



FENADIABETES

Depósito Legal DC2023000225

DIABETES **ACTUAL**

**Revista de la Federación Nacional de
Asociaciones y Unidades de Diabetes**

Volumen 1 | N° 1 | Septiembre - Diciembre 2023



FENADIABETES

**Junta Directiva de FENADIABETES
2023-2025**

Presidenta

Dra. Sara Brito de González

Vicepresidente

Dra. Elizabeth Rojas de Poller

Secretaria Ejecutiva

Dra. María Teresa Doti

Secretaria de Relaciones Institucionales

Dra. Mary Lares Amaiz

Secretaria de Relaciones Públicas

Dra. María Gabriela Mena

Tesorero

Dr. Eduardo Carrillo

Vocales

Dr. Cruz Rodríguez

Lic. Tania Boom

Dra. Elizabet Busto

**Revista de la Federación Nacional
de Asociaciones y Unidades de Diabetes**

Revista Diabetes Actual
E mail: Dibetesactual@gmail.com

Editores en jefe

Sara Brito de González
(FENADIABETES)

Mary Lares Amaiz
(Universidad Central de Venezuela)

Editor Ejecutivo

Jorge Castro (Academia Militar de Medicina)

Editores Asociados

Elizabeth Rojas de Poller
(FENADIABETES)

Gloria Villabon
(Centro Médico Affidea Infanta Mercedes Madrid)

María Teresa Doti
(Hospital Dr. Domingo Luciani)

Eduardo Carrillo
(FENADIABETES)

María Gabriela Mena
(Hospital Militar Universitario Dr. "Carlos Arvelo")

Cruz Rodríguez
(FENADIABETES)

Tania Boom
(FENADIABETES)

Elizabet Busto
(FENADIABETES)

Comité Editorial

María Isabel Guiacopini-Venezuela

Ana María Miskiewicz-Venezuela

Xiomara Ramírez-Venezuela

Maricela Ramírez-Republica Dominicana

Alejandro Amaiz-Costa Rica

Marieta Borges -Venezuela

Yuri Milena Castillo Quiroga- Colombia

Luis Flores-Estados Unidos

Elevina Pérez-Venezuela

Miguel Ángel Flores-Costa Rica

Carina Gutiérrez-Colombia

Sandra El Khori El Khouri- Ecuador

Equipo Técnico

Lic. Ana María Reyes. Diagramadora

INDICE

Editorial.....	1
 Impacto de los esquemas de simplificación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e inadecuado control metabólico: estudio pragmático emparejado. <i>Fernando Carrera Viñoles, Javier Rosendo, Daniel Santiago, Natacha Vilera, Andreína Réquiz, Paul Camperos.....</i>	 2
 Experiencia de la unidad de atención integral al paciente con pie diabético. Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo. Años 2012-2023. <i>Edwin González, Sara Brito, Mary Lares, Jorge Castro, Ernesto García, Jhamyl Vilcáez, Lucia Calapaqui.....</i>	 19
 Evaluación del modelo de homeostasis (HOMA) en Centro Médico Docente La Trinidad. <i>Natacha Vilera, Gestne Aure, Analisse Marchan.....</i>	 30
 Revisión sistemática de la relación entre periodontitis, demencia y diabetes en adultos mayores. <i>Daniel Ernesto Foldats Pulido.....</i>	 40
 Información para los autores.....	 53

EDITORIAL

La Federación Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes (FENADIABETES), es una Sociedad civil, sin fines de lucro, conformados por todas las Asociaciones y Unidades de Diabetes del país y por todas aquellas personas o instituciones interesadas y dedicadas a la Lucha Antidiabética en todo el territorio Nacional. Fue fundada en Valencia, reunidos en el Hotel Stauffer, el día 07 de julio de 1990. Es el organismo rector de la Educación sobre Diabetes en el país; y procura los soportes morales y materiales para la asistencia médica integral del paciente diabético. Auspicia a nivel nacional, todos los programas preventivos y asistenciales de la Diabetes Mellitus y de la Educación Diabetológica dirigida a pacientes, sus familiares y público en general. En este sentido Fenadiabetes ha publicado folletos y Manuales dedicados a esa Educación Diabetológica como el usado en el Programa de formación de Facilitadores en Educación Sanitaria en Diabetes, la Guía Práctica Clínica en Diabetes Mellitus, el Manual de Cuidadores en Diabetes.

Desde hace más de 20 años FENADIABETES ha realizado un aporte académico importante en la permanente actualización en diabetes para diferentes participantes del equipo de salud relacionado con la patología, realizando cursos 2 veces al año de Formación de Educadores, Diplomados de actualización en temas relacionados con diabetes, Congreso Anual con amplia difusión de la información más importante y actual de la enfermedad. Además, Fenadiabetes realiza programas permanentes de diagnóstico temprano en obesidad, diabetes y patologías asociadas con pesquisa en la calle y diversas instituciones, brindando apoyo social a los pacientes con diabetes con la entrega de insumos y medicamentos necesarios para el manejo de esta condición. También promueve y apoya la investigación en esta área con la realización de diversa actividades.

Como parte de este interés educativo y de difusión de información hemos decidido crear una revista científica como medio de divulgación, que obedezca a las exigencias de los estándares nacionales e internacionales. La Revista Diabetes Actual se constituirá en el principal órgano divulgativo de FENADIABETES. Esta revista cuenta con un Comité Editorial, integrado por profesionales conocidos de alta capacidad y experticia en el área de diabetes. Está dirigida a todos los profesionales de la salud, docentes y estudiantes, de las especialidades médicas, odontológicas, psicológicas, bioanálisis, farmacia y enfermería, en el ámbito nacional e internacional. Se publicará de manera continua, en formato de acceso abierto, artículos originales, revisiones, casos clínicos y datos epidemiológicos producto de investigaciones en ciencias de la salud.

IMPACTO DE LOS ESQUEMAS DE SIMPLIFICACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INADECUADO CONTROL METABÓLICO: ESTUDIO PRAGMÁTICO EMPAREJADO

Fernando Carrera Viñoles¹ , Javier Rosendo¹ , Daniel Santiago¹ , Natacha Vilera¹ ,
Andreína Réquíz¹ , Paul Camperos¹ .

Resumen

Introducción: Al menos el 45 % de los pacientes con diabetes tipo 2 no logran controlar la glucemia, lo que genera tasas de morbilidad y mortalidad innecesariamente altas. Uno de los principales contribuyentes a un control glucémico adecuado es la adherencia a la medicación. Nos preguntamos si los FMD en combinación con insulinas basales, pueden ser una alternativa para realizar un "intensificación simple" en pacientes con diabetes tipo 2 y pobre control metabólico, apostando a la mayor adherencia del tratamiento y reduciendo la carga relacionada a la enfermedad, sin mostrar un impacto deletéreo sobre el control glucémico. **Objetivos:** comparar la efectividad de esquemas simples de intensificación vs la intensificación clásica basada en múltiples inyecciones diarias de insulinas en pacientes con diabetes tipo 2 y pobre control metabólico que acuden a la consulta de endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad entre enero - diciembre de 2022. **Materiales y Métodos:** estudio pragmático prospectivo no contemporáneo ajustado por emparejamiento a tres brazos de estudio. **Resultados y conclusiones:** la combinación de Insulinas basales con iSGLT2 es la alternativa terapéutica con mayor impacto para la reducción de la HbA1c adicionalmente, logra una mayor tasa de adherencia farmacológica y una menor tasa de eventos adversos, la combinación de insulinas basales + ARGLP1 es una alternativa muy similar para la reducción de HbA1c, pero además ofrece una importante reducción de IMC, CoV, TBR, TAR a expensas de un importante aumento del TIR, por lo que sugerimos considerar estos esquemas de tratamiento por encima del esquema basal - bolos. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 2-18.*

Palabras clave: Simplificación en diabetes, diabetes mellitus, AR-GLP1, ISGLT2, Basal - bolos.

IMPACT OF SIMPLIFICATION SCHEMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND INADEQUATE METABOLIC CONTROL: A PAIRED PRAGMATIC STUDY

Abstract

Introduction: At least 45% of patients with type 2 diabetes fail to control glycemia, which generates unnecessarily high morbidity and mortality rates. One of the main contributors to adequate glycemic control is medication adherence. We wonder if FMD in combination with basal insulins can be an alternative to perform a "simple intensification" in patients with type 2 diabetes and poor metabolic control, betting on greater adherence to treatment and reducing the burden related to the disease, without show a deleterious impact on glycemic control. **Objectives:** to compare the effectiveness of simple intensification schemes vs. classic intensification based on multiple daily insulin injections in patients with type 2 diabetes and poor metabolic control who attend the endocrinology clinic of the La Trinidad Teaching Medical Center between January and December 2022. **Materials and methods:** Non-contemporary prospective pragmatic study adjusted by matching to three study arms. **Results and conclusions:** the combination of basal insulins with SGLT2 is the therapeutic alternative with the greatest impact for the reduction of HbA1c. Additionally, it achieves a higher rate of pharmacological adherence and a lower rate of adverse events, the combination of basal insulins + ARGLP1 is a very similar alternative for the reduction of HbA1c, but also offers a significant reduction in BMI, CoV, TBR, ART at the expense of a significant increase in IRR, so we suggest considering these treatment schemes over the basal-bolus scheme. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 2-18.*

Keywords: Simplification in diabetes, diabetes mellitus, AR-GLP1, ISGLT2, Basal - bolus.

¹Centro Médico Docente la Trinidad, Servicio de Endocrinología. Caracas-Venezuela.

Correo de correspondencia: Dr. Fernando Carrera Viñoles, e-mail: Fernandojcv05@hotmail.com

Conflictos de interés: Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.



INTRODUCCIÓN

Dada la naturaleza crónica y progresiva de la diabetes tipo 2 (DT2), la mayoría de las personas con DT2 se someten a una intensificación del tratamiento con el objetivo de garantizar un control glucémico adecuado y prevenir o retrasar las complicaciones a largo plazo¹. De acuerdo con las pautas de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), primero se deben implementar modificaciones en el estilo de vida, seguidas de medicamentos antidiabéticos orales (ADO)². Las terapias con insulina a menudo se agregan de manera escalonada cuando el control glucémico ha fallado con otros agentes, comenzando con insulina basal en combinación con ADO, con o sin un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA)². Si aún no se alcanzan los objetivos glucémicos, el tratamiento se intensifica aún más mediante el uso de una inyección de insulina premezclada, combinaciones de proporción fija (CPF) de insulina basal y un AR GLP-1 o un régimen de insulina basal-prandial o basal-bolus²⁻⁴. En algunos países, la última de ellas suele considerarse la opción de tratamiento final⁵.

La DT2 es de naturaleza muy heterogénea, habiéndose identificado varios subgrupos con predominio de la deficiencia de insulina, que representan el 20-25% de los casos recién diagnosticados en adultos⁶. Esto destaca que, además de formar parte de los regímenes de tratamiento multimodal para reducir la glucosa, la insulina sigue siendo relevante como terapia primaria⁷. La medición de la capacidad secretora de insulina también representa una herramienta potencial para adaptar las estrategias de tratamiento, particularmente en personas mayores (65 años de edad o más)^{8,9}.

Alcanzar y mantener los objetivos glucémicos se asocia con una reducción en el riesgo de desarrollar

complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo de la diabetes tipo 2^{10,11}. Sin embargo, muchas personas no logran una reducción adecuada de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), incluso cuando usan regímenes complejos de insulina¹¹⁻¹⁴. Los datos del mundo real muestran que aproximadamente el 25 % de las personas no alcanzan sus metas glucémicas deseadas cuando reciben tratamiento con insulina basal en bolo¹⁵.

La terapia con insulina puede incluir múltiples inyecciones diarias (MDI) y estrategias de insulina premezclada. Estos pueden representar planes de tratamiento complejos y ser difíciles de implementar para algunas personas, en particular las personas mayores, las frágiles o las que luchan con el autocontrol¹⁶. El control frecuente de la glucosa en sangre, la adaptación de múltiples dosis de insulina a la ingesta de alimentos y otras actividades diarias pueden contribuir a la complejidad del régimen. El aumento de la carga de tratamiento de tales regímenes tiene un impacto negativo en la adherencia al tratamiento y la calidad de vida (CdV) general^{17,18}. Tanto un aumento en los costos de atención médica como un control glucémico deficiente están asociados con una baja persistencia de MDI, lo que sugiere que una mayor adherencia puede conducir a mejores resultados^{5,19}. Además, la baja adherencia puede ser secundaria al miedo a la hipoglucemia²⁰. Se ha informado un mayor número de episodios de hipoglucemia, en cualquier forma, en personas con DT2 que reciben regímenes complejos que incluyen premezcla o insulina Prandial, en comparación con aquellos que reciben una estrategia de insulina basal más simple²¹. Además, aquellos que experimentan hipoglucemia en los primeros 6 meses del inicio de la insulina basal tienen un mayor riesgo de hospitalización y de interrupción de la terapia con insulina en comparación con los individuos que no tienen eventos hipoglucémicos²².

Se presta mucha atención clínica a la intensificación del tratamiento para proporcionar un buen control glucémico y limitar las complicaciones relacionadas con la hiperglucemia. Como resultado de la naturaleza progresiva de la DT2, el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo, como la enfermedad renal crónica (ERC) o la enfermedad cardiovascular (ECV), aumenta con la edad. Sin embargo, en personas mayores, donde el riesgo de hipoglucemia y sus consecuencias es alto, los costos de una reducción agresiva de la HbA_{1c} pueden superar los beneficios de un control estricto de la glucemia sobre estas complicaciones y pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia, el aumento de peso y la carga del tratamiento^{23,24}. La hipoglucemia no solo se asocia con dificultades en la adherencia y una calidad de vida reducida, sino que también puede generar un gasto significativo en el sistema de atención médica²⁵⁻²⁷.

El nuevo milenio ha traído una nueva era al tratamiento de la diabetes tipo 2, con un aumento en el número de terapias disponibles²⁸. Al mismo tiempo, los agentes reguladores han exigido a las empresas farmacéuticas que demuestren la seguridad cardiovascular (CV) de estos nuevos agentes hipoglucemiantes (ADO), lo que ha dado lugar a un gran número de ensayos de resultados cardiovasculares (ECCV) finalizados²⁹ que han generado una gran cantidad de nueva información. Las declaraciones de posición de ADA/EASD^{2,30}, ECS/EASD³¹, AACE/ACE³² y muchos otros³³ son generalmente bastante complejos y, por lo tanto, aplicarlos a un paciente específico puede ser un desafío y llevar mucho tiempo.

Con base en la literatura reciente, creemos que esta complejidad se puede minimizar. Los avances recientes han llevado a la definición de una nueva familia de medicamentos que

denominan "Fármacos modificadores de la diabetes/enfermedad" (FMD). Los FMD son ADO que tienen estudios de seguridad CV [incluida la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y/o insuficiencia cardíaca (HF)] y/o efectos protectores renales demostrados en un gran ensayo clínico multicéntrico, multinacional, aleatorizado y controlado con placebo. De acuerdo con esta definición, la mayoría de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA) y los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2i) son FMD³⁴⁻⁴². El beneficio de los FMD se extiende mucho más allá de su efecto de control de la glucosa y también incluye la reducción de peso. Los FMD tienen un efecto reductor de la presión arterial; SGLT2i a través de su función en el riñón y GLP-1 RA probablemente a través de la reducción del peso corporal. Los AR GLP-1 también pueden mejorar las pruebas de función hepática. Lo que es más importante, los FMD ejercen fuertes efectos beneficiosos sobre el riñón y el corazón como resultado de estos y otros mecanismos aún desconocidos⁴³⁻⁴⁸. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 en diferentes subpoblaciones pueden beneficiarse de los FMD; por lo tanto, debemos esforzarnos por tratar a la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 con FMD, incluso aquellos sin factores de riesgo específicos. Esta definición hace que los enfoques de tratamiento sean más simples y, por lo tanto, más útiles en el entorno de atención primaria.

A pesar de la disponibilidad de tratamientos efectivos, al menos el 45 % de los pacientes con diabetes tipo 2 no logran controlar la glucemia, lo que genera tasas de morbilidad y mortalidad innecesariamente altas⁴⁹. Uno de los principales contribuyentes a un control glucémico adecuado es la adherencia a la medicación⁵⁰. Sin embargo, estudios previos informaron que la adherencia a los medicamentos antidiabéticos es generalmente

deficiente y, a menudo, no supera el umbral convencional del 80%⁴⁹. Una de las razones de la mala adherencia puede ser la complejidad de los regímenes de medicación y la carga de píldoras en la terapia de DT2: en los casos en que las modificaciones del estilo de vida (dieta y ejercicio) ya no son lo suficientemente efectivas, las pautas de tratamiento generalmente recomiendan la medicación antidiabética oral⁵¹. El tratamiento generalmente comienza con monoterapia, pero puede progresar a terapia doble o triple, y cada medicamento tiene un mecanismo de acción diferente para lograr efectos aditivos o sinérgicos. En última instancia, el tratamiento inyectable con insulina puede ser necesario para lograr un control glucémico adecuado⁵¹.

Las directrices recomiendan alcanzar los objetivos glucémicos individuales a través de la atención personalizada, utilizando la toma de decisiones compartida, que debe incluir una evaluación periódica de las circunstancias individuales de la persona^{2,30-32}. Existe la necesidad de encontrar un equilibrio entre los riesgos relativos de relajar los objetivos de glucosa mediante la simplificación de la terapia para reducir la glucosa y mantener un régimen complejo que podría aumentar la carga del tratamiento⁵². Esto es particularmente relevante cuando se consideran las comorbilidades relacionadas con la edad o aquellos que luchan con la adherencia. También es crucial que los profesionales de la salud (PS) participen en discusiones abiertas con las personas al evaluar esta atención personalizada, para garantizar que se respeten sus preferencias y aumentar la probabilidad de que el tratamiento se incorpore adecuadamente a la vida cotidiana de la persona^{53,54}. De hecho, el tratamiento de la diabetes no solo debe adaptarse al punto de atención, sino también a la situación personal actual del individuo⁵⁵⁻⁵⁷. Datos recientes demuestran que entre el 40 y 60% de los médicos especialistas en estados unidos no desintensifican los regímenes

complejos de tratamiento en diabetes tipo 2⁵⁸, de allí la importancia de demostrar el impacto de fármacos que han demostrado no solo un mejor control metabólico sino incluso reducción de eventos cardiovasculares y progresión de ERC.

En función a lo anterior, nos preguntamos si los FMD en combinación con insulinas basales, pueden ser una alternativa para realizar un "intensificación simple" en pacientes con diabetes tipo 2 y pobre control metabólico, apostando a la mayor adherencia del tratamiento y reduciendo la carga relacionada a la enfermedad, sin mostrar un impacto deletéreo sobre el control glucémico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Como objetivo primario buscamos comparar la efectividad de esquemas simples de intensificación vs la intensificación clásica basada en múltiples inyecciones diarias de insulinas en pacientes con diabetes tipo 2 y pobre control metabólico que acuden a la consulta de endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad entre enero - diciembre de 2022; a través del porcentaje de reducción de HbA1c y IMC. La altura y el peso se registraron utilizando una báscula Seca 200 con estadiómetro adjunto; El IMC se calculó como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros; la circunferencia de la cintura se midió en posición ortostática en el plano horizontal en el borde superior de la cresta ilíaca, utilizando una cinta graduada apropiada.

Iniciamos el análisis de objetivo secundario con la descripción de la muestra incluida donde se utilizaron parámetros clínicos (antecedentes autoinformados de hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hábito tabáquico, características demográficas, insuficiencia

cardiaca, ERC, tratamiento antidiabético oral previo) y parámetros paraclínicos (Glicemia en ayunas, relación albumina/creatinina en orina de 24 horas). A partir de esta información inicial aplicamos criterios de inclusión y verificamos el cumplimiento o no de los criterios de exclusión, que serán mencionados más adelante, para iniciar el registro de los casos a través de un instrumento de recolección de datos digital en la plataforma Google Form.

Para dar respuestas a estos objetivos se diseñó un estudio clínico pragmático prospectivo no contemporáneo (basado en intención a tratar) de casos controles históricos a tres brazos, aplicando los siguientes criterios de inclusión y distribuidos de la siguiente manera:

- **Grupo A (Controles):** Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con HbA1c mayor a 8%, con uso regular de insulinas basales y al menos dos antidiabéticos orales, distintos a los iSGLT2. A los que se les mantuvo insulina basal y se inició insulinas Prandiales en al menos dos comidas del día. Según criterio clínico se podría considerar mantener o no metformina.
- **Grupo B (Casos 1):** Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con HbA1c mayor a 8%, con uso regular de más de 2 antidiabéticos orales que no incluya previamente iSGLT2 y con síntomas catabólicos evidentes, a los que se le allí considerado inicio de insulinización basal en compañía de un iSGLT2, según criterio clínico se podría considerar mantener o no metformina.
- **Grupo C (Casos 2):** Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con HbA1c mayor a

8%, con uso regular de más de 2 antidiabéticos orales que no incluya previamente iSGLT2 y con síntomas catabólicos evidentes, a los que se le allí considerado inicio de insulinización basal en compañía de un AR-GLP1, según criterio clínico se podría considerar mantener o no metformina.

Al inicio del estudio se realizó el cálculo muestral, para tal fin, se evaluó en el registro interno de la morbilidad del servicio de endocrinología la totalidad de pacientes evaluados con diabetes mellitus tipo 2 con HbA1c que acudieron durante un periodo de tiempo similar al planificado para el estudio durante el año 2021, considerándose población diana a los 782 pacientes que cumplieron con ese criterio, ajustando el análisis estadístico del estudio a un error α estimado en 5% y una heterogeneidad muestral estandarizada para este tipo de diseños de estudio en 50%, la muestra esperada para el estudio sería de 106 pacientes. Estimando pérdidas durante el seguimiento para una atricción muestral estándar de 2,3%, la muestra final quedó constituida por 120 pacientes, de los 181 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Para el emparejamiento utilizamos métodos de propensión multivariable en el programa estadístico R en su versión gratuita, utilizando el valor de HbA1c, Edad, tiempo de exposición a la diabetes como parámetros de ajuste de factores de confusión. La inclusión en los grupos de estudios se fundamentó en la "intención a tratar" individual del investigador en función al perfil clínico individual, necesidades y objetivos a largo plazo de cada paciente. En la exploración inicial se registraron los parámetros antes mencionados y la presión arterial se midió tres veces, al final del examen físico con los pacientes en posición sentada, después de un reposo de 15 min. Se le indico al paciente los esquemas de titulación según cada grupo de estudio (Grupo A², Grupo B⁵⁶, Grupo C en el subgrupo dosis libre² y para

el subgrupo dosis fija ⁵⁷), la titulación de los iSGLT2 se realizó entre las 4 y 6 semanas del seguimiento basado en el logro de objetivos glucémicos por glucometrías ambulatorias o por perfil ambulatorio de glucosa en el caso de los pacientes con monitoreo intersticial de glucosa. Se instruyó a los participantes en el estudio para que usaran correctamente un glucómetro y monitorearan los niveles de glucosa a través de la punción capilar mediante el autocontrol de la glucosa en sangre en diferentes momentos según los brazos específicos: los pacientes en los grupos combinados realizan al menos una lectura de glucosa en ayunas por día; en cambio, los pacientes del grupo insulinizados realizan cuatro mediciones al día (una en ayunas y las otras tres 2 h después de las comidas), es importante mencionar que 79 pacientes incluidos en el estudio usaron monitoreo intersticial de glucosa (Ver Figura N°1).

Los niveles de HbA1c, glucosa plasmática, y creatinina se midieron mediante métodos

de laboratorio de rutina. La tasa de filtración glomerular estimada se calculó mediante la fórmula MDRD. La detección de albuminuria se realizó a través de la proporción de albúmina/creatinina en orina ≥ 300 mg en muestras de orina de 24 h.

La adherencia a la medicación en el grupo de gliflozina (B) se calculó como la relación entre el número de pastillas tomadas por un paciente en un tiempo determinado dividido por el número de pastillas prescritas por el médico en el mismo tiempo. Una relación $>80\%$ indica buena adherencia al tratamiento⁵¹. La adherencia a la medicación en los grupos insulinizados y Basal + AR-GP1 se evaluó mediante entrevista de manera auto informada (Ver figura N°2).

El personal del estudio revisó la ocurrencia de eventos adversos en las visitas de ensayo programadas regularmente, mantuvo registros de cualquier evento o queja y los abordó según fuera necesario, de acuerdo con el protocolo

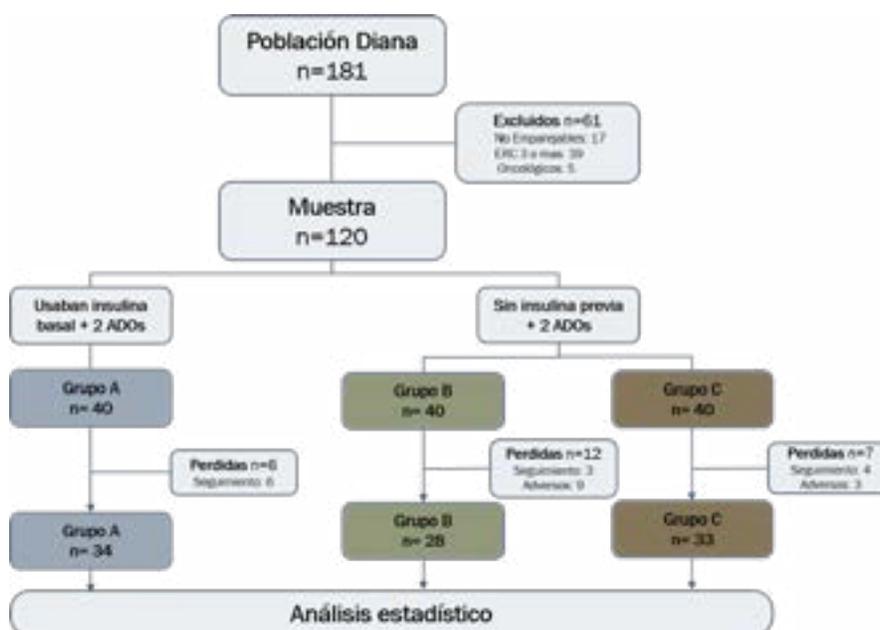


Figura 1. Muestra y asignación por intención a tratar.

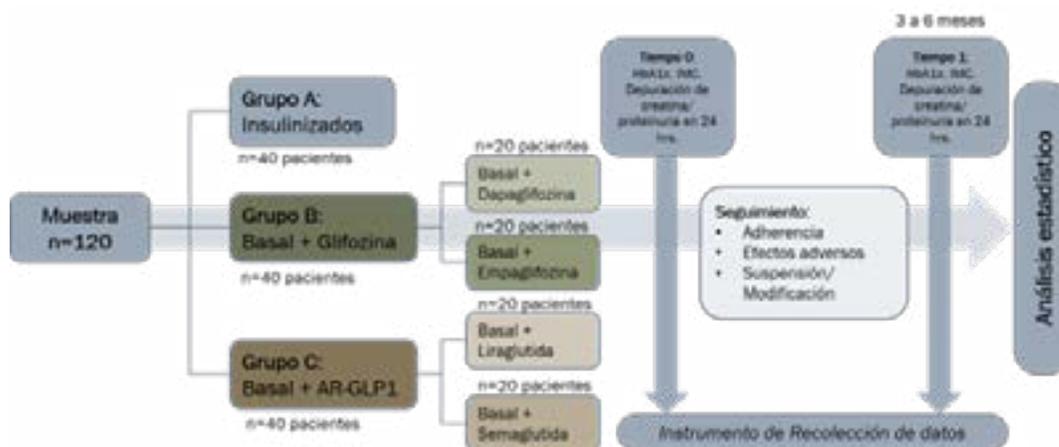


Figura N° 2: Resumen del diseño del estudio.

del centro. La hipoglucemia de nivel 1 se definió como un nivel de glucosa en sangre <70 mg/dl (<3,9 mmol/l) asociado con síntomas o signos (sudoración, temblor y taquicardia); hipoglucemia de nivel 2 como un nivel de glucosa en sangre <54 mg/dl (<3,0 mmol/l); y nivel 3 que necesite la ayuda de un tercero. Los medicamentos del estudio se suspendieron si la participante queda embarazada o retira el consentimiento, en el caso de sepsis por infecciones genitourinarias y cetoacidosis euglucémica (Grupo b). Los investigadores pueden suspender el medicamento por razones de seguridad o por hiperglucemia no controlada (es decir, HbA1c mayor que el valor de referencia en la primera evaluación) en este caso se les ofreció esquemas clásicos de intensificación del tratamiento basado en múltiples inyecciones diarias de insulinas.

Finalmente se recogieron los datos de los pacientes del estudio en la consulta de seguimiento entre los 3 a 6 meses, desde el inicio del fármaco, fueron excluidos Pacientes con enfermedad renal diabética estadio 3 o más y/u oncológicos, fueron considerados perdidos los pacientes sin control posterior en el centro en menos de 6 meses de seguimiento y los que no contaron con

el registro médico completo. Posteriormente los datos fueron totalizados en la base de datos en el estadístico R y fueron analizados por la unidad del apoyo al investigador del Departamento de Investigación del Centro Médico Docente La Trinidad.

RESULTADOS

Finalmente fueron analizados un total de 105 pacientes, la edad media del estudio fue de $60,75 \pm 7,09$ años, el 57,14% de la muestra eran del sexo femenino, la HbA1c promedio se ubico en $9,20 \pm 0,82$ %, el 76,19% mantuvo el uso con metformina durante el estudio, el 48,57% era hipertensa, el 65,71% tenia dislipidemia, el 39,05% tenia insuficiencia cardiaca, el 29,52% tenía enfermedad renal crónica st 1-2 y el 42,00% tuvo enfermedad aterosclerótica establecida (EACE), el 86,6% de la población tenía obesidad grado 1, el 7,91% sobrepeso y el 5,59% normopeso (Ver tabla N°1). El tiempo de exposición a la diabetes mostró grado de heterogeneidad mayor a 0,56% al oscilar entre $9,66 \pm 7,13$ a $13,82 \pm 3,76$ años para los Grupos C y B respectivamente.

Tabla 1. Caracterización clínica y paraclínica de la muestra del estudio

Variables	Grupo A n= 34		Grupo B n= 28		Grupo C n= 33	
Características Clínicas						
Mujeres (f/%)	21	20,00	23	21,90	16	15,54
Edad (m±DE)	64,16	9,10	59,67	7,82	58,44	4,35
Tiempo de exposición a la diabetes en años (m±DE)	11,35	6,91	13,82	3,76	9,66	7,13
HbA1c (m±DE)	9,21	0,77	9,09	1,23	9,30	0,46
Dosis de Total Diaria de Insulina (m±DE)	17,94	4,33	11,80	2,16	14,55	2,64
Uso de Metformina (f/%)	26	24,76	28	26,67	26	24,76
Hipertensión (f/%)	23	21,90	21	20,00	16	15,54
Dislipidemia (f/%)	26	23,81	17	16,19	27	26,71
Insuficiencia Cardíaca (f/%)	11	10,48	17	16,19	13	12,38
ERC st.1 - 2 (f/%)	9	8,57	12	11,43	10	9,52
ENCE (f/%)	14	13,33	17	16,19	11	10,48
Glicemia en ayunas (f/%)	153,27	44,01	161,88	31,50	157,36	40,28
Características antropométricas						
Peso en Kg (m±DE)	114,31	16,01	104,31	11,73	108,56	17,95
IMC (m±DE)	33,58	4,99	32,07	3,64	32,59	4,19

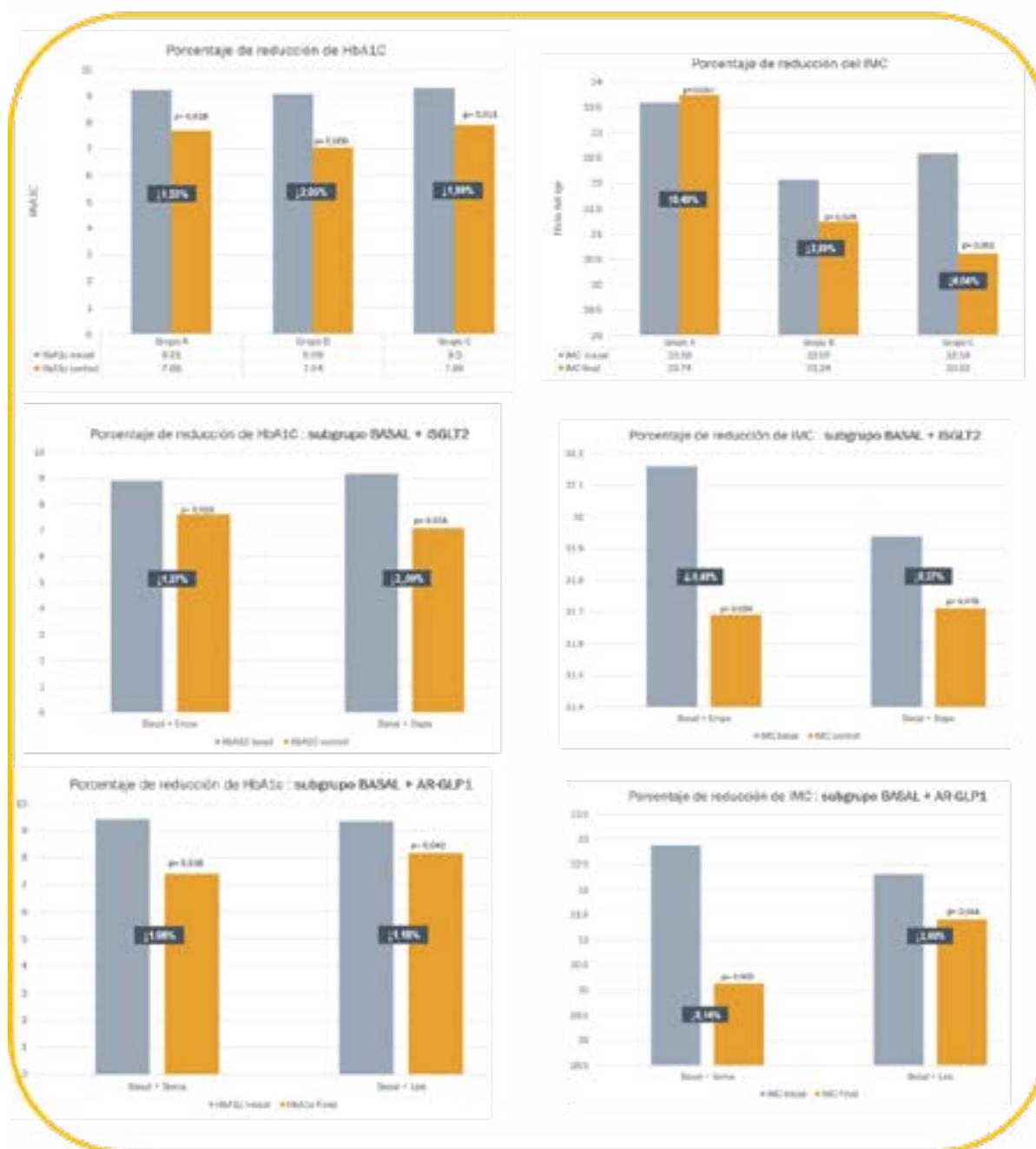
Con respecto al impacto sobre la reducción de la HbA1c del estudio, los esquemas de simplificación representando por los grupos B (Basal + iSGLT2) y Grupo C (Basal + AR-GLP1) lograron la reducción del 1,98% de la HbA1c como conjunto vs una reducción del 1,53% de la HbA1c para el grupo de intensificación clásica representado por el Grupo A (Basal + Bolos), el Grupo B logro la mayor reducción de HbA1c (2,05%); al realizar un subanálisis comparativos entre los fármacos de cada grupo de simplificación (Grupos B y C), observamos un orden en la mayor potencia de reducción de HbA1C, Dapaglifozina (2,09%), Semaglutida (1,98%), Empaglifozina (1,27%) y Liraglutida (1,19%), siendo Dapaglifozina en fármaco con mayor potencia de reducción de HbA1C del estudio.

Para la reducción del IMC el conglomerado de terapia de simplificación (Grupo B y C) logro una reducción del 4,36% del IMC vs un incremento del 0,48% del IMC para el Grupo Control (Grupo A), vale la pena mencionar que el grupo de Insulina

basal + AR-GLP1 logro una reducción del 6,04% del IMC, lo que representaría una potencia de 1,44 veces mayor que el grupo B (Basal + ISGLT2) para la reducción del IMC (ver Gráfico N°1). Al realizar el análisis por subgrupos el grupo C demostró marcada superioridad para la reducción del IMC, asociando este mayor impacto a la semaglutida que logro una reducción de 8,15% del IMC final (representado una reducción promedio del IMC de 2,1% para el grupo de estudio) vs el liraglutida que demostró una reducción del 2,69% del IMC final (representando una reducción promedio del IMC de 0,84% para el grupo de estudio), mientras que la reducción del IMC en el grupo B no logro significancia estadística con una perdida promedio de 0,33 del IMC para este grupo.

Los principales efectos adversos observados fueron, para el grupo A y B la Hipoglucemia nivel 1-2, representando un 40,1% y 8,2% respectivamente, mientras que para el Grupo C el 39,2% presento náuseas y vómitos, en este grupo, la hipoglucemia nivel 1-2 estuvo presente en un

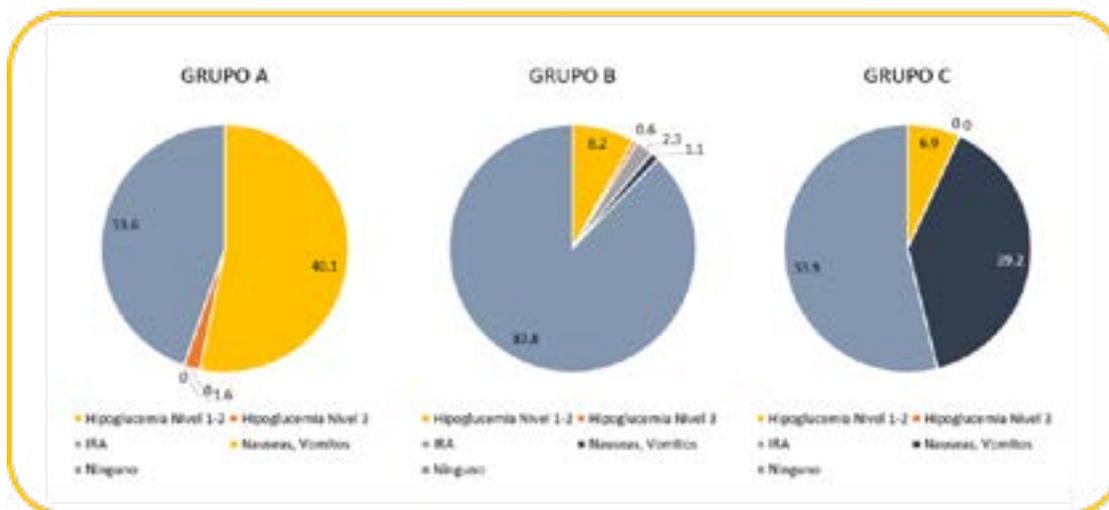
Gráfico 1. Impacto en la reducción del IMC y HbA1C



6,9%, como se muestra en el grafico N°2. Vale la pena mencionar que en el grupo C no se observó hipoglucemia nivel 3, mientras que los grupos A y B presentaron hipoglucemia nivel 3 en el 1,6% y 0,6% respectivamente. La IRA se observó en el 2,3% de los pacientes del grupo B.

El grupo B presentó la mayor tasa de buena adherencia un 70% de los pacientes incluidos en el estudio, relacionado a menores tasas de abandono, interrupción/modificación por efectos adversos y suspensión por efectos adversos. Los grupos A y C presentaron tasas similares de buena

Gráfico 2. Efectos adversos evaluados



adherencia 43,3% y 45.9% respectivamente, vale la pena recalcar, que en el caso del grupo A, no se observaron suspensiones por efectos adversos, porque, en la totalidad de los casos, se interrumpía y luego se modificaba la dosis de la insulino terapia en caso de efectos adversos, en el caso del grupo C los abandonos ocurrieron por intolerancia a los efectos adversos de los fármacos, sin embargo el 36,6% de los pacientes

que interrumpieron / modificaron el tratamiento luego de la titulación o manejo del efecto adverso, mantuvieron su tratamiento con buena tolerancia a los mismos, estos hallazgos están resumidos en el grafico N°3.

Tal como se mencionó anteriormente, 79 pacientes de los incluidos en el estudio usaron monitoreo intersticial de glucosa *Free Style Libre* versión 1.0,

Gráfico 3. Adherencia y abandono

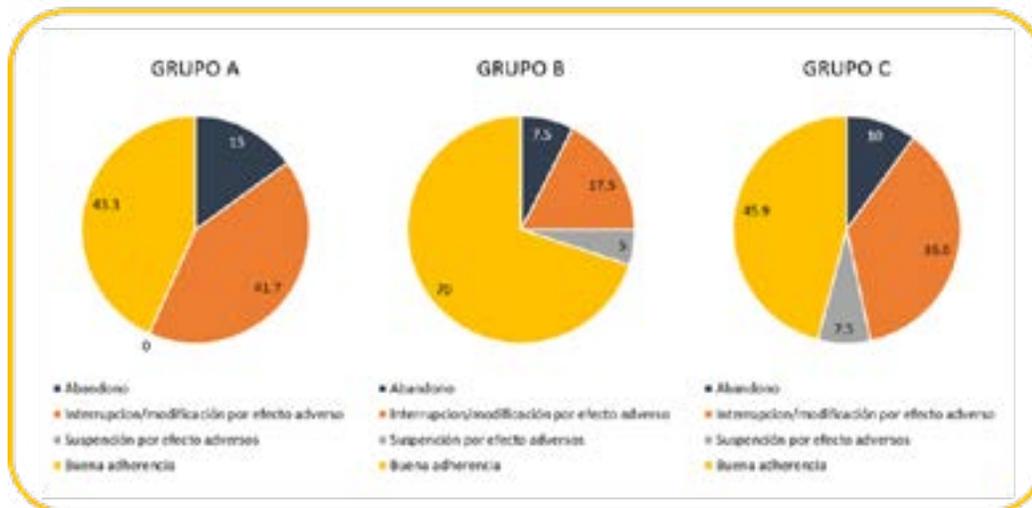
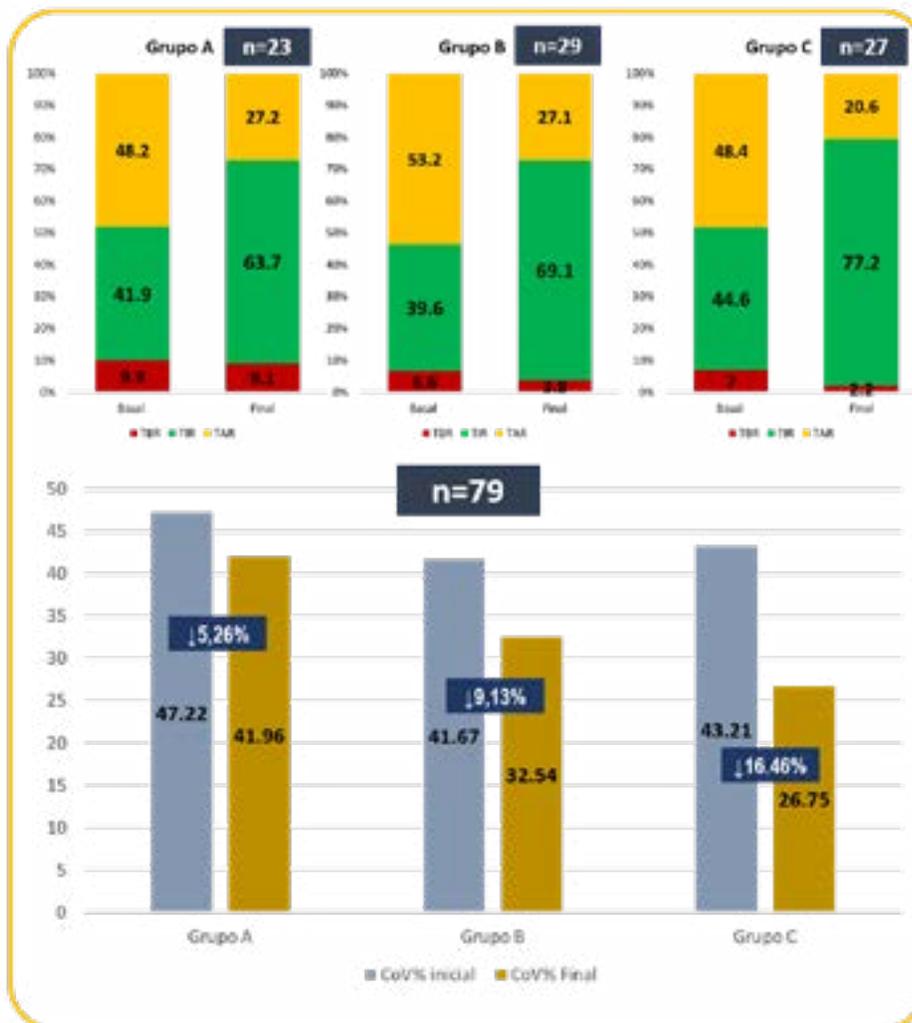


Gráfico 4. Diferencias de la metricas derivadas del MCG, análisis por subgrupo



en todos los casos se verificó la programación inicial del mismo, donde se pudo observar que el grupo C (Insulina Basal + AR-GLP1) logro reducir 16,46% del Porcentaje del coeficiente de variabilidad glucemia (%CoV), mientras que los grupos B y A lograron reducir el 9,13% y el 5,26% de esta métrica respectivamente. Igualmente, el grupo C demostró mayor control metabólico al demostrar un incremento del 32,6% del tiempo en rango con una reducción del tiempo en baja en 4,8 % y del 27,8% del tiempo en alta (Gráfico N°4).

DISCUSIÓN

Clínicamente, el fracaso terapéutico de los ADO es común, y la intensificación del manejo y el logro de los objetivos de control glucémico se han asociado con una reducción de varios resultados micro y macrovasculares. Además de la intensificación con IB (Insulina Basal), aparecen las pautas combinadas con insulinas de acción rápida o GLP-1RA; de hecho, guías de manejo recientes recomiendan el uso combinado de IB + GLP1RA en individuos con un valor de A1c $\geq 10\%$ o

con un valor de A1c >2% por encima del objetivo individualizado para el paciente, en función a este último apartado es común en la práctica clínica habitual la insulinización en pacientes con HbA1c $\geq 8\%$ en presencia de síntomas catabólicos. Por otra parte, Los datos del mundo real muestran que aproximadamente el 25 % de las personas no alcanzan sus metas glucémicas deseadas cuando reciben tratamiento con insulina basal en bolo¹⁵. Es por esta razón que se plantean esquemas de tratamiento distintos que permitan optimizar estos objetivos.

El diseño de un estudio pragmático prospectivo no contemporáneo ajustado por emparejamiento permitió conocer a través de la experiencia de nuestro centro el impacto de los esquemas de simplificación de regímenes complejos de insulino terapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en mal control metabólico por lo que tras el cálculo de la muestra esperada (n=119 pacientes) se incluyeron 120 pacientes al tener una distribución a 3 brazos para lograr el emparejamiento, con una tasa de pérdidas totales de menos del 20% para los grupos A y C, mientras que el grupo B mostró un 30% de pérdidas durante el seguimiento, por lo que en este caso fue necesario el cálculo de atrición muestral estimada ajustada el resultado, donde se observó en 2,67%, permitiendo estimar fuerzas de asociación optimas para su análisis. Al comparar este aspecto con lo declarado en el estudio BEYOND⁵⁷ (pérdidas entre el 10 – 20%) los resultados de estos estudios son cónsonos con la pérdida esperada para el diseño generado, cuando se esta explorando “la vida real”.

La combinación de Insulina Basal + un Inhibidor de SGLT2 demostró la mayor potencia de reducción de HbA1c en un 2,05%, siendo la dapaglifozina en este grupo el fármaco con mayor porcentaje de reducción de HbA1c con 2,09% vs Empaglifozina 1,27%, adicionalmente, este grupo logro la mayor tasa de pacientes sin efectos adversos y mayor

adherencia reportados con el 87,8% y 70,0%, respectivamente, sin embargo, este grupo fue el que mostró la mayor tasa de Injuria Renal Aguda (IRA) con un 2,3%, en el subgrupo con monitoreo intersticial de glucosa de este grupo de estudio, la combinación de insulina basal + IsglT2 en pacientes que iniciaban Insulinización, logro un incremento del 29,5% de TIR, con una reducción del 2,8% del TBR, del 25,1% del TAR, con un impacto de reducción del 9,13% del coeficiente de variabilidad glucémica (CoV%). Datos contrastantes con lo reportado por Lee *et al*⁵⁹ en 2021 en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, 84 sujetos recibieron 10 mg de dapaglifozina (n=41) o el placebo (n=43) adicional a la terapia con insulina basal durante 12 semanas, donde se observó una reducción significativa en la hemoglobina glicosilada (-0,74% \pm 0,66% frente a 0,01% \pm 0,65%, P <0,001), sin embargo, no logró un impacto significativo sobre la variabilidad glucémica, vale la pena mencionar que a diferencia de nuestro estudio, la dosis evaluada fue únicamente 10 mg de Dapaglifozina, mientras que en la población de nuestro estudio la dosis de Dapaglifozina se tituló de 5 a 10 mg en función de optimizar el control metabólico y se autotituló la insulina basal en función al esquema 202 hasta lograr adecuado control metabólico, al finalizar nuestro estudio el 72,6 % estaba en dosis de 10 mg de Dapaglifozina o de 25 mg de Empaglifozina y una dosis promedio de insulina basal de 16 uds \pm 6 uds (61,9% Glargina U-100, 27,8 % Glargina U-300 y 10,3% Detemir). En el análisis por subgrupo se observó una diferencia estadísticamente significativa (P= 0,0016) en la reducción de HbA1c a favor de Dapaglifozina (2,09% vs 1,27% para Empaglifozina), datos contrarios a lo observado por Hussein *et al*⁶⁰ en 2022, donde se demostró que la Empaglifozina provocó una reducción más significativa de la HbA1c en comparación con la Dapaglifozina (p=0,002).

Recientemente Kudo *et al*⁶¹ analizaron el impacto de la adición de Dapaglifozina en pacientes con terapia con insulinas donde se pudo observar en el grupo de adición de Dapaglifozina el tiempo en el rango aumentó ($p < 0,05$), mientras que el tiempo por encima del rango disminuyó en el grupo con tratamiento complementario de Dapaglifozina, pero no en el grupo sin tratamiento complementario. Datos cónsonos con lo mostrado en nuestro proyecto, es importante mencionar que, adicionalmente pudimos demostrar una reducción del TBR.

Lin *et al*⁶² demostraron que el régimen de AR GLP-1 más insulina basal puede estabilizar la Variabilidad glucémica mejor que un régimen de insulina premezclada dos veces al día, especialmente durante el día, tal como lo observado en nuestro estudio donde la combinación de insulina basal + AR-GLP1 logro reducir el coeficiente de variabilidad glucémica un 16,46% vs 9,13% y 5,26% para los grupos B y A, respectivamente, hasta la fecha existen pocos estudios que permitan comparar el impacto de las terapias de simplificación sobre la variabilidad glucémica basa en métricas del MCG por lo que esta información es de vital importancia para un área poco explorada en la actualidad; es importante mencionar que a diferencia de nuestro estudio donde se evaluó esquema basal + bolos vs combinaciones de insulinas basal en compañía de un ARGLP1 O un ISGLT2, el estudio de Lin *et al* se comparó el uso de combinaciones de insulina + ARGLP1 vs Insulinas premezcladas, lo que podría interferir en la comparación de estos resultados. Sin embargo, Krangh *et al*⁶³ en marzo de 2023 evaluaron el impacto sobre el logro de las metas de tiempo en rango, reducción de hipoglucemias y mejoría de la variabilidad glucémica, concluyendo que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, tratados con insulina premezclada, no cumplieron con el objetivo de TBR recomendado para pacientes mayores/de alto riesgo de hipoglucemia, aunque cumplieron

con los objetivos de TIR y TAR. Sin embargo, el tiempo de hipoglucemia (total y nocturna) fue breve. Datos que podrían ser comparados con los resultados de nuestro estudio donde el uso de insulinas en esquema basal + bolo mejoraron TIR y TAR, sin modificaciones en el TBR.

CONCLUSIONES

La carga relacionada a la enfermedad en diabetes está claramente relacionada con los desenlaces finales y la progresión de las complicaciones, a la par de detrimento sobre la calidad de vida de los pacientes con esta condición, por lo que evaluar alternativas terapéuticas que permitan "simplificar esquemas complejos" debe ser un actividad priorizada por la investigación clínica en la actualidad; estas alternativas terapéuticas han sido motivo de estudio gracias a la incorporación de fármacos modificadores de la enfermedad como los ISGLT2 y los AR-GLP1. Este representa el primer estudio hasta donde sabemos con población venezolana donde se explora la simplificación de los regímenes complejos de insulina en pacientes con diabetes e incluso el primer estudio comparativo donde se explora la eficacia de los fármacos modificadores de la enfermedad. Pudiendo demostrar que la combinación de Insulinas basales con iSGLT2 es la alternativa terapéutica con mayor impacto para la reducción de la HbA1c adicionalmente, logra una mayor tasa de adherencia farmacológica y una menor tasas de eventos adversos; Siendo la dapaglifozina, el inhibidor de SGLT2 con mayor potencia dentro de este grupo. Sin embargo, la combinación de insulinas basales + ARGLP1 es una alternativa muy similar para la reducción de HbA1c siendo el semaglutide el fármaco de este grupo con mayor impacto, pero esta última combinación, además lograr un mayor porcentaje de reducción del Coeficiencia de variabilidad glucémica y

tiempo por debajo y por encima del rango a expensas de un incremento mayor del tiempo en rango en comparación con la combinación de insulinas basales con ISGLT2 o insulinas rápidas, pero, la tasa de eventos adversos es mayor para la combinación de insulina basal + ARGLP1 a causas de náuseas y vómitos autolimitados que ameritaron interrupción/modificación pero no discontinuación del tratamiento.

ANÁLISIS DE SESGOS Y LIMITACIONES

El diseño de un estudio pragmático piloto con población venezolanas permitió conocer el uso real basada en la "intención a tratar" del equipo de trabajo en estudio, garantizando proporcionalidad, el emparejamiento de pacientes con similitudes en tiempo de exposición a la diabetes, HbA1c e IMC permitía reducir la heterogeneidad de la muestra, pero a su vez, al permitirse la "individualización" de la titulación de insulina y dosificación de los fármacos modificadores de la enfermedad podría considerar sesgo de intención, de allí la importancia de la aleatorización para estudios futuros, las pérdidas muestrales fueron ajustadas por el cálculo de la atrición muestral por lo que no consideramos un efecto inherente en la muestra para la estimación de las asociaciones estimadas. El tamaño muestral si puede ser considerado una limitante del estudio al comparar el impacto según la prevalencia de la enfermedad, el monocentrismo podría ser la principal causa de la limitación con respecto a la muestra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S151–S156.
2. American Diabetes Association, 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023; 44(Supplement 1):S111.
3. Davies MJ, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care*. 2022; 41(12):2669–2701.
4. Meece J. Basal insulin intensification in patients with type 2 diabetes: a review. *Diabetes Ther*. 2018;9(3):877–890.
5. Giugliano D, *et al.* Beyond basal-bolus insulin regimen: is it still the ultimate chance for therapy in diabetes? *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 157:107922.
6. Ahlqvist E, *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361–369.
7. Inzucchi SE, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care*. 2012; 35(6):1364.
8. Fritsche A, *et al.* Considering insulin secretory capacity as measured by a fasting C-peptide/glucose ratio in selecting glucose-lowering medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020 doi: 10.1055/a-1242-9809.
9. Munshi MN, *et al.* Use of serum c-peptide level to simplify diabetes treatment regimens in older adults. *Am J Med*. 2009; 122(4):395–397.
10. Buse JB, *et al.* 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493.
11. Ali MK, *et al.* Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *N Engl J Med*. 2013; 368(17):1613–1624.
12. Khunti K, *et al.* Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):401–409.
13. Lipska KJ, *et al.* Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care*. 2017;40(4):468–475.
14. Jude EB, *et al.* Effectiveness of premixed insulin to achieve glycaemic control in type 2 diabetes: a retrospective UK cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(4):929–37. doi: 10.1111/

- dom.14298.
15. Pantalone KM, *et al.* The probability of A1C goal attainment in patients with uncontrolled type 2 diabetes in a large integrated delivery system: a prediction model. *Diabetes Care.* 2020;43(8):1910–9.
 16. Kim MJ, Fritschi C. Relationships between cognitive impairment and self-management in older adults with type 2 diabetes: an integrative review. *Res Gerontol Nurs.* 2021;14(2):104–12.
 17. Baek RN, Tanenbaum ML, Gonzalez JS. Diabetes burden and diabetes distress: the buffering effect of social support. *Ann Behav Med.* 2014;48(2):145–155.
 18. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: implications for research and practice. *Am Psychol.* 2016;71(7):539–551.
 19. Edelman SV, *et al.* Persistence with basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and effect on clinical and economic outcomes: a retrospective claims database study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(12):1420–1431.
 20. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1299–1307.
 21. Holman RR, *et al.* Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1716–1730.
 22. Dalal MR, Kazemi MR, Ye F. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes newly initiated on basal insulin in the US in a community setting: impact on treatment discontinuation and hospitalization. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(2):209–214.
 23. Lipska KJ, *et al.* Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):356–362.
 24. Taybani Z, *et al.* Simplifying complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2019;10(5):1869–1878.
 25. Pedersen-Bjergaard U, *et al.* Comparison of the HAT study, the largest global hypoglycaemia study to date, with similar large real-world studies. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):844–853.
 26. Khunti K, *et al.* Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:121–129.
 27. Aronson R, *et al.* Direct and indirect health economic impact of hypoglycaemia in a global population of patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:35–43.
 28. Prattichizzo F, La Sala L, Rydén L, Marx N, Ferrini M, Valensi P, *et al.* Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:73–80. doi: 10.1177/2047487319880040.
 29. Diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes | FDA <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-new-antidiabetic-therapies-treat-type-2-diabetes>. Accessed 23 Mar 2023.
 30. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, *et al.* 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the american diabetes association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD) *Diabetes Care.* 2022;43(2):487–493. doi: 10.2337/dci19-0066.
 31. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
 32. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, *et al.* Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 executive summary. *Endocr Pract.* 2019;25(1):69–100. doi: 10.4158/CS-2018-0535.
 33. Carrasco-Sánchez FJ, Fernández-Rodríguez JM, Ena J, Gómez-Huelgas R, Carretero-Gómez J, en representación del Grupo de trabajo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna Medical treatment of type 2 diabetes mellitus: Recommendations of the Diabetes, Obesity and Nutrition Group of the Spanish Society of Internal Medicine. *Rev Clin Esp.* 2020 doi: 10.1016/j.rce.2020.06.005.
 34. Cheung A, Stukel TA, Alter DA, Glazier RH, Ling V, Wang X, *et al.* Primary care physician volume and quality of diabetes care: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2017;166(4):240–

247. doi: 10.7326/M16-1056.
35. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, *et al.* Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
 36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
 37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
 38. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
 39. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
 40. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, *et al.* Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
 41. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
 42. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
 43. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
 44. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* 2016;134(10):752–772. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
 45. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, *et al.* How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356–363. doi: 10.2337/dc17-1096.
 46. Shao S-C, Chang K-C, Lin S-J, Chien R-N, Hung M-J, Chan Y-Y, *et al.* Favorable pleiotropic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: head-to-head comparisons with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):17. doi: 10.1186/s12933-020-0990-2.
 47. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, *et al.* A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2020;384(12):1113–1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
 48. Berra C, Manfrini R, Regazzoli D, Radaelli MG, Disoteco O, Sommese C, *et al.* Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. *Pharmacol Res.* 2020;160:105052. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105052.
 49. Hu M, Cai X, Yang W, Zhang S, Nie L, Ji L. Effect of hemoglobin A1c reduction or weight reduction on blood pressure in glucagon-like peptide-1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e015323.
 50. Sen T, Heerspink HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cell Metab.* 2021 doi: 10.1016/j.cmet.2021.02.016.
 51. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10:1299–307. 10.2147/PPA.S106821 .
 52. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. *Ann Pharmacother.* 2014; 48:562–70. 10.1177/1060028014526362 .
 53. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia versus overtreatment in glycaemic management. *Lancet*

- Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):266–268.
54. Serrano V, *et al.* Shared decision-making in the care of individuals with diabetes. *Diabet Med.* 2016;33(6):742–751.
 55. Ruissen MM, *et al.* Making diabetes care fit—are we making progress? *Front Clin Diabetes Healthc.* 2021 doi: 10.3389/fcdhc.2021.658817.
 56. Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, Prazny M, Snoek F, Tankova T, Giugliano D, Khunti K. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2022 Apr;13(4):619-634. doi: 10.1007/s13300-022-01222-2. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35274219; PMCID: PMC8913205.
 57. Giugliano D, Longo M, Caruso P, Di Fraia R, Scappaticcio L, Gicchino M, Petrizzo M, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1353-1360. doi: 10.2337/dc20-2623. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33883195; PMCID: PMC8247516.
 58. Pilla SJ, Jalalzai R, Tang O, Schoenborn NL, Boyd CM, Golden SH, Mathioudakis NN, Maruthur NM. A National Physician Survey of Deintensifying Diabetes Medications for Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2023 Jun 1;46(6):1164-1168. doi: 10.2337/dc22-2146. PMID: 36800554; PMCID: PMC10234750.
 59. Lee SH, Min KW, Lee BW, *et al.* Effect of Dapagliflozin as an Add-on Therapy to Insulin on the Glycemic Variability in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (DIVE): A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study. *Diabetes Metab J.* 2021;45(3):339-348. doi:10.4093/dmj.2019.0203
 60. Hussain M, Atif M, Babar M, Akhtar L. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2021;33(4):593-597.
 61. Kudo A, Machii N, Ono T, *et al.* Effect of dapagliflozin on 24-hour glycemic variables in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus receiving basal insulin supported oral therapy (DBOT): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023; 11(2):e003302. doi:10.1136/bmjdr-2022-003302
 62. Lin YH, Lin CH, Huang YY, Chen HY, Tai AS, Fu SC, Hsieh SH, Sun JH, Chen ST, Lin SH. Regimen comprising GLP-1 receptor agonist and basal insulin can decrease the effect of food on glycemic variability compared to a pre-mixed insulin regimen. *Eur J Med Res.* 2022 Dec 3;27(1):273. doi: 10.1186/s40001-022-00892-9. PMID: 36463197; PMCID: PMC9719195.
 63. Krajnc M, Kravos Tramšek NA. Glycaemia in low-premixed insulin analogue type 2 diabetes patients in a real-world setting: are the CGM targets met? *Eur J Med Res.* 2023 Mar 7;28(1):111. doi: 10.1186/s40001-023-01081-y. PMID: 36882852; PMCID: PMC9990036.

Recibido: 28/06/2023

Aceptado: 14/09/2023

EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL AL PACIENTE CON PIE DIABÉTICO. HOSPITAL MILITAR UNIVERSITARIO DR. CARLOS ARVELO. AÑOS 2012-2023

Edwin González¹, Sara Brito¹, Mary Lares¹, Jorge Castro¹, Ernesto García¹,
Jhamyl Vilcáez¹, Lucía Calapaquí¹.

Resumen

Introducción: Las complicaciones del pie diabético están entre las principales secuelas de la diabetes y constituyen la principal causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores en todo el mundo. **Objetivo:** Describir la experiencia en el manejo de pie diabético en pacientes atendidos en la Unidad de Atención Integral al Paciente con Pie Diabético, adscrita al Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo en el período comprendido entre 2012 a 2023. **Materiales y métodos:** El estudio fue retrospectivo, transversal y descriptivo de datos obtenidos de los archivos de la Unidad, la población consistió en 2257 pacientes de uno u otro sexo, La estadística consistió en calcular estadísticos de tendencia central (media y desviación estándar), frecuencias y porcentajes, como también generar tablas estadísticas. Los datos fueron tabulados con SPSS 27. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue 63 ± 12 años (rango: 19-98 años). La mayoría de los pacientes fue de sexo masculino (61,5%). El tiempo medio con diabetes fue $10,69 \pm 10,6$ años, mientras que el tiempo con lesión en pie fue de $5,36 \pm 1,59$ meses. La mayoría de los pacientes fueron diabéticos de tipo 2 (99,1%) y la clasificación de Wagner de las lesiones fue grado 2 (33,9%) seguido de grado 3 (31,3%). La frecuencia de hipertensión arterial fue 46,1%. Las amputaciones mayores representaron 3,0%, mientras que las menores, 9,4%. De una muestra seleccionada de 502 se obtuvo que el 62,5% de los sujetos solo tenía educación primaria realizada, el 81,3% decía tener control previo en diabetes, pero solo el 37,5% tenía educación diabetológica, comorbilidad asociada 90,4% tenía dislipidemia, y el 89,4% no conservaba movilidad. De los tratamientos recibidos, 32,0% fue insulina y 61,5% antidiabéticos orales. **Conclusiones:** El manejo terapéutico de pacientes con pie diabético en nuestra unidad, han traído consigo retos y creación de futuras líneas terapéuticas, sobre todo, haciendo énfasis en la educación, autocontrol y ampliación de la cobertura hospitalaria, tanto en centros de salud, primarios, como terciarios. *Diabetes Actual. 2023; Vol 1 (1): 19-29*

Palabras clave: Pie diabético, control diabetes, úlceras, amputación, diabetes mellitus, unidad de cuidado de pie diabético.

EXPERIENCE OF THE COMPREHENSIVE CARE UNIT FOR PATIENTS WITH DIABETIC FOOT. UNIVERSITY MILITARY HOSPITAL DR. CARLOS ARVELO. YEARS 2012-2023

Abstract

Introduction: Complications of diabetic foot are among the main sequelae of diabetes and constitute the leading cause of non-traumatic lower extremity amputation worldwide. **Objective:** To describe the experience in the management of diabetic foot in patients treated in the Comprehensive Care Unit for Patients with Diabetic Foot, attached to the Department of Endocrinology and Metabolism of the Dr. Carlos Arvelo Military University Hospital in the period between 2012 and 2023. **Materials and methods:** The study was retrospective, cross-sectional and descriptive of data obtained from the Unit's files, the population consisted of 2257 patients of either sex, the statistics consisted of calculating central tendency statistics (mean and standard deviation), frequencies and percentages, as well as generate statistical tables. Data were tabulated with SPSS 27. **Results:** The mean age of the patients was 63 ± 12 years (range: 19-98 years). Most of the patients were male (61.5%). The mean time with diabetes was 10.69 ± 10.6 years, while the time with foot injury was 5.36 ± 1.59 months. Most of the patients were type 2 diabetics (99.1%) and the Wagner classification of the lesions was grade 2 (33.9%) followed by grade 3 (31.3%). The frequency of arterial hypertension was 46.1%. Major amputations represented 3.0%, while minors, 9.4%. From a selected sample of 502, it was obtained that 62.5% of the subjects had only completed primary education, 81.3% said they had previous diabetes control but only 37.5% had diabetes education, associated comorbidity 90.4% had dyslipidemia, and 89.4% did not maintain mobility. Of the treatments received, 32.0% were insulin and 61.5% oral antidiabetics. **Conclusions:** The therapeutic management of patients with diabetic foot in our unit have brought challenges and the creation of future therapeutic lines, above all, emphasizing education, self-control and expansion of hospital coverage, both in health centers, primary, as tertiaries. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 19-29*

Keywords: diabetic foot, diabetes control, ulcers, amputation, diabetes mellitus, diabetic foot care unit.

¹Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo.

Correo de correspondencia: Dra. Sara Brito, e-mail: sarafindel@hotmail.com

Conflictos de interés: Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.



INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad compleja, crónica, progresiva y de carácter epidémico en el mundo; según el último reporte de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) del año 2022 existen 537 millones de persona afectadas por esta condición. En 2019, la diabetes fue la causa directa de 1,5 millones de muertes y el 48 % de todas las muertes por diabetes ocurrieron antes de los 70 años. Otras 460.000 muertes por enfermedad renal fueron causadas por la diabetes, y el aumento de la glucosa en sangre causa alrededor del 20 % de las muertes cardiovasculares.¹

Entre las complicaciones crónicas, una de las más devastadoras es la ulceración del pie diabético que se calcula afecta 18,6 millones de personas en el mundo y 1,6 millones en los Estados Unidos cada año. Estas úlceras están asociadas con alteraciones físicas funcionales, reducción de la calidad de vida y mayores necesidades de atención de salud. Pueden progresar a infección, gangrena e incluso pérdida de la extremidad. Las personas con una úlcera del pie diabético tienen una tasa de mortalidad a 5 años del 30%, y una tasa de mortalidad superior al 70% para las personas con una amputación por encima del pie.

Las úlceras del pie diabético se deben a cambios microvasculares, neuropáticos y biomecánicos en el pie. Los cambios neuropáticos en el cuerpo dan como resultado una disminución de la sensación del pedal y hacen que el pie diabético sea propenso a sufrir heridas por presión o lesiones mecánicas. Los cambios microvasculares pueden provocar una reducción del flujo sanguíneo a la extremidad inferior y retrasar la cicatrización de las heridas.²⁻⁴

El pie diabético podría considerarse un

verdadero síndrome, si tomamos en cuenta que en su aparición concurren diferentes cuadros patológicos inducidos principalmente por la hiperglucemia crónica.

La neuropatía y la enfermedad arterial oclusiva son los principales mecanismos en la fisiopatología del pie diabético; a ellos se agrega un traumatismo continuo en un pie deformado por los cambios secundarios a la neuropatía que al final condiciona la aparición de una lesión o úlceras diabéticas que se complican por un proceso infeccioso.^{5,6}

La neuropatía diabética es la más común de las complicaciones de la diabetes y la principal causa de ulceración del pie y factor determinante en la aparición de la neuroartropatía de Charcot. La fisiopatología de la neuropatía diabética es multifactorial y la teoría más aceptada es la microvascular, que explica que la microangiopatía provoca disfunción endotelial afectando axones, células de Schwann y los vasos sanguíneos perineurales de nervios y ganglios ocasionando atrofia axonal en las células de los ganglios de los cordones dorsales a nivel medular y la degeneración de sus terminales nerviosas secundaria a isquemia microvascular.^{5,6} La polineuropatía diabética sensitivo motora simétrica y distal es la más común de las manifestaciones de la neuropatía afectando aproximadamente hasta un 50% de todos los pacientes diabéticos. La neuropatía motora por la afección de las fibras mielinizadas tipo A causa pérdida de la propiocepción, presión, e inestabilidad a la marcha, además atrofia de los músculos interóseos causando contractura y deformidad de los dedos del pie (dedos en garra), alterando los puntos normales de descarga plantar, lo que lleva a hiperqueratosis; los cuales, por el traumatismo continuo, sufren lesiones subepidérmicas formando hematomas y posteriormente ulceración.^{5,6}

Para clasificar las úlceras del pie diabético se utilizan diferentes escalas, pero una de la más usada es la de Wagner-Merrit, que constituye la base para el plan de tratamiento. Según el grado en que se encuentre les darán información sobre la gravedad, profundidad, infección y gangrena.⁶⁻⁸

Conforme las lesiones son de grado superior, aumenta la posibilidad de sufrir una amputación mayor y aumenta, asimismo, la mortalidad asociada.

El pronóstico de las úlceras del pie diabético es malo: esta enfermedad debilita la calidad de vida y a menudo conduce a la amputación no traumática de las extremidades inferiores e incluso a la muerte.

El desarrollo y la práctica de guías para el pie diabético pueden mejorar efectivamente su tratamiento. El comité organizador del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético (IWGDF) publicó las "Directrices del IWGDF sobre la prevención y el tratamiento de la enfermedad del pie diabético" en 2019.⁶

El pie diabético es con frecuencia una afección desafiante en la práctica clínica, con problemas que incluyen neuropatía, lesiones vasculares e infección, pero también se deben tener en cuenta las anomalías subyacentes en la cicatrización de los tejidos blandos y los huesos, especialmente en personas con una enfermedad del pie de larga duración y hemoglobina glucosilada. A1c (HbA1c) >7%. Por lo tanto, la evaluación debe ser completa y minuciosa, con especial atención a las infecciones, la enfermedad vascular periférica de las extremidades inferiores, la estratificación del riesgo preoperatorio y la evaluación del riesgo del tratamiento.

En base a estas consideraciones y a la grave problemática que constituye el pie diabético

(PD) en nuestro país y a la falta de un manejo apropiado en nuestros centros de salud y por iniciativa del Ministerio del Poder Popular para la Salud, se decidió iniciar un Programa General, llamado Sub-Programa Nacional de Atención Integral al Paciente con Pie Diabético. Los objetivos iniciales del programa fueron: 1. Obtener un registro individualizado que servirá de base para dotación de medicamentos, insumos y vigilancia epidemiológica. 2. Establecer las normas nacionales de atención para: Pesquisa, Prevención y Protocolo de Tratamiento y Seguimiento. 3. Dotación de equipos, medicamentos e insumos según las necesidades. 4. Entrenamiento del personal de salud en las unidades. El convenio fue implementado como parte del programa llevado a cabo en colaboración con convenios internacionales.

Por este motivo se solicitó ante las autoridades del Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo y ante nuestro Departamento de Endocrinología el apoyo para colocar la Unidad Piloto de este programa en nuestro Centro. Esta Unidad de Atención Integral al paciente con Pie Diabético comenzó a funcionar en este hospital en agosto del 2008.

Acorde con las guías internacionales para el manejo de esta patología se implementó la atención de los pacientes, de la siguiente manera: 1. Evaluación médica integral a todos los pacientes, con formato específico de historia clínica, exámenes de laboratorio, estudios radiológicos, cultivos 2. Evaluación metabólica y de comorbilidades asociadas. 3. Evaluación arterial periférica al menos una vez al año, incluida la palpación del pulso pedio, ITB, Eco *Doppler*. 4. Evaluación de la Neuropatía Periférica. 5. Clasificación de heridas para lo cual se escogió el sistema de clasificación de Wagner. 6. Establecer un equipo multidisciplinario de protección de extremidades compuesto por endocrinólogos, cirujanos de

pie y tobillo (podólogos), cirujanos vasculares y médicos de enfermedades infecciosas.

Durante el periodo comprendido del 2008 hasta la actualidad el Departamento de Endocrinología, se ha encargado de dirigir y coordinar la Unidad de Atención Integral al Paciente con Pie Diabético, la cual está constituida por 1 especialista en Cirugía General como Coordinador de la Unidad, 1 licenciado de enfermería, médicos especialistas y residentes de endocrinología que pasan consultas para el control metabólico de los pacientes, pasantes de nutrición y diferentes profesionales de la salud en el área de educación.

Con esta experiencia se decide presentar la labor de salvamento del pie diabético desarrollada por la Unidad de Atención Integral al Paciente con Pie Diabético que se encuentra en las instalaciones del Hospital Militar Universitario "Dr. Carlos Arvelo", desde el año 2008 Con 2.257 pacientes hasta la fecha.

OBJETIVO

Describir la experiencia en el manejo de pie diabético en pacientes atendidos en la Unidad de Atención Integral al Paciente con Pie Diabético, adscrita al Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo en el período comprendido entre 2012 a 2023.

MÉTODOS

Este estudio fue de tipo retrospectivo, documental y de corte transversal, con datos extraídos de la base de datos de la Unidad de Atención Integral

al Paciente con Pie Diabético en el período comprendido entre enero del 2012 a mayo del 2023.

La población fue de 2.257 pacientes que acudieron a consulta de la Unidad de Atención Integral al Paciente con Pie Diabético en el periodo seccionado, y luego se seleccionó una muestra al azar de manera intencional de 502 pacientes para mostrar algunas características.

A los pacientes que ingresan a la unidad, se le realiza una historia clínica integral y se le solicita pruebas de laboratorio completas, radiología del pie y estudios vasculares de ser necesario.

Evaluados con: 1) Historia clínica general: Se incluyen datos referentes a la duración de la enfermedad, control glucémico, estado nutricional, hábitos psico-biológicos, antecedentes y comorbilidades, evaluación cardiovascular, renal y oftalmológica, tratamiento farmacológico actual, cirugías y hospitalizaciones previas.

2) Historia clínica del pie: Tipo de calzado utilizado, deformidades, presencia de hiperqueratosis, infecciones previas, síntomas neuropáticas (parestias, disestesias) así como, síntomas de claudicación o dolor en la región gemelar durante la caminata o en reposo.

3) Historia clínica de las heridas: Localización, duración, evento desencadenante, recurrencia, infección, cuidado de las heridas, antecedente de cirugía o trauma previo, presencia de edema uni o bilateral, pie de Charcot previo o activo.

4) Exploración física: Examen físico general, evaluación de la herida localización, tamaño, aspecto de la superficie, olor, secreción, aspectos agregados, pérdida de sustancia. Durante la exploración del pie es de importancia observar

las características clínicas de las úlceras presentes que nos permita diferenciar la etiología isquémica o neuropática.

Se utiliza la clasificación de Wagner para estadificar el grado de la lesión en Úlceras de Pie Diabético.

Grado	Lesión	Característica
0	Ninguna. Pie en riesgo	Hiperqueratosis, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra y deformidades óseas
1	Úlceras superficiales	Destrucción total del espesor de la piel
2	Úlceras profundas	Penetra en piel, grasa y ligamentos pero sin afectar hueso. Infectada
3	Úlceras profundas + absceso	Extensa y profunda secreción y mal olor. Existencia de osteomielitis
4	Gangrena limitada	Necrosis de parte del pie (dedos, talón, planta)
5	Gangrena extensa	Todo el pie afectado, efectos sistémicos

Procesamiento y análisis estadístico

De los datos obtenidos de la base de datos, se procedió a tabular y operacionalizar variables relacionadas a los pacientes que acudieron a la unidad, tanto de tipo demográficas, como metabólicas, clínicas y hospitalarias. La base de datos se guardó en Excel y la información fue procesada y tabulada en SPSS 27, donde se calcularon medidas de tendencia central (media y mediana), como también medidas de frecuencia y

sus porcentajes. No fue necesario hacer pruebas de significación estadística.

RESULTADOS

Fueron evaluados entre 2012 a 2023 un total de 2.257 pacientes con pie diabético; el Promedio de edad en la población estudiada fue de $63,14 \pm 11,93$ años (rango: 19 – 98 años), el tiempo de evolución de la diabetes fue de $10,69 \pm 10,6$ años, el tiempo de evolución de la ulcera $5,36 \pm 1,59$ meses, el 61,5 eran hombres y el 38,5 mujeres, predominaron los grupos etarios entre los 40 y los 80 años, 66 (2,9 %) fueron < 40 años, 846 (37,5 %) pacientes entre 40-60 años, 1183 (52,4 %) pacientes entre 61-80 años y 162 (7,2%) pacientes con > 80 años.) (Ver Tabla 1).

Por otro lado, la mayoría de los casos tratados en la Unidad corresponden a diabetes tipo 2 representado por 2236 pacientes (99,1 %) y en mucha menor cantidad los pacientes con diabetes tipo 1, representados por 21 pacientes (0,9 %) De los casos atendidos, considerando el tiempo de duración de la condición de diabetes, 885 (39,2 %) fueron pacientes con < 5 años, mientras que, 467 (20,7 %) pacientes entre 5-10 años, y 557 (24,7 %) con duración de diabetes entre 11-20 años, 348 (15,4 %) de pacientes > 20 años con diabetes. Y tomando en cuenta la misma escala de tiempo, se describió el tiempo de los pacientes con las lesiones de pie diabético, 1668 (73,9%) con < 5 meses, 172 (7,6 %) entre 5-10 meses, 234 (10,4 %) pacientes entre 10-20 meses y 183 (8,1 %) con > 20 meses con dichas lesiones. En cuanto a amputaciones se realizaron 68 imputaciones mayores que representan el 3,0 % de los casos y menores 213 que representan el 9,43 %. (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Características clínico-metabólicas de pacientes que acudieron a la Unidad de Atención Integral del Pie Diabético. Período: 2012-2023. Número 2257 pacientes

Variables	Promedio	Desviación estándar	Porcentaje %
Edad (años)	63,14	± 11,93	
Tiempo de Evolución diabetes (años)	10,69	± 10,6	
Tiempo Evolución Ulcera (meses)	5,36	± 1,59	
Frecuencias	n		
Edades (años)			
< 40	66		2,9
40-60	846		37,5
61-80	1183		52,4
> 80	162		7,2
Sexo			
Masculino	291		61,5
Femenino	870		38,5
Tipo de diabetes			
Tipo 1	21		0,9
Tipo 2	2236		99,1
Duración de diabetes (años)			
< 5	885		39,2
5-10	467		20,7
11-20	557		24,7
> 20	348		15,4
Duración de ulcera (meses)			
< 5	1668		73,9
5-10	172		7,6
11-20	234		10,4
> 20	183		8,1
Amputaciones			
Mayores	68		3,0
Menores	213		9,43

Para clasificar la gravedad de la lesión, se utilizó la escala de Wagner, que se expresa por 5 grados, incluyendo el 0, donde son casos de pacientes en riesgo, sin ningún tipo de lesión. La clasificación permite a su vez decidir la conducta terapéutica a seguir, incluyendo la de tipo quirúrgica. Así, de los 2257 casos atendidos, 110 (4,9 %)

correspondieron a Wagner grado 1, mientras que, 766 (33,9 %) fueron Wagner grado 2, seguidos por 706 (31,3 %) de pacientes con Wagner grado 3, para los casos más graves, correspondientes a Wagner grado 4, hubo 655 (29,0 %) de pacientes y en Wagner grado 5, 20 (0,9 %) pacientes (Tabla 2).

Tabla 2. Características del pie diabético según clasificación de Wagner.

Clasificación de Wagner	N	%
Grado 1	110	4,9
Grado 2	766	33,9
Grado 3	706	31,3
Grado 4	655	29,0
Grado 5	20	0,9
Total	2257	100,0

Se revisó una muestra seleccionada de pacientes para extraer mayor cantidad de datos, la muestra seleccionada fue de 502 pacientes y con respecto a las características generales, los resultados fueron muy similares a los de la población general y están representados, en la Tabla 3.

Con respecto a otras características determinadas en esta muestra, se evaluó el nivel educativo y se encontró que 7 casos (1,4%) que fueron analfabetas, 314 (62,5%) pacientes con educación primaria concluida, 143 (28,5%) con educación secundaria concluida y 11 (2,2%) universitarios. Por y otro lado, 403 pacientes (81,3%) decía tener control previo sobre la diabetes y 444 (88,4%) refería tratamiento previo en la enfermedad. A su vez, de los pacientes que acudieron a la Unidad de Atención de Pie Diabético, 125 (24,9 %) manifestaron educación previa sobre diabetes y solo 70 pacientes que representaban el 14% tenía información sobre la prevención del pie diabético. (Ver Tabla 4)

La comorbilidad más frecuentemente asociada fue las dislipidemias con 454 casos (90,4%) y luego la hipertensión con 243 casos que represento el 48,4%. de los casos.

Tabla 3. Características clínico-metabólicas de pacientes que acudieron a la Unidad de Atención Integral del Pie Diabético. Período: 2012-2023. Muestra de 502 pacientes

Variables	Promedio	Desviación estándar
Edad (años)	61,58	± 11,93
Tiempo de Evolución diabetes (años)	13,13	± 11,9
Glucemia (mg/dL)	180,87	± 85,85
Frecuencias	N	Promedios %
Edades (años)		
< 40	22	4,3
40-60	208	41,4
61-80	242	48,2
> 80	30	5,9
Sexo		
Masculino	291	58,0
Femenino	211	42,0
Tipo de diabetes		
Tipo 1	2	0,4
Tipo 2	500	99,6
Tensión Arterial		
Normal	259	51,6
Hipertensos	243	48,4
Duración de diabetes (años)		
< 5	147	29,4
5-10	120	24,0
11-20	137	27,4
> 20	96	19,2
Duración de ulcera (meses)		
< 5	270	57,81
5-10	94	20,12
11-20	58	12,41
> 20	43	9,20
Amputación		
Mayores	11	2,19
Menores	51	10,15

Tabla 4. Características clínico-metabólicas de pacientes que acudieron a la Unidad de Salvamento de Pie Diabético.

Período: 2012-2023. Muestra de 502 pacientes

Frecuencias	N	%
Nivel de Educación		
Analfabeta	7	1,4
Primaria	314	62,5
Secundaria	143	28,5
Técnico	24	4,8
Universitario	11	2,2
Control Previo		
Si	403	81,3
No	93	18,5
Tratamiento Previo		
Si	444	88,4
No	56	11,2
Educación en Diabetes		
Si	125	24,9
No	377	75,09
Educación sobre Pie Diabético		
Si	70	14
No	432	86
Dislipidemias		
Si	454	90,4
No	38	7,6
Hipertensión		
Si	243	48,4
No	259	51,6
Retinopatía		
Si	29	5,8
No	466	92,8
Neuropatía		
Si	230	45,6
No	272	54,4
Movilidad		
Normal	53	10,6
Férula	10	2,0
Andadera	18	3,6
Silla de Rueda	85	16,9
Muleta	113	22,5
Bastón	207	41,2
Deformidad		
Si	342	69,1
No	128	25,5
Tratamiento		
Sin tratamiento	32	6,5
Insulina	158	32,0
Antidiabéticos Orales	304	61,5
Insulina/Antidiabéticos Orales	8	1,5

Las complicaciones estaban poco documentadas en estos pacientes, pero 230 pacientes (45,6%) presentaban síntomas y/o signos sugestivos de Neuropatía periférica y solo 29 (5,8%) manifestaba retinopatía. Se evaluaron los factores de riesgo presentes en el examen físico del pie y se registraron, 342 (69,1%) de casos con deformidad y trastornos de hiperpresión del pie (Ver Tabla 4).

Las necesidades de ayuda con soporte para la deambulacion fueron variadas dentro de nuestros pacientes 10 de ellos (2,0%) con férulas, 18 (3,6%) andadera, 85 (16,9%) silla de rueda, 113 (22,5%) muletas y 207 (41,2%) bastón.

En cuanto a cuáles eran las modalidades de tratamiento que recibían los pacientes atendidos por la Unidad, 158 pacientes (32,0%) eran manejados con insulina, 304 pacientes (61,5%) recibían antidiabéticos orales, 8 pacientes (1,5%) tenían combinación de insulina con antidiabéticos orales y 32 pacientes (6,5%) de los casos no estaban siendo tratados en el momento de su ingreso a la unidad (Ver Tabla 4).

En cuanto a las zonas más frecuentemente afectadas por la podopatía diabética fueron los dedos, en 226 casos (45,01%), seguido de la región plantar en 132 pacientes (26,29%), seguidas de las peri maleolares 50 casos (7,96%), Dorso del pie 40 (4,78%) y las ubicadas en regiones laterales internas o externas 24 casos (2,3%).

A 108 pacientes de la población estudiada se le midió índice tobillo-brazo (IT-B), de los cuales 52 pacientes presentaron resultados normales (0,91-1,3), lo que equivale al 48%, 30 pacientes con arteriopatía leve (0,90-0,70) lo que representa el 28%, 8 pacientes con arteriopatía moderada (0,69-0,40) que corresponde al 7%. Con rigidez arterial o calcificaciones de Mönckeberg (>1,3) 18 pacientes, lo que equivale al 17%. No se

Tabla 5. Zonas más afectadas por la Podopatía diabética. (N-502 pacientes) Período: 2012-2023

Ubicación	N (502)	%
Dedos	226	45.01
Región Plantar	132	26.29
Peri maleolar	50	7.96
Dorso Pie	40	4.78
Región Lateral Interna o Externa	24	2,3

presentaron casos con arteriopatía severa en estos pacientes.

Para la detección y evaluación de neuropatía se utilizaron el MNSI (*The Michigan Neuropathy Screening Instrument*) y el MDNS (*The Michigan diabetic neuropathy score*) en secuencia. El MNSI consta de dos partes: un cuestionario y examen físico, la escala utilizada en español para el cuestionario, fue previamente validada.

Con la aplicación de la primera parte de la escala de Michigan a través del cuestionario MNSI, de los 108 pacientes: 98 pacientes presentaron neuropatía (≥ 2 pts.), lo que equivale al 90,74%, y 10 pacientes con resultados normales que correspondió al 9,26%.

El *Michigan diabetic neuropathy score* (MDNS) se aplica cuando es positivo el primer instrumento, y consta de un examen físico más detallado, donde se evalúa percepción de vibración, sensibilidad dolorosa, sensibilidad a la presión y los reflejos osteotendinosos.

En nuestro estudio al valorar la severidad de la neuropatía con el MDNS, de los 98 con neuropatía, 51 pacientes resultaron con neuropatía leve correspondiendo al 52,04%. Con neuropatía

moderada resultaron 43 pacientes lo que equivale al 43,87%; y 4 pacientes resultaron con neuropatía severa, representado el 4,09%.

DISCUSIÓN

La educación en diabetes y sus complicaciones es un componente indispensable en la prevención y/o tratamiento oportuno de lesiones del pie diabético, siendo éste un elemento importante en la reducción de morbilidad asociada. La mayor parte de nuestros pacientes no tenían conocimiento de la importancia del cuidado de los pies, alrededor de una décima parte de los pacientes tenían un conocimiento general sobre la diabetes, que era similar a los hallazgos de estudios anteriores, principalmente en entornos de atención terciaria.⁸

De todos los factores evaluados en el cuidado del diabético, el examen de los pies resultó ser el menos satisfactorio con solo el 18,5% examinado. Se encontró que el control regular de la glucosa en sangre y el cumplimiento de la dieta y los consejos sobre el estilo de vida eran comparativamente mejores. Esto está en línea con un hallazgo anterior de que los médicos sugirieron menos el cuidado de los pies dentro de la educación para la salud. Esto muestra la necesidad de llevar el examen de los pies en la atención del paciente diabético en el nivel de atención primaria mediante la capacitación de los trabajadores de la salud y los médicos.^{8,9}

Dentro de los antecedentes, hábitos, comorbilidades y otros factores que pueden influenciar la aparición del pie diabético, encontramos lo siguiente en nuestra muestra un 59,60 % estaban por encima de los 60 años de edad, con respecto al tiempo de evolución

de la diabetes, 40,10 % tenían más de 10 años diagnosticados con DM2. La mayoría de nuestros pacientes solo alcanzaban el nivel de educación primario concluido que representaba el 62,5% educación secundaria concluida 28,5% y solo 2,2% tenían nivel universitario.

Al analizar ciertas características propias de la condición diabética, en los pacientes que desarrollaron pie diabético, un 48,40 % eran hipertensos, esta cifra coincide con lo reportado en el trabajo de Tuttolomondo *et al.*,¹⁰ donde la frecuencia de hipertensión en pacientes con pie diabético fue 48,9%, mientras que, en otro trabajo publicado por Saurabh *et al.*,⁹ dicha cifra desciende de 26,5%.

Al evaluar la condición de dislipidemia, la cifra en nuestro estudio fue de 90,4 % muy diferente a la reportada por Tuttolomondo *et al.*,¹⁰ donde esta fue 25,0%, en ese sentido, la alteración de los lípidos se asocia particularmente a la diabetes, asociado esto a sus cambios fisiopatológicos, actuando como un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y entre ellas la arteriopatía periférica, uno de los componentes en la aparición del pie diabético.

Los pacientes diabéticos tienen 10 veces más probabilidades de sufrir una amputación que los pacientes no diabéticos, cuando tienen una lesión las extremidades.^{7,9,10,11} Varias complicaciones causadas por la diabetes traen una pesada carga económica a la sociedad. Según las estadísticas, la diabetes representa el 15 % de la carga económica sanitaria nacional². Las complicaciones crónicas de la diabetes se pueden dividir en macroangiopatía, microangiopatía, neuropatía y pie diabético. En las personas con diabetes, la prevalencia de aterosclerosis grande y media es mayor, e invade principalmente la aorta, las arterias coronarias, la arteria carótida, la arteria cerebral, la arteria renal y las arterias periféricas de las extremidades.^{2,5}

La amputación menor se lleva a cabo para salvar la extremidad, mientras que la amputación mayor se lleva a cabo cuando la salvación de la extremidad es imposible y se considera el punto final del tratamiento del pie diabético.

La amputación mayor está asociada con mayor costo de tratamiento, peor pronóstico y mayor tasa de mortalidad. En nuestro estudio, ambos tipos representaron menos del 10% de la incidencia reportada, y estas cifras coinciden por lo reportado en el estudio de Vamos *et al.*,¹¹ donde las amputaciones menores y mayores, representaron el 2% y 7%, respectivamente, mientras que, en la serie de Saurabh *et al.*,⁽⁹⁾ la frecuencia de complicaciones en general fue de 8,5%.

CONCLUSIONES

Una de las principales causas de hospitalización y amputación en pacientes con diabetes son las ulceraciones en los pies, por lo que el cuidado adecuado del pie del paciente con diabetes es un aspecto crucial del tratamiento de la diabetes para la preservación de las extremidades. La amputación mayor se puede evitar en aproximadamente el 80% de los pacientes con isquemia que amenaza las extremidades y en aproximadamente el 95% con ulceración del pie complicada con infección. El tratamiento multifactorial de las lesiones complejas del pie por parte de un equipo multidisciplinario de atención del pie se considera obligatorio para obtener una salvación satisfactoria de la extremidad.^{12,13}

La creación de unidades dedicadas al salvamento del pie, es un paso importante en la reducción de la morbimortalidad de esta patología. La diabetes y este tipo de complicación constituyen un

problema de salud pública en nuestro país y afecta las clases sociales más desfavorecidas. La unidad de pie diabético del Hospital Militar fue la unidad piloto que inicio un Programa de Salvamento del Pie a nivel nacional, es emblemática, reconocida a nivel nacional e incluso internacional. Representa para los pacientes una alternativa confiable, en la cual buscan la opinión más autorizada sobre las posibilidades en la mayoría de los casos de salvar una extremidad. Es importante continuar descongestionando la unidad del Hospital Militar dando a los pacientes la información sobre las diferentes unidades que funciona tanto en el área de Gran Caracas como a nivel nacional. Nuestro hospital es un centro de referencia de cuarto nivel para la úlcera compleja del pie diabético, dando al paciente el manejo oportuno y multidisciplinario, por lo que los resultados de este estudio podrían no ser aplicables a la población general ni a los centros de atención primaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109119. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
3. Ramachandran V, Mohanasundaram T, Karunakaran D, Gunasekaran M, Tiwari R. Physiological and Pathophysiological Aspects of Diabetic Foot Ulcer and Its Treatment Strategies [published online ahead of print, 2022 Nov 3]. *Curr Diabetes Rev.* 2022; DOI: 10.2174/1573399819666221103141715.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2021;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-S69. doi:10.2337/dc11-S062
5. Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, Shibuya N, Jupiter DC. Mortality After Nontraumatic Major Amputation Among Patients With Diabetes and Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55(3):591-599. doi:10.1053/j.jfas.2016.01.012
6. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.* 1981;2(2):64-122. doi:10.1177/107110078100200202
7. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Prevention and management of foot problems in diabetes: A Summary Guidance for Daily Practice 2015 based on the WGDF guidance documents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;124:84-92. DOI:10.1016/j.diabres.2016.12.007
8. Al-Khaldi YM. Foot care among male diabetics in family practice center, abha, saudi arabia. *J Family Community Med.* 2008;15(3):103-106.
9. Saurabh S, Sarkar S, Selvaraj K, Kar SS, Kumar SG, Roy G. Effectiveness of foot care education among people with type 2 diabetes in rural Puducherry, India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):106-110. doi:10.4103/2230-8210.126587
10. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot syndrome as a possible cardiovascular marker in diabetic patients. *J Diabetes Res.* 2015;2015:268390. DOI:10.1155/2015/268390
11. Vamos EP, Bottle A, Majeed A, Millett C. Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in England, 1996-2005. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(2):275-282. DOI:10.1016/j.diabres.2009.11.016
12. Directrices del IWGDF Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético sobre la prevención y el tratamiento de la enfermedad del pie diabético [Internet]. Disponible en: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-201>
13. David G. Armstrong, DPM, MD, PhD; Tze-Woei Tan, MBBS, MPH. Diabetic Foot Ulcers. A Review. *JAMA.* 2023;330(1):62-75. doi:10.1001/jama.2023.10578

Recibido 24/06/2023

Aceptado 28/07/2023

EVALUACIÓN DEL MODELO DE HOMEOSTASIS (HOMA) EN CENTRO MEDICO DOCENTE LA TRINIDAD

Natacha Vilera¹ , Gestne Aure² , Analisse Marchan³ .

Resumen

Introducción: La alta variabilidad intraindividual hace que HOMA-IR sea menos adecuado para determinar el impacto de las intervenciones destinadas a mejorar la sensibilidad a la insulina, no existe estudios que estandaricen su valor. **Objetivo:** El Centro Médico Docente la Trinidad busco establecer el índice HOMA según la medición de Insulina en la población que acude al laboratorio, el valor de acuerdo con el sexo, edad y valor de triglicéridos y colesterol no HDL. **Materiales y métodos:** Se reviso la base de datos del laboratorio, para identificar las muestras en las que se ha realizado Insulina y se calcula el HOMA. Estudio Observacional, descriptivo de corte transversal. **Resultados:** 150 pacientes, 101 (67,33%) femenino y 49 (32,67%) masculino, grupos etarios 30 (29,7%) 18 a 39 años, 60 (59,41%), 40 a 65 años y 11(10,89%), > 65 años, promedio del valor de glicemia fue de $95,45 \pm 0,73$ mg/dl, promedio para insulina $8,8 \pm 0,72$ uU/ml, colesterol total de $191 \pm 42,52$ mg/dl, triglicéridos $131 \pm 77,84$ mg/dl, HDL $58,62 \pm 14,5$ mg/dl, LDL $105 \pm 36,26$ mg/dl, VLDL $26,64 \pm 16,14$ mg/dl, colesterol no HDL $131 \pm 41,80$ mg/dl y hemoglobina Glicosilada $5,81 \pm 0,77$ %, HOMA-Beta el promedio fue de $2,28 \pm 1,41$, al correlacionar los valores de HOMA-IR con los valores de triglicéridos se encontró correlación entre ambas. **Conclusiones:** El HOMA- IR es fácilmente aplicable, el valor promedio de este en nuestra institución es de $2,47 \pm 2,07$ y se correlacionó significativamente con el aumento de triglicéridos como manifestación bioquímica de la resistencia a la Insulina. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 30-39.*

Palabras clave: HOMA, Triglicéridos, Insulina.

EVALUATION OF THE HOMEOSTASIS MODEL (HOMA) IN THE LA TRINIDAD TEACHING MEDICAL CENTER

Abstract

Introduction: The high intra-individual variability makes HOMA-IR less suitable for determining the impact of interventions aimed at improving insulin sensitivity; there are no studies that standardize its value. **Objective:** The La Trinidad Teaching Medical Center sought to establish the HOMA index according to the measurement of insulin in the population that comes to the laboratory, the value according to sex and age, correlate it with the triglyceride value. **Materials and methods:** The laboratory database was reviewed to identify the samples in which insulin was performed and the HOMA, Observational Study, descriptive cross-sectional study, was calculated. **Results:** 150 patients, 101 (67.33%) female and 49 (32.67%) male, age groups 30 (29.7%) 18 to 39 years, 60 (59.41%), 40 to 65 years and 11 (10.89%), > 65 years, average glycemia value was 95.45 ± 0.73 mg/dl, average for insulin 8.8 ± 0.72 uU/ml, total cholesterol 191 ± 42.52 mg/dl, triglycerides 131 ± 77.84 mg/dl, HDL 58.62 ± 14.5 mg/dl, LDL 105 ± 36.26 mg/dl, VLDL 26.64 ± 16.14 mg/dl, non-HDL cholesterol 131 ± 41.80 mg/dl and glycosylated hemoglobin $5.81 \pm 0.77\%$, HOMA-Beta the average was 2.28 ± 1.41 , maximum value of 10.11, minimum of 0.50, when correlating the HOMA-IR values with the triglyceride values, a correlation was found between both. **Conclusions:** The HOMA-IR is easily applicable, the average value of this in our institution is 2.47 ± 2.07 , being an intermediate value. We must also highlight that elevated triglycerides are related to insulin resistance. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 30-39.*

Keywords: HOMA, Triglycerides, Insulin.

¹Médico Internista, ²Médico Internista y Medico Endocrinólogo, ³Residente de Medicina Interna. Centro Medico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela.

Correo de correspondencia: Analisse Laurimar Marchan Solano, e-mail: analissesemarchan@gmail.com

Conflictos de interés: Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.



INTRODUCCIÓN

El término "sensibilidad a la insulina" se utiliza para describir la sensibilidad periférica a la insulina o la captación de glucosa mediada por insulina a nivel muscular. La capacidad de la insulina para estimular la eliminación de glucosa varía al menos seis veces en individuos aparentemente sanos, y aproximadamente en un tercio de la población que es más resistente a la acción de la hormona y tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar una serie de resultados clínicos adversos ⁽¹⁾

El Dr. Reaven demostró que la resistencia a la insulina (RI) es parte de la fisiopatología de la Diabetes tipo 2 (DM2), y que la misma se presenta cuando las personas resistentes a la insulina no pueden secretarla en cantidades suficientes para compensar el defecto en la acción de la hormona. El extendió el concepto de resistencia a la insulina describiendo el "síndrome X", que vincula la RI con la enfermedad cardiovascular. Los elementos que formaban parte del síndrome X incluían hiperglucemia, hiperinsulinemia (el corolario de RI), aumento de triglicéridos (TGL), disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y presión arterial elevada. La característica común del síndrome propuesto es IR, y todos los demás cambios son secundarios ^(2,3).

Posterior a la definición del Síndrome X por Gerard Reaven, en 1998, un grupo consultor de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso que se denominara Síndrome metabólico (SM) y sugirió una definición de trabajo que sería la primera definición unificada del mismo, seguido del EGIR (Grupo Europeo para la Resistencia a la Insulina) que también utilizó el nombre de síndrome metabólico con similar definición. La AACE / ACE (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos / Colegio Americano de Endocrinología) convocó un consenso para

abordar el síndrome X versus el síndrome metabólico. La AACE / ACE eligió llamarlo síndrome de resistencia a la insulina (SRI) y no síndrome metabólico. Aunque reconocieron la utilidad clínica del síndrome metabólico, para identificar a las personas en riesgo de diabetes y ECV, se prefería el SRI no solo porque presenta el papel fisiopatológico de la resistencia a la insulina sino también porque extiende su impacto clínico a muchas otras condiciones más allá de la diabetes y la enfermedad cardiovascular. ⁽⁴⁾

El clamp hiperinsulinémico euglucémico es la prueba estándar de oro para realizar el diagnóstico de resistencia a la insulina, pero es una prueba compleja y de alto costo, la evaluación del modelo Homeostático (HOMA) ha sido propuesta como una fórmula matemática para evaluar la resistencia a la insulina, fácil y económica, aunque el valor del umbral para diagnóstico poblacional ha sido difícil de determinar ⁽⁵⁾.

La insulinoresistencia (IR) es un hallazgo importante en diversas patologías tales como diabetes y síndrome metabólico, siendo imprescindible la estimación de la sensibilidad insulínica a través de modelos matemáticos como el HOMA (*Homeostasis Model Assessment*).

Roberto Añez, MD *et al.*, en el año 2015 realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar el punto de corte de HOMA-IR en individuos adultos del municipio Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Se seleccionaron 2.026 individuos de ambos sexos, mayores de 18 años a partir de la base de datos del Estudio de Prevalencia de Síndrome Metabólico en la ciudad de Maracaibo, un estudio descriptivo, transversal con muestreo multietápico. El HOMA-IR fue calculado con la fórmula $[\text{Insulina Basal } (\mu\text{U/L}) \times \text{Glicemia Basal (mmol/L)}] / 22,5$. Para la estimación del punto de corte se seleccionaron 602 individuos sanos y se

realizó la distribución por percentiles de HOMA-IR y se construyó una Curva COR para identificar el mejor valor de acuerdo con la sensibilidad y especificidad. La media aritmética de HOMA-IR en la población general fue $3,71 \pm 3,01$ con $3,65 \pm 2,96$ para mujeres y $3,76 \pm 3,06$ para hombres ($p=0,397$). La población de referencia mostró un valor promedio de $2,64 \pm 1,67$. Al realizar la distribución por percentiles p75 corresponde al valor 3,02. El punto de corte seleccionado al hacer la Curva COR fue 3,03, con un área bajo la curva = 0,814 (75,2% de sensibilidad y 75,6% de especificidad). El valor obtenido brinda la sensibilidad y especificidad suficiente para proponer 3,00 como punto de corte de HOMA-IR en la aplicación clínica para la evaluación de IR en individuos adultos de nuestra población ⁽⁶⁾.

Contreras y Lares evaluaron y compararon el homeostasis model assessment (HOMA) con el *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) en pacientes diabéticos e hipertensos y encontraron que los valores de glicemia obtenidos en ayunas para la población diabética e hipertensa fueron mayores que los de la población normal, aunque ambas poblaciones no presentaron diferencias significativas. Sin embargo, los valores de insulina en ayunas y de sensibilidad a la insulina determinado por HOMA y QUICKI, están significativamente más elevado en pacientes diabéticos, con respecto a la población hipertensa y control. ⁽⁷⁾

Otro estudio que evaluó las asociaciones de la relación grasa-músculo (FMR) con el síndrome metabólico (MetS) y la resistencia a la insulina (IR) en adultos coreanos en el año 2020 realizado por Young Gyun Seo y col utilizó datos de encuestas representativas a nivel nacional, el método de muestreo se estratificó en dos etapas, en dicho estudio participaron 13 032 participantes mayores de 19 años que participaron en la cuarta

y quinta Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea. Se utilizó la evaluación del modelo de homeostasis para la RI (HOMA-IR) para determinar la RI y se calculó de la siguiente manera: [nivel de glucosa plasmática en ayunas (mg/dl) × nivel de insulina plasmática en ayunas (UI/ml)]/405. MetS se definió utilizando los criterios de la Federación Internacional de Diabetes de 2006, y FMR se midió utilizando absorciometría de rayos X de energía dual de cuerpo entero y se calculó de la siguiente manera: masa grasa total (kg) dividida por masa magra total (kg). Además, se determinaron los valores de corte óptimos de FMR para detectar MetS y las razones de probabilidad (OR) para el riesgo de MetS según el cuartil de FMR y el sexo. Entre todos los participantes, la proporción de mujeres fue del 58,4% y la edad media fue de $44,22 \pm 0,26$ años. La FMR fue significativamente diferente entre hombres y mujeres ($0,30 \pm 0,002$ frente a $0,53 \pm 0,003$, respectivamente, $P < 0,001$), y la prevalencia de MetS e IR aumentó gradualmente a medida que aumentaba la FMR (P para la tendencia: $<0,001$). El valor de corte óptimo de FMR para detectar MetS fue mayor en mujeres que en hombres ($0,555$ frente a $0,336$, respectivamente). El valor predictivo negativo fue más alto en los participantes con peso normal ($0,9992$ en mujeres y $0,9986$ en hombres), mientras que el valor predictivo positivo fue más alto en los participantes obesos ($0,5994$ en mujeres y $0,5428$ en hombres). Sobre la base de la FMR de corte derivada, una FMR alta se asoció con malos resultados en términos de marcadores de riesgo cardiometabólico ($P < 0,001$). Los OR ajustados multivariable para MetS, obesidad abdominal. Una FMR alta se asoció significativamente con la prevalencia de MetS e IR. ⁽⁸⁾

Abdel Hamid Abdesselam y col en el año 2021 utilizó el modelo homeostático (HOMA-IR) para identificar sujetos en riesgo de RI en un grupo

étnico determinado en función de los datos clínicos de una muestra representativa. Se aplicó el enfoque para analizar los datos clínicos de individuos con antepasados árabes, que se obtuvo de un estudio familiar realizado en Nizwa, Omán, entre enero de 2000 y diciembre de 2004. Primero, se identificaron variables correlacionadas con HOMA-IR a las que se aplicó el algoritmo de agrupamiento. Se recuperaron dos grupos que tenían la superposición más pequeña en sus valores HOMA-IR. Estos grupos representaron las muestras de dos poblaciones, que son sujetos sensibles a la insulina e individuos en riesgo de RI. El valor de corte se estimó a partir de las intersecciones de las funciones gaussianas, modelando así las distribuciones HOMA-IR de estas poblaciones. Se identificó un valor de corte HOMA-IR de $1,62 \pm 0,06$. La validez de este punto de corte se demostró al mostrar lo siguiente: 1) que las características clínicas de los grupos identificados coincidían con los hallazgos de investigación publicados con respecto a la RI; 2) que existe una fuerte relación entre las segmentaciones resultantes del punto de corte propuesto y las que resultan del punto de corte de glucosa de dos horas recomendado por la Organización Mundial de la Salud para la detección de prediabetes. Finalmente, el método también pudo identificar los valores de corte para problemas similares (por ejemplo, el corte de azúcar en ayunas para la prediabetes. El método propuesto define un valor de corte HOMA-IR para detectar individuos en riesgo de RI. Dichos métodos pueden identificar a las personas de alto riesgo en una etapa temprana, lo que puede prevenir o retrasar la aparición de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 ⁽⁹⁾.

Los métodos para evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta incluyen la pinza o clamp hiperinsulinémico euglucémico. La prueba de glucosa intravenosa muestreada con frecuencia el índice insulínogénico y la

evaluación del modelo homeostático (HOMA) que tienen fortalezas y limitaciones. Las pinzas hiperinsulinémicas-euglucémicas son el estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina, pero debido a las dificultades logísticas en la realización de estas pinzas, los índices derivados de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) o glucosa e insulina en ayunas se usan ampliamente. Las pinzas hiperglucémicas proporcionan una evaluación precisa de la capacidad de secreción de insulina en respuesta a la glucosa, pero no de la sensibilidad a la insulina ⁽⁵⁾.

Se ha propuesto que HOMA-IR proporciona datos principalmente relevantes para el metabolismo basal de la glucosa hepática, ya que su evaluación se realiza en ayunas. Si bien, HOMA también permite la evaluación de la función de las células β en estado estacionario, esto no es posible en pacientes tratados con insulina exógena. Para los sujetos sin diabetes, la correlación entre HOMA-IR y la concentración rápida de insulina es cercana a la unidad. HOMA-IR es muy adecuado para estudios a gran escala en los que su despliegue es quizás el más apropiado. La relativamente alta variabilidad intraindividual hace que HOMA-IR sea menos adecuado para determinar el impacto de las intervenciones destinadas a mejorar la sensibilidad a la insulina. HOMA-IR solo tiene las ventajas de ser técnicamente sencillo, cuantitativo y relativamente económico pero la precisión de HOMA depende en parte de la precisión del ensayo de insulina, así como del tipo de muestra, es decir, suero versus plasma. La ausencia de un ensayo internacional estandarizado para la insulina impide el uso de HOMA-IR para definir puntos de corte universales. La falta de sensibilidad relativa de HOMA-IR como estimación de la resistencia a la insulina se ve agravada por la falta de un ensayo de insulina estandarizado. En pocas palabras, HOMA-IR, utilizando puntos de corte semiarbitrarios en estudios epidemiológicos, puede proporcionar información sobre el papel

de la resistencia a la insulina en la enfermedad, sin embargo, a menos que un proveedor de atención médica esté midiendo las concentraciones de insulina en el mismo laboratorio, los valores reales de HOMA-IR utilizados para clasificar a las personas como resistentes a la insulina en un estudio dado no se pueden aplicar a un paciente individual en la práctica clínica. La sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo, que es un compuesto de la sensibilidad a la insulina hepática y periférica, es medida de manera más robusta por investigadores experimentados que utilizan la técnica de pinza hiperinsulínica euglicémica. Las ventajas de la pinza hiperinsulínica euglicémica incluyen su sensibilidad, reproducibilidad y adaptabilidad^(10,11)

El HOMA-IR ha sido utilizado como indicador de los cambios de resistencia a la insulina en modelos experimentales que buscan evaluar la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes⁽¹²⁾.

El objetivo del presente estudio fue calcular HOMA según los valores de Insulina realizado a los pacientes que asistían al Laboratorio Central del Centro Médico Docente La Trinidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio de tipo observacional descriptivo de corte transversal se pretende determinar el índice HOMA, cuyo acrónimo significa Modelo de Evaluación de la Homeostasis, es una medida que sirve para evaluar la resistencia a la insulina, mejor conocido como HOMA-IR, y la actividad del páncreas, conocido como HOMA-BETA, así como ayudar en el diagnóstico de la diabetes. La fórmula para evaluar la resistencia a la insulina

(HOMA-IR): $\text{Glucemia (mmol)} \times \text{Insulina (ui/ml)} \div 22,5$. Fórmula para evaluar la capacidad de funcionamiento de las células beta del páncreas (HOMA-BETA): $20 \times \text{Insulina (ui/ml)} \div (\text{Glicemia} - 3,5)$. Se revisó la base de datos de pacientes que asistieron al laboratorio del CMDLT para identificar las muestras en las que se ha realizado Insulina y se calcula el HOMA. De la población total se tomó la muestra representada por los pacientes que asisten a la consulta de Endocrinología.

La población estuvo conformada por los pacientes que acudieron a realizarse pruebas de glicemia e insulina independientemente de sus antecedentes a el laboratorio de nuestra institución centro medico docente la trinidad en un tiempo comprendido 2020-2021, luego de haber aplicado los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios inclusión: Pacientes mayores de 18 años que acuden a realizarse muestras de laboratorio de insulina y glicemia en laboratorio del centro médico docente la trinidad y pacientes que se encuentren en el registro de laboratorio del centro médico docente la trinidad. Criterios exclusión: Muestras que no sean tomadas adecuadamente y pacientes menores de 18 años

Tras la aprobación del protocolo por el departamento de investigación y comité de ética del centro médico docente la trinidad se procedió a incluir los pacientes en el estudio que cumplan con los criterios de inclusión previamente mencionados en este proyecto, posterior a su inclusión se analizó el registro de los pacientes que tengan muestras de insulina y glicemia, se aplicara la fórmula para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR): $\text{Glucemia (mmol)} \times \text{Insulina (ui/ml)} \div 22,5$ y así determinar el Índice de HOMA-IR de nuestra institución

Se realizó un análisis estadístico a través de métodos de estadísticas inferencial, descriptiva, a través de caracterización de medias y desviación estándar, en algunos casos que evaluaremos variables ordinales se analizará por moda, media y rangos intercuartiles. El análisis estadístico por asociación se realizó un análisis en función de cálculo de chi cuadrado para correlación estadística apoyada en la significancia estadística a través del cálculo de *p*.



Grafico 1. Distribución por Género

RESULTADOS

La muestra fue de 150 pacientes, distribuidos en 101 (67,33%) de sexo femenino y 49 (32,67%) del sexo masculino (Grafico 1)

Cuando se evalúa la distribución según grupo etario, se evidencia que el grupo con mayor frecuencia fue el de 40 a 65 años con un total de 93 pacientes, de los cuales 33 eran hombres y 60 eran mujeres. Del total de las 101 mujeres incluidas 30 (29,7%) estaban en el grupo de 18 a 39 años, 60 (59,41%) en el grupo de 40 a 65 años y 11(10,89%) en el grupo de > 65 años, con una distribución porcentual similar en el grupo del

sexo masculino 11 (22,45%) entre 18 y 39 años, 33(67,35%) entre 40 a 65 años, y 5(10,2%) en el grupo de pacientes mayores de 65 años. (Gráfico 2)

En la tabla 1 se muestran los parámetros paraclínicos evaluados con promedios y desviación estándar. El promedio del valor de glicemia basal fue de $95,45 \pm 0,73$ mg/dl, con un promedio para insulina en ayunas de $8,8 \pm 0,72$ uU/ml, para colesterol total de $191 \pm 42,52$ mg/dl, triglicéridos $131 \pm 77,84$ mg/dl, HDL $58,62 \pm 14,5$

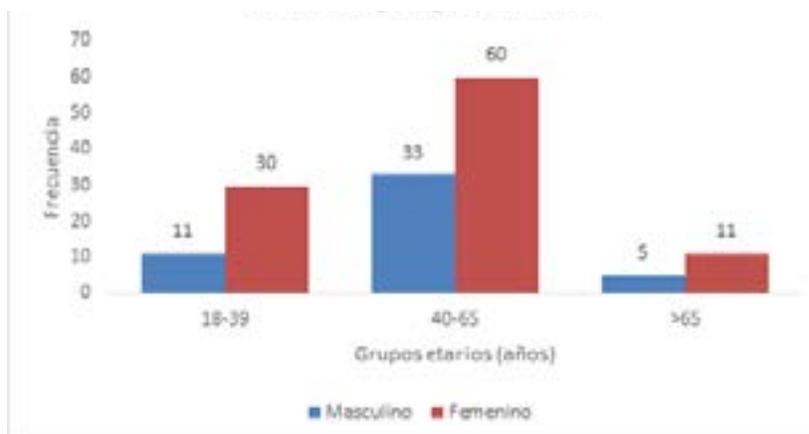


Grafico 2. Distribución por Grupo Etario frecuencia

Tabla 1. Parámetros Paraclínicos

	Promedio	Desviación Estándar
Insulina ayuna	8,8	±0,72 uU/ml
Glicemia basal	95,45	±0,73 mg/dl
Col Total	191,43	±42,52 mg/dl
Triglicéridos	131,48	±77,84 mg/dl
HDL	58,62	±14,52 mg/dl
LDL	105,9	±36,26 mg/dl
VLDL	26,64	±16,14 mg/dl
Col No	131,82	±41,80 mg/dl
HbA1C	5,81	±0,77 mg/dl

mg/dl, LDL 105 ±36,26 mg/dl, VLDL 26,64 ±16,14 mg/dl, colesterol no HDL 131 ±41,80 mg/dl y hemoglobina Glicosilada 5,81 ± 0,77 %.

De los resultados evaluados se hizo el cálculo de HOMA-IR para la población estudiada basado en los valores de glicemia basal e insulina, encontrando un promedio de 2,47 ± 2,07 y para HOMA-Beta el promedio fue de 2,28 ±1,41 (Tabla 2).

En el grafico 3 se puede observar la correlación de los valores de HOMA-IR con los valores de

triglicéridos. Esta correlación fue estadísticamente significativa (coeficiente de correlación de Pearson (ρ 0.64).

En el grafico número 4 podemos observar que no existe correlación del HDL con el HOMA-IR a pesar que se podría esperar que niveles bajos se asociarían a mayor HOMA-IR más altos.

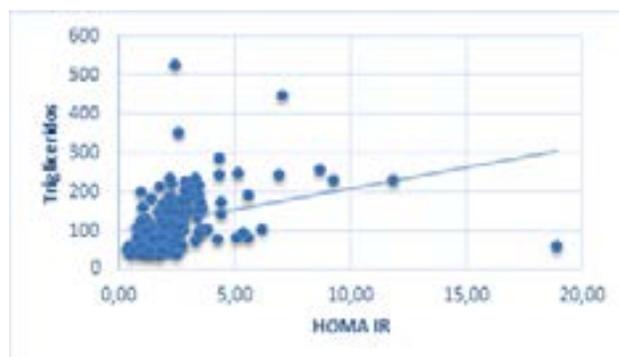


Gráfico 3. Correlación de Triglicéridos y HOMA- IR

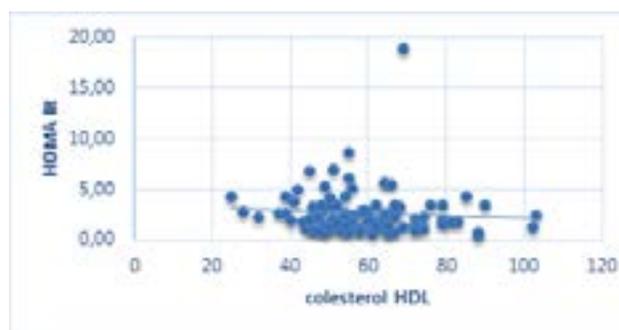


Gráfico 4. Correlación entre Colesterol HDL y HOMA-IR

Tabla 2. Cálculo de HOMA- IR y HOMA BETA

	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Media
HOMA IR	2,57	±2,17	0,38	2,14	2,14
HOMA BETA	2,28	±1,41	0,50	1,98	1,98

DISCUSIÓN

Los métodos para evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta incluyen la pinza o clamp hiperinsulinémico euglicémico, la prueba de glucosa intravenosa muestreada con frecuencia (FSIVGTT), el índice insulinogénico y la evaluación del modelo homeostático (HOMA) que tienen fortalezas y limitaciones. El clamp hiperinsulinémico-euglicémico es el estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina, pero debido a las dificultades logísticas en la realización de esta prueba lo que se utiliza ampliamente son los índices del test de tolerancia oral a la glucosa (TOG) o glucosa e insulina en ayunas.⁽¹³⁾

Se ha propuesto que HOMA-IR proporciona datos relevantes para el metabolismo basal de la glucosa hepática, ya que su evaluación se realiza en ayunas. Por su parte HOMA-BETA permite la evaluación de la función de las células β en estado estacionario, pero esto no es posible en pacientes tratados con insulina exógena. Para los sujetos sin diabetes mellitus, la correlación entre HOMA-IR y la concentración rápida de insulina es cercana a la unidad. La utilización más apropiada para el HOMA-IR es en estudios a gran escala. La relativamente alta variabilidad intraindividual hace que HOMA-IR sea menos adecuado para determinar el impacto de las intervenciones destinadas a mejorar la sensibilidad a la insulina.⁽¹⁴⁾

En este trabajo buscamos medir el valor de HOMA-IR en una población general sin discriminación de comorbilidades o factores de riesgo predisponentes para resistencia a la insulina, la muestra fue tomada de la base de datos del laboratorio central del CMDLT utilizando en todos los casos el método de quimioluminiscencia.

En el trabajo realizado por Roberto Añez en el 2015, el punto de corte de homeostasis

model assessment (HOMA-IR) para determinar insulinoresistencia en individuos adultos sanos del municipio Maracaibo-Estado Zulia fue de 3,00 (sensibilidad de 75,6 y especificidad de 75,2) en nuestro trabajo el promedio del valor de HOMA fue de $2,57 \pm 2,17$ y fue realizado en una población que incluía pacientes con diabetes y sin diabetes llama la atención que es diferente al valor propuesto por el estudio de Añez. En el trabajo de Añez se evaluó una población de 602 pacientes, con predominancia del sexo masculino 317 (52,7%) sobre el sexo femenino representado por 285 (47,0%) pacientes. El grupo etario más frecuente en la muestra estudiada fue el de 20-29 años con 25,4% (n=515), seguido del grupo de 40-49 años con 20,8% (n=422), y del grupo de 30-39 años con 17,8% (n=361)⁽⁶⁾. A diferencia de nuestro trabajo que el sexo femenino predominó 101 (67,33%) sobre el masculino que estuvo compuesto por 49 (32,67%), entre el grupo etario se demostró que el grupo con mayor frecuencia fue el de 40 a 65 años con un total de 93 pacientes, de los cuales 33 eran hombres y 60 eran mujeres, seguido por el grupo etario de 18-39 años distribuidos 30 femenino y 11 masculino en último lugar el grupo de pacientes mayores de 65 años.

En el trabajo de Obregon y Lares el cálculo de HOMA-IR en una población sana de 25 pacientes tuvo un promedio de $1,72 \pm 0,79$ y en la población diabética igualmente compuesta por 25 pacientes el HOMA IR fue de $7,89 \pm 4,98$, esta misma autora publicó un estudio con una población de pacientes hipertensos y el valor de HOMA IR fue de $2,17 \pm 0,77$ ^(7,15).

Tomando en cuenta el resultado de HOMA-IR en nuestra población de 2,57 y considerando los valores de HOMA-IR ya estandarizados en el grupo del Dr. Añez como en los estudios de la Dra. Lares el valor encontrado por nosotros se encontraba entre los dos ya estandarizados y

es importante acotar que el promedio de HbA1c de nuestra población fue 5,8% valor hoy en día considerado para diagnóstico de prediabetes, es importante resaltar que dentro de este valor pueden estar incluidos pacientes con diabetes mellitus probablemente en tratamiento, así como pacientes que sin diagnóstico de diabetes mellitus.

Se ha establecido que el valor máximo de triglicéridos es de 150 mg/dl y que las hipertriglicerimias leves pueden ser expresión de resistencia a la insulina nuestro trabajo demostró que a medida que aumentan los valores de triglicéridos también se evidencia aumento en el valor del HOMA-IR, este resultado fue estadísticamente significativo en nuestra población, correspondiendo con estudios previos que plantean que la hipertrigliceridemia puede ser consecuencia de la resistencia a la insulina.¹⁶

CONCLUSIONES

El modelo de HOMA- IR es fácilmente aplicable, en nuestro trabajo el valor promedio de este en nuestra institución es de $2,47 \pm 2,07$ siendo un valor intermedio cuando se analiza en conjunto con los trabajos de Añez y Lares ambos estudios realizados en nuestro país, que incluyen poblaciones sanas y enfermas. Igualmente debemos resaltar que el valor de triglicéridos elevados está estrechamente relacionado con resistencia a la insulina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morales EM, Fornieri MV. Consideraciones clínicas sobre la importancia de la sensibilidad a la insulina

su resistencia y la intolerancia a la glucosa. Revista de la ALAD. 2007.

2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
3. Di Pino A, & DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev [Internet]* 2019 [Consultado Julio 2020]; 40(6): 1447-1467
4. Alhassan S, Kiazand A, Balise RR, King AC, Reaven GM, Gardner CD. Metabolic syndrome: do clinical criteria identify similar individuals among overweight premenopausal women?. *Metabolism*. 2008 Jan 1;57(1):49-56.
5. Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biological research for nursing*. 2007 Apr;8(4):305-18.
6. Roberto Añez M. Punto de corte de homeostasis model assessment (HOMA-IR) para determinar insulinoresistencia en individuos adultos del municipio Maracaibo-Estado Zulia, Venezuela. *Avances en Biomedicina Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica*. 2015 enero-abril; 4(1).
7. Contreras F, Lares M, Magaldi L, de La Parte MA, Velasco M. determinación de la sensibilidad insulínica por el Modelo Matemático de homeostasis Modelo Assessment (HOMA) en pacientes diabéticos tipo 2 e hipertensos. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*.2008;3(6):201-4.
8. Park J, Seo YG, Paek YJ, Song HJ, Park KH, Noh HM. Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020 Oct 1; 111:154336.
9. Abdesselam A, Zidoum H, Zadjali F, Hedjam R, Al-Ansari A, Bayoumi R, Al-Yahyaee S, Hassan M, Albarwani S. Estimate of the HOMA-IR cut-off value for identifying subjects at risk of insulin resistance using a machine learning approach. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2021 Nov;21(4):604.
10. Reaven GM. Wanted! A Standardized Measurement of Plasma Insulin Concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]* 2011 [Consultado Julio 2020]; 31:954-955.
11. Monzillo LU, Hamdy O. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutrition reviews*. 2003 Dec 1;61(12):397-412.
12. Bermudez-Pirela, V.J., Cano, C., Medina, M.T.,

- Souki, A., Lemus, M.A., Leal, E.M., Seyfi, H.A., Cano, R., Cisek, A., Bermúdez-Arias, F. and Contreras, F., 2007. Metformin plus low-dose glimeperide significantly improves homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMAIR) and β -cell function (HOMA β -cell) without hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *American journal of therapeutics*, 14(2), pp.194-202.
13. Uwaifo GI, Parikh SJ, Keil M, Elberg J, Chin J, Yanovski JA. Comparison of insulin sensitivity, clearance, and secretion estimates using euglycemic and hyperglycemic clamps in children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002;87(6):2899–905.
 14. Krentz AJ, Weyer C, Hompesch M. Quantification of insulin action in human subjects. En: *Translational Research Methods in Diabetes, Obesity, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 3–35.
 15. Obregón O, Castro J, Lares M. Evaluación y comparación de la sensibilidad insulínica por dos modelos matemáticos: Homeostasis Model Assessment (HOMA) y Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index (QUICKI). *Revista de la Facultad de Medicina*. 2004 Jan;27(1):54-7.
 16. Jae LS, Won SS. Tissue-specific, adipose insulin resistance leads to hypertriglyceridemia. In *Endocrine Abstracts 2023 May 2 (Vol. 90)*. Bioscientifica.

ABREVIACIONES

- RI: resistencia a la insulina
DM2: diabetes mellitus tipo 2
TGL: Triglicéridos
OMS: organización mundial a la salud
EGIR: Grupo Europeo para la Resistencia a la Insulina.
AACE / ACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos / Colegio Americano de Endocrinología
SRI: Síndrome de resistencia a la insulina
ECV: enfermedad cerebro vascular
HOMA: evaluación del modelo homeostático
TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa

Recibido: 28/06/2023

Aceptado: 18/08/2023

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS, DEMENCIA Y DIABETES EN ADULTOS MAYORES

Daniel Ernesto Foldats Pulido¹ 

Resumen

Desde 2016 se busca vincular a la diabetes tipo 1 y 2 con la enfermedad de Alzheimer (diabetes tipo 3) razones fisiopatológicas múltiples se encuentran relacionadas principalmente con la función de la insulina en la plasticidad neuronal por vía MAP kinasa o PI3K que al verse afectadas por un mal control de la diabetes promueven descenso de mecanismos de reparación y/o protección neuronal contribuyendo a desordenes neurodegenerativos como la demencia. A pesar de estudios como ACCORD-MIND que evidencia mejoría del rendimiento cognitivo con un buen control de glicemia y función de insulina a nivel cerebral, existen controversias, como que el cerebro por las glías secreta su propia insulina independiente de las glicemias periféricas que muchas veces en pacientes con demencia ni siquiera están alteradas, así como demencias sin presencia de beta amiloide principal target fisiopatológico en relación a explicaciones metabólicas atribuidas. La enfermedad periodontal representa la 6ta complicación de la diabetes mal controlada con quien comparte patrón HLA y su relación es bidireccional, controlar la enfermedad periodontal reduce la HbA1C%, y un mal control de la diabetes empeora la enfermedad periodontal. Aun no se puede asociar relación causal entre enfermedad periodontal o demencia por la heterogeneidad usada en estudios en conceptos de ambos, metodología y test empleados y mecanismos fisiopatológicos diversos que lo explican. Tampoco se conoce relación farmacológica efectiva en diabetes y demencia, pero la metformina y su mecanismo neuroprotector por el gen FOXO3 o la insulina intranasal pudieran tener repercusiones positivas en próximos estudios. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 40-52*

Palabras clave: enfermedad periodontal, diabetes, demencia, Alzheimer, insulina, beta amiloide, tau proteína, foxo3.

SYSTEMATIC REVIEW OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTITIS, DEMENTIA AND DIABETES IN ELDERLY ADULTS

Abstract

Since 2016, efforts have been made to link type 1 and 2 diabetes to Alzheimer's disease (type 3 diabetes). Multiple pathophysiological reasons are mainly related to the role of insulin in neuronal plasticity via MAP kinase or PI3K, which when affected by poor control of diabetes promotes a decrease in neuronal repair and/or protection mechanisms, contributing to neurodegenerative disorders such as dementia. Despite studies such as ACCORD-MIND that show improvement in cognitive performance with good glycemic control and insulin function at the brain level, there are controversies, such as that the brain secretes its own insulin through the glia, independent of peripheral glycemia, which often in patients with dementia they are not even altered, as well as dementias without the presence of beta amyloid, the main pathophysiological target in relation to attributed metabolic explanations. Periodontal disease represents the 6th complication of poorly controlled diabetes with those who share the HLA pattern and their relationship is bidirectional, controlling periodontal disease reduces HbA1C%, and poor control of diabetes worsens periodontal disease. It is not yet possible to associate a causal relationship between periodontal disease or dementia due to the heterogeneity used in studies regarding the concepts of both, the methodology and tests used, and the various pathophysiological mechanisms that explain it. There is also no known effective pharmacological relationship in diabetes and dementia, but metformin and its neuroprotective mechanism through the FOXO3 gene or intranasal insulin could have positive repercussions in future studies. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 40-52*

Keywords: periodontal disease, diabetes, dementia, alzheimer's, insulin, amyloid beta, tau protein, foxo3.

¹Medicina Interna / Valoración Integral del Adulto Mayor. El Cafetal / Clínica IDET Altamira.

Correo de correspondencia: Dr. Daniel Foldats, e-mail: dr.foldats@gmail.com

Conflictos de interés: Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.



Creative Commons Attribution 4.0 Internacional (CC BY).

INTRODUCCIÓN

Por primera vez en la historia en 2018 la ONU reporta que los adultos mayores de 65 años duplican a los de 50 años y desde entonces se espera un crecimiento progresivo en envejecimiento, principalmente en los países desarrollados. Sin embargo, también esto pronostica para el 2050 un aumento de enfermedades como demencias. Curiosamente el país con más inteligencia artificial y más desarrollo tecnológico: Japón, también es el país actual con más demencias en el mundo. Forzado en adentrarse a un "silver economy" ante los gastos sociales incrementados que se han desarrollado en la sociedad producto del envejecimiento no saludable. De acuerdo al *Global Diabetes and Alzheimer's disease* el costo, así como el número de casos prevalentes de diabetes y alzheimer se aumentan significativamente para el 2030 a casi 2,5 trillones de dólares para la diabetes y a 2 trillones de dólares para el alzheimer.

Ante la importante demanda en prevalencia esperada de demencias y diabetes se hace necesario vincular estas dos condiciones en el trabajo y a su vez relacionarlas con la enfermedad periodontaria la cual múltiples estudios han relacionado con las mismas.

Desde 2016 se ha intentado vincular la diabetes tipo 1 y 2 con la enfermedad de Alzheimer (considerada la diabetes tipo 3) basado principalmente en los mecanismos fisiopatológicos encontrados en ambas condiciones. De igual manera la mala higiene bucal genera enfermedad en las encías y con ello pérdida de dientes, encontrándose relación entre el proceso inflamatorio desarrollado a nivel cerebral con la inflamación en las encías. A tal punto que padecer de diabetes mal controlada y pérdida de dientes de forma progresiva empeora el estado cognitivo.

La deficiencia nutricional secundaria al edentulismo parcial o al dolor en encías provoca cambio en el régimen nutricional del paciente, que a su vez puede agravarse por la falta de tolerancia a la glicemia y que se puede ver complicado en un paciente con deterioro cognitivo sobre el cual el cuidador juega un rol fundamental.

En el adulto mayor es común encontrar caries y enfermedad periodontal como causas frecuentes de alteración en salud bucal, pero estas están ligadas no solo a la presencia de la bacteria sino a la susceptibilidad del huésped que la padece por ello fundamental el control de la diabetes. Si detectamos enrojecimiento de las encías, inflamación, mal aliento o sangrado fácil, esto puede tener relación a un mal control de la diabetes que a su vez va a retardar el control odontológico a pesar de que sea adecuado.

Si los niveles de glicemia están altos en sangre, también lo estarán en la saliva, siendo este combustible para las bacterias que se encuentran en la boca generando caries y daño en las encías, con cicatrización dificultosa, sangrado fácil. Así mismo la xerostomía secundaria reduce el efecto *buffer* sobre ácidos lo que incrementa el riesgo de proliferación bacteriana y de hongos en la boca. Esta xerostomía se puede incrementar en pacientes con demencia ante los fármacos anticolinérgicos y anti NMDA que consumen para su control. Se evidencia en figura 1 la expresión clínica de xerostomía con pérdida dentaria en paciente con diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo leve.

El objetivo fue determinar la relación causal de estudios realizados en demencia y diabetes y enfermedad periodontal y concluir conexión entre ellas.



Figura 1. Paciente adulto mayor domicilio con pérdida dentaria, diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo leve¹.

MÉTODO

Por medio de la búsqueda en meta-buscadores como pubmed, google académico, cochrane, scihub, uptodate se colocaron palabras clave en relación a demencia, enfermedad periodontal y diabetes, seleccionándose principalmente tesis doctorales y estudios prospectivos, transversales y retrospectivos de periodontitis y demencia, periodontitis y diabetes, diabetes y demencia y siendo críticos en los resultados encontrados en

cada estudio basados en los métodos utilizados, en las definiciones y la población usada, nombramos cada uno y sacamos conclusiones de los mismos. Para finalmente elaborar una conclusión final en la revisión realizada.

Resumen de estudios relacionados a periodontitis y demencia:

En la universidad de Michigan³ se realizó un estudio longitudinal de 12 años (2006-2018) evaluando en un estudio de salud y jubilación a 9.948 adultos mayores agrupados en edades de 65-74 años, 75-84 años y mayores de 85 años evaluando cada 2 años estado cognitivo, así como control de diabetes y pérdida de dientes. Concluyendo que aquellos adultos mayores de 65-74 años con diabetes y pérdida total de dientes tenían peor deterioro cognitivo que aquellos de misma edad sin daño dentario o sin deterioro de diabetes. Estos resultados no fueron concluyentes en adultos mayores por encima de los 85 años atribuido a mayor deterioro cognitivo por otras causas. En figura 2 se evidencian los mecanismos fisiopatológicos que pudieran explicar la relación entre periodontitis y deterioro cognitivo.



Figura 2. Periodontitis y Deterioro Cognitivo².

Adultos mayores con periodontitis de 10 años o más tienen mayor riesgo de desarrollar Alzheimer hasta en un 70%, de acuerdo a un estudio en Taiwan. Y aquellos pacientes ya con Alzheimer que inician enfermedad periodontal progresan más rápido el deterioro cognitivo. Sin embargo, estos resultados fueron negados por la Fundación *Alzheimer Society* siendo apoyado por *Alzheimer Research* de Reino Unido quienes comentan que la presencia de una sola bacteria desde la boca no puede explicar el deterioro cognitivo en su totalidad.

Kaye *et al.*⁴ Estudio prospectivo de 597 pacientes donde se evidencio una pérdida ósea alveolar en más del 20% en pacientes entre 28-70 años relacionados con deterioro cognitivo MMSE <25 y SCT <10.

Stewart *et al.*⁴ Estudio de cohorte retrospectivo donde se evidencia reducción del número de dientes remanentes a medida que envejecen y su prevalencia con demencia de 697 pacientes: 158 tenían demencia de los cuales se evidencia un OR: 1,62 en pérdida de número de dientes si existe presencia de demencia.

Sparks Stein *et al.*⁴ Donde se evidencia de 158 pacientes, mayor prevalencia de gingivitis y periodontitis en 81 pacientes con Alzheimer.

De Souza Rolim *et al.*⁴ También corrobora mayor prevalencia de gingivitis y periodontitis en pacientes con Alzheimer. Se critica poco número de casos 29 pacientes con Alzheimer.

Gil Montoya *et al.*⁴ 180 casos y 229 controles evidencian periodontitis con un OR: 2,31 en prevalencia aumentada en pacientes con DCL 21% y un 70% si tiene Alzheimer.

*Existen múltiples estudios transversales*⁴:

Yu y Kuo enfermedad periodontal y demencia OR:0.69, Wu *et al.* Incremento de enfermedad periodontal por aumento de deterioro cognitivo OR 0,02.

Noble *et al.* Mide enfermedad periodontal con deterioro verbal OR: 2,57.

Grabe *et al.* Da mayor presencia de enfermedad periodontal en mujeres sobre hombres con una $p < 0,002$.

Okamoto *et al.* Dientes remanentes y deterioro cognitivo por MMS y GDS OR: 1,72. Primer estudio que utiliza deterioro cognitivo con test de evaluación.

Matthews *et al.* Número de dientes perdidos y deterioro cognitivo y verbal determina que la pérdida de 6 o más dientes incrementa el riesgo de deterioro cognitivo.

Syrlaya *et al* número de dientes y Alzheimer OR 1,4.

Kamer *et al* detecta perdida de la profundidad de la inserción dental con la presencia de beta amiloide a nivel de la corteza cerebral.

Almomani *et al* detecta enfermedad periodontal y edentulismo.

Naorungroj *et al.* Estudio interesante que determina que la enfermedad periodontal no se asocia con deterioro cognitivo. Primer estudio que lo niega.

Martande *et al.* El estado periodontal se va aumentando a medida que se desarrolla Alzheimer.

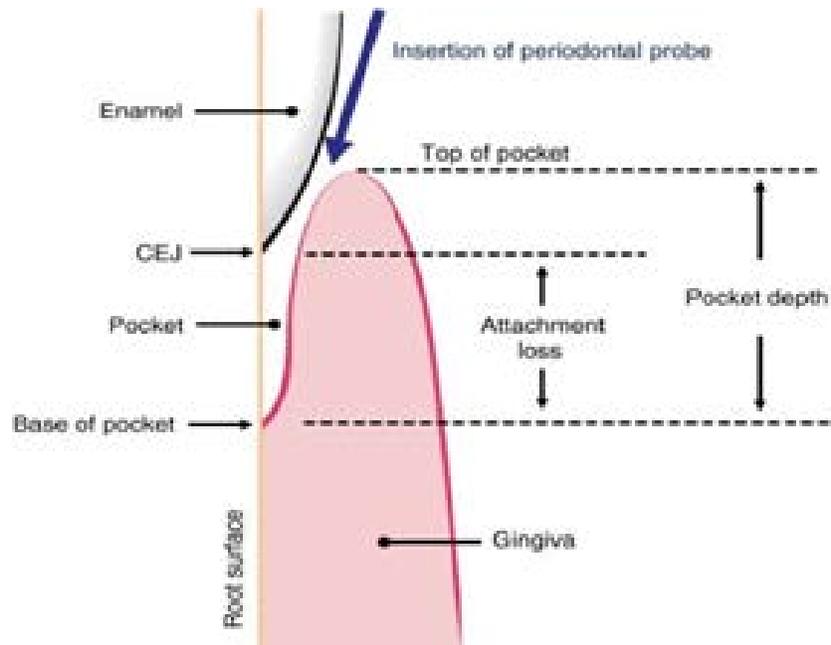


Figura 3. Visualización de pérdida periodontal⁷.

Cicciú *et al.* Enfermedad periodontal y número de dientes remanentes son los factores de mayor importancia en pacientes con Alzheimer para desarrollar pérdida dentaria y cognitiva. En figura 3. Se evidencia un diagrama que muestra cómo se afectan las capas hasta la gingival en el desarrollo de periodontitis y hasta llegar a la bolsa profunda peridontal.

Un estudio de tesis doctoral realizado en los servicios de neurología del hospital universitario virgen de las nieves y del Hospital Clínico Universitario de San Cecilio de Granada.⁵ han demostrado que de 409 sujetos un 10% de los casos con deterioro cognitivo leve presentaron ausencia o enfermedad periodontal leve, el 21,7% presenta periodontitis moderada y 68,3% periodontitis severa. Siendo estadísticamente significativo la periodontitis mediante sangrado al sondaje, la profundidad de bolsa y la pérdida de inserción con el deterioro cognitivo ajustado a factores como edad, sexo, nivel de instrucción hábitos de higiene e hiperlipidemia. Pero no hay asociación entre DCL y pérdida de dientes.

Encontrándose asociación entre DCL y peor higiene oral diaria. También se encuentra mayor asociación entre xerostomía y DCL, pero atribuidos principalmente a los fármacos que ingiere como antihipertensivos, inhibidores de bomba de protones, anticolinesterásicos y memantina.

Hay dos estudios que analizan todo y muestran como no hay relación entre la pérdida dentaria y la demencia y estos son una revisión sistemática entre enfermedad periodontaria y demencia de Pazos *et al*⁴ en 2018 y un meta-análisis de los efectos de la periodontitis y la demencia o el deterioro cognitivo en 2021, un estudio de Haiying Guao *et al*⁶. En ambos se niega que la enfermedad periodontaria y/o el edentulismo no se relacionan con la demencia. Y que el factor que más se desarrolla es la higiene bucal la cual es dependiente de los cuidadores de demencia. En figura 4 podemos apreciar el desarrollo de periodontitis en paciente con diabetes mellitus tipo 1 y en la figura 5A la panorámica pre intervención odontológica y en la figura 5B la panorámica post intervención odontológica de dicho paciente.



Figura 4. Diabético tipo 1 con periodontitis ⁸.

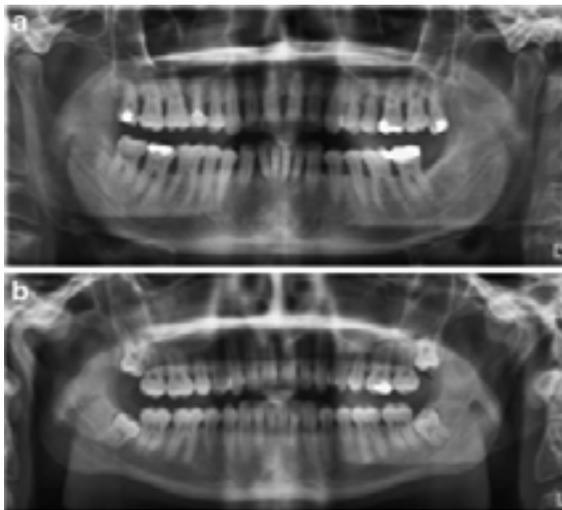


Figura 5. A) panorámica pre intervención enfermedad periodontal B) panorámica post intervención enfermedad periodontal en paciente diabético tipo 1 con periodontitis ⁸.

Criticas a estos estudios

Todos estos resultados no pueden ser extrapolados pues las definiciones de enfermedad periodontal y de demencia no son homogéneas en cada estudio.

Un parámetro de definición correcta de enfermedad periodontal incluye profundidad de bolsa de sondaje, nivel clínico de inserción,

sangrado en el sondaje, movilidad del diente, índice de placa presente y valores radiográficos como la pérdida ósea alveolar⁹.

De igual manera no existe homogenización para la definición correcta de deterioro cognitivo mayor por Alzheimer o demencia vascular y/u otro tipo de demencia. Sin categorización del grado, sin uso de herramientas test de evaluación cognitivas homogéneas y validadas.

Las edades comprendidas en cada estudio son muy variables, así mismo las poblaciones tomadas, lo que dificulta la comparación de resultados entre las publicaciones.

En cuanto a los análisis estadísticos podemos encontrar un amplio rango de asociación entre periodontitis y demencia. En los estudios retrospectivos el Odds Ratio oscila entre 06,9 y 7,62.⁴

Cuando se analizan el número de dientes remanentes y el mini mental o la existencia de periodontitis y los criterios de DMS-IV R se encuentra asociación positiva entre deterioro cognitivo y periodontitis. A pesar de esta evidencia positiva en asociación dada la heterogeneidad usada en la definición de ambas condiciones y de la metodología empelada en los estudios, así como de los mecanismos fisiopatológicos diversos que pueden explicar las mismas. Aun no se puede establecer grado de asociación ni relación causal entre enfermedad periodontal y demencia.¹⁰

Diabetes y Demencia

La mayor parte de los estudios son fisiopatológicos donde se demuestra que existe asociación entre la hiperglicemia crónica y el aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y

productos finales de la glicosilación avanzada. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son factores de riesgo para apoptosis neuronal y formación de depósitos extracelulares de beta amiloide.¹¹

En base a la función de la insulina y del IGF1 que actúan en receptores cerebrales del bulbo olfatorio, del hipocampo y de la corteza etorinal se regula la homeostasis cerebral con el aprendizaje y la memoria a largo plazo. Por vía MAP kinasa a nivel cerebral moldea sinapsis y favorece el crecimiento neuronal, además la insulina estimula la expresión de la acetilcolintransferasa responsable de la síntesis de acetilcolina y reduce la fosforilación de Tau evitando así la formación de ovillos por medio de la GSK3B, promueve la producción de óxido nítrico evitando la formación de beta amiloide y con ello la pérdida de memoria.¹²

Así mismo el exceso de beta amiloide es regulado por el receptor de lipoproteínas 1 (que disminuye si hay resistencia a la insulina) o por la enzima degradante de la insulina (EDI). La hiperinsulinemia crónica reduce el paso de la insulina a la barrera hematoencefálica. La insulina activa la EDI, por lo cual, si no pasa, se acumula mayor cantidad de beta amiloide.

El control de diabetes mejora la memoria y el aprendizaje en habilidades complejas motoras tras tres semanas de un buen control glicémico. Sin conocer qué tipo de fármacos es el más adecuado para prevenir el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes. Hay controversias, la metformina mejora y evita la síntesis de proteínas tau pero también incrementa la síntesis de beta amiloide a través de la disregulación de la beta secretasa, sin embargo también se conoce hoy día que tiene efecto neuroprotector al activar al gen FOXO3 que sensibiliza la insulina y mejora el metabolismo de la glicemia. Las glitazonas

al reducir la resistencia a la insulina pueden ser neuroprotectoras pero también se ha visto por el estudio ACCORD-MIND que la rosiglitazona puede tener efectos negativos. Los análogos GLP-1 y los DPP4 no han podido comprobarse beneficios significativos que eviten la pérdida cognitiva. Actualmente se estudia la insulina intranasal como alternativa directa que pasa sin alteración de la barrera hematoencefálica y en tan solo 4 meses en ratones se ha visto que logra control cognitivo, funcionalidad y metabolismo cerebral de glucosa en adultos con deterioro cognitivo leve tipo amnésico y de enfermedad de Alzheimer. Se establece que la insulina genera vasodilatación cerebral mejorando el flujo sanguíneo a diferentes zonas del cerebro relacionadas con la cognitividad, a su vez no altera la insulina periférica ni la glicemia periférica. Puede que sea una alternativa importante para estudiar en nuevos estudios.¹³

El estudio ACCORD MIND muestra que Altos niveles de HbA1C% se asocian con peor función cognitiva en individuos con diabetes. Principalmente con Test DDS, pero no con otros test por lo que no es significativo.

Surge al mismo tiempo el estudio de Hisayama *et al* que relaciona la hipotrofia hipocampal desarrollada de acuerdo al tiempo de padecimiento de la diabetes, así como la formación de placas seniles por resonancia magnética.

Sin embargo, a raíz de ACCORD MIND se crea el estudio ACCORDION MIND donde se demuestra que el control intensivo de glicemia en 80 meses de pacientes con test DDS positivo, bajo seguimiento no genero beneficios cognitivos ni cambios en resonancia.

Si bien el rendimiento cognitivo mejora en corto tiempo con un buen control de glicemia y de hemoglobina glicosilada, el estudio ACCORD-

MIND no recomienda un tratamiento intensivo para mejorar la cognición. Y a largo tiempo se demuestra que no tiene beneficios cognitivos, por lo que no es diferente un buen control de glicemia, a un buen control de tensión arterial o aun buen hábito de sueño, un buen control nutricional o de ejercicio para prevenir deterioro cognitivo.¹⁴

Existen mecanismos independientes de la enfermedad de Alzheimer que pueden estar implicados en el desarrollo de la enfermedad, estos son:

- A) Daño vascular
- B) Daño metabólico
- C) Hiperinsulinemia
- D) Descenso de IGF1
- E) Estrés Oxidativo
- F) Daño Mitocondrial

Existen mecanismos dependientes de la enfermedad de Alzheimer que pueden estar implicados en el desarrollo de la enfermedad, estos son:

- a) Amilina
- b) Tau proteínas
- c) Beta.amiloide

Todo esto explicaría los mecanismos de deterioro cognitivo por diabetes: fluctuación de glicemia, neuroinflamación cerebral, disfunción mitocondrial, disfunción autonómica de la diabetes, drogas antidiabéticas, productos de glicosilación, daño micro y macrovascular,

deterioro de acción insulínica cerebral en regulación betaamiloide. En la figura 6. Podemos ver el vínculo entre la vía amiloide y vía no amiloide en sus procesos intracelulares y su relación en agregación y depósito en enfermedad de Alzheimer.

El estudio de Keiser Permanente del norte de Carolina en el 2021 demostró en pacientes diabéticos tipo 1 que aquellos que se hospitalizaban por hiperglicemias marcadas tenían más riesgo de desarrollar demencia, pero aquellos que tenían hipoglicemias e hiperglicemias en sus hospitalizaciones tenían 6 veces más riesgo de desarrollar demencia, a parte en dos cohortes de alrededor 30.000 pacientes con diabetes tipo 2 mayores de 60 años con test positivos en factores de riesgo cardiovascular y metabólicos donde se incluía la presencia de pie diabético podían desarrollar 5 veces demencia en 10 años. Demostrando que individuos con diabetes tipo 2 tenían 52% más probabilidades de desarrollar demencia que aquellos sin diabetes tipo 2.¹⁶

En un estudio de la universidad de California en San Francisco en 2018 por Liora *et al* basados en un estudio de cohorte de 3742 pacientes con diabetes tipo 1 se determinó la presencia de demencia y retinopatía diabética en pacientes mayores de 50 años sin embargo al cabo de 6,5 años no se encontró asociación significativa.¹⁷

Andrew Budson de la Universidad de Harvard en 2021 realiza una revisión desde 1985 hasta 2019 de 1710 casos de pacientes diabéticos con factores de riesgo cardiovascular encontrando que 639 de ellos desarrollaron demencia y se encontraban entre los 70 años de edad.¹⁸

En un estudio de Alemania del 2021 de Constantine Rainken *et al* evalúa la duración de la diabetes en

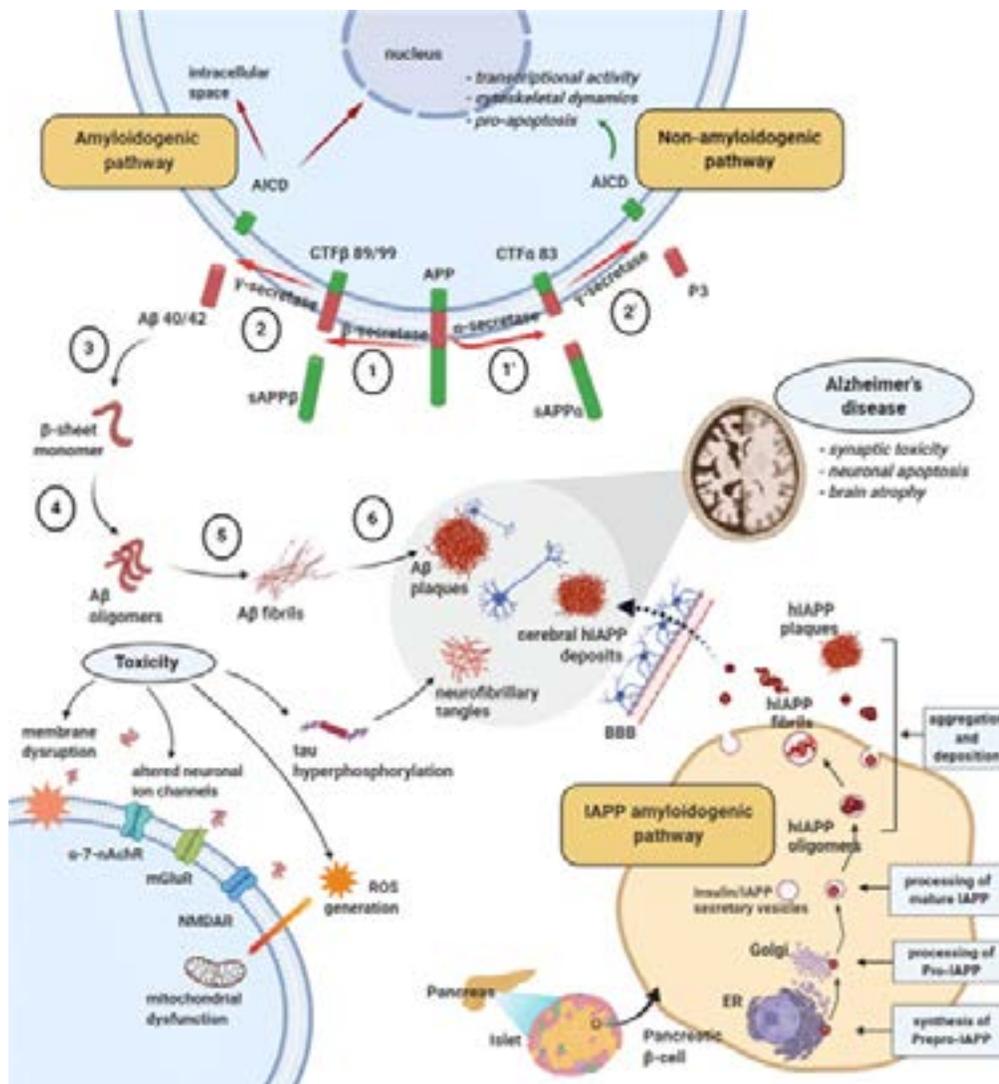


Figura 6. Vía amiloide y no amiloide en Alzheimer¹⁵

el tiempo y el desarrollo de demencia en 13761 diabéticos por encima de 65 años evidenciando que a medida que avanza la enfermedad se desarrolla más la demencia si no se controla la glicemia. Pero resalta importantemente vigilar los efectos cognitivos en los primeros años de diagnóstico de la diabetes.¹⁹

En un estudio de Babinelli *et al* en 2021 con una cohorte prospectiva de 10.095 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se determinó que a menor edad el diagnóstico

de diabetes mayor probabilidad de desarrollar demencia.²⁰

En el estudio de James Maitlall *et al* publicado en la revista JAMA sobre desórdenes neurológicos del 19 de mayo de 2023 demuestra que existe un riesgo relativo ante los altos niveles de hemoglobina glicosilada por encima de 9% que aumentan el riesgo de padecer demencia. Para relacionar esto se basaron en el estudio de Permanente como un estudio de cohorte de 1996 al 2015 en adultos mayores de 50 años con

diabetes mellitus tipo 2 y desarrollo de demencia de acuerdo al valor de hemoglobina glicosilada.²¹

En una revisión sistemática realizada por Taylor en 2021 se evidencia como factor más importante que un pobre control glicémico empeora la enfermedad periodontal, también la duración de la diabetes mal controlada tendrá mayor prevalencia y complicaciones sobre la enfermedad periodontal. A su vez una periodontitis severa genera 6 veces más un peor control de hemoglobina glicosilada de acuerdo a un estudio longitudinal de Taylor *et al* en 1996 sobre los indios Pima*.²²

El estudio de Dana en 2019 demuestra como estudios experimentales relacionan la expresión de RANKL en respuesta a los cambios de bacterias desarrolladas a nivel periodontal por procesos inflamatorios mediados por TNFalfa e IL1 que median la reabsorción y destrucción progresiva del alveolo dentario.²³

En estos estudios se demuestra la necesidad del control de glicemia y hemoglobina glicosilada sin embargo no se puede atribuir como causa directa de demencia, no explican tipo de demencia ni método de diagnóstico de demencia, en algunos de ellos normalizan los factores de riesgo cardiovascular que mezclan junto al control metabólico de la diabetes para el desarrollo de la demencia. Sin embargo, dejan claro que el mal control de la diabetes o la persistencia de elevación de la hemoglobina glicosilada desarrolla en el tiempo demencia ya sea por asociación de factores de riesgo microvasculares u otros.²⁴

Basados en criterios de relación de Bradford y Hill el estudio se evidencia una relación bidireccional entre diabetes y enfermedad periodontal. La diabetes está asociada a un incremento en la incidencia y progresión de la enfermedad

periodontal, y la enfermedad periodontal está asociada a un peor control glicémico.²⁴

De acuerdo a los estudios de NANHES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) III la prevalencia de la diabetes en pacientes con periodontitis es estadísticamente superior (2 veces) a la de pacientes sin periodontitis con un OR 2,90 IC 95% CI 1,40, 6.03 controlando variables como edad, sexo, etnicidad y fumar. También en dicho estudio se relaciona la obesidad con un IMC de 30 o más con un OR 1,35 con desarrollo de periodontitis. Estableciendo que a partir de 27 de IMC existe alta resistencia a la insulina.

En estudios experimentales de varios años se evidencia aumento en un 30% de la periodontitis en ratas con diabetes sobre aquellas que no la tienen y viceversa mal control glicémico e intolerancia a la glicemia en aquellas ratas con periodontitis. De igual manera con la pérdida ósea.²⁴

En estudios de intervención de varios años se evidencia que la resolución de la enfermedad periodontal reduce la hemoglobina glicosilada en 0,38%. Sin embargo, oscila si se separa al tipo de diabetes o al tipo de intervención. Por ejemplo, si es en diabetes tipo 2 el tratamiento periodontal reduce la HbA1C% en un 0,57% pero no estadísticamente significativo.²⁵

La inflamación secundaria a la enfermedad periodontal genera incremento de citoquinas por inflamatorias como la IL-1, IL-6, TNF alfa que son antagonistas de la insulina. Interesante que tanto la enfermedad periodontal como la diabetes tienen un patrón de asociación hereditario genética y genotipo HLA. Y ambas enfermedades pueden ser consideradas respuestas inmunes erradas estimuladas por factores ambientales externos como por ejemplo la placa bacteriana, el

estrés, el tabaco para la enfermedad periodontal y los virus, las micobacterias, agentes tóxicos, estrés emocional y constituyentes de comidas para la diabetes tipo 1 y exceso de comida y ejercicio físico reducido para la diabetes tipo 2.²⁶

Existen múltiples estudios que evidencian la relación de la diabetes tipo 1 y la enfermedad periodontal de 1977-1997 y de 1990 – 2000 identificados en el estudio de Pazos *et al.*²

Se puede determinar que existe bidireccionalidad entre la enfermedad periodontal y la diabetes desde mucho tiempo atrás, con respecto a la prevalencia de ambas, con un buen control metabólico se tendrá un buen control periodontal y viceversa, siendo contrarios los procesos evolutivos de ambos ante un mal control que hará más difícil el manejo. Esta relación comparte mecanismos fisiopatológicos establecidos por inflamación y susceptibilidad inmunológica pero no se pueden conectar directamente aun como algo conocido.²⁷

CONCLUSIONES

La enfermedad periodontal guarda relación con la diabetes de forma bidireccional, el control de ambas mejoras clínicamente a los pacientes, con evidencia en hemoglobina glicosilada y en tratamientos dirigidos a controlar la enfermedad periodontal. Sin embargo, a pesar de tener prevalencia aceptada, los fenómenos relacionados aún quedan por conocer, aunque guardan patrón HLA.

La heterogeneidad de estudios y variables con metodologías distintas no permite relacionar la enfermedad periodontal de forma directa con la demencia, si bien a medida que se envejece

existe mayor posibilidad de edentula parcial, la mismas no se pueden atribuir de forma directa a la presencia de demencia, sin embargo, queda claro que envejecer sin cuidar la higiene bucal predispone a enfermedades periodontales y con ello mayor riesgo de demencia, pero no es una relación directa. La demencia merma el autocuidado personal haciéndolo dependiente de su cuidador, por lo que la salud bucal queda a cargo del cuidador. Es poco probable que una bacteria y su consecuente inflamación inmunitaria sea capaz de generar todos los cambios de deterioro cognitivo establecidos en la enfermedad demencial.

La Insulina juega un papel importante a nivel neurocognitivo pero este rol puede ser independiente de los valores sistémicos de glicemia o de resistencia, de igual manera existen demencias sin depósitos de beta amiloides que se desarrollan con glicemias sistémicas normales. Muchas teorías fisiopatológicas aprueban la relación por medio de modelos de inflamación, teoría mitocondrial, mecanismos de inflamaging, sin embargo, esta relación no ha podido ser demostrada. Por ACCORD MIND se evidencia que un buen control de glicemia mejora el rendimiento cognitivo a corto plazo, pero también es cierto que un buen control de tensión arterial y un sueño reparador lo hacen, en tal sentido, queda claro que promover estilos de vida saludable donde se controlen los factores metabólicos generaran un envejecimiento saludable con menor riesgos cognitivos. No existe una relación entre histopatología y clínica en la enfermedad de Alzheimer, no es una mera expresión de genes sino una expresión genética acorde al tipo de vida que llevamos desde jóvenes y basados en el nivel de conciencia que vamos adquiriendo en el proceso.²⁸

Existen demencias con diabetes con buen control

de glicemia que se desarrollan a pesar de control metabólico.

El Alzheimer representa el 33-40% de las demencias, esta supra diagnosticada, existe alzheimer sin depósitos de beta amiloide, no hay correlación histopatológica con clínica, no todos contamos con tecnología para una fase pre sintomática Biomarcadores AB42, PET amiloide, Tau PET, Amiloide o TAU en LCR.

Queda un abanico de posibilidades farmacológicas y expresiones genéticas que son target en próximos estudios, buscando la teoría del envejecimiento saludable aparece la expresión de FOXO3 y su activación por metformina, así como la insulina intranasal con acción directa a nivel central, o anticuerpos monoclonales como adacunamb o lecanemab que reducen beta amiloides.²⁹

Recordar que las pruebas neuropsicológicas siguen siendo *GOLD standart* para deterioro cognitivo:

- MOCA es más sensible que MMSE para detectar deterioro cognitivo leve o Alzheimer leve
- CDR sirve para cualquier tipo de demencia
- GDS es específica para Alzheimer

En la era PRE no olvidar que el DCL puede ser pre sintomático: 16 años antes del diagnóstico:

Estadio 1 amiloidosis asintomática

Estadio 2 amiloidosis + neurodegeneración

Estadio 3 amiloidosis + neurodegeneración + DCL

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuente personal de paciente adulto mayor visto en domicilio donde se evidencia perdida dentaria con padecimiento de diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo leve sin tratamiento. Tomada por Daniel Foldats el 3 de junio de 2023 En Caracas, Venezuela.
2. Pazos P *et al.* Asociación entre enfermedad periodontal y demencia. Revisión Bibliográfica. *Neurología* vol 33, issue 9, noviembre.-diciembre 2018. Page 602-61
3. Rory Meyers *et al.* Padecer diabetes Perdida dientes de forma simultanea empora deterioro cognitivo. *Infosalus del servicio de salud de la agencia Noticias Europa Press de Eva Concha Martínez.* Madrid España 13 de marzo de 2023
4. Pazos P, Leira Y, Dominguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey J M. Asociación entre enfermedad periodontal y demencia. Revisión de la bibliografía. Universidad de Santiago de Compostela. Servicio de Neurología y Departamento de Periodoncia. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago Compostela. A Coruña. España. 2016. 10.1016.
5. Sanchez Lara, M.I. salud oral y demencias. Granada. Universidad de Granada 2017. 10481-45128
6. Sanz Sanchez I. Bascones-Martinez A. Diabetes Mellitus y su implicación en la patología oral y periodontal. *Odontoestomatol* 2009, vol25 (número 5): 249-263
7. Diagrama de un paciente con periodontitis desde su bolsa periodontal por P.M. Preshaw, Alfonso López Alba, David Herrera y Soren Jepsen *Periodontitis and diabetes: A two way relationship.* Noviembre 2011. *Diabetologia* 55 (1): 21-31
8. Fotos cedidas en colaboración de Dra. Carla León Odontóloga ig: @carlaeli, de paciente evaluado por ella con diabetes mellitus tipo 1 con enfermedad periodontaria, tomadas por su persona en mayo 2023. Caracas, Venezuela.
9. Xiaodong Zhou *et al.* Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hiperlipidemia. Vol 60. Issue 4 april 2015.
10. Ioana Paunica *et al.* The bidirectional relationship between periodontal disease and diabetes mellitus. Department of diabetes, nutrition and metabolic diseases. *Rommania* febrero 2023. 13(4):681
11. Jesús T. J y Miguel Pujante. *Diabetes Mellitus, Alzheimer e Insulina.* Alzheimer Universal. Washington 2010

12. Sonia Lilia Mestizo Gutierrez *et al.* La enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus. *ENeurobiologia* vol 5, N10, 2014
13. Frances Formiga y Manuel Pérez Maraver. Diabetes mellitus tipo 3 ¿el renacer de la insulina inhalada? Programa de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona
14. Constantine Reinke *et al.* Diabetes duration and the risk of dementia: a cohort study based on German health claims data. *Age and Ageing* Volume 51, Issue 1, January 2022
15. Foto del vínculo entre la diabetes y la enfermedad de alzheimer debido a la agregación y depósito de amiloide compartido que implica tanto cambios neurodegenerativos como daños neurovasculares Gabriela Dumitrita Stanciu *et al.* Link between diabetes and alzheimer's disease due to the shared amyloid aggregation and deposition involving both neurodegenerative changes and neurovascular damages. June 2020. *Journal of clinical medicine.* 9(6): 1713
16. Paola Gilsany Keiser Permanente. Glycemic control and dementia the role of pharmacoteraphy and vascular complications. Oakland
17. Dominguez R O, Pagano MA *et al.* Enfermedad de Azlheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes tipo 2 relaciones e hipotesis. *Neurologia* 2013 tomo 3 vol 5
18. Ab Hamid *et al.* *World J Diabetes.* Diabetes and cognitive decline: challenge and future direction. Junio 15 2023 v14. (6)
19. Lionora G Rodill *et al.* Diabetes retinopathy and dementia in type 1 diabetes *Alzheimer Dis Assoc disord* 2018. 32 (2) 125/130. San Francisco Universidad de California.
20. Claudio Barbiellini Amidel. Association between age at diabetes onset and subsequent risk of dementia. *JAMA* 2021 (325) 16. 1640-1649
21. Livingston G, Sommerlad A *et al.* Dementia prevention, intervention and care 2017 Dec 16; 390 (10113): 2673-2734. *Lancet*
22. Rajkumar Daniel *et al.* Diabetes and periodontal disease *J. Pharm Bioallied sci.* 2012 Aug 4 suppl 2. S280/s282
23. Alistair Graham. Diabetes and periodontal disease *gum disease. *Monavaledental* 31 agosto 2022
24. Ruttger Persson G *et al.* Diabetes and periodontal disease and update of healthcare providers. University of Washigton in Seattle.2011, 24 *4, 195/198
25. Navarro Sánchez *et al.* Relación entre diabetes mellitus y enfermedad peridontal. *Avances de periodoncia* vol 14. N1. Madrid abr 2002
26. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE *et al.* Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000 14:216/248, 1997
27. Association between periodontal disease and dementia: a literature review. 602.613 diciembre 2018. *J.nrleng*
28. Haiying Guao *et al.* The effect of periodontitis on dementia and cognitive impairment: a meta analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Jun 25; 18 (13): 6823
29. Hassing LB, Grant *et al.* Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age> a longitudinal population based study. *J Int Neuropsychol soc* 2004; 10:599/607

Recibido: 27/06/2023

Aceptado: 22/08/2023

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

Sobre la revista

La REVISTA DIABETES ACTUAL Revista de la Federación Venezolana de Diabetes, con ISSN-e: (En trámite), es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición cuatrimestral, fundada y editada en el 2023 por la Federación Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes (FENADIABETES). Recoge en sus páginas temas relacionados con la Educación en Salud y Ciencias de la Salud; divulgando artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial. Los idiomas admitidos son el español e inglés.

Frecuencia de publicación

Cuatrimestral, con 3 números al año, publicados al inicio de cada período: Enero-Abril, Mayo- Agosto y Septiembre-Diciembre. Además, con carácter extraordinario, se podrán publicar números especiales, de acuerdo con la consideración del comité editorial.

Política de acceso abierto

Esta revista es una revista de acceso abierto, lo que significa que todo el contenido está disponible de forma gratuita sin cargo para las personas o su institución bajo los términos que establece la licencia Creative Commons de Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0). Por lo que los usuarios y usuarias pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o vincular los textos completos de los artículos, o utilizarlos para cualquier otro propósito legal, sin pedir permiso previo del editor/a o del autor/a. Esta definición de acceso abierto está de acuerdo con la Iniciativa

de Acceso Abierto de Budapest (*Budapest Open Access Initiative, BOAI*).

Derechos de autor/a

Los autores conservan los derechos patrimoniales (copyright) de las obras publicadas. Todos los contenidos se distribuyen bajo una licencia de uso y distribución Creative Commons Reconocimiento 4.0 (CC BY 4.0).

Con esta licencia se permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear a partir del material para cualquier finalidad), siempre que se reconozca la autoría y la primera publicación en esta revista, se proporcione un enlace a la licencia y se indique si se han realizado cambios.

Este tipo de licencia facilita la libertad de reutilización y asegura que los contenidos de esta revista puedan ser utilizados para las necesidades de investigación.

Se permite a las autorías la reutilización de los trabajos publicados, es decir, se puede archivar el post-print (versión final PDF de la editorial). Además, se recomienda su depósito en redes sociales, en repositorios institucionales y públicos, en redes sociales científicas, en páginas web personales, blog, etc. Con estas acciones se favorece su circulación y difusión más temprana y con ello un posible aumento en su citación y alcance entre la comunidad académica.

Política de revisión por pares

Todos los artículos de investigación publicados

en esta revista serán sometidos a una rigurosa revisión por pares a doble ciego, basada en la selección inicial del editor, el arbitraje anónimo de revisores expertos e independientes y la consiguiente revisión por parte de las autorías del artículo cuando es necesario.

El equipo editorial asignará el artículo a un mínimo de dos expertos/as que revisarán el artículo y emitirán recomendaciones de mejora, así como un veredicto de aceptación o rechazo del artículo. Para la publicación definitiva se requerirá la valoración positiva de ambos. En caso de no tener una valoración positiva por las dos personas evaluadoras, se someterá a una tercera valoración. El resultado final conducirá a la aceptación del manuscrito, a la necesidad de introducir correcciones para reevaluar la posible aceptación del trabajo o al rechazo de su publicación en la revista.

El proceso de revisión se realizará de forma ciega, de tal manera que los/as expertos/as no sabrán de quién es el artículo, ni las autorías sabrán qué expertos han evaluado sus artículos.

Todos los revisores deberán seguir las siguientes pautas éticas:

- Solo aceptarán revisar manuscritos en los que tengan suficiente experiencia, comprometiéndose a realizarlos en los tiempos establecidos.
- Deberán ser objetivos y constructivos en su revisión, absteniéndose de hacer comentarios personales difamatorios o denigrantes.
- Tendrán que declarar sus potenciales conflictos de intereses; esto incluye cualquier relación con el autor o autora que pueda sesgar su revisión.
- Juzgarán a cada manuscrito por sus méritos, sin distinción de raza, religión, nacionalidad, sexo, antigüedad o afiliación institucional de los autores.

- Mantendrán la confidencialidad del proceso de revisión por pares.
- Proporcionarán un informe de revisión por pares constructivo, completo, comprobado y adecuadamente sustancial.
- Avisarán al editor o editora de la revista sobre cualquier similitud significativa entre el manuscrito en consideración y cualquier artículo publicado o manuscrito enviado del que tengan conocimiento.
- El Comité editorial, teniendo en cuenta todos los informes externos, será el que tome la decisión final sobre la publicación o rechazo de cada artículo y siempre comunicará dicha decisión a las autorías.

Política Antiplagio

Se les solicitara a los autores a no cometer plagio, definido este como apropiación de textos de otros autores sin su consentimiento y sin citar la fuente de los mismos, aun si el permiso hubiere sido expreso por parte de estos últimos autores. Asimismo, se comprometen a no incluir en los textos postulados otros textos ya creados por ellos mismos, evitando que exista más de un 20 % de coincidencia entre un texto previo y el postulado. Los editores comprueban cada artículo con un software antiplagio y, si se detecta, el trabajo es rechazado.

Declaración sobre ética y malas prácticas en la publicación científica

La Declaración sobre Ética y Malas Prácticas en esta Publicación Científica se basa en los principios éticos que, con carácter general, siguen las líneas establecidas por el Committe on Publication Ethics (COPE), en conjunto con los esfuerzos combinados de autores, editores y revisores

para producir una publicación de investigación responsable.

1. Responsabilidad de los autores

Los textos presentados para su publicación han de ser el fruto de una investigación original e inédita. Han de incluir los datos obtenidos y utilizados, así como una discusión objetiva de sus resultados. Se ha de aportar la información suficiente para que cualquier especialista pueda repetir las investigaciones realizadas y confirmar o refutar las interpretaciones defendidas en el trabajo.

Los autores deben:

- Conocer y abstenerse de involucrarse en faltas de conducta científicas e infringir la ética de publicación.
- Presentar sus resultados con claridad, honestidad y sin falsificación, o manipulación inadecuada de los datos.
- Asegurar que los datos y resultados expuestos en el trabajo son originales y no han sido copiados, inventados, distorsionados o manipulados.
- Evitar el plagio en todas sus formas, la publicación múltiple o redundante, así como la invención o manipulación de datos constituyen faltas graves de ética y se consideran fraudes científicos.
- Proporcionar autoría y reconocimiento apropiados. Los autores deben abstenerse de tergiversar deliberadamente la relación de un científico con el trabajo publicado. Todas las autorías deben haber contribuido significativamente a la investigación.
- Informar al editor o editora cuando tengan un conflicto de interés directo o indirecto

con los/las editores/as o miembros del equipo editorial o del comité científico internacional.

- Asegurar que ninguna parte significativa del artículo se ha publicado previamente, ya sea como un artículo o como un capítulo, o estará bajo consideración para su publicación en otro lugar.
- Aceptar que todos los materiales enviados, deben participar en un proceso de revisión por pares.
- Cuando un autor o autora descubre un error grave en su trabajo tiene la obligación de comunicarlo a la revista lo antes posible, para modificar su artículo, retirarlo, retractarse o publicar una corrección o fe de erratas.
- Si el posible error es detectado por cualquiera de los miembros del Comité de Redacción, la autora o autor está obligado a demostrar que su trabajo es correcto.

2. Responsabilidad de los editores

El Comité Editorial será imparcial al gestionar los trabajos propuestos para su publicación y ha de respetar la independencia intelectual de los autores, a quienes se debe reconocer el derecho de réplica en caso de haber sido evaluados negativamente.

Las personas que componen el Comité Editorial tienen la obligación de guardar confidencialidad sobre los textos recibidos y su contenido hasta que hayan sido aceptados para su publicación. Solo entonces se puede difundir su título y autoría.

Asimismo, ningún miembro del Comité Editorial podrá usar para sus propias investigaciones datos, argumentos o interpretaciones contenidos en trabajos inéditos, salvo consentimiento expreso

por escrito de quien o quienes lo hayan realizado.

2.1. Decisión de publicación

Todas las contribuciones serán evaluadas inicialmente por el Comité Editorial. Este es el único responsable de seleccionar, procesar y decidir cuál de los artículos presentados a la revista cumple con los objetivos editoriales y, por lo tanto, podría publicarse. Cada documento que se considera adecuado se envía a dos revisores independientes, expertos en su campo y capaces de evaluar las cualidades específicas del trabajo. El editor es responsable de la decisión final sobre si el documento es aceptado o rechazado.

La decisión de publicar un artículo siempre se medirá de acuerdo con su importancia para los investigadores, profesionales y lectores potenciales. Los editores deben tomar decisiones imparciales independientemente de las consideraciones comerciales.

Los editores que toman las decisiones finales sobre los manuscritos deben retirarse de las decisiones editoriales si tienen conflictos de interés o relaciones que plantean problemas potenciales con respecto a los artículos en consideración. La responsabilidad de la decisión final con respecto a la publicación se atribuirá a un editor que no tenga ningún conflicto de intereses.

2.2. Revisión de los trabajos

El Comité editorial asegurará que los trabajos de investigación publicados han sido evaluados por, al menos, dos especialistas en la materia, y que dicho proceso de revisión ha sido justo e imparcial.

Los artículos revisados son tratados confidencialmente por los miembros del equipo editorial, los miembros del comité científico internacional y los/as revisores/as.

El Comité editorial valorará y agradecerá la contribución de quienes hayan colaborado en las evaluaciones de los trabajos remitidos a la revista. Los revisores pueden solicitar el reconocimiento de su labor en portales como Publons o ReviewerCredits. Asimismo, el comité deberá prescindir de quienes realizan evaluaciones de baja calidad, incorrectas, irrespetuosas o entregadas fuera de los plazos establecidos.

2.3. Identificación y prevención de conductas indebidas.

En ningún caso, los miembros del comité de redacción y del comité científico fomentarán la mala conducta de cualquier tipo o, a sabiendas, permitirán que se produzca dicho mal comportamiento.

Los miembros del comité editorial y del científico internacional intentarán prevenir la mala conducta informando a las autorías y revisores sobre el comportamiento ético que se les exige.

Se solicitará al personal revisor y a los miembros de los comités que estén al tanto de todos los tipos de conducta indebida para identificar documentos en los que haya ocurrido o parezca que se ha producido una conducta indebida de investigación de cualquier tipo y tramitar las denuncias en consecuencia.

En caso de mala conducta, el editor de la revista es responsable de resolver el problema. Puede trabajar en conjunto con los miembros del comité editorial y el

comité científico, los revisores expertos y los expertos en la materia.

El problema será documentado en consecuencia. Todas las preguntas fácticas deben documentarse: quién, qué, cuándo, dónde, por qué. Deben conservarse todos los documentos pertinentes, en particular los artículos en cuestión.

El editor de la revista se pondrá en contacto con los autores. De este modo, se le da a la autoría la oportunidad de responder o comentar sobre la queja, alegación o disputa.

En el caso de que haya ocurrido o parezca que ha ocurrido una mala conducta, o en el caso de las correcciones necesarias, el comité editorial se ocupará de los diferentes casos siguiendo las recomendaciones del COPE.

Se tendrá mucho cuidado para distinguir los casos de error humano honesto de la intención deliberada de defraudar.

El consejo editorial considerará la posibilidad de retirar una publicación en caso de mala conducta, o emitir una nota en caso de prueba no concluyente de mala conducta, o solicitar la corrección del segmento falso.

3. Responsabilidad de los revisores

Los revisores deben conocer y tener en cuenta la política editorial y la declaración de ética y mala práctica de la publicación.

La revista requerirá que los revisores potenciales tengan experiencia científica o experiencia laboral significativa en un campo relevante. Deben haber realizado recientemente investigaciones

y/o trabajos y haber adquirido una experiencia reconocida por parte de sus compañeros. Deben proporcionar información personal y profesional que sea precisa y que brinde una representación justa de su experiencia.

Asimismo, todos los revisores deben retirarse si saben que no están cualificados para evaluar un manuscrito, si consideran que su evaluación del material no será objetiva o si se consideran en conflicto de intereses.

Los revisores deben señalar el trabajo publicado relevante que aún no se ha citado en el material revisado. Si es necesario, el editor puede emitir una solicitud de corrección a este efecto.

Se solicita a los revisores que identifiquen los documentos en los que haya ocurrido o parezca que ha ocurrido una mala conducta de investigación e informen al comité editorial, que tratará cada caso en consecuencia.

4. Conflicto de intereses

Los miembros del equipo de redacción y los revisores se retirarán en caso de conflicto de intereses con respecto a una autoría o autorías, o el contenido de un manuscrito que se evaluará. Se evitará todo conflicto de intereses entre las autorías, revisores/as y miembros del equipo editorial y el comité científico.

Los editores y revisores deben retirarse de tomar decisiones cuando:

- Existe una relación directa entre una autoría y un revisor o revisora.
- Existe una colaboración profesional reciente y significativa entre revisores/as y autorías.
- Un editor o revisor es un colaborador en el proyecto que se envía.

- El editor o revisor tiene un interés financiero en una compañía o compañía competidora con un interés financiero en la presentación.
- El editor o revisor considera que no puede ser objetivo, ya sea por razones personales o por un interés financiero que no esté cubierto de otra manera en la política.

Aceptación de Preprints

Esta revista acepta documentos previamente publicados en servidores preprints reconocidos (SciELO Preprints, Medxiv, ArXiv, bioRxiv, Plos y otros que se consideren por el comité editorial).

Si un artículo se encuentra publicado total o parcialmente en las páginas web de un evento o congreso, en un servidor preprint (SciELO Preprints, PMC, Plos, MedRxiv) o red social académica (ResearchGate), los autores deberán mencionar en su envío la disposición del documento en cualquiera de estos servidores y su localización exacta.

Archivado y preservación digital

Esta revista utiliza el sistema CLOCKSS (Controlled Lots of Copies Keep Stuff Safe) a través de Scielo para crear un archivo distribuido entre las bibliotecas participantes, permitiendo a dichas bibliotecas crear archivos permanentes de la revista con fines de preservación y restauración.

La revista hace uso de los identificadores persistentes DOI (para los artículos) y ORCID (para los autores).

Además de los procedimientos habituales de copia de seguridad múltiple y versionada, el contenido de la revista se replica en el repositorio institucional SABER de la Universidad Central de Venezuela (SABER-UCV), basado en DSpace.

Recepción de originales

La recepción de documentos se encuentra abierta todo el año.

Política editorial

El Comité editorial, consistente en Editores-jefes, Editor Ejecutivo, Editores asociados y Comité Editorial. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores con sus respectivos códigos ORCID responsables del mismo. En caso de ser aceptado, el Comité de Redacción no se hace responsable con el contenido expresado en el trabajo publicado.

Modelo de preparación de los manuscritos

La REVISTA DIABETES ACTUAL Revista de la Federación Venezolana de Diabetes, se adhiere a las recomendaciones para los manuscritos que se publican en el área biomédica del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE por sus siglas en inglés), que deben cumplir todos los manuscritos. La información en detalle puede ser consultada en <http://www.icmje.org/icmje-recommendations>

Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Redacción a doble espacio en idioma español, tamaño carta. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 20 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras, leyendas y tablas.
2. Cada uno de los componentes del original

deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:

- a. Página del título.
- b. Resumen y palabras claves.

Se recomienda a los autores de los artículos al colocar las palabras clave utilicen el DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) que puede ser consultado en la siguiente dirección: <https://decs.bvsalud.org/es/>

- d. Cuerpo del artículo
- e. Agradecimientos.
- f. Referencias.
- g. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
- h. Figuras: use una hoja distinta para comenzar cada una.

Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo inferior izquierdo de la misma.

3. La página del título deberá contener:

3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.

- a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
- b. Primer nombre, segundo nombre y apellido, nombrar el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores con sus respectivos códigos ORCID.

- c. El nombre del departamento(s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
- d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
- e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.

4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 250 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones.

Después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (DECS).

5. En caso de un artículo original, el texto del artículo debe dividirse en: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.
6. En caso de un artículo de revisión, el texto del artículo debe dividirse en: introducción, contenido y conclusiones.
7. En caso de un caso clínico, el texto del artículo, debe dividirse en: introducción, presentación del caso, discusión y conclusiones.
8. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.
9. Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad

para manuscritos presentados a revistas Biomédicas. Esta revista sigue el Manual de estilo de Vancouver para referencias y citas que puede consultar en: <http://www.icmje.org>. Para cada cita, se debe proporcionar información suficiente para que el lector pueda saber en qué medio apareció el material y acceder a la información. Por favor, enumere todos los autores si hay seis o menos; para siete o más autores, enumere los tres primeros seguidos de "et al".

10. Tablas: En hojas aparte cada tabla, a doble espacio; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.
11. Figuras: Deben ser de buena calidad; las fotos con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. Las figuras e ilustración deberán llevar indicando el número de la figura. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, ésta no debe ser identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.
12. Se debe incluir una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado.
13. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.
14. La REVISTA DIABETES ACTUAL Revista de la Federación Venezolana de Diabetes, no se hace solidaria con las opiniones expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.
15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.
16. La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de Información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de Identificación se deberá registrar al final del resumen.