto por la atenuación de los cambios en el espesor de la íntima/media carotídea. Algunos estudios han informado, incluso, regresión de la aterosclerosis carotídea en pacientes con DBT2 tratados con IDPP-4.

Regulación del metabolismo lipídico

El control del perfil de lípidos en los pacientes diabéticos (especialmente la disminución del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad [LDL]) ofrece mejorías sustanciales en la morbimortalidad cardiovascular. En estudios controlados, los IDPP-4 produjeron una reducción significativa de los niveles de colesterol, en comparación con un placebo y con pioglitazona. Se informó, además, una disminución leve del peso corporal.

El hígado graso no alcohólico es un hallazgo común entre los pacientes con DBT2 y se asocia con alta prevalencia de ECV. La expresión del ARN mensajero para la DPP hepática es significativamente mayor en pacientes con hígado graso no alcohólico que en la población general. Estudios preclínicos han indicado que los IDPP-4 ejercen efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los lípidos hepáticos y sobre la esteatosis hepática. Los estudios clínicos con IDPP-4 han arrojado resultados incongruentes, y se espera la conclusión de estudios controlados extensos, actualmente en progreso.

Mejoría de la función cardíaca

Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de mortalidad cuando presentan un infarto agudo de miocardio (IAM), en comparación con los pacientes sin diabetes. La disfunción ventricular izquierda es la principal manifestación después de un IAM, y es un factor de predicción de mortalidad a corto plazo y a largo plazo.

Los IDPP-4 mejoran la función cardíaca después de un IAM, en forma independiente del control de la glucosa. Se especula que este efecto está mediado por el eje conformado por el SDF-1 alfa y el receptor de quimioquinas tipo 4 (CXCR4). Los IDPP-4 aumentan el SDF-1 alfa, lo que potencia el reclutamiento en el corazón isquémico de células germinales de la médula ósea, portadoras de CXCR4, lo que a su vez se asocia con atenuación de la miocardiopatía isquémica.

En un estudio clínico en pacientes diabéticos con IAM, la administración de IDPP-4 mejoró la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (medida por ecocardiografía Doppler), en comparación con el grupo control. Diversos estudios con diferentes IDPP-4 (vildagliptina, alogliptina, teneligliptina, sitagliptina) mostraron el efecto beneficioso sobre la disfunción isquémica del ventrículo izquierdo, pero los autores refieren también que varios otros estudios no lograron demostrar este efecto.

Efectos antihipertensivos

La prevalencia de hipertensión arterial es más alta en los pacientes diabéticos. Se ha demostrado en individuos sanos que la actividad de la DPP-4 es un factor de predicción de la aparición de hipertensión arterial. Los IDPP-4 aumentan la actividad del GLP-1, lo que disminuye la reabsorción urinaria de sal y favorece su excreción.

Los estudios clínicos para evaluar este aspecto se han hecho principalmente con sitagliptina y han mostrado un efecto significativo, aunque pequeño, de reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos, tanto diabéticos como sin diabetes. Los pacientes mostraron, también, disminución de la albuminuria y descenso moderado del peso.

Efectos sobre la retinopatía diabética

La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera en adultos de mediana edad. Se considera que el flujo sanguíneo aumentado en los vasos retinales

es la causa principal de esta enfermedad. Los estudios con IDPP-4 en la retinopatía diabética han mostrado resultados promisorios, con menor progresión del deterioro retiniano y mejor perfusión retiniana.

Impacto sobre la insuficiencia cardíaca

La diabetes mellitus aumenta significativamente la probabilidad de insuficiencia cardíaca.

La gran mayoría de los estudios clínicos con IDPP-4 han demostrado que estos fármacos son seguros desde el punto de vista cardiovascular, pero no han evaluado específicamente la influencia sobre la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, varias revisiones sistemáticas y varios metanálisis han observado un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos a quienes se administran IDPP-4, especialmente en aquellos con otros factores de riesgo de ECV. Los autores de la revisión indican que este aspecto está hoy en controversia y que son necesarios estudios prospectivos extensos para poder dilucidarlo.

Perspectivas a futuro

Existen actualmente 3 estudios prospectivos recientes (TECOS, SAVOR-TIMI 53 y EXAMINE) que evalúan los efectos de la sitagliptina, de la saxagliptina y de la alogliptina, respectivamente. Las investigaciones incluyen, en conjunto, alrededor de 37 000 pacientes. Los resultados iniciales confirman la seguridad cardiovascular de los IDPP-4, excepto por el mayor riesgo de insuficiencia cardíaca con saxagliptina.

Trabajos en curso incluyen el estudio CAROLINA (linagliptina), que estima incorporar unos 6700 pacientes, el estudio CARMELINA (linagliptina), un ensayo multicéntrico de fase IV, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo, que estima incorporar 7000 pacientes. Todas estas investigaciones tienen criterios compuestos de valoración sobre distintos aspectos cardiovasculares, tales como morbimortalidad cardiovascular, IAM y accidente cerebrovascular.

Conclusiones

La vasculopatía y la ECV son causas principales de morbimortalidad en los pacientes con DBT2. Los IDPP-4 son utilizados ampliamente en los pacientes diabéticos para el control de la glucemia y para disminuir las complicaciones de la enfermedad. Con respecto a las ECV, existe acuerdo sobre la seguridad de los IDPP-4, y los datos disponibles sugieren efectos favorables sobre distintos aspectos de riesgo cardiovascular del paciente diabético, aunque se requieren ulteriores estudios para confirmarlos.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158275



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

6 - Hemoglobina Glucosilada antes de la Cirugía y Complicaciones Posquirúrgicas Inmediatas

Chen P, Hallock K, Cherian V y colaboradores

Clinical Diabetes 36(2):128-132, Abr 2018

La hiperglucemia representa un importante factor de riesgo de infección de la herida luego de la cirugía. La neuropatía y la nefropatía son complicaciones crónicas de la diabetes, posiblemente atribuibles al mal control de la glucemia en forma sostenida. La exposición prolongada a la hiperglucemia se asocia con la glucosilación de las proteínas, un fenómeno que compromete la actividad de los neutrófilos y los fibroblastos. El resultado es la mala cicatrización de las heridas y las infecciones.

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) obedece a la glucosilación irreversible de los aminoácidos de la hemoglobina; los niveles de HbA_{1c} reflejan el control de la glucemia en las 8 a 12 semanas previas. Según las recomendaciones de la *American Diabetes Association*, los niveles de HbA_{1c} deben mantenerse por debajo del 7% en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, algunos grupos han sugerido que el control más estricto de la glucemia a largo plazo podría ser importante para evitar las complicaciones posquirúrgicas. En el presente estudio prospectivo y de observación, se analizó la influencia de la concentración elevada de HbA_{1c} sobre la incidencia de trastornos de la cicatrización de la herida quirúrgica o de infecciones en general en el transcurso de la primera semana que siguió a la intervención. El objetivo secundario fue comparar el control de la glucemia y la variabilidad de la glucosa en la sangre en el período posquirúrgico inmediato.

Fueron reclutados enfermos con diabetes que serían sometidos a cirugías programadas; sin embargo, se excluyeron los pacientes sometidos a cirugía cardíaca y aquellos en quienes se anticipó que la cirugía duraría menos de una hora. Tampoco se evaluaron los enfermos con antecedentes de infecciones o los tratados con antibióticos, esteroides, quimioterapia o inmunosupresores, entre otros criterios de exclusión.

Los participantes fueron divididos en 2 grupos en función de los niveles de HbA_{1c}: < 7% (grupo A) y ≥ 7% (grupo B). En todos los casos, los niveles de HbA_{1c} se determinaron en el transcurso de las 2 semanas anteriores a la cirugía.

Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, la talla, el peso, las comorbilidades, las características de la diabetes (tipo, fármacos hipoglucemiantes y niveles de HbA_{1c}), el tipo y la duración de la cirugía, los valores de glucemia registrados en el período anterior a la intervención y el promedio de todos los valores de glucemia valorados en las primeras 24 horas posteriores a esta. En particular, se consideraron las complicaciones que aparecieron en la primera semana que siguió a la cirugía, sobre todo las infecciones de la herida

quirúrgica y las infecciones en general (hipertermia o inflamación del sitio quirúrgico que motivaron la administración profiláctica de antibióticos), y los trastornos para la cicatrización de la herida (inflamación, exudación, retraso de la cicatrización o dehiscencia de la sutura); por último, se analizó la morbimortalidad.

Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *U* de Mann-Whitney o de Fisher, según el caso.

Durante el período de 6 meses del estudio fueron reclutados 25 pacientes para cada grupo. Los participantes fueron comparables en la edad, el índice de masa corporal, el sexo, las comorbilidades y la duración y el tipo de cirugía. Los enfermos del grupo B tuvieron niveles séricos de glucosa ($p < 0.0001$) y HbA_{1c} ($p < 0.0001$) antes de la inducción de la anestesia significativamente más altos, en comparación con los del grupo A. Más pacientes del grupo B recibían insulina ($p = 0.02$), en tanto que más enfermos del grupo A utilizaban metformina ($p = 0.039$).

Un sujeto del grupo A y 10 del grupo B presentaron valores de glucemia antes de la inducción de la anestesia > 200 mg/dl; 4 de ellos (todos del grupo B) presentaron infecciones en el período posoperatorio.

La concentración promedio de la glucosa en las primeras 24 horas posteriores a la cirugía fue más elevada en el grupo B ($p = 0.0016$); lo mismo ocurrió para los valores promediados para la estimación de la variabilidad de la glucosa ($p = 0.02$).

En el primer día del posoperatorio, 4 de 18 pacientes (5 del grupo A y 13 del grupo B) con valores de glucemia > 200 mg/dl presentaron infecciones. En el transcurso de la primera semana del período posquirúrgico, 9 pacientes presentaron infecciones o problemas en la herida quirúrgica, uno presentó infección urinaria y otro tuvo neumonía intrahospitalaria (10 de estos 11 pacientes pertenecían al grupo B; el restante era del grupo A): riesgo relativo de 10 para las complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con HbA_{1c} ≥ 7%. El paciente del grupo A que presentó un hematoma de la herida quirúrgica tenía niveles de HbA_{1c} del 6.9%. Otros 4 enfermos sufrieron otras complicaciones (insuficiencia renal aguda, íleo posquirúrgico, exacerbación de lupus eritematoso sistémico y taquicardia supraventricular), autolimitadas en todos los casos.

El análisis en el subgrupo de pacientes que presentaron complicaciones posquirúrgicas mostró niveles significativamente más altos de HbA_{1c} ($p = 0.0021$) y de glucemia ($p = 0.01$) antes de la inducción de la anestesia; también tuvieron mayor tiempo de intubación y de permanencia en la unidad de cuidados intensivos.

Si bien los niveles de la glucosa fueron similares en los 2 grupos en las primeras 24 horas que siguieron a la cirugía, la variabilidad en la glucemia fue significativamente más importante en los pacientes que presentaron complicaciones posquirúrgicas ($p = 0.04$).

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Diabetes



Ingrese a

www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

En ausencia de información acerca de la duración de la diabetes, la insulina se utilizó como un marcador de la gravedad de la enfermedad. Seis de los 14 pacientes del grupo B tratados con insulina sufrieron complicaciones en comparación con 4 de los 11 sujetos que no la recibían ($p = 0.74$).

En el presente estudio de observación, los pacientes con diabetes y niveles de $HbA_{1c} \geq 7\%$ tuvieron mayor incidencia de complicaciones infecciosas y otras complicaciones de la herida quirúrgica, en comparación con los pacientes con $HbA_{1c} < 7\%$. Los primeros también presentaron niveles más altos de glucosa en la sangre y una variabilidad más importante de la glucemia en el período posoperatorio.

La hiperglucemia motiva la glucosilación de proteínas intracelulares y extracelulares y la formación de productos finales de la glucosilación avanzada (PGA), un fenómeno de importancia decisiva en la fisiopatología de las complicaciones crónicas de la diabetes, como la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía. Los PGA inducen la liberación de factores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa, que comprometen la cicatrización de las heridas.

Sin embargo, en el período posquirúrgico, el control muy estricto de la glucemia aumenta el riesgo de hipoglucemia, una complicación asociada con elevada mortalidad. En los enfermos sometidos a derivación cardiopulmonar se aceptan valores de glucemia de hasta 180 mg/dl para evitar la hipoglucemia.

En el presente trabajo, la variabilidad de la glucemia en el posoperatorio y los niveles de HbA_{1c} fueron mucho más altos en los pacientes que tuvieron complicaciones; en cambio, la glucemia promedio durante el primer día del período posquirúrgico no difirió en gran medida entre los grupos; por lo tanto, no solo la hiperglucemia contribuiría a la aparición de complicaciones posoperatorias.

En el contexto de estos resultados surge el interrogante sobre la utilidad de la valoración sistemática de los niveles de HbA_{1c} a todos los diabéticos que serán operados; las asociaciones entre el riesgo de complicaciones posquirúrgicas y los niveles de HbA_{1c} no han sido categóricas, pero estaría justificada su determinación, ya que es un estudio de bajo costo que permitiría identificar a los enfermos con mayor riesgo de padecer complicaciones importantes tras la cirugía.

Otro interrogante que se plantea a partir de las observaciones encontradas tiene que ver con la necesidad de postergar las cirugías planificadas en los pacientes con niveles altos de HbA_{1c} . En el presente estudio, la mediana de los niveles de HbA_{1c} fue del 7.9% y del 6.5% entre los enfermos que presentaron complicaciones y los que no las tuvieron, respectivamente.

En conclusión, la incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica y la variabilidad de la glucemia en el

período posquirúrgico fueron más altas en los pacientes con niveles de $HbA_{1c} \geq 7\%$, en comparación con las de los sujetos con $HbA_{1c} < 7\%$. La información en conjunto sugiere que la optimización del control de la glucemia, antes de las cirugías programadas, podría ser una estrategia útil para evitar las complicaciones, en especial las infecciosas, después de la operación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/158264

7 - Eficacia y Seguridad de la Teneigliptina

Agarwal P, Jindal C, Sapkal V

Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 22(1):41-46, Ene 2018

Según las cifras del último Atlas de la *International Diabetes Federation* (IDF), 415 millones de personas en el mundo padecen diabetes tipo 2 (DBT2). Los países con mayor incidencia de la afección son China e India; para este último, la IDF refirió 69.2 millones de enfermos y, según las estimaciones para 2040, 123.5 millones de indios la presentarán.

La prevalencia creciente de la enfermedad se atribuyó esencialmente al sedentarismo y los hábitos alimentarios poco saludables. En los pacientes con DBT2, el control adecuado de la glucemia reduce, de manera considerable, la morbimortalidad. Se estima que alrededor del 60% de los enfermos que no logran las cifras buscadas de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), del 6% al 7%, sufrirán complicaciones vinculadas con la enfermedad.

En comparación con los sujetos sin DBT2, la función de las células beta del páncreas se reduce a un 60% en los diabéticos. La hiperglucemia sostenida se asocia con hipertrofia, hiperplasia y atrofia de la masa de células beta.

Si bien la mayoría de los hipoglucemiantes actuales disminuyen el riesgo de complicaciones macrovasculares de la DBT2, su uso a largo plazo podría ser perjudicial para las células beta remanentes. De hecho, las sulfonilureas se relacionan con una pérdida progresiva de células beta. En cambio, las gliptinas o inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4) mejoran la secreción de insulina a partir de las células beta del páncreas en respuesta a la hiperglucemia.

El péptido 1 similar al glucagón y el péptido insulínico dependiente de la glucosa son enzimas intestinales que inducen la liberación de insulina y participan en la regulación de los niveles séricos de glucosa. Numerosos trabajos demostraron que las gliptinas –sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina– disminuyen la glucemia; estos fármacos se asocian con un riesgo muy bajo de eventos de hipoglucemia.

La teneigliptina es una nueva gliptina que induce mejoras en la glucemia en ayunas (GA) en los pacientes con DBT2. El objetivo del presente estudio, controlado

con placebo, fue analizar la seguridad y la eficacia del tratamiento con 20 mg diarios de teneligliptina como única forma de terapia en pacientes de la India con control inadecuado de la glucemia a pesar del cumplimiento de las medidas generales, la dieta y el ejercicio.

La investigación, de fase III, tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego, comparativo, controlado con placebo y de grupos paralelos; se llevó a cabo en 24 centros de la India entre 2014 y 2015.

Para el estudio se analizaron pacientes de 18 a 65 años con diabetes tipo 2 y mal control de la glucemia ($HbA_{1c} > 7\% - < 8.5\%$) a pesar de la dieta y el ejercicio. Los enfermos no debían haber utilizado otros hipoglucemiantes en las 8 semanas anteriores al ensayo.

El estudio duró en total 17 a 18 semanas, incluida una semana de rastreo y 16 semanas de tratamiento activo. Los pacientes que no lograron los objetivos metabólicos buscados, definidos de antemano ($GA > 240$ mg/dl en la semana 12), recibieron terapia de rescate con metformina hasta la finalización del estudio.

Los participantes fueron asignados al azar al tratamiento con teneligliptina, en dosis de 20 mg por día o al placebo (2:1). Durante las primeras 4 semanas recibieron 20 mg de teneligliptina antes del desayuno; después la dosis podía aumentarse en función de la glucemia. En los enfermos con $GA \leq 180$ mg/dl, la dosis se mantuvo durante las 12 semanas restantes del estudio, mientras que en los pacientes con $GA > 180$ mg/dl, se duplicó. En la semana 12, los que persistían con control inadecuado de la glucemia (> 240 mg/dl) recibieron medicación de rescate con metformina, cuya dosis fue determinada por el investigador.

El criterio principal de valoración fue el cambio en los niveles de HbA_{1c} desde el inicio hasta la semana 16. El porcentaje de pacientes con niveles de $HbA_{1c} \leq 7\%$, el porcentaje de enfermos que requirieron medicación de rescate en la semana 12, y los cambios en la GA, la glucemia posprandial (GPP) y el peso corporal fueron criterios secundarios de valoración. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos clínicos, bioquímicos y electrocardiográficos del tratamiento.

Las variables de eficacia se analizaron en la población con intención de tratamiento (PIT), es decir, todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de medicación y para quienes se dispuso de una valoración de HbA_{1c} posterior a la basal, como mínimo, y la población por protocolo (PP). Los datos faltantes se abordaron con el método de arrastre según la última observación. Los valores obtenidos luego de la indicación de terapia de rescate para las comparaciones de eficacia se consideraron datos faltantes.

El cambio promedio en la concentración de HbA_{1c} desde el inicio hasta la semana 16 se determinó con análisis de la covarianza; se calcularon los promedios de los cuadrados mínimos (CM), los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y los valores de p. El porcentaje de enfermos que lograron niveles de $HbA_{1c} \leq 7\%$ al final del tratamiento se comparó con análisis de regresión

logística, con ajuste según la concentración basal de HbA_{1c} . Los restantes cambios se abordaron de manera similar. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

Fueron reclutados 237 pacientes de 49.6 y 48.9 años, en promedio, en los grupos de la teneligliptina y del placebo, respectivamente. El 60.8% de los pacientes eran varones; 158 y 79 pacientes recibieron teneligliptina y placebo, en ese orden. El 89.9% de los participantes ($n = 213$) completó el estudio.

Los niveles basales de HbA_{1c} fueron similares en los 2 grupos (7.75% en el grupo de teneligliptina y 7.74% en promedio en el grupo placebo).

Respecto de los valores basales, se observó una reducción significativa en los niveles séricos de HbA_{1c} en la semana 16 en los enfermos asignados a la teneligliptina (diferencia promedio de los CM [DPCM] = -0.31; DE 1.246; $p = 0.0037$ en la PIT, y DPCM = -0.29; DE = 1.263; $p = 0.0089$ en la PP). Se observaron mejoras significativas en los niveles de HbA_{1c} en el grupo de tratamiento activo respecto del grupo control (DPCM = 0.555; IC 95%: 0.176 a 0.934; $p = 0.0043$ en la PIT, y DPCM = 0.642; IC 95%: 0.233 a 1.052; $p = 0.0023$ en la PP).

El porcentaje de pacientes que alcanzaron los valores buscados de $HbA_{1c} (\leq 7\%)$ fue significativamente más alto en el grupo de teneligliptina en comparación con el grupo placebo en la PIT (43.4% y 27.3%, respectivamente; $p = 0.026$). En la PP se observó la misma tendencia (43.6% y 26.6% en el mismo orden; $p = 0.018$).

El porcentaje de enfermos que requirieron medicación de rescate luego de 12 semanas fue bajo y similar en ambos grupos. En la PIT, la GA disminuyó de 144.2 mg/dl \pm 38.57 mg/dl al inicio a 141.9 mg/dl \pm 44.47 mg/dl en la semana 16 en el grupo asignado al tratamiento con teneligliptina, con una reducción de 0.9 ± 51.72 mg/dl. Por el contrario, en el grupo placebo se observó un aumento en la concentración de GA de 145.4 mg/dl \pm 37.94 mg/dl al inicio a 150.8 mg/dl \pm 50.36 mg/dl en la semana 16. La diferencia entre los grupos no fue significativa (DPCM = 8.829; IC 95%: -4.357 a 22.016; $p = 0.1883$). En la PP, la GA descendió de 144 mg/dl \pm 37.55 mg/dl al inicio a 142.3 mg/dl \pm 45.96 mg/dl en la semana 16 de tratamiento con teneligliptina, pero aumentó de 145.7 mg/dl \pm 38.88 mg/dl a 153.9 mg/dl \pm 52.61 mg/dl en la semana 16. Las diferencias entre los grupos no fueron significativas (DPCM = 11.710 mg/dl; IC 95%: -2.893 a 26.312; $p = 0.1154$).

Se registraron disminuciones significativamente más importantes de la GPP en el grupo de teneligliptina, respecto del grupo control, en la PIT (DPCM = 25.849 mg/dl; IC 95%: 7.143 a 44.556; $p = 0.0070$) y en la PP (DPCM = 25.683 mg/dl; IC 95%: 5.830 a 45.536; $p = 0.0115$). No se observaron diferencias importantes en el peso corporal registrado al inicio y en la semana 16.

Los pacientes recibieron teneligliptina y placebo durante 106.7 días y 107.7 días en promedio,

respectivamente. El 18.6% de los enfermos (44 de 237) refirieron, al menos, un efecto adverso. El 19% (30 de 158) y 17.7% (14 de 79) de los sujetos de los grupos de teneligliptina y placebo, respectivamente, presentaron efectos adversos emergentes durante el tratamiento (EAET). Dos pacientes del grupo de tratamiento activo sufrieron efectos adversos graves (un caso de cáncer de la fosa piriforme derecha y cirugía de venas varicosas en otro paciente); ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento.

Seis pacientes tratados con teneligliptina (3.8%) y 2 del grupo placebo (2.5%) presentaron EAET. Los más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso; ambos ocurrieron con la misma frecuencia en los 2 grupos.

La mayoría de los EAET fueron de intensidad leve; en 2 enfermos tratados con teneligliptina se registraron EAET de intensidad grave, mientras que en 6 y en 1 enfermos de los grupos de tratamiento activo y control, respectivamente, se produjeron EAET de intensidad moderada.

El 93.7% (n = 148) de los pacientes tratados con teneligliptina y el 97.5% (n = 77) de los del grupo control no presentaron episodios de hipoglucemia; en el 0.6% (n = 1) y 1.3% (n = 1) de los casos, en el mismo orden, se produjo al menos un episodio de hipoglucemia. Cuatro pacientes (2.5%) y ninguno (0%), respectivamente, presentaron 3 o más episodios de hipoglucemia. No se registraron cambios relevantes en los niveles de enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina, amilasa y calcitonina en ninguno de los grupos.

El presente estudio indica que en los enfermos diabéticos sin tratamiento hipogluceante y sin control adecuado de la glucemia a pesar de la dieta y del ejercicio, la administración de teneligliptina, en dosis de 20 mg por día como monoterapia, se asoció con reducciones significativas y clínicamente relevantes de la HbA_{1c} respecto del placebo. También se registraron mejoras importantes en la GPP y un mayor porcentaje de enfermos tratados con teneligliptina, respecto de los asignados al placebo, alcanzaron la meta de la HbA_{1c} de 7% o más baja.

A diferencia de otros hipogluceantes, como la insulina, los estimulantes de la secreción de insulina y las tiazolidindionas, que se asocian con aumento del peso corporal, la teneligliptina utilizada hasta por 16 semanas no incrementó el peso; en una revisión previa, las gliptinas no indujeron un aumento de peso en los enfermos con DBT2.

La incidencia de efectos adversos fue similar en los enfermos que recibieron teneligliptina (19%) y placebo (17.7%); la mayoría de ellos fueron de intensidad leve a moderada. El 93.7% de los enfermos asignados al tratamiento con teneligliptina no presentó episodios de hipoglucemia.

En conclusión, en los enfermos con diabetes mal controlada a pesar de las medidas generales, la teneligliptina redujo los niveles de HbA_{1c} y se toleró bien.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158262

8 - Inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4 y Estrés Oxidativo

De Nigris V, Praticchizzo F, Ceriello A y colaboradores

Oncotarget 9(10):8898-8910, Dic 2017

La hiperglucemia característica de la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) agrava la enfermedad cardiovascular de los pacientes diabéticos al producir daño al endotelio mediado por especies reactivas del oxígeno (ERO). Esto aumenta el estrés oxidativo y provoca disfunción endotelial (DE), la cual no mejora al disminuir la glucemia. Este mecanismo fisiopatológico puede ser explicado mediante la teoría de la memoria metabólica, que define la continuación del daño a pesar de haber alcanzado una glucemia óptima.

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es una hormona empleada para el tratamiento de la DBT2, dado que no solo mejora el control glucémico, sino que, además, tiene efectos protectores sobre la vasculatura al inducir la expresión de enzimas antioxidantes y disminuir el estrés del retículo endoplasmático liso (ERL) de las células endoteliales.

Se ha demostrado recientemente que la hiperglucemia produce resistencia a los efectos de esta hormona, y que esta situación puede ser explicada parcialmente por la persistencia del estrés oxidativo.

La inhibición de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) o el empleo de análogos del GLP-1 resistentes a la hidrólisis son estrategias empleadas en la clínica para mejorar la función endotelial. La DPP-4 es una proteína transmembrana con capacidad de clivar el GLP-1, y puede encontrarse también en la circulación sistémica.

La teneligliptina es una droga inhibidora de la DPP-4 con eficacia y seguridad clínica reconocidas, tanto como monoterapia como en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la DBT2. Trabajos previos han demostrado su capacidad antioxidante en células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC) expuestas a entornos con altas concentraciones de glucosa. Además, se ha observado mejora en la proliferación celular y en la homeostasis del ERL en estas condiciones.

El objetivo de este trabajo fue conocer los efectos sinérgicos de la administración de GLP-1 y teneligliptina sobre la respuesta endotelial al evaluar la respuesta antioxidante, la tasa de proliferación y el estrés del ERL en HUVEC expuestas a altas concentraciones de glucosa.

Se cultivaron HUVEC en presencia de factores de crecimiento epidérmico y de fibroblastos, entre otras sustancias. Veinticuatro horas después de la siembra

fueron expuestas a tres condiciones de glucosa: glucosa normal continua (GNC, 5 mmol/l por 21 días), glucosa alta continua (GAC, 25 mmol/l por 21 días) y de memoria metabólica (MM por 14 días y GNC por 7 días). Se administraron 3 μ mol/l de teneligliptina disuelta en agua cada 48 horas, mientras que el GLP-1 se administró solo o en combinación con teneligliptina 1 hora antes de cosechar. Se empleó la sonda fluorescente 2',7'-diclorofluoresceína para medir la producción intracelular de ERO. La concentración de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8OHdG) y de DPP-4 y la incorporación de bromodesoxiuridina (BrdU) fueron medidas con la técnica de ELISA, y la actividad de la proteína quinasa C (PKC) y la caspasa 3 fueron medidas con *kits* comerciales. Se realizó el aislamiento del ARN seguido de una reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa en tiempo real (qRT-PCR). Se realizaron análisis de *Western blot*.

Se observaron niveles altos de 8OHdG en GNC y GAC, con una mejora en las células tratadas con teneligliptina, pero no en las tratadas con GLP-1, aunque la mejora fue pronunciada cuando se combinó GLP-1 con un inhibidor de la DPP-4 (IDPP-4), especialmente en el tratamiento MM.

La exposición de los cultivos a las condiciones antes mencionadas incrementó los niveles de ARN mensajero (ARNm) y la actividad de PKC. El tratamiento con teneligliptina, pero no con GLP-1, reduce estos niveles, y la combinación de GLP-1 y el IDPP-4 no produjo mejoras, aunque inhibió la actividad mejor que la teneligliptina.

Los niveles de ARNm de la proteína asociada con tiorredoxina, un marcador de daño inducido por glucosa, fueron elevados en GNC y GAC. La combinación de GLP-1 y teneligliptina no indujo una mejora en los niveles de este mensajero.

Los niveles de ERO fueron superiores en los cultivos expuestos a GAC y MM, en comparación con GNC, y el GLP-1 produjo mejoras no significativas en la producción de ERO en GAC, pero no en MM. La teneligliptina sí redujo estos niveles, y la mejora fue aun superior en los cultivos tratados con la combinación de GLP-1 y el IDPP-4. Los niveles de ARNm de subunidades de la NADPH oxidasa aumentaron en las células bajo las condiciones de GAC y MM; el GLP-1 no redujo su concentración y la teneligliptina disminuyó solo la concentración de la subunidad P22.

Respecto de la expresión de enzimas del sistema antioxidante, en la condición de GAC la teneligliptina aumentó los niveles de ARNm de SOD1, y la combinación del IDPP-4 y el GLP-1 aumentó los niveles de SOD2 y CAT. Por otro lado, en las condiciones de GAC y MM hubo aumentos del ARNm para SOD1, SOD2 y GPX; el tratamiento con teneligliptina aumentó la expresión de SOD2 en ambas condiciones y de GPX solo en GAC. La combinación de GLP-1 con un IDPP-4 aumentó la expresión de todos los ARNm.

Respecto de los efectos del GLP-1 sobre la proliferación celular, se observó que los cultivos bajo condiciones GAC y MM aumentaron la expresión del gen *p53*, y que la teneligliptina, pero no el GLP-1,

redujeron su nivel, mientras que la combinación de GLP-1 y el IDPP-4 lo redujo aún más. Se registraron resultados similares con los genes que codifican para las proteínas P21 y P27. En los ensayos de captación de BrdU se observó que la teneligliptina sola o en combinación con GLP-1 aumentó la proliferación celular en las condiciones de GAC y MM. El GLP-1 no tuvo un efecto significativo. En cuanto al efecto sobre la apoptosis, las condiciones GAC y MM aumentaron la expresión de los genes proapoptóticos *BAX* y *CASP3* y disminuyeron la expresión del gen *BCL2*, con efectos antiapoptóticos. La administración de GLP-1 aumentó los niveles de *BCL2* y redujo los de *BAX* y *CASP3* en estas condiciones.

Se investigó el efecto del tratamiento crónico con teneligliptina sobre los niveles de DPP-4 en plasma y la expresión de su gen en las células expuestas a las condiciones hiperglucémicas antes mencionadas. Se observó que la actividad de la DPP-4 aumentó en las condiciones GNC y GAC; la teneligliptina produjo una reducción en esta actividad en estas condiciones, pero no en GNC. Las condiciones hiperglucémicas aumentaron la actividad de la DPP-4 en el medio de cultivo, y la teneligliptina disminuyó este valor. También se analizó la expresión de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) 1, 2 y 14 dado que están involucradas en el mecanismo de descamación del músculo liso. El ARNm de estas tres enzimas aumentó en las condiciones MM y GAC. La teneligliptina atenuó estos incrementos. El GLP-1 no solo no tuvo efecto en las condiciones hiperglucémicas, sino que aumentó la expresión de estas enzimas en GNC.

Este trabajo tiene dos hallazgos fundamentales. El primero es que el tratamiento crónico con teneligliptina aumenta la eficacia del GLP-1 en las células HUVEC expuestas a condiciones hiperglucémicas al reducir el estrés oxidativo y mejorar la respuesta antioxidante y la proliferación. El segundo hallazgo es que, bajo condiciones hiperglucémicas, la expresión del gen que codifica para la DPP-4 se ve estimulada y que la teneligliptina disminuye esta expresión.

La 8OHdG es un marcador de daño oxidativo al ADN que persiste al normalizar la glucemia; la teneligliptina disminuye los valores de este marcador por sí sola, con una sinergia positiva al administrarla en conjunto con GLP-1. La teneligliptina tiene una acción directa en la restauración de los niveles aumentados de ERO en condiciones hiperglucémicas, y también se observó una sinergia con el GLP-1 en la mejoría del estrés oxidativo. En concordancia con estos resultados, este fármaco tuvo eficacia para reducir los marcadores de estrés oxidativo en monoterapia, con mayor acción al coadministrarlo con GLP-1.

Respecto de los efectos sobre la proliferación celular, la combinación de teneligliptina y GLP-1 restauró la actividad antiapoptótica y proproliferativa de este último. Los mecanismos reguladores de la transcripción y la actividad enzimática de la DPP-4 no son conocidos.

Este estudio ha demostrado que el tratamiento prolongado con teneligliptina disminuye la actividad de la DPP-4 a nivel de la transcripción génica bajo condiciones hipergluceimiantes, y a nivel de traducción a proteínas en condiciones de glucemia normal. El hecho de que la teneligliptina inhibe la expresión del gen que codifica para la DPP-4 como respuesta a una alta concentración de esta enzima (presente solo en condiciones hiperglucémicas) explicaría parcialmente estos resultados. Se han documentado resultados similares en células endoteliales microvasculares dérmicas humanas.

La teneligliptina, además, impide la descamación de la DPP-4 al inhibir la expresión de las metaloproteinasas bajo condiciones hiperglucémicas, lo que reduce la forma soluble de dicha enzima.

En conclusión, los resultados de este estudio demuestran que la teneligliptina mejora los efectos beneficiosos del GLP-1 sobre la respuesta antioxidante y la función proliferativa. Además, este fármaco reduce el contenido y la actividad de la DPP-4 en las HUVEC.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158273

9 - Hormona Klotho como Predictora de la Función Renal en la Diabetes Tipo 2

Fountoulakis N, Maltese G, Gnudi L, Karalliedde J

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 103(5):2026-2032, May 2018

La hormona antienvjecimiento Klotho, que circula en su forma soluble, induce fosfatúria y tiene beneficios cardíacos y renales mediante la reducción del estrés oxidativo y la protección endotelial. El gen *Klotho* se considera antienvjecimiento y codifica una proteína transmembrana que funciona como un correceptor obligado para el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), y la escisión de la porción extracelular de esa proteína origina la hormona Klotho soluble circulante. El riñón es la fuente principal de la hormona Klotho soluble circulante y en diversos estudios transversales se encontró que sus niveles disminuyen en los estadios avanzados de la enfermedad renal crónica (ERC). Los ensayos prospectivos recientes indicaron que los niveles de la hormona Klotho soluble predicen la disminución de la función renal y la mortalidad cardiovascular en personas ancianas sin diabetes y en pacientes en hemodiálisis, respectivamente. Las investigaciones en animales indicaron que la hormona Klotho parece ser un factor patogénico en la progresión de la ERC y las complicaciones cardiovasculares, y su suplemento disminuye las alteraciones renales. En un estudio publicado por los autores en 2017 se encontró una asociación entre los niveles disminuidos de hormona Klotho y la microalbuminuria (MA) en los pacientes con diabetes tipo 1, pero señalan que no hay investigaciones prospectivas a largo plazo sobre la

predicción de la declinación de la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) según las concentraciones de la hormona soluble Klotho. Por ello, realizaron una investigación sobre el tema en 101 personas con DBT2, con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) > 45 ml/min a nivel basal, con un seguimiento de 9 años (2 a 13 años).

Los pacientes reclutados se atendían en 2 centros londinenses, *Diabetes Clinic at Guy's* y *St Thomas' Hospitals*, entre 2004 y 2006. Participaron pacientes de más de 40 años con DBT2, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, con enfermedad renal diabética (antecedentes de MA y sin enfermedad renal de otra causa). El seguimiento se extendió por una mediana de 9 años (2 a 13 años) y se llevó a cabo mediante mediciones clínicas y bioquímicas estandarizadas con visitas anuales o bianuales. Los niveles plasmáticos de la hormona soluble Klotho y FGF-23 C-terminal se midieron en duplicado por enzimoimmunoanálisis en muestras almacenadas al inicio. En dichas muestras también se realizaron determinaciones de las concentraciones séricas de fósforo, calcio y FGF-23.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para el análisis de las características demográficas y clínicas de la cohorte. El criterio principal de valoración fue la disminución en más de un 50% en la TFGe con respecto al inicio. Se aplicaron modelos de riesgo proporcional de Cox y se calcularon los *hazard ratios* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

La edad promedio fue de 60 años (40 a 82 años), el 60% fue de sexo masculino y la duración promedio de la diabetes, de 9.8 ± 6.6 años. La TFGe fue de 90.7 ± 20 ml/min y la mediana de la tasa de excreción de albúmina (TEA) fue de $24.5 \mu\text{g}/\text{min}$. El 91% ($n = 92$) de los participantes recibía tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) y de ellos, 39 tenían valores de albuminuria normales y 53 un aumento en la TEA ($> 20 \mu\text{g}/\text{min}$), a pesar del uso de un inhibidor del SRA. Los pacientes con aumento en la TEA tuvieron niveles significativamente superiores de presión arterial sistólica, incremento en el índice de masa corporal, utilización más frecuente de estatinas, hipogluceimiantes orales y niveles disminuidos de hormona soluble Klotho, en comparación con los sujetos con normoalbuminuria. En el análisis univariado, los niveles de hormona soluble Klotho se correlacionaron inversamente con la TAE basal, pero no con la TFGe basal.

En la cohorte evaluada, los pacientes en el cuartil inferior de niveles de hormona soluble Klotho tuvieron una tasa más rápida de disminución en la TFGe, en comparación con los ubicados en el cuartil superior. Del total de 101 participantes, el 21% ($n = 22$) alcanzó el criterio principal de valoración consistente en una declinación mayor del 50% en la TFGe con respecto al inicio. El 17.8% ($n = 18$) falleció antes de alcanzar un descenso superior al 50% en la TFGe. Un 10% de incremento en los niveles basales de la hormona soluble Klotho produjo un descenso del 12% en la incidencia

relativa del criterio principal de valoración (HR: 0.28, IC 95%:0.15 a 0.52, $p < 0.001$), independientemente de los factores de riesgo tradicionales. Los individuos con concentraciones de la hormona soluble Klotho inferiores a la mediana de 204.4 pg/ml tuvieron una incidencia acumulada aproximadamente 4 veces más alta del criterio principal de valoración, en comparación con aquellos con valores superiores a esa mediana (24% contra 6.2%).

Comentan los autores que los resultados de su estudio indican que la hormona soluble Klotho es un predictor independiente del descenso superior del 50% en la TFGe en pacientes con DBT2, con función renal inicial relativamente preservada. En efecto, la acción de la hormona soluble Klotho fue independiente de los niveles de FGF-23, calcio y fosfato y los factores de riesgo renal tradicionales. Un 10% de aumento en los niveles de hormona soluble Klotho redujo la incidencia del criterio principal de valoración en un 12%, independientemente de los factores de riesgo tradicionales. También, se encontró que los pacientes con albuminuria residual, a pesar del bloqueo del SRA, tuvieron niveles significativamente inferiores de la hormona soluble Klotho, en comparación con aquellos con normoalbuminuria. Según los autores, este hallazgo no se había descrito previamente. Las personas con concentraciones de hormona soluble Klotho inferiores a la mediana para el grupo tuvieron aproximadamente una incidencia 4 veces superior de pérdida de más del 50% de la función renal durante el seguimiento de casi 10 años. En estudios transversales publicados previamente, especialmente en cohortes de pacientes sin diabetes, se había informado una asociación inversa entre los niveles de hormona soluble Klotho y la TFGe. En un ensayo prospectivo publicado en 2017, con 2496 ancianos, el 37% de ellos con diabetes, la duplicación de los niveles de hormona soluble Klotho se asoció independientemente con un riesgo disminuido de descenso en la función renal. Hay menos investigaciones prospectivas que hayan evaluado el efecto de la hormona soluble Klotho en los pacientes con ERC.

No se ha dilucidado el mecanismo por el cual la hormona soluble Klotho ejerce sus efectos protectores cardíacos y renales. Se ha implicado a la activación del SRA como el principal mecanismo patológico que provoca la reducción de la expresión Klotho por medio del incremento en el estrés oxidativo. Los autores encontraron previamente que el bloqueo del SRA incrementa los niveles de hormona soluble Klotho en los pacientes con DBT2.

La principal limitación de esta investigación fue su tamaño relativamente pequeño debido a la exclusión de las personas con insuficiencia renal más grave. La principal fortaleza radica en que los participantes tenían función renal basal relativamente preservada.

En resumen, en una cohorte de pacientes con DBT2, con función renal basal relativamente preservada, los niveles inferiores de hormona soluble Klotho se asociaron con albuminuria residual y progresión más

rápida de la disminución de la función renal. Estos resultados completan los datos obtenidos *in vitro* y en estudios con animales e indican que la hormona soluble Klotho pueden constituir un potencial blanco terapéutico para retrasar la progresión de la disfunción renal. Además, estos datos avalan el papel de esta hormona como un biomarcador potencial y predictor de la enfermedad renal en la diabetes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158260

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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Diabetes 8 (2018) 25-26

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	Señale el enunciado correcto para la asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA _{1c}) y la evolución clínica de pacientes con enfermedad coronaria (EC):	<p>A) Los niveles bajos de HbA_{1c} se asocian con mayor riesgo de mortalidad en la EC obstructiva.</p> <p>B) Los niveles bajos de HbA_{1c} se asocian con mayor riesgo de mortalidad en la EC no obstructiva.</p> <p>C) Los niveles bajos de HbA_{1c} se asocian con mayor riesgo de mortalidad en ausencia de EC.</p> <p>D) Los niveles altos de HbA_{1c} se asocian con mayor riesgo de infarto de miocardio.</p> <p>E) A, B y D son correctas.</p>
2	¿Cuál sería el tipo de diabetes con mayor riesgo de nefropatía diabética?	<p>A) La diabetes autoinmune grave.</p> <p>B) La diabetes insulino-deficiente grave.</p> <p>C) La diabetes insulino-resistente grave.</p> <p>D) La diabetes asociada con la obesidad leve.</p> <p>E) La diabetes asociada con la edad leve.</p>
3	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto sobre la tenebligiptina?	<p>A) Reduce de manera importante la glucemia en ayunas.</p> <p>B) Reduce los niveles de hemoglobina glucosilada.</p> <p>C) Mejora la función de las células beta.</p> <p>D) Se asocia con un riesgo muy bajo de hipoglucemia.</p> <p>E) Todos ellos.</p>
4	Señale el enunciado correcto en relación con el riesgo de fibrilación auricular (FA):	<p>A) La diabetes aumenta el riesgo de FA.</p> <p>B) La prediabetes aumenta el riesgo de FA.</p> <p>C) Ambos enunciados son correctos.</p> <p>D) Depende de la duración de la diabetes.</p> <p>E) Depende de la edad de los enfermos.</p>
5	¿Cuál de las siguientes aseveraciones sobre los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 en pacientes diabéticos es verdadera?	<p>A) Aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca.</p> <p>B) Disminuyen el riesgo de insuficiencia cardíaca.</p> <p>C) No modifican el riesgo de insuficiencia cardíaca.</p> <p>D) Aumentan el riesgo de infarto agudo de miocardio.</p> <p>E) Aumentan el riesgo de hipertensión arterial.</p>

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A, B y D son correctas.	Las asociaciones entre los niveles de HbA _{1c} , la mortalidad y el riesgo de infarto agudo de miocardio están fuertemente determinadas por la presencia y la gravedad de la EC.	E
2	La diabetes insulinoresistente grave.	Según un estudio, los pacientes con diabetes insulinoresistente grave tendrían mayor riesgo de presentar nefropatía diabética y enfermedad renal crónica; además, la terapia de reducción de glucosa no sería la mejor manera de prevenir esta complicación.	C
3	Todos ellos.	Una revisión reciente con 10 estudios confirmó la eficacia y seguridad de la teneligiptina, como monoterapia o agregada a otros hipoglucemiantes.	E
4	Ambos enunciados son correctos.	En un metanálisis reciente, la prediabetes y la diabetes aumentaron un 20% y 28%, respectivamente, el riesgo de FA. Además, los valores de glucosa en ayunas se asociaron, de manera directa, con el riesgo de la arritmia.	C
5	Aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca.	Varias revisiones sistemáticas y varios metanálisis han observado un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos a quienes se administran inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, especialmente en aquellos con otros factores de riesgo cardiovascular.	A