

Colección

Trabajos Distinguidos

serie Diabetes

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

Volumen 6, Número 5, febrero 2014

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

Artículos distinguidos

A - El inicio temprano de la diabetes tipo 2 es un grave problema de salud pública
Israel Lerman Garber, SIIC..... 4

B - Prevención de las complicaciones en la diabetes mellitus
Enrique Sabag Ruiz, SIIC..... 8

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - La Depuración de la Insulina se Asocia con el Espesor de la Capa Intima y Media en la Carótida
Marini MA, Frontoni S, Sesti G y colaboradores
Atherosclerosis 229(2):453-458, Ago 2013..... 10

2 - El Flujo Circulatorio Cerebral y el Metabolismo de la Glucosa, Valorados con Tomografía por Emisión de Positrones, están Reducidos en los Pacientes con Diabetes Tipo 1
van Golen LW, Huismán MC, Diamant M y colaboradores
Diabetes 62(8):2898-2904, Ago 2013..... 12

3 - Los Autoanticuerpos contra la Proinsulina/Insulina, Valorados mediante un Ensayo de Electroquimioluminiscencia, son el Indicador más Temprano de la Autoinmunidad contra los Islotes en la Etapa de Prediabetes
Yu L, Dong F, Steck AK y colaboradores
Diabetes Care 36(8):2266-2270, Ago 2013..... 14

4 - Prevención de la Progresión de la Diabetes mediante la Insulinización Temprana
Raz I, Mosenzon O
Diabetes Care 36(S2):190-197, Ago 2013..... 17

5 - Tratamiento Intensivo con Insulina durante un Breve Período en la Diabetes Tipo 2: Revisión Sistemática y Metanálisis
Kaercher Kramer C, Zinman B, Retnakaran R
Lancet Diabetes and Endocrinology 1(1):28-34, Sep 2013..... 19

Novedades seleccionadas

6 - Eficacia de la Glimepirida y la Metformina como Monoterapia de los Pacientes con Diabetes Tipo 2
Zhu H, Zhu S, Leung S y colaboradores
Diabetology & Metabolic Syndrome 5(1) 2013..... 21

7 - El Agregado de Lixisenatida Mejora el Control Metabólico de los Pacientes con Diabetes Tipo 2 que Reciben Insulina Basal
Raccah D, Lin J, Rosenstock J y colaboradores
Journal of Diabetes and its Complications 28(1):40-44, 2014..... 21

8 - Correlación entre el Espesor Mioíntimal Carotídeo y las Alteraciones del Metabolismo de la Glucosa en Personas no Diabéticas
Andreozzi F, Gastaldelli A, Perticone F
Atherosclerosis 229(2):277-281, Ago 2013..... 22

9 - La Diabetes Tipo 2, las Dimetilargininas y la Edad Modifican la Síntesis de Oxido Nítrico *in Vivo*
Tessari P, Cecchet D, Vedovato M y colaboradores
Diabetes 62(8):2699-2708, Ago 2013..... 23

10 - La Terapia con Insulina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 no Requiere un Intervalo entre la Aplicación y la Ingesta de Alimentos
Müller N, Frank T, Müller U y colaboradores
Diabetes Care 36(7):1865-1869, Jul 2013..... 24

Contacto directo..... 25

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 26

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	1
Atención Primaria	A, B, 1, 3, 5, 6, 8, 10
Bioquímica	1-3, 5, 9
Cardiología	A, 1, 2, 4, 8, 9
Diagnóstico por Imágenes	1, 2, 8
Diagnóstico por Laboratorio	2-5, 9
Educación Médica	B
Endocrinología y Metabolismo	A, B, 2-7, 9, 10
Enfermería	10
Epidemiología	A, B, 3, 5
Farmacología	6, 7
Geriatría	B
Medicina Familiar	A, 6, 8, 10
Medicina Farmacéutica	6
Medicina Interna	4, 7, 8, 10





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Diabetes

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo
Bazerque, Alfredo Buzzi[†], Rafael
Castro del Olmo, Marcelo Corti,
Carlos Crespo, Reinaldo Chacón,
Juan C. Chachques, Blanca Díez,
Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut,
Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco,
Germán Falke, Juan Gagliardi,
J.G. de la Garza, Estela Giménez,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Rafael Hurtado,
León Jaimovich, Miguel A. Largaía,
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,
Olindo Martino, Carlos Mautalén,
José María Méndez Ribas, Alberto
Monchablón Espinoza, Oscar Morelli,
Amelia Musacchio de Zan, Roberto
Nicholson, Domingo Palmero, Omar
J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini,
Eduardo Pro, María Esther Río de
Gómez del Río, Gonzalo Rubio,
Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa
Segura, Fernando Silberman, Artun
Tchoulajman, Norberto Terragno,
Roberto Tozzini, Marcelo Trivi,
Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega,
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,
Ezio Zuffardi.

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

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



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Comité de expertos

(en actualización)

Carlos Allami
Marta Barontini,
Oscar Bruno,
Enzo Eugenio Devoto Conessa,
Mirtha Guitelman,
Mauricio Jadzinsky,
Oscar Levalle,
Mirta Beatriz Miras,

Hugo Niepomniszcze,
Oswaldo Obregon Abenante,
Patricia Otero,
Eduardo Pusiol,
Maximino Ruiz,
Ariel Sánchez,
Isaac Sinay.

Fuentes científicas

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

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

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

A - El inicio temprano de la diabetes tipo 2 es un grave problema de salud pública

Early-onset type 2 diabetes is a severe public health issue

Israel Lerman Garber

Médico internista y endocrinólogo, Centro Médico ABC, México D.F., México

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/128992

Recepción: 27/4/2012 - Aprobación: 18/5/2012
Primera edición, www.siicsalud.com: 16/7/2012



+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.

Abstract

During last decades the prevalence of obesity and type 2 diabetes (T2DM) has dramatically increased, and is in the group of young adult individuals were both medical problems increase more rapidly. The definition of early onset T2DM is arbitrary and includes individuals with clinical and metabolic characteristics of T2DM diagnosed before age 40. Most of these cases don't differ from those who start with diabetes after this age other than in the earlier age of presentation and probably, by an increased prevalence of a familial history of the disease (increased genetic predisposition). There is a very strong correlation between diabetes duration and the appearance of diabetes late complications. In early onset T2DM they become present in individuals that are still in their productive years with a strongest familial, economic and psychosocial impact. Currently, early onset T2DM represent one fifth of all the cases of diabetes in Mexico. A longer duration of the disease and the poorer glycemic control in this particular age group, contribute to the high prevalence of diabetes related complications and increased mortality rates.

Keywords: early onset type 2 diabetes, type 2 diabetes, Mexico

Resumen

En la última década, la prevalencia de obesidad y en forma paralela de diabetes tipo 2 (DBT2), se ha incrementado en forma drástica y es en el grupo de los adultos jóvenes donde ambos padecimientos crecen con mayor rapidez. La definición de DBT2 de inicio temprano es arbitraria y comprende individuos con características clínicas y metabólicas sugestivas de DBT2 que son diagnosticados antes de los 40 años. La gran mayoría de estos casos no difiere de la DBT2 de inicio más tardío, excepto en su edad de presentación y un probable mayor antecedente familiar de la enfermedad (mayor carga genética). Esto tiene repercusiones muy importantes por existir una correlación muy estrecha entre la duración de la diabetes y la aparición de complicaciones tardías asociadas con la enfermedad. Estas suelen presentarse en individuos que aún se encuentran en plena edad productiva, con mayor repercusión familiar, económica y psicosocial. En la actualidad, la DBT2 de inicio temprano representa una quinta parte de todos los casos de diabetes en México. Una larga duración y un escaso control glucémico, que es más común en este grupo de edad, contribuyen a una alta prevalencia de complicaciones y una elevada tasa de mortalidad.

Palabras Clave: diabetes tipo 2 de inicio temprano, diabetes tipo 2, México

Introducción

La diabetes tipo 2 (DBT2) es un grave problema de salud en México. Las perspectivas actuales resultan alarmantes; su incidencia va en aumento, se presenta a edades más tempranas, el diagnóstico se establece en forma tardía y el tratamiento es muchas veces inadecuado. En la última década, la prevalencia de obesidad y, en forma paralela, la DBT2 se ha incrementado en forma drástica y es en el grupo de los adultos jóvenes donde ambos padecimientos crecen con mayor rapidez.¹⁻⁵

La definición de DBT2 de inicio temprano es arbitraria y comprende individuos con características clínicas y metabólicas que sugieren DBT2 que son diagnosticados antes de los 40 años. La gran mayoría de estos casos no difiere de la DBT2 de inicio después de los 40 años, excepto en su edad de presentación. Esto tiene repercusiones muy

importantes por existir una correlación muy estrecha entre la duración de la diabetes y la aparición de complicaciones tardías asociadas con la enfermedad. En la DBT2 de inicio temprano, éstas suelen presentarse en individuos que aún se encuentran en plena edad productiva, con mayor repercusión familiar, económica y psicosocial.

La Encuesta Nacional de Salud 2006⁶ mostró que la prevalencia de diabetes en la población adulta es ya del 14.1%. En el grupo de individuos de entre 20 y 40 años afecta al 5.8% de éstos y representa el 20.6% de todos los casos de diabetes.^{4,6,7} Este grupo se caracteriza por una elevada prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y alteraciones en los lípidos, muy similar a las informadas en pacientes con DBT2 de inicio después de los 40 años,^{6,7} tienden a requerir tratamiento con insulina de manera más temprana y cursan con mayor

grado de descontrol metabólico.^{5,8} La causa de DBT2 es heterogénea e incluye factores hereditarios, ambientales y de estilo de vida. La gran mayoría de los pacientes con DBT2 de inicio temprano tiene antecedentes familiares de diabetes, sin importar su origen étnico, y cursa con sobrepeso u obesidad.^{9,10}

Prevalencia

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) revisamos los expedientes de todos los pacientes que se atendieron en la clínica de diabetes durante un período de 6 semanas.¹¹ En total fueron 866 expedientes; 433 pacientes (50%) tenían DBT2 diagnosticada después de los 40 años y 241 individuos (27.8%) tenían DBT2 de inicio temprano. Todos estos enfermos contaban con menos de 40 años al momento del diagnóstico, características clínicas que sugerían DBT2 y no requirieron insulina dentro de los 2 primeros años a partir del diagnóstico. Ciento cuarenta pacientes (16.1%) tenían DBT tipo 1 (DBT1), de los cuales al 62% se le estableció el diagnóstico en la infancia o adolescencia, 2.8% tenía DBT secundaria a pancreatitis; 2.3%, relacionada con el uso de esteroides u otros padecimientos y 0.9% de los casos correspondieron a MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Youth*).

Estos datos corresponden a una institución de salud de tercer nivel de atención médica y no es reflejo de las prevalencias de los diferentes tipos de DBT en México, en donde, por ejemplo, la DBT1 representa el 1% a 2% y la DBT2 de inicio temprano, el 20% de todos los casos de DBT.

La distinción entre DBT1 de inicio tardío y DBT2 de inicio temprano es un reto para el clínico. Los datos que ayudan a distinguir la DBT2 de inicio temprano de la DBT1 de inicio tardío son la obesidad, la asociación con otras manifestaciones de resistencia a la insulina como el síndrome metabólico y la acantosis *nigricans*, los niveles inicialmente normales o elevados del péptido C y la buena respuesta a hipoglucemiantes orales. En México, la DBT1 es poco frecuente y representa probablemente el 1% del total de casos de DBT. Sin embargo, es cada vez más común que pacientes con DBT1 sean obesos y tengan antecedentes familiares de DBT2, lo que dificulta aún más realizar con certeza el diagnóstico del tipo de DBT al que corresponden esos casos en particular.^{12,13} En nuestra institución, al ser un hospital de concentración adonde son derivados muchos pacientes con DBT1 de instituciones pediátricas, el 16.1% de la consulta de DBT corresponde a DBT1 (frente al 27.8% con DBT2 de inicio temprano). En algunos centros hospitalarios que atienden pacientes con DBT en la infancia y adolescencia, la DBT2 ya representa la mitad de los casos de DBT, particularmente en grupos étnicos con una mayor carga genética para DBT2.¹⁴

Los pacientes con DBT2 de inicio temprano son un grupo heterogéneo clínicamente y genéticamente, por lo que se vuelve difícil obtener una clara imagen acerca de la historia natural de la enfermedad. La prevalencia, respecto del total de casos de DBT, de DBT2 de inicio temprano en México de un 20.6%, es mayor que la informada en países desarrollados de Europa, que es cercana al 8%² y menor que el 26% señalado en grupos de alto riesgo, como son algunos grupos indígenas de los EE.UU.¹⁵

Características clínicas y metabólicas

En un estudio de corte transversal,¹¹ los pacientes con DBT2 de inicio temprano que son atendidos en la clínica

de diabetes del INCMNSZ presentaron las siguientes características clínicas y metabólicas: edad de 51 ± 12 años, 55.9% eran mujeres y 72.5% habían sido obesos. La duración promedio de la diabetes fue de 18 ± 11 años y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), de $10 \pm 2.4\%$. El 64.5% era hipertenso, el 62.7% tenía hipertrigliceridemia y el 61.8%, hipoalfalipoproteinemia. El 79.4% se aplicaba insulina, que se inició en promedio 9 años después de establecido el diagnóstico. Los pacientes tomaban en promedio 5 medicamentos diferentes (polifarmacia) incluyendo estatinas (42.2%), fibratos (51%), antihipertensivos (63.7%) y aspirina (71.6%).

Las características clínicas y metabólicas de los pacientes con DBT2 de inicio temprano informadas en la bibliografía difieren en función de la duración de la DBT y de la edad de presentación. En general, predomina el antecedente familiar de DBT, el antecedente personal de obesidad y la asociación con otras alteraciones vinculadas con el síndrome metabólico. En el INCMNSZ, 4 de cada 5 pacientes se aplicaban insulina y la mayoría tenía un muy mal control de su glucemia. El paciente con DBT2 de inicio temprano en otros países también cursa con mayor descontrol metabólico y requiere insulina en forma mucho más temprana que aquellos con DBT2 de inicio tardío.^{1,2,4,5} No se sabe si el uso más precoz de insulina es producto de la falta de control glucémico crónico, la detección tardía de la enfermedad (en un estudio, la mitad de los sujetos hispanos con DBT de inicio temprano no sabía que tenían la enfermedad),¹⁶ una menor reserva pancreática de insulina o una mayor carga genética para manifestar la enfermedad.

La acantosis *nigricans* estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina se documentó en la mitad de los casos del INCMNSZ y hasta en un 90% de niños y adolescentes de origen hispano o afroamericano con DBT2 en los EE.UU.¹⁶

Asimismo, hay pacientes con DBT2 de inicio temprano (particularmente en la población afroamericana e hispana) que son diagnosticados como diabéticos después de un episodio de cetoacidosis, lo que sugiere una mayor deficiencia de insulina. En la población del INCMNSZ, el 12.7% de los pacientes presentó cetoacidosis. En un estudio en la población norteamericana, aproximadamente el 30% de jóvenes adolescentes hispanos con DBT2 se presentó al diagnóstico con cetoacidosis y, después del inicio del tratamiento, recuperó una buena parte de su capacidad de secreción de insulina, sin requerir la aplicación de ésta por muchos años.^{9,10}

Complicaciones tardías asociadas

Existe controversia sobre si estos pacientes tienen mayor riesgo de manifestar complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas con la DBT que los sujetos con DBT2 de inicio más tardío. Varios estudios apoyan esta hipótesis.^{1,17,18} En adultos jóvenes de China con DBT2, el 18% era hipertenso y el 27% tenía albuminuria.¹⁹ Los pacientes japoneses de 30 a 40 años, con DBT2 de inicio temprano, tuvieron una elevada prevalencia de complicaciones microvasculares, incluidas retinopatía proliferativa grave e insuficiencia renal en fase terminal.²⁰ En Canadá, un estudio de seguimiento a largo plazo (alrededor de 20 años) de pacientes con DBT2 de inicio en la adolescencia reveló una elevada mortalidad (9%) y morbilidad, con antecedentes de diálisis, ceguera o amputaciones en 1 de cada 3 pacientes, pérdidas de embarazos frecuentes (38%) y un muy mal control glucémico.¹⁸ En todos los estudios publicados hasta ahora, destaca y es sumamente

alarmante el grado de descontrol glucémico que se observa en estos pacientes, asociado con problemas de depresión y falta de adhesión al tratamiento, que contribuyen a explicar la frecuencia tan alta de complicaciones que se verifica en ellos. La asociación con otras comorbilidades que son parte del síndrome metabólico contribuye a que las complicaciones particularmente macrovasculares sean significativamente más frecuentes que en la DBT1.

En uno de los estudios¹⁸ se evaluaron también los padres diabéticos de adolescentes con DBT2. Los niveles de HbA_{1c} promedio de los padres fueron sumamente elevados (13%), asociados con una importante disfunción familiar y depresión. En el INCMNSZ, entre los pacientes con antecedentes de DBT en alguno de sus padres, cerca de la mitad de ellos refirió que había sufrido una amputación, ceguera o insuficiencia renal tributaria de diálisis y muy probablemente relacionado también con un descontrol glucémico crónico importante.

No obstante tratarse de una población relativamente joven (edad promedio de 51 años), la mayoría de los pacientes con DBT2 de inicio temprano del INCMNSZ presentaba ya complicaciones tardías, con evidencias de daño renal en 1 de cada 2 pacientes, afección grave de la retina y neuropatía periférica sintomática en 1 de cada 3; el 16% tenía antecedentes de problemas de pie diabético y el 10%, antecedentes de un evento isquémico cardiovascular. Una larga duración de la DBT fue la variable más significativa asociada con la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Como se mencionó previamente, la mayoría de los pacientes se encontraba con muy mal control y sólo unos cuantos (9.8%) tuvieron cifras de HbA_{1c} < 7%.

Estos estudios tienen el sesgo de que sólo incluyen pacientes que son atendidos en la institución y no nos permite obtener datos de mortalidad, los cuales seguramente serían elevados (la frecuencia de sujetos en tratamiento sustitutivo por insuficiencia renal crónica terminal fue mucho menor que la esperada, esto por ser derivados a otra institución o bien porque muchos fallecen sin recibir atención adecuada por esta complicación). Al revisar expedientes de pacientes con DBT2 de inicio temprano que ingresaron hace 20 o 30 años a la institución, se comprueba que el 70% de ellos se perdió en el seguimiento por la consulta externa, situación similar a la que ocurre en otras entidades de salud en nuestro país,²² hecho que seguramente obedece a que se trata de pacientes en plena edad productiva y que por su estrato socioeconómico bajo o muy bajo les es muy difícil ausentarse de sus actividades laborales, o bien porque no comprendieron la importancia de llevar un seguimiento médico y mantener los objetivos terapéuticos de control.

Pensar en un adolescente o adulto joven con DBT2, con obesidad, en un entorno socioeconómico pobre, sin una educación adecuada, con padres con malos hábitos de alimentación, obesos, alguno de ellos o ambos con DBT y mal control glucémico crónico, hablan de un muy mal pronóstico y muy pocas posibilidades de incidir en la historia natural de la enfermedad.

Factores genéticos asociados

En los pacientes con DBT2 de inicio temprano del INCMNSZ, la carga genética de DBT es muy elevada; el 76.2% de los pacientes tenía antecedentes heredofamiliares en línea directa de la enfermedad. Esta cifra es mayor a la informada en pacientes con DBT2 de inicio después de los 40 años y que es cercana al 60%. En aquellos

individuos con DBT2 de inicio temprano con antecedentes de DBT en alguno de sus padres y en los cuales se logró recabar la información, la edad promedio al diagnóstico de la enfermedad del padre fue de 56 ± 15 años y de 47 ± 10 en la madre. Refirieron insuficiencia renal en fase terminal, ceguera o amputaciones en el 17.7% de sus padres y en el 16.7% de sus madres. Los pacientes que tenían antecedentes familiares de DBT en ambos padres (20.6%), se caracterizaron por un menor índice de masa corporal ($p = 0.03$) y una tendencia a menor control glucémico (no significativo). No se vinculó con un inicio aún más temprano de la DBT o con una mayor prevalencia de complicaciones crónicas relacionadas.

Se estudió también la asociación de la DBT2 de inicio temprano con marcadores genéticos. El gen *ABCA1* (por las siglas en inglés de *ATP-binding cassette*) codifica para una proteína de membrana dependiente de ATP, cuya función es transportar principalmente colesterol y fosfolípidos a través de membrana. La variante R230C de este gen ha presentado asociaciones significativas en poblaciones mestizo mexicanas con obesidad, síndrome metabólico y DBT2.²³ La frecuencia de los genotipos R230C/C230C, portadores del alelo de riesgo, fue elevada (26.5%) en nuestra población con DBT2 de inicio temprano. Los pacientes con este marcador genético se caracterizaron por un inicio más temprano en la aplicación de insulina (5.5 ± 1.6 vs. 10.9 ± 1.0 años; $p = 0.01$) y una menor prevalencia de complicaciones microvasculares (riesgo relativo [RR]: 0.287; intervalo de confianza: 1.04-12.27; $p = 0.04$) y de acantosis *nigricans* (RR: 0.339; $p = 0.038$). Estos datos deben tomarse con mucha reserva ya que para corroborarlos se requieren estudios en un número mayor de pacientes.

Los estudios publicados en el INCMNSZ tienen algunas limitaciones, esto por ser transversales, realizarse en una institución de atención médica de tercer nivel con el sesgo propio en la selección de pacientes, el tamaño reducido de la muestra y por el desconocimiento acerca de qué ocurre con muchos individuos que dejan de acudir a la institución y que son muy difíciles o imposibles de localizar.

DBT2 de inicio temprano y autoinmunidad

En el estudio de pacientes con DBT2 de inicio temprano realizado en el INCMNSZ se solicitaron también anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD). Solamente el 3.6% de los pacientes tuvo anticuerpos positivos; todos ellos tenían características clínicas que sugerían DBT2, AHF positivos de DBT e iniciaron tratamiento con insulina entre 5 y 10 años después del diagnóstico.²⁴ Esto sugiere que en nuestro medio, en la población adulta, es poco común lo que se puede llamar DBT doble (DBT2 más DBT1 en un mismo individuo). Esto es diferente en nuestras instituciones pediátricas, donde cada vez es más frecuente ver pacientes con DBT1 que a su vez tienen obesidad, ovarios poliquísticos y predisposición genética a DBT2.

Variables psicosociales

La DBT2 de inicio temprano tiene un gran impacto psicológico, social y económico que conlleva una pérdida de productividad y una mayor demanda de atención médica. Muchos de estos pacientes están deprimidos, lo que favorece un escaso control glucémico y mayores dificultades para aceptar y enfrentar una enfermedad crónica como la DBT.²² La gran mayoría de los pacientes del INCMN-

SZ pertenecían a un estrato socioeconómico bajo y 1 de cada 3 no había superado la educación primaria. Uno de cada 3 pacientes estaba deprimido y la gran mayoría refería a la DBT como una causa de estrés importante en sus vidas. Las pacientes de sexo femenino, al igual que en otros estudios, se caracterizaron por presentar mayor índice de masa corporal y depresión que los individuos del sexo masculino. La mayoría de los enfermos tenía sobrepeso u obesidad y una regular o mala adhesión al plan de alimentación. En los países desarrollados, la mayoría de los casos de DBT2 de inicio temprano se presenta en minorías, en los estratos socioeconómicos bajos y donde prevalecen la obesidad, la depresión y el acceso escaso a los servicios de salud.^{16-18,22}

Conclusiones

La DBT2 de inicio temprano constituye un grave problema de salud pública. Los pacientes se caracterizaron por tener antecedentes familiares positivos de DBT, antecedentes personales de obesidad y comorbilidades asociadas con el síndrome metabólico. La aparición temprana y la larga evolución de la enfermedad, aunadas a la falta de control glucémico crónico, contribuyen a la alta frecuencia de complicaciones y muy probablemente a las tasas elevadas de mortalidad. Se requieren en forma urgente medidas de salud pública que ayuden a frenar la epidemia de obesidad, promover una mayor actividad física y educación en salud, establecer un diagnóstico temprano de la DBT y favorecer su tratamiento adecuado y oportuno.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

La definición de diabetes tipo 2 de inicio temprano es arbitraria y comprende individuos con características clínicas y metabólicas que sugieren diabetes tipo 2, que son diagnosticados antes de los 40 años.

¿Cuál de estas diferencias caracteriza a los sujetos con diabetes tipo 2 de inicio temprano en relación con los restantes pacientes con diabetes tipo 2?

A: La edad; B: El nivel de insulinemia; C: La determinación de péptido C; D: La respuesta a la estimulación con glucagón; E: Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/128992

Cómo citar este artículo

Lerman Garber I. El inicio temprano de la diabetes tipo 2 es un grave problema de salud pública. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 6(5):4-7, Feb 2014.

How to cite this article

Lerman Garber I. Early-onset type 2 diabetes is a severe public health issue. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 6(5):4-7, Feb 2014.

Bibliografía

- Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 26:2999-3005, 2003.
- King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998.
- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 286:1195-1200, 2001.
- Rull JA, Aguilar Salinas CA, Rojas R, Ríos Torres JM, Gómez Pérez FJ, Olala G. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Arch Med Research* 36:188-96, 2005.
- Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: The complete picture to date. *Pediatr Clin N Am* 52:1579-1609, 2005.
- Aguilar Salinas C, Reyes E, Ordoñez María Luisa, et al. Early-Onset Type 2 Diabetes: Metabolic and Genetic Characterization in the Mexican Population. *J Clin Endocrinol Metab* 86:220-226, 2001.
- Aguilar-Salinas C, Velazquez O, Gómez Pérez F, et al. Prevalence and Characteristics of Early-Onset Type 2 Diabetes in Mexico. *Am J Med* 113:569-574, 2002.
- American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 23:381-389, 2000.
- Neufeld N, Raffel L, Landon C, et al. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 21:80-6, 1998.
- Hale DE, Danney KM. Non-insulin dependent diabetes in Hispanic youth (type 2Y). *Diabetes* 47(Suppl 1):A82, 1998.
- Lerman I, Aguilar Salinas C, Tusié Luna T, Velásquez D, Lobato VM, Osornio FM, Gómez Pérez FJ, Granados J, Villa AR, Velasco ML, Rull Rodrigo JA. Diabetes tipo 2 de inicio temprano. Experiencia en una Institución de tercer nivel de atención médica. *Gaceta Médica Méx* 146(3):179-184, 2010.
- Zimmet P, Turner R, McCarty D, et al. Crucial points at diagnosis: type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22(Suppl 2):B59-64, 1999.
- Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic type I or ketosis-prone type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia* 45:283-285, 2002.
- Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 136: 664-672, 2000.
- Ríos Burrows N, Geiss L, Engelgau M, Acton K. Prevalence of diabetes among native American and Alaska natives 1990-1997. *Diabetes Care* 23:1786-1790, 2000.
- Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, et al. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents: an emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:709-29, 1999.
- Matthews DR, Wallace TM. Children with type 2 diabetes: the risks of complications. *Horm Res* 57(Suppl. 1):S34-S39, 2002.
- Dean H, Flett B. Natural history of type 2 diabetes diagnosed in childhood: long-term follow-up in young adult years. *Diabetes* 51(S2):A24, 2002.
- Chan JC, Cheung CK, Swaminathan R, et al. Obesity, albuminuria and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Postgrad Med* 69:204-10, 1993.
- Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* 20:844-7, 1997.
- Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev* 85:1343-1372, 2005.
- Lerman I, Lozano L, Villa AR, Hernández-Jiménez S, Weinger K., Caballero AE, Aguilar Salinas C, Velasco ML, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. Psychosocial factors associated with poor diabetes self care management in a specialized Center in Mexico City. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 58:566-570, 2004.
- Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A, Huertas-Vazquez A, Menjivar M, Romero-Hidalgo S, Wacher NH, Tusié-Luna MT, Cruz M, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S; Metabolic Study Group. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes* 57:509-13, 2008.
- Lerman I, Granados J, Aguilar-Salinas C, Lobato M, Villa RA, Velasco ML, Gómez-Pérez FJ. Baja prevalencia de autoinmunidad (anticuerpos antiGAD +) en pacientes adultos con diabetes tipo 2 de inicio temprano. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 18:170-175, 2010.

B - Prevención de las complicaciones en la diabetes mellitus

Prevention of diabetes mellitus complications

“Análisis y tratamiento de las principales complicaciones médicas en pacientes con diabetes mellitus”.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Enrique Sabag Ruiz

Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.	
www.siicsalud.com/dato/ensiic.php/87456	

México DF, México (especial para SIIC)

SIIC: ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes del control metabólico inadecuado en pacientes con diabetes mellitus?

ESR: En estudios controlados se demostró que la hiperglucemia condiciona principalmente tres complicaciones crónicas (nefropatía, retinopatía y neuropatía); las tres vías fisiopatológicas que explican el daño en la microcirculación son: aumento de la actividad de la enzima aldosa reductasa, aumento del diacilglicerol y de la actividad de la b2 proteinquinasa-C, así como la aceleración de la glucosilación no enzimática de proteínas. Las complicaciones macrovasculares, como la enfermedad vascular cerebral (EVC), enfermedad coronaria y arterial periférica en las extremidades están primordialmente mediadas por daño endotelial vía glucosilación, pero la obstrucción arterial es producida por placas ateromatosas que finalmente condicionan la disminución de la luz del vaso. Esto se traduce en que estas complicaciones tienen un origen multifactorial, ya que la herencia, la edad, el sexo, el sedentarismo, el tabaquismo, el sobrepeso, las hiperlipidemias y la hipertensión arterial están por lo general involucrados en este proceso.

¿Cuál es la principal enfermedad acompañante de la diabetes?

La hipertensión arterial (67%) secundaria al daño renal progresivo y la disfunción del sistema renina-angiotensina; por otro lado, las alteraciones de los lípidos plasmáticos (colesterolemia [35%] y trigliceridemia [60%], en nuestra serie), vía glucosilación de las lipoproteínas, producen modificaciones en su metabolismo que conducen al aumento de los valores de colesterol y triglicéridos a nivel sanguíneo. El síndrome cardiometabólico (plurimetabólico) está asociado con la diabetes mellitus y aumenta la prevalencia de estas enfermedades.

¿En qué consistió el estudio llevado a cabo [Sabag Ruiz E, Alvarez Félix A, Céliz Zepeda S, Gómez Alcalá AV. Complicaciones crónicas en la diabetes mellitus. Prevalencia en una unidad de medicina familiar. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 44(5):415-421, 2006]?

El objetivo fue determinar la prevalencia de complicaciones crónicas en pacientes diabéticos del sur del Estado de Sonora, México, afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se realizó un muestreo estratificado que representó la zona geográfica de ciudad Obregón. Se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo con análisis de expedientes clínicos de las unidades de atención médica de primero, segundo y tercer nivel. Se incluyeron neuropatía, nefropatía, retinopatía, pie diabético, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, hiperlipidemias e hipertensión arterial.

¿Cuáles fueron las principales complicaciones que afectaron la calidad de vida de los pacientes?

En primer lugar, la nefropatía en estadios avanzados, con estados depresivos y de ansiedad en más del 50% de los pacientes. En segundo término, la retinopatía proliferativa grave de ambos ojos que, si bien no causa la muerte, reduce las capacidades funcionales para el trabajo y la vida diaria. La cardiopatía isquémica y la EVC fueron la primera causa de invalidez y muerte en los trabajadores. El pie diabético destacó por la acumulación importante de días de incapacidad temporal para el trabajo en la mayor parte de los casos.

¿Cuál es la mejor herramienta de prevención para la aparición de las complicaciones en pacientes con diabetes mellitus?

La prevención forma gran parte de la solución para evitar las complicaciones crónicas. El buen control glucémico en ayunas y, sobre todo, el posprandial, desde la detección de la enfermedad, así como en individuos prediabéticos, son intervenciones que pueden disminuir la incidencia. En la nefropatía, la detección oportuna del daño incipiente con el uso de tiras reactivas para detectar microalbuminuria es importante, ya que en varios ensayos se demostró que medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de aldosterona 2 retrasan el progreso a un estadio terminal. La dieta con restricción de proteínas en estadios iniciales es importante para evitar la sobrecarga

renal. En relación con la retinopatía, las revisiones periódicas de fondo de ojo en cada visita permiten detectar daño incipiente al inicio de la enfermedad, modificando su curso con ajustes del manejo médico, retrasando de esta manera la ceguera. El pie diabético se puede prevenir con educación, sobre todo acerca del uso de calzado adecuado y los cuidados del pie, así como la detección y manejo temprano de la neuropatía, que es un factor importante en la génesis de esta patología. Y cuando sea posible, hacer un diagnóstico temprano de obstrucciones arteriales periféricas que agravan el cuadro. Las macroangiopatías como la EVC y la cardiopatía isquémica, en virtud de tratarse de complicaciones multifactoriales, deben tratarse en forma oportuna, en combinación con el control metabólico y uso de antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico en dosis convencionales.

¿Los resultados obtenidos han tenido correlación con las series internacionales?

La prevalencia de complicaciones en nuestra serie fue muy similar a lo informado en otros países en vías de desarrollo. Lo que llama la atención en los resultados es que el tiempo promedio en años para el inicio de las diversas complicaciones fue mayor que lo informado en otras se-

ries. La nefropatía terminal se presentó a los 13.5 años de evolución de la enfermedad, muy por debajo de lo informado en otros trabajos (20 a 25 años). Finalmente, se observó que la prevalencia de las complicaciones crónicas o tardías se incrementa con los años de evolución de la diabetes tipo 2 y se correlaciona con los niveles de glucemia elevada de predominio posprandial.

Si lo desea puede agregar una opinión personal.

Uno de los motivos que contribuye a la alta prevalencia de las complicaciones crónicas durante las últimas décadas, aunado al fracaso rotundo en el control glucémico y dietético, es el hecho de considerar la diabetes mellitus como una enfermedad estrictamente con un enfoque biológico, pues existen otros aspectos igualmente importantes –para el control metabólico y la educación del paciente– como el psicológico, cultural, económico, étnico, etc. Tenemos que tratar al paciente tomando en cuenta todas sus inquietudes y motivaciones, que conozca a fondo su enfermedad y las formas de prevenirla, tomar en cuenta sus limitaciones económicas y culturales en los tratamientos y programas para que el grado de apego sea el óptimo y poder disminuir radicalmente estas complicaciones.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Autoevaluación del artículo

Las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes afectan considerablemente la evolución de los enfermos y ocasionan un deterioro importante de la calidad de vida.

¿Cuáles son las complicaciones de la diabetes asociadas con deterioro importante de la calidad de vida?

A: La nefropatía en estadios avanzados; B: La retinopatía proliferativa grave bilateral; C: La cardiopatía isquémica; D: El pie diabético; E: Todas ellas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/87456

Cómo citar esta entrevista

Sabag Ruiz E. Prevención de las complicaciones en la diabetes mellitus. Trabajos Distinguidos Diabetes 6(5):8-9, Feb 2014.

How to cite this interview

Sabag Ruiz E. Prevention of diabetes mellitus complications. Trabajos Distinguidos Diabetes 6(5):8-9, Feb 2014.

Trabajos Distinguidos Diabetes 6 (2014) 10-20

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

1 - La Depuración de la Insulina se Asocia con el Espesor de la Capa Intima y Media en la Carótida

Marini MA, Frontoni S, Sesti G y colaboradores

University of Rome "Tor Vergata", Roma y otros centros participantes; Italia

[Insulin Clearance is Associated with Carotid Artery Intima-Media Thickness]

Atherosclerosis 229(2):453-458, Ago 2013

La depuración de la insulina (un marcador de la sensibilidad a la hormona) se asocia con el espesor de la capa íntima y media en las arterias carótidas, un indicador de aterosclerosis subclínica.

La diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular son consecuencias comunes de la resistencia a la insulina (RI). A menudo, la RI se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular, tales como la obesidad visceral, la dislipidemia aterogénica y la hipertensión arterial, componentes del síndrome metabólico. La hiperinsulinemia, un marcador de la RI, también contribuye en la aterosclerosis. La sensibilidad a la insulina y la secreción y la depuración de la hormona son algunos de los procesos que influyen en la insulinemia. Sin embargo, la depuración de la insulina (DI) parece ser el de mayor importancia. La reducción en la DI predice la aparición de diabetes tipo 2, independientemente de otros factores de riesgo. Hasta la fecha no se ha estudiado la relación entre la DI y la aterosclerosis subclínica y, para ello, es necesario separar los posibles efectos adversos vinculados con la RI, mediante modelos de ajuste con múltiples variables de confusión. El espesor de la capa íntima y media en la arteria carótida (EIMC) común es un marcador de daño vascular; cuando está aumentado, predice la aparición de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. En el presente trabajo, los autores estudiaron la posible relación entre la DI y el EIMC, evaluada por ultrasonido, en una cohorte de personas de origen caucásico, no diabéticas. La sensibilidad a la insulina y la DI se valoraron mediante clampeo euglucémico hiperinsulinémico.

Pacientes y métodos

Fueron evaluados 361 descendientes no diabéticos de los participantes del proyecto EUGENE2. Los sujetos, todos de origen caucásico, tenían un único progenitor con diabetes. Se excluyeron los pacientes con antecedentes cardiovasculares, con enfermedades digestivas crónicas que pueden ocasionar trastornos de la absorción intestinal y con pancreatitis crónica, entre

otros criterios de exclusión. Se determinaron el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura (CC) y la presión arterial. Se realizó prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa con mediciones de la glucemia e insulinemia al inicio y a los 30, 60, 90 y 120 minutos. La sensibilidad a la insulina se valoró con clampeo euglucémico hiperinsulinémico, mediante la infusión continua de insulina a un índice de 40 mU/m²/min, con el objetivo de mantener niveles estables de insulinemia de 87 ± 10 µU/ml. Las glucemias se valoraron cada 5 minutos, en tanto que las determinaciones de insulinemia se realizaron cada 20 minutos, durante las 2 horas que duró el procedimiento. La DI se calculó a partir del índice de infusión y la concentración de insulina en el estado de equilibrio.

El EIMC se valoró con ultrasonido de alta resolución; los valores promedio superiores a 0.9 mm se consideraron un índice de daño vascular, tal como lo recomiendan las normativas de la *Task Force* de la *European Society of Cardiology* y la *European Society of Cardiology* de 2013.

Las variables categóricas se compararon con pruebas de chi al cuadrado; las relaciones entre las variables se conocieron con coeficientes de correlación de Pearson; mediante modelos de regresión multivariados se determinaron las asociaciones entre el daño vascular y los terciles de la DI.

Resultados

Se incluyeron 173 hombres y 188 mujeres; 270 participantes tenían tolerancia normal a la glucosa (TNG), 33 sujetos presentaban hiperglucemia en ayunas (HA) y 58 tuvieron intolerancia a la glucosa (IG).

En los modelos univariados, el sexo, la edad, el IMC, la CC, la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD, respectivamente), la glucemia en ayunas y a las 2 horas de la sobrecarga oral, la insulinemia en ayunas y a las 2 horas de la sobrecarga y los niveles de los triglicéridos se asociaron positivamente con el EIMC. Por el contrario, los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), la DI y la disposición de la glucosa inducida por la insulina (DG-I, como marcador de la sensibilidad a la hormona) se vincularon en forma negativa con el EIMC. Las correlaciones persistieron significativas luego del ajuste según la edad y el sexo; la única excepción fue la glucemia en ayunas.

En los hombres, la edad, el IMC, la PAS, la PAD y la glucemia en ayunas y a las 2 horas de la sobrecarga se asociaron en forma positiva con el EIMC, mientras que la DI y la DG-I se vincularon en forma inversa con el

EIMC. El IMC, la PAD, la DI y la DG-I fueron las únicas variables que permanecieron asociadas de manera significativa con el EIMC, luego de considerar la edad.

En las mujeres, la edad, el IMC, la CC, la PAS, la PAD, la glucemia a las 2 horas de la sobrecarga, la insulinemia en ayunas y a las 2 horas y los triglicéridos se asociaron positivamente con el EIMC, en tanto que el HDLc, la DI y la DG-I se vincularon en forma negativa. La correlación entre la DI y el EIMC fue más considerable en las mujeres. Luego de tener en cuenta la edad, las variables que persistieron significativamente asociadas con el EIMC fueron el IMC, la CC, la PAS, la PAD, los triglicéridos, el HDLc, la glucemia y la insulinemia a las 2 horas de la sobrecarga, la DI y la DG-I.

La comparación de los coeficientes estandarizados permitió conocer la magnitud de la asociación entre el EIMC y cada uno de los factores; así, el IMC ($\beta = 0.42$; $p < 0.0001$), la DI ($\beta = -0.29$; $p < 0.0001$), la edad ($\beta = 0.19$; $p < 0.0001$), la CC ($\beta = 0.18$; $p < 0.01$), la PAD ($\beta = 0.17$; $p = 0.01$) y la glucemia a las 2 horas de la prueba de tolerancia por vía oral ($\beta = 0.12$; $p = 0.03$) fueron los factores más fuertemente asociados con el EIMC. Estos factores explicaron el 26% de la variabilidad del EIMC. El IMC también fue el parámetro más estrechamente vinculado con el EIMC en los sujetos con TNG; en conjunto, el IMC, la CC, la DI, la edad, la PAD y la glucemia en ayunas explicaron el 26% de la variabilidad en el EIMC en los sujetos con TNG.

En orden de magnitud, las variables asociadas con el EIMC en los hombres fueron el IMC, la PAD, la edad y la DI, que explicaron el 20% de la variación; en las mujeres, el IMC, la DI, la CC y los triglicéridos fueron responsables del 33% de la variabilidad en el EIMC.

En los modelos de regresión con ajuste según todas las variables de confusión, los sujetos con DI en el tercio más bajo tuvieron 4.06 veces más riesgo de presentar daño vascular, en comparación con los pacientes con DI en el tercio más alto (*odds ratio* [OR]: 4.06; intervalo de confianza del 95%: 1.15 a 13.24).

Discusión

La DI es uno de los componentes del metabolismo de la hormona y un determinante importante de los niveles de la glucemia en ayunas y posprandial. En diversos estudios, la DI se vinculó con la resistencia a la insulina y con la intolerancia a la glucosa; también, representó un factor predictivo de la aparición de diabetes tipo 2.

La DI modula las respuestas celulares a la hormona, mediante la disponibilidad y la expresión de los receptores específicos en los órganos blanco, por ejemplo, en la vasculatura. Por lo tanto, cumple un papel importante en la aparición de aterosclerosis.

En el presente artículo, en una población caucásica de sujetos no diabéticos, descendientes de enfermos con diabetes tipo 2, la DI se vinculó con el EIMC, un marcador confiable del daño en las paredes de los vasos. La correlación, sin embargo, fue más intensa en las mujeres. En los modelos multivariados, los únicos parámetros que permanecieron asociados en forma independiente con el EIMC fueron el IMC, la DI, la

edad, la CC, la PAD y la glucemia a las 2 horas de la sobrecarga por vía oral; todos ellos explicaron el 26% de la variabilidad en el EIMC. La DI y el IMC fueron las variables de mayor influencia en este sentido. Los mismos resultados se encontraron cuando los análisis se repitieron en el subgrupo de 270 enfermos con TNG; la única excepción fue la glucemia a las 2 horas de la sobrecarga, que dejó de asociarse en forma significativa, en tanto que la glucemia en ayunas pasó a ser una variable de mayor influencia. La menor DI se asoció con un riesgo 4 veces mayor de enfermedad vascular, después de considerar los distintos factores de ajuste. El estudio demostró por primera vez la vinculación entre la DI y el EIMC en los adultos no diabéticos.

Según los resultados de un trabajo previo, en situaciones de resistencia a la insulina, por ejemplo en la obesidad, la menor DI podría ser un mecanismo compensatorio para atenuar el estrés sobre las células beta de los islotes del páncreas y mantener el estado de euglucemia. Sin embargo, la hiperinsulinemia sostenida, como consecuencia de la menor DI, ejerce efectos adversos sobre los órganos blanco, entre ellos, la vasculatura. De hecho, se comprobó que la exposición de los vasos a concentraciones altas de insulina, en forma sostenida, se asocia con efectos aterogénicos. En al menos 2 trabajos experimentales en cultivos de células endoteliales, la mayor concentración de insulina se asoció con la secreción de endotelina-1 (un fuerte vasoconstrictor) y con mayor expresión de moléculas de adhesión vascular. Además, se ha observado que los niveles más altos de insulinemia se vinculan con el incremento de la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1) en las células de músculo liso vascular, un fenómeno involucrado en la aterogénesis.

La insulina es eliminada de la circulación mediante endocitosis de los complejos de la hormona y sus receptores; los pacientes con resistencia a la insulina parecen tener alteraciones en los procesos de señalización que siguen a dicha interacción.

La inclusión de hombres y mujeres, la determinación de la glucemia a las 2 horas de la sobrecarga por vía oral (un método que permite excluir, con mayor precisión, a los individuos diabéticos, en comparación con la determinación de la glucemia en ayunas) y la exclusión de pacientes con otras situaciones que pueden asociarse con mayor EIMC son algunas de las ventajas del presente trabajo. En cambio, el diseño transversal, el cual no permite establecer relaciones causales, y la disponibilidad de datos en una única ocasión fueron limitaciones importantes.

Conclusión

Debido a que la muestra evaluada en la presente ocasión sólo abarcó a personas de origen caucásico, los resultados podrían no ser aplicables a sujetos de otras etnias. De hecho, se comprobó que la depuración de insulina es superior en las personas de etnia blanca, en comparación con los individuos de otras etnias.

2 - El Flujo Circulatorio Cerebral y el Metabolismo de la Glucosa, Valorados con Tomografía por Emisión de Positrones, están Reducidos en los Pacientes con Diabetes Tipo 1

van Golen LW, Huisman MC, Diamant M y colaboradores

VU University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

[Cerebral Blood Flow and Glucose Metabolism Measured with Positron Emission Tomography are Decreased in Human Type 1 Diabetes]

Diabetes 62(8):2898-2904, Ago 2013

En situaciones normales (no en las condiciones experimentales asociadas con el clampeo hiperinsulinémico hipoglucémico), los enfermos con diabetes tipo 1 tienen reducción del flujo circulatorio cerebral y del metabolismo cerebral de la glucosa, valorados con tomografía computarizada por emisión de positrones.

Las complicaciones macrovasculares y microvasculares son comunes en los enfermos con diabetes tipo 1 e hiperglucemia crónica. Si bien la retina, los riñones y el miocardio son los órganos que se comprometen con mayor frecuencia, cada vez existen más indicios que sugieren que el cerebro también sería susceptible a los trastornos sostenidos del control de la glucemia. De hecho, diversos trabajos en enfermos con diabetes tipo 1 revelaron alteraciones de la función, el metabolismo y la estructura cerebral, así como también deterioro cognitivo; dichas alteraciones son más importantes aun en aquellos pacientes con complicaciones microvasculares periféricas. Los hallazgos en conjunto indican, por lo tanto, que la microangiopatía vinculada con la diabetes sería un fenómeno generalizado.

La insulina estimula la captación de glucosa e induce vasodilatación en los tejidos periféricos. En los enfermos con diabetes tipo 1, la administración exógena de insulina se acompaña de niveles sistémicos suprafisiológicos. En los sujetos sanos, el cerebro utiliza la glucosa en forma independiente de la insulina; sin embargo, también se han identificado algunas regiones sensibles a la hormona. Más aun, en un trabajo se refirió resistencia central a la insulina.

Todavía se desconoce si la hiperinsulinemia en los enfermos con diabetes tipo 1 se asocia con niveles cerebrales más altos de insulina; no obstante, es razonable suponer que los cambios que tienen lugar en la función y la estructura del cerebro podrían ser secundarios a alteraciones del flujo y del metabolismo cerebral, atribuibles a las modificaciones microvasculares asociadas con los niveles séricos alterados de glucosa e insulina. Diversos estudios con animales mostraron que la hiperglucemia aguda y crónica se asocia con reducción del transporte de glucosa por la barrera hematoencefálica, ocasionalmente en combinación con reducción del flujo circulatorio.

La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET) con $^{15}\text{OH}_2\text{O}$ y ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) es un procedimiento útil para conocer el flujo circulatorio cerebral (FCC) y el metabolismo cerebral de la glucosa (MC_{GLU}), respectivamente. Sin embargo,

sólo 2 estudios aplicaron estos procedimientos para comparar enfermos con diabetes tipo 1 y sujetos sanos, y los resultados fueron contradictorios. Las condiciones experimentales que se generan durante el clampeo hipoglucémico hiperinsulinémico no reflejan la realidad, ya que los enfermos con diabetes tipo 1 presentan fluctuaciones frecuentes e importantes en la glucemia y en la insulinemia. Por este motivo, en el presente trabajo se midieron simultáneamente el FCC y el MC_{GLU} en pacientes con diabetes tipo 1 bien controlada y en controles sanos, en condiciones normales (en ayunas).

Pacientes y métodos

El presente estudio transversal consistió en una visita de rastreo y 2 controles de seguimiento, en los cuales los enfermos fueron sometidos a resonancia magnética nuclear (RMN) y PET. Fueron reclutados hombres con diabetes tipo 1 bien controlada desde al menos un año antes y varones sanos en quienes los trastornos en el metabolismo de la glucosa se excluyeron mediante la prueba por vía oral de tolerancia; ambos grupos fueron similares en términos de la edad (18 a 60 años) y el índice de masa corporal (IMC; 18 a 25 kg/m²). Los participantes permanecieron en ayunas durante la realización de la PET. Mediante RMN tridimensional se valoró el volumen de la sustancia gris y se identificaron las lesiones de la sustancia blanca (con imágenes en T2 o con secuencias FLAIR), según los criterios de Fazekas. La RMN y la PET se realizaron en simultáneo. El MC_{GLU} se calculó con modelos de dos compartimentos, que permitieron establecer el índice de flujo de la FDG (K_1) y calcular las constantes K_1 (transporte de la glucosa desde la sangre al cerebro), K_2 (el transporte desde el cerebro hacia la circulación) y K_3 (índice de fosforilación). Según el modelo de Renkin-Crone, la fracción de extracción (PS) se relaciona con la permeabilidad capilar (P) y la superficie capilar (S).

Los análisis estadísticos se realizaron con modelos ANCOVA, con ajuste según la edad, el IMC y los niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucosa e insulina. Las correlaciones se establecieron con coeficientes de Pearson.

Resultados

El estudio se realizó en 30 pacientes con diabetes tipo 1 y en 12 voluntarios sanos; para el análisis del MC_{GLU} fueron aptos 28 pacientes y 9 voluntarios, en tanto que en 23 enfermos y en 11 voluntarios se pudo valorar el FCC. Ambos grupos fueron similares en términos de la edad, el IMC, la presión arterial y los niveles séricos de los lípidos. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en el volumen de la sustancia gris cerebral. Un paciente presentó un puntaje de 2, según los criterios de Fazekas (lesiones confluentes en la sustancia blanca); no se observaron lesiones de la sustancia blanca en los voluntarios sanos.

En los 23 enfermos diabéticos, el FCC de la totalidad de la sustancia gris fue 9% inferior, en comparación con los 11 voluntarios sanos ($p = 0.06$). En los análisis en los cuales se excluyeron los sujetos tratados con fármacos antihipertensivos, estatinas, tiroxina, salmeterol más

fluticasona, salbutamol o mesalazina y luego de la exclusión de las personas zurdas, los resultados se mantuvieron sin cambios. La edad se correlacionó en forma negativa con el FCC de la sustancia gris en los enfermos diabéticos ($r = -0.6$; $p = 0.001$). El IMC fue similar en los participantes de ambos grupos y no se observaron asociaciones entre el FCC y el IMC ($r = -0.11$; $p = 0.5$). Cuando se consideraron la glucemia arterial, los niveles de la HbA_{1c} y la insulinemia, los valores de p fueron más altos, 0.2, 0.4 y 0.2, respectivamente.

Durante la PET con ¹⁸F-FDG, la concentración arterial promedio de glucosa en todos los participantes se mantuvo estable; sin embargo, fue más alta en los pacientes respecto de los controles ($p < 0.001$). El mismo fenómeno se observó para la insulinemia ($p = 0.02$). Los valores de K_1 disminuyeron en la medida que la glucemia aumentó; los valores de k_3 y k_1 fueron significativamente más bajos en los enfermos con diabetes tipo 1, respecto de los controles, en tanto que los valores de k_2 tendieron a ser más altos en los pacientes diabéticos. El cálculo del MC_{GLU} en la sustancia gris mostró valores de 16% a 21% más bajos en los enfermos con diabetes respecto de los controles. En los modelos en los cuales se excluyeron los 2 enfermos que habían recibido glucosa antes del estudio por imágenes se obtuvieron los mismos resultados. Se encontró una correlación negativa entre la edad y el MC_{GLU} en la totalidad de la sustancia gris ($r = -0.36$; $p = 0.03$) en toda la muestra; sin embargo, la edad no afectó las diferencias entre los grupos (p para la interacción = 0.7).

En los controles se comprobó una asociación inversa entre los niveles de la HbA_{1c} y el MC_{GLU} en la totalidad de la sustancia gris ($r = -0.8$; $p < 0.01$). Las diferencias entre los grupos persistieron después de considerar la edad, los niveles de la HbA_{1c} y la insulinemia. También se observó una relación negativa entre la duración de la diabetes y el MC_{GLU} ($r = -0.53$; $p = 0.004$); el IMC no se correlacionó con el MC_{GLU} en el análisis global de los datos ($r = -0.12$; $p = 0.5$). La extracción promedio de FDG fue 17% más baja en los pacientes, respecto de los controles ($p = 0.07$). La PS fue 29% inferior ($p = 0.001$).

En los 23 pacientes con diabetes tipo 1 se encontró una correlación positiva entre el FCC y el MC_{GLU} ($r = 0.5$; $p < 0.05$); la correlación, en cambio, no fue significativa en los 8 voluntarios sanos evaluados ($r = 0.6$; $p = 0.1$). El ajuste según los niveles de la glucemia se asoció con correlaciones más fuertes, tanto en los enfermos ($r = 0.6$; $p = 0.01$) como en los controles sanos ($r = 0.9$; $p = 0.01$).

Discusión y conclusión

Mediante la realización simultánea de PET con ¹⁵OH₂O y ¹⁸F-FDG, los hallazgos del estudio indicaron que los enfermos con diabetes tipo 1 tienen menor MC_{GLU} y, en menor medida, reducción del FCC. Los trabajos previos, señalan los autores, mostraron resultados contradictorios; además, destacan, todos ellos se efectuaron en condiciones de hiperinsulinemia artificial, con niveles promedio de insulina en sangre de 707 y 690 pmol/l, en comparación con 89 pmol/l en

el presente trabajo, y de hipoglucemia (2.8 mmol/l y 3.7 mmol/l, respecto de 10.4 mmol/l en este estudio). Además, la utilización de otros marcadores, por ejemplo ¹¹C-glucosa, complica las comparaciones.

Las condiciones en las cuales fueron estudiados los participantes de la presente investigación, en cambio, reflejan aquellas que tienen lugar normalmente y de allí la relevancia clínica de los hallazgos encontrados.

Los expertos señalan que el metabolismo de la FDG incluye dos pasos: el transporte a través de la barrera hematoencefálica y la fosforilación por la hexoquinasa. Estos parámetros sólo pueden conocerse mediante la aplicación de un modelo de cinética en simultáneo con los estudios dinámicos de imágenes. Si bien todos los participantes fueron evaluados en ayunas, los pacientes diabéticos presentaron hiperglucemia leve a moderada. En estos pacientes se constató compromiso de los dos pasos en la captación de FDG (K_1 y K_3).

Las relaciones entre el MC_{GLU} y el FCC no son lineales; de hecho, los incrementos importantes del FCC se asocian con aumentos leves del MC_{GLU}, en tanto que la reducción del FCC se acompaña de una disminución semejante del MC_{GLU}. Por lo tanto, añaden los autores, el descenso del 21% en el MC_{GLU} no puede atribuirse por completo a la disminución del 9% en el FCC y, seguramente, otros factores no vinculados con la microangiopatía generalizada contribuyen a los efectos observados.

En coincidencia con los datos preclínicos, los estudios que no aplicaron técnicas de clampeo mostraron una reducción del FCC en los enfermos con diabetes tipo 1, respecto de los controles sanos. Por lo tanto, la información en conjunto sugiere que, en condiciones habituales, el FCC es menor en los sujetos con diabetes tipo 1. Cabe destacar que la situación de hiperinsulinemia e hiperglucemia, en los pacientes con diabetes tipo 1, es común a lo largo del día. Los parámetros que surgieron en la PET con ¹⁸F-FDG permitieron calcular el MC_{GLU} mediante la aplicación de un factor de corrección (LC [*lumped constant*]), el cual tiene en cuenta las diferencias en el transporte, así como también en la fosforilación de la glucosa y la FDG. Este LC puede variar en condiciones de hiperglucemia y de hipoglucemia. En el presente estudio se comprobó un menor MC_{GLU} tanto al usar modelos fijos como aquellos con ajuste según la hiperglucemia. Por lo tanto, la reducción del MC_{GLU} reflejaría con precisión los trastornos del metabolismo de la glucosa en los enfermos con diabetes tipo 1.

Un grupo sugirió previamente que la reducción del FCC y del MC_{GLU} en los enfermos diabéticos obedecería al menor volumen cerebral, es decir, a la atrofia o las lesiones de la sustancia blanca; sin embargo, tanto el FCC como el MC_{GLU} se expresaron por volumen de sustancia gris; incluso más, en el presente estudio, ambos parámetros fueron similares en los enfermos y los controles, probablemente como consecuencia de que los primeros se estudiaron en etapas tempranas de la enfermedad. La inclusión sólo de varones fue una de las principales limitaciones del presente estudio. Además, los estudios con ambos

radioisótopos estuvieron separados por 25 minutos aproximadamente.

En conclusión, los resultados del presente estudio demostraron que el FCC y el MC_{GLU} están reducidos en los enfermos con diabetes tipo 1 bien controlada, evaluados en ayunas (glucemia e insulinemia más altas). Debido a que los cambios metabólicos persisten a lo largo del día en estos pacientes, las consecuencias clínicas serían incluso más importantes. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos a gran escala para establecer conclusiones firmes en este sentido.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138706

3 - Los Autoanticuerpos contra la Proinsulina/Insulina, Valorados mediante un Ensayo de Electroquimioluminiscencia, son el Indicador más Temprano de la Autoinmunidad contra los Islotes en la Etapa de Prediabetes

Yu L, Dong F, Steck AK y colaboradores

University of Colorado Denver, Aurora, EE.UU.

[Proinsulin/Insulin Autoantibodies Measured with Electrochemiluminescent Assay are the Earliest Indicator of Prediabetic Islet Autoimmunity]

Diabetes Care 36(8):2266-2270, Ago 2013

El ensayo de electroquimioluminiscencia para la detección de los anticuerpos contra la insulina define con mayor precisión el inicio de la autoinmunidad contra los islotes previa a la diabetes; por lo tanto, parece ser útil para la predicción de la evolución a diabetes tipo 1 y para crear nuevas intervenciones destinadas a demorar la evolución natural de la enfermedad.

La aparición de autoanticuerpos contra antígenos de los islotes pancreáticos casi siempre precede al diagnóstico clínico de la diabetes tipo 1A. De hecho, la mayoría de los programas de prevención de la enfermedad se implementa en los pacientes con diabetes preclínica, definida por la presencia sostenida de autoanticuerpos contra los islotes. Los autores destacan, sin embargo, que debido a la gran variabilidad del período preclínico, la predicción precisa del intervalo que transcurre hasta la aparición de diabetes franca es esencial en términos de prevención. Si bien los marcadores genéticos son útiles, la presencia de múltiples autoanticuerpos contra los antígenos de las células beta se asocia con un valor predictivo positivo alto, superior al 90%. La mayoría de los individuos con prediabetes presenta diversos autoanticuerpos, por ejemplo, los dirigidos contra la insulina (IAA), el GAD65, la proteína tiosina IA-2 (ICA512) y el transportador 8 de zinc (ZnT8). Los sujetos que presentan sólo un tipo de autoanticuerpo, por lo general, tienen bajo riesgo

de evolucionar a diabetes tipo 1; por el contrario, los enfermos con 2 autoanticuerpos o más, en forma sostenida, tienen riesgo muy alto de presentar la enfermedad.

El título de los anti-IAA habitualmente es muy alto al inicio de la diabetes en los niños; en cambio, estos anticuerpos suelen estar ausentes en los pacientes que presentan la enfermedad después de los 12 años. De hecho, en un estudio se comprobó una relación inversa entre los niveles de anti-IAA y la edad de inicio de la diabetes tipo 1. Asimismo, en el *Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)* se encontró una relación negativa entre los niveles de los anti-IAA y el tiempo hasta la progresión a diabetes.

Recientemente, los autores crearon un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para la detección de los anticuerpos antiinsulina/proinsulina, de alta afinidad (ECL-IAA); el ECL-IAA ha sido más sensible que otros ensayos, por ejemplo, el radioensayo (micro-IAA [mIAA]). En el presente estudio se utilizó el ECL-IAA como un marcador temprano de la autoinmunidad contra los islotes de las células pancreáticas y como variable predictiva de la progresión a diabetes en pacientes con autoanticuerpos positivos. Asimismo, en el contexto del DAISY, se analizaron los factores predictivos de la progresión a diabetes y los determinantes de la edad al momento del diagnóstico, en los niños de alto riesgo que participaron en la investigación.

Diseño de la investigación y métodos

Desde 1993, el estudio DAISY evalúa dos cohortes de niños con riesgo alto de presentar diabetes: la cohorte de hermanos e hijos de pacientes con diabetes tipo 1 y la cohorte de neonatos genéticamente susceptibles, en asociación con el genotipo HLA-DR/DQ. A los 9, 15 y 24 meses, y luego cada año, se efectuaron determinaciones de los autoanticuerpos; en aquellos pacientes que presentaron autoanticuerpos, el rastreo se realizó cada 3 a 6 meses. Para el presente estudio se incluyeron 47 niños del DAISY que presentaron diabetes tipo 1 y en quienes la primera determinación de anticuerpos contra los islotes se realizó a los 18 meses. En cada control se evaluó la presencia de autoanticuerpos mIAA, anti-GAD65, anti-IA2 y anti-ZnT8. La edad promedio al inicio de la diabetes fue de 7.7 años (0.9 a 14.4 años).

Los anticuerpos anti-GAD65, anti-IA-2 y anti-ZnT8 se determinaron mediante radioinmunoensayo. Los anticuerpos anti-IAA se midieron con mIAA y con ECL-IAA, un ensayo no radiactivo que utiliza proinsulina marcada con rutenio. Los títulos de los autoanticuerpos se transformaron en logaritmos; las comparaciones se realizaron con pruebas de chi al cuadrado o de Fisher. Mediante modelos multivariados de regresión lineal se identificaron los factores predictivos de la edad de inicio de la diabetes.

Resultados

Los 47 enfermos que evolucionaron a diabetes tipo 1 presentaron, al menos, 1 de los 4 autoanticuerpos (IAA, GAD65, IA-2 y ZnT8). Cuarenta y seis de los

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

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Diabetes



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

47 pacientes tuvieron resultados positivos en el ECL-IAA (98%) durante el seguimiento, en comparación con 42 de 47 (89%) en el mIAA. Al momento de la primera detección de autoanticuerpos, el 28%, 43% y 29% de los enfermos presentaron uno de ellos, 2 de estos autoanticuerpos y 3 autoanticuerpos o más, respectivamente. Los anticuerpos detectados con el ECL-IAA fueron los más frecuentes (94%) en la primera ocasión; le siguieron los mIAA (47%), los anti-GAD65 (36%), los anti-ZnT8 (26%) y los anti-IA2 (11%; $p < 0.0001$).

El ECL-IAA, por lo general, fue el primer autoanticuerpo encontrado (94% de los casos); en el 21% de los enfermos apareció solo, en tanto que, en el 23% y 19% de los pacientes, se lo detectó en combinación con mIAA o con algún otro anticuerpo contra los islotes (anti-GAD o anti-ZnT8), respectivamente. En el 30% de los pacientes apareció con dos anticuerpos o más.

En 10 de los 46 enfermos con ECL-IAA positivo, el ensayo detectó la aparición de autoinmunidad contra los islotes antes que cualquiera de los otros cuatro marcadores bioquímicos tradicionales. En ellos, el ECL-IAA fue el único autoanticuerpo detectado. La presencia de ECL-IAA precedió a la detección de otros autoanticuerpos en una media de 2.3 años (0.3 a 7.2 años). Los títulos del ECL-IAA tendieron a permanecer estables durante el seguimiento, aunque con variaciones individuales.

En un segundo paso, los autores evaluaron a 1 812 sujetos del DAISY sin autoanticuerpos y 14 pacientes que evolucionaron a diabetes (en ausencia de marcadores inmunológicos). El análisis confirmó la elevada especificidad del ECL-IAA, ya que sólo el 0.3% de estos enfermos (5 de 1 812) tuvo ECL-IAA positivo.

En la población general con riesgo alto de presentar diabetes tipo 1 por el genotipo, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del ECL-IAA fueron del 70.8%, 98.6%, 53.1% y 99.3%, respectivamente. En igual orden, en los parientes de primer grado de enfermos con diabetes tipo 1, los valores fueron de 82.4%, 97%, 61.8% y 98.9%. Dos de los 14 pacientes del DAISY con diabetes tipo 1 sin autoanticuerpos tuvieron ECL-IAA positivo, de modo tal que el procedimiento permitió el diagnóstico inmunológico en un 14% adicional.

Sólo 9 de los 32 (28%) pacientes del DAISY que presentaron únicamente anticuerpos mIAA tuvieron ECL-IAA positivo; en cambio, el ECL-IAA fue positivo en 18 de los 22 enfermos (82%) del DAISY que presentaron mIAA y algún otro autoanticuerpo.

En un estudio previo, sólo los niveles del mIAA, no así el título de los anti-GAD o anti-IA2, predijeron la edad al momento del diagnóstico de la diabetes. En el presente estudio se confirmó que los niveles altos de anticuerpos en el ECL-IAA se correlacionaron con una evolución más rápida a diabetes, desde la aparición de los primeros autoanticuerpos contra los islotes ($p = 0.02$). En cambio, el título de los anticuerpos contra ZnT8, GAD65 o IA-2 no se correlacionó con el tiempo hasta la progresión a diabetes.

En los primeros modelos de regresión que incluyeron los niveles iniciales de anticuerpos sólo la concentración basal de mIAA y la edad al momento de la detección del primer autoanticuerpo predijeron en forma significativa la edad al momento del diagnóstico de la diabetes. Al analizar el patrón inmunológico en el tiempo para cada paciente, los niveles promedio de autoanticuerpos en el ECL-IAA y la edad en la cual se detectó el primer autoanticuerpo predijeron en forma sustancial la edad al momento del diagnóstico de la enfermedad.

Discusión

En la cohorte prospectiva del estudio DAISY, la presencia de anticuerpos en el ECL-IAA precedió a la diabetes tipo 1 en 2.3 años en promedio. Por lo tanto, el nuevo ensayo de ECL-IAA parece ser más sensible para la predicción de la evolución clínica, en comparación con el ensayo mIAA. La detección temprana de autoinmunidad contra los islotes es esencial para poder identificar aquellos factores que actúan como desencadenantes y para comprender mejor los mecanismos fisiopatogénicos involucrados. La disponibilidad de pruebas no radiactivas representa, sin duda, una ventaja relevante en este sentido.

Los anticuerpos ECL-IAA también son más específicos, ya que en forma habitual aparecen en combinación con 2 autoanticuerpos o más (es decir, en los enfermos con mayor riesgo de evolucionar a diabetes tipo 1).

Diversos estudios demostraron que, una vez que aparecen múltiples autoanticuerpos en niños jóvenes, la mayoría de ellos progresa a diabetes tipo 1; sin embargo, la enfermedad puede diagnosticarse, incluso, más de 10 años más tarde. En los pacientes que presentan dos autoanticuerpos o más, la progresión a diabetes no depende de los antecedentes familiares; el genotipo (HLA-DR3/4-DQB1 0302) es el único factor predictivo adicional. Sin embargo, los factores que contribuyen en la evolución son, en gran parte, desconocidos. En el presente estudio se confirmó el valor predictivo de los niveles promedio de anticuerpos en el ECL-IAA y de la edad en la cual apareció el primer autoanticuerpo. No obstante, por el momento se desconocen los mecanismos que participan en la asociación específica entre los niveles de anti-IAA y el índice de progresión a diabetes tipo 1.

Conclusión

Este nuevo ensayo no radiactivo ECL-IAA detecta tempranamente los fenómenos de autoinmunidad que caracterizan a la etapa de prediabetes y podría ser útil para identificar los eventos que desencadenan la autoinmunidad contra los islotes, dependientes del tiempo. La mejor comprensión de los mecanismos que participan en la aparición de los distintos autoanticuerpos, en la etapa de prediabetes, ayudaría a crear nuevas estrategias de tratamiento.

4 - Prevención de la Progresión de la Diabetes mediante la Insulinización Temprana

Raz I, Mosenzon O

Hadassah University Hospital, Jerusalén, Israel

[Early Insulinization to Prevent Diabetes Progression]

Diabetes Care 36(S2):190-197, Ago 2013

El tratamiento temprano con insulina logra una regresión rápida de la glucolipototoxicidad que afecta a los pacientes diabéticos.

Desde hace tiempo se conoce el efecto deletéreo de la glucotoxicidad y la lipotoxicidad sobre las funciones de las células beta y la insulina. La glucolipototoxicidad es consecuencia de los efectos combinados de los niveles elevados de glucemia y los ácidos grasos libres sobre el volumen y el funcionamiento de las células beta. La insulina protege a las células beta al inducir una regresión rápida de la glucolipototoxicidad.

En este artículo los autores reseñaron los resultados de distintos estudios relacionados con la indicación temprana de insulina en pacientes con diabetes tipo 2. Iniciaron la revisión partiendo de estudios pequeños, no controlados. Tomaron en consideración progresivamente estudios más complejos, como el *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (ORIGIN)*. El objetivo fue sintetizar los conocimientos actuales sobre el efecto de la insulina como tratamiento temprano en la diabetes tipo 2.

En los pacientes cuya diabetes tiene poco tiempo de evolución es importante evitar las hiperglucemias prolongadas para minimizar las complicaciones microvasculares y macrovasculares. En la actualidad se recomienda que los enfermos cambien el estilo de vida, con la indicación de metformina o sin ella. Cuando este enfoque terapéutico no logra mantener la normoglucemia, se incorporan fármacos de segunda y tercera línea. Es importante conocer cuál es la capacidad de los medicamentos antidiabéticos para mantener un control glucémico prolongado. En este aspecto, la rosiglitazona tendría un efecto mayor al de las sulfonilureas y la metformina. Los análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) tienen un efecto protector potencial de las células beta.

En diversos estudios clínicos se comprobó la hipótesis de que la indicación temprana de insulina también protegía las células beta. Se comenzó a utilizar este tratamiento en estudios no controlados con pacientes que presentaban hiperglucemia grave. Las investigaciones continuaron con estudios controlados y aleatorizados en pacientes con diagnóstico reciente y descompensados. Se probó la terapia insulínica a corto y a largo plazo y en pacientes diabéticos tipo 2 bien controlados.

Resultados

En 1997 se realizaron los primeros estudios no controlados en pacientes con hiperglucemia grave. Ilkova y col. publicaron un estudio con 13 pacientes que fueron tratados con una bomba de infusión subcutánea

de insulina (ISCI) durante 2 semanas. Se logró el control de la glucemia en 12 de los 13 pacientes. En 6 enfermos la glucemia se mantuvo en valores normales, sin recibir otro tratamiento. Esta investigación se convirtió en una prueba de viabilidad para los estudios posteriores.

En el estudio de Park y Choi, la tasa de remisión fue mayor en los pacientes con menor duración de la enfermedad, menores niveles de glucemia posprandial, mayor índice de masa corporal (IMC) y ausencia de complicaciones.

Ryan y col. estudiaron 16 pacientes con diagnóstico reciente, para definir la respuesta a un tratamiento intensivo y breve con insulina (2 a 3 semanas). Evaluaron como respuesta la remisión prolongada, que definieron como la ausencia de necesidad de tratamiento con fármacos antidiabéticos después del año de seguimiento. Este resultado se alcanzó en 7 pacientes.

Otro estudio no controlado de Li y col. evaluó a 138 pacientes con diabetes tipo 2 con diagnóstico reciente. Los enfermos fueron hospitalizados y tratados durante 2 semanas con ISCI. Al finalizar el seguimiento se instruyó a los participantes en los cambios de hábitos como tratamiento de su diabetes. Los investigadores concluyeron que la terapia con insulina a corto plazo podía inducir el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 2 recientemente diagnosticados, con valores muy elevados de glucosa plasmática en ayunas. Las limitaciones principales de este estudio fueron la falta de un grupo control y la exclusión del análisis de 12 sujetos que no alcanzaron el control glucémico luego de las 2 semanas de tratamiento.

Los resultados de los ensayos no controlados enumerados previamente fueron confirmados por investigaciones controladas subsiguientes. Los trabajos abordaron distintos tipos de casos y controles, como pacientes con hiperglucemia grave en comparación con individuos relativamente bien controlados. A su vez, compararon los resultados de diferentes tipos de tratamiento insulínico: breves, prolongados, intensivos o no.

En un ensayo multicéntrico, controlado y efectuado en China, en el que participaron 382 individuos, se incluyeron pacientes recién diagnosticados, con valores de glucosa plasmática en ayunas de 7.0 a 16.7 mmol/l. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos: tratamiento con inyecciones diarias múltiples de insulina (IDMI), ISCI o tratamiento con antidiabéticos por vía oral (ADO). El tipo de ADO se determinó según el IMC.

La glucemia se controló más rápidamente en el grupo de pacientes tratados con insulina. Los fármacos se suspendieron 2 semanas después de alcanzar el control glucémico. Un año más tarde, un alto porcentaje de los sujetos tratados con insulina continuaba con un buen control glucémico.

La función de las células beta se evaluó con las pruebas de HOMA-B y la medición de la secreción de insulina luego de una prueba por vía intravenosa de tolerancia a la glucosa. La respuesta a ambas pruebas

mejoró en forma significativa luego del tratamiento intensivo.

En una revisión sistemática y metanálisis reciente se incluyeron los resultados de 7 estudios, 5 de los cuales no tenían grupo control. Con un total de 839 participantes se demostró un aumento del HOMA-B y disminución de la resistencia a la insulina luego de un tratamiento insulínico intensivo y breve. Los autores refieren que con este tipo de tratamiento se logró modificar la historia natural de la enfermedad.

Otro estudio controlado, realizado con pacientes diabéticos de reciente diagnóstico, analizó los resultados de las IDMI en comparación con los ADO, suministrados a continuación de una terapia insulínica intensiva inicial. El grupo tratado con insulina tuvo mejor evolución a los 6 meses y al año. Una limitación de este ensayo fue la selección de la población en el análisis de los datos.

Lingvay y col. estudiaron el efecto a largo plazo de la administración de análogos de la insulina premezclados, combinados con metformina, en comparación con una combinación de tres ADO. Siguió durante 3 años al 83% de los pacientes tratados con insulina y al 72% de los que recibieron el triple tratamiento. Ambos grupos mantuvieron un buen control de la glucemia, presentaron aumento de peso y episodios de hipoglucemia. No se observaron diferencias en la aceptación del tratamiento ni en la calidad de vida.

Recientemente, se comparó el uso de glimepirida o metformina con una combinación de ADO e insulina basal (glargina). Los tratamientos se interrumpieron a los 3 meses de haber alcanzado la normoglucemia y se evaluó a los pacientes durante un año. El grupo tratado con ADO e insulina tuvo mejor evolución, con resultados similares en los valores de HOMA-B.

Alvarsson y col. realizaron un estudio multicéntrico en el que participaron pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, bien controlados. Se formaron aleatoriamente dos grupos: un grupo recibió 2 inyecciones diarias de insulina premezclada y otro glibenclamida, en ambos casos durante 2 años. En la evaluación del primer año se encontró que el GLP-1 estaba aumentado en el grupo tratado con insulina y disminuido en el grupo que recibió glibenclamida. Luego de 2 años, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) estaba aumentada en el grupo de la glibenclamida y estable en el grupo tratado con insulina.

El ensayo ORIGIN fue planificado, diseñado e implementado con la finalidad de investigar si el tratamiento insulínico temprano de los pacientes diabéticos o prediabéticos, con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, podía reducir la incidencia de las manifestaciones de enfermedad cardiovascular a largo plazo. Presentó varios aspectos innovadores: gran tamaño de la muestra (12 537 participantes), seguimiento prolongado (mediana de 6.2 años) y amplia diversidad en las condiciones de salud de los pacientes, incluidos sujetos prediabéticos y diabéticos bien controlados. La mayor parte de los participantes logró controlar los niveles de glucemia, aunque no se los tratara en instituciones especializadas.

Es difícil definir qué tipo de pacientes responderá mejor al tratamiento insulínico temprano. Retnakaran y Zinman efectuaron una revisión en la que dividieron los factores predictivos para la obtención de valores normales de glucemia a largo plazo en tres categorías: los presentes al inicio de tratamiento (línea de base), durante el tratamiento e inmediatamente después de la finalización de la terapia insulínica. Al inicio del tratamiento fueron importantes el control glucémico adecuado, el mayor IMC, la resistencia a la insulina y el menor tiempo de duración de la enfermedad. Durante el tratamiento tuvieron en cuenta la rapidez con la que se alcanzó la normoglucemia. Posteriormente, los casos en los cuales el requerimiento de dosis de insulina exógena fue menor y la evaluación del funcionamiento de las células beta fue mejor se asociaron con mayores tasas de remisión.

Consideraciones finales

Se cuenta con mucha información para fundamentar la decisión de iniciar el tratamiento con insulina en un paciente con diabetes tipo 2. En el subgrupo de sujetos con hiperglucemia grave sintomática, la bibliografía y las recomendaciones de numerosas asociaciones médicas internacionales apoyan el inicio temprano de la terapia con insulina.

El tratamiento con insulina revierte la lipotoxicidad y la glucotoxicidad y ha demostrado que preserva las células beta en el mediano plazo. La hipoglucemia es poco frecuente y se presentan menos alteraciones del peso corporal.

Es necesario realizar más investigaciones para fundamentar la mejor elección del tipo de insulina en el tratamiento: insulina basal, premezcla de análogos de insulina, ISCI o IDMI, además de establecer la duración óptima del tratamiento.

Aún se debaten las ventajas del tratamiento prolongado con insulina en los pacientes diabéticos tipo 2 cuyos valores de glucemia están bien controlados.

En el estudio ORIGIN se estableció que la terapia temprana con insulina glargina es segura y factible, pero todavía resta considerar con mayor profundidad las ventajas y las desventajas del tratamiento.

La terapia insulínica permite alcanzar valores de glucemia en ayunas cercanos a lo normal; el logro de ese objetivo, en particular en la diabetes de reciente aparición, es relativamente sencillo y se puede mantener durante muchos años. Además, el tratamiento temprano con insulina es seguro para el riesgo cardiovascular y de génesis tumoral.

Entre las desventajas del tratamiento temprano con insulina está el aumento de peso que, si bien puede ser leve, tiene consecuencias clínicas aún desconocidas. También debe considerarse el mayor riesgo de hipoglucemia y las preferencias de los pacientes.

Según el conocimiento actual, más allá del consenso con respecto a los pacientes con hiperglucemia grave, este tratamiento también podría beneficiar a otros individuos, como aquellos cuya glucemia en ayunas aumenta relativamente más que la posprandial. Otro

grupo podría estar formado por los pacientes con diabetes tipo 2 más delgados, ya que el aumento de peso no sería riesgoso y suelen ser más propensos a presentar deficiencia de insulina.

Por último, se considerará la terapia temprana con insulina en los sujetos con diabetes tipo 2, obesos, en combinación con análogos de GLP-1 y también en los pacientes tratados con análogos de GLP-1 cuando la glucemia en ayunas persistiera elevada.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138713

5 - Tratamiento Intensivo con Insulina durante un Breve Período en la Diabetes Tipo 2: Revisión Sistemática y Metanálisis

Kaercher Kramer C, Zinman B, Retnakaran R

Mount Sinai Hospital y otros centros participantes; Toronto, Canadá

[Short-Term Intensive Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis]

Lancet Diabetes and Endocrinology 1(1):28-34, Sep 2013

En los enfermos con diabetes tipo 2, el tratamiento intensivo con insulina durante un breve período mejora la función de las células beta del páncreas y la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, esta intervención terapéutica podría ser una alternativa válida para mejorar la evolución natural de la enfermedad.

La resistencia a la insulina y la secreción insuficiente de la hormona (disfunción de las células beta) son los dos trastornos metabólicos subyacentes en la diabetes tipo 2. La enfermedad se caracteriza por la declinación progresiva de la función de las células beta, un proceso que sucede independientemente de los hábitos de vida y de las intervenciones farmacológicas. Por estos motivos, en los enfermos con diabetes tipo 2 es habitual que, en forma progresiva, se agreguen agentes hipoglucemiantes hasta llegar a la etapa en la cual los antidiabéticos orales dejan de ser suficientes y se hace necesario el uso de insulina. Una vez que se llega a este punto, la terapia con insulina debe, por lo general, mantenerse de por vida.

En los últimos años ha surgido un interés particular por los posibles beneficios asociados con el tratamiento intensivo con insulina (TII) por breves períodos, en la fase temprana de la enfermedad. De hecho, en al menos un estudio, luego de este tipo de intervención durante 2 a 3 semanas, algunos enfermos permanecieron euglucémicos, sin necesidad de utilizar antidiabéticos orales, por períodos variables. El intervalo de remisión puede durar hasta 2 años; la estrategia podría, eventualmente, modificar los antecedentes naturales de la enfermedad. No obstante, las pruebas en este sentido todavía son limitadas y no avalan la introducción de modificaciones terapéuticas en la práctica diaria.

El objetivo de la presente revisión sistemática y metanálisis fue determinar con precisión las

consecuencias del TII sobre la función de las células beta del páncreas y sobre la resistencia a la insulina e identificar las características basales que predicen la remisión transitoria de la enfermedad en los enfermos tratados precozmente con insulina.

Pacientes y métodos

Los artículos correspondientes se identificaron a partir de una búsqueda bibliográfica en Embase, PubMed, *Cochrane Library*; también se analizaron los resúmenes presentados en las reuniones de 2011 y 2012 de la *American Diabetes Association* y de la *European Association for the Study of Diabetes*. Sólo se incluyeron aquellos estudios realizados en pacientes de 18 años o más con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, en los cuales se evaluaron los efectos del TII, por un breve período, sobre la función de las células beta y la resistencia a la insulina (valoradas con el modelo de la homeostasis [HOMA-B y HOMA-RI, respectivamente]). También, se evaluaron los trabajos en los cuales se analizó la remisión de la hiperglucemia después de un tratamiento de cualquier duración.

Se tuvieron en cuenta el año de publicación del ensayo, el tamaño de la muestra, la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), los niveles de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la duración del seguimiento y las modificaciones de los valores del HOMA-B y del HOMA-RI. Cuando se evaluó el estado de remisión, también se consideraron los niveles de la glucemia en ayunas y la glucemia a las 2 horas de la sobrecarga con glucosa por vía oral.

El riesgo de sesgo se conoció mediante las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA).

Las estimaciones globales de las diferencias promedio en las variables evolutivas, antes y después del TII, se analizaron con modelos de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó con la *Q* de Cochran y con el estadístico I^2 (los valores superiores a 50% indican heterogeneidad sustancial). El sesgo de publicación se conoció con gráficos en embudo y pruebas de Begg y Egger.

Resultados

La búsqueda inicial permitió identificar 1 645 estudios, 7 de los cuales, con 839 enfermos en total, fueron aptos para la revisión. En las distintas investigaciones, el TII consistió en la terapia con infusión subcutánea continua de insulina o en la administración de múltiples dosis diarias, durante 14 a 21 días. Los estudios fueron publicados entre 2004 y 2012; 4 de ellos brindaron información a largo plazo.

Los niveles promedio de la HbA_{1c} en los 839 participantes en total fueron de 9.7% a 11.9%, en tanto que la media del IMC basal fue de 24 a 27.7 kg/m².

El análisis general de los 7 estudios reveló un incremento en el HOMA-B después del TII, en comparación con los valores basales (en 6 de los trabajos). No se observó una heterogeneidad

importante en las estimaciones individuales; tampoco se encontraron indicios de sesgo de publicación.

En el análisis general se comprobó un descenso del HOMA-RI luego del TII (en 6 de los 7 estudios evaluados). Sin embargo, en este caso se observó una heterogeneidad importante entre los trabajos, aunque sin sesgo de publicación.

Mediante un análisis de metarregresión se identificaron las fuentes de la heterogeneidad. En los modelos univariados, el sexo fue el único factor relacionado con la heterogeneidad entre los estudios. De hecho, la disminución del HOMA-RI aumentó en la medida en que el porcentaje de hombres descendió. Por lo tanto, en un paso posterior, se repitieron los análisis con la exclusión de las 2 investigaciones que incluyeron los mayores porcentajes de varones. El análisis general de estos 5 estudios, en 697 enfermos, reveló un descenso significativo del HOMA-RI después del TII, en comparación con los valores de inicio (-0.71; intervalo de confianza del 95%: -0.85 a -0.56). Además, esta estrategia redujo considerablemente, aunque no eliminó, la heterogeneidad entre las estimaciones individuales de eficacia ($I^2 = 63.6\%$; $p = 0.03$).

En 4 investigaciones en 559 enfermos, el efecto del TII se evaluó mediante la remisión del estado de hiperglucemia, en ausencia de tratamiento con antidiabéticos orales. El análisis general de estos 4 estudios reveló un índice de remisión libre de fármacos de 66.2% (292 de 441 enfermos) a los 3 meses de seguimiento, de 58.9% (222 de 377) a los 6 meses, de 46.3% (229 de 495) a los 12 meses y de 42.1% (53 de 126 pacientes) a los 24 meses.

Los enfermos que lograron la remisión luego del TII tuvieron mayor IMC al inicio y presentaron niveles basales más bajos de glucemia en ayunas. Inmediatamente después del TII, la glucemia en ayunas y los valores de la glucemia a las 2 horas de la sobrecarga por vía oral fueron más bajos en los pacientes que lograron la remisión prolongada luego del TII, en comparación con los enfermos que no alcanzaron este estado.

Discusión

En los enfermos con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico, el TII durante un breve período se asocia con mejoría de la función de las células beta del páncreas y de la resistencia a la insulina, valoradas con el HOMA-B y el HOMA-RI, respectivamente. El 46% de los enfermos se mantuvo en remisión, sin tratamiento con antidiabéticos orales, hasta 12 meses después del TII. El mayor IMC y la menor glucemia en ayunas fueron los factores que anticiparon la remisión de la hiperglucemia en el contexto del TII. Además, los niveles séricos de glucemia en ayunas y a las 2 horas de la sobrecarga por vía oral, inmediatamente después del TII, permitieron identificar a los enfermos con mayor probabilidad de responder favorablemente a largo plazo.

Es sabido que los enfermos con diabetes tipo 2 invariablemente presentan una disfunción progresiva

de la función de las células beta, de modo tal que, en etapas avanzadas de la enfermedad, suelen requerir tratamiento con insulina. El deterioro gradual de la función del páncreas obedece a un componente irreversible, asociado con la pérdida de la masa de células beta, y a un componente reversible, relacionado con la hiperglucemia (glucotoxicidad). La influencia de este último podría ser más importante en las primeras etapas de la enfermedad, cuando aún existe una masa residual considerable de células beta. Por ende, la corrección de la hiperglucemia en esta fase eliminaría, en forma transitoria, el efecto glucotóxico. En un estudio previo, el TII se vinculó con índices sustancialmente más altos de remisión y de preservación de la primera fase de secreción de insulina, un año más tarde de la terapia. Cabe recordar que la insulina también ejerce efectos antilipolíticos, antiinflamatorios y antiapoptóticos.

Los resultados del presente metanálisis son muy alentadores, ya que por el momento no se dispone de estrategia alguna para modificar los antecedentes naturales de la enfermedad. Aunque el beneficio asociado con el TII no es permanente, la terapia permitiría retrasar el deterioro de la función de las células beta. Los estudios *post mortem* revelaron que la obesidad se asocia con el aumento de la masa de células beta, un fenómeno que podría explicar por qué el mayor IMC anticipó la respuesta al TII en el presente metanálisis.

La insulina suele representar la última opción de tratamiento, a pesar de que las recomendaciones vigentes estipulan que la terapia con insulina debería considerarse un integrante de la estrategia inicial de los enfermos. Las barreras que complican la adopción de esta medida son múltiples.

Una de las principales limitaciones del presente trabajo tuvo que ver con la inclusión exclusiva de estudios realizados en Asia, motivo por el cual los resultados podrían no ser aplicables a otras poblaciones. De hecho, la población asiática tiene una mayor prevalencia de diabetes.

Conclusiones

A pesar de ciertas limitaciones, los hallazgos del presente trabajo sugirieron que el TII por un breve período mejora la función de las células beta del páncreas y el estado de resistencia a la insulina, que caracterizan a los enfermos con diabetes tipo 2. Mediante dicha intervención, un porcentaje alto de pacientes logra la remisión prolongada de la hiperglucemia, sin necesidad de tratamientos con antidiabéticos. El IMC y la glucemia en ayunas podrían ser los mejores parámetros clínicos para anticipar la probabilidad de remisión. Estos resultados promisorios avalan claramente la realización de estudios futuros para establecer conclusiones firmes en este sentido.



6 - Eficacia de la Glimepirida y la Metformina como Monoterapia de los Pacientes con Diabetes Tipo 2

Zhu H, Zhu S, Leung S y colaboradores

Diabetology & Metabolic Syndrome 5(1) 2013

La metformina ha sido considerada la monoterapia más recomendada en los pacientes con diabetes tipo 2, en especial en aquellos con sobrepeso. Las recomendaciones de distintas sociedades científicas en este sentido se han fundamentado en estudios como el *UK Prospective Diabetes Study* y en revisiones sistemáticas que compararon la metformina contra otros fármacos o placebo. No obstante, se señala que la glimepirida se caracteriza por menor riesgo cardiovascular en relación con otras sulfonilureas; asimismo, en ensayos controlados y aleatorizados recientes se informó que la glimepirida es similar a la metformina en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2, incluso en individuos sin respuesta apropiada a otras sulfonilureas. Sin embargo, dada la reciente incorporación de la glimepirida a las opciones de tratamiento y a la ausencia de estudios comparativos directos, este fármaco no forma parte de las recomendaciones de las sociedades científicas. En cambio, en esas normativas se advierten los riesgos de las sulfonilureas (incremento de peso, mayor probabilidad de hipoglucemia, entre otros).

En el presente metanálisis se propuso como objetivo una comparación de las monoterapias con metformina y glimepirida en pacientes con diabetes tipo 2. Con este fin se efectuó una revisión bibliográfica de grandes bases de datos biomédicos para la identificación de estudios controlados y aleatorizados comparativos entre ambos productos. Se excluyeron los protocolos en los que los pacientes no habían experimentado respuesta a estos fármacos, aquellos en los que se excedían las dosis máximas recomendadas o los estudios con menos de 10 participantes.

Se definieron como criterios de valoración la glucemia en ayunas y posprandial, el índice de masa corporal, la insulinemia, los valores de presión arterial, hemoglobina glucosilada y lípidos plasmáticos. Se evaluó la calidad y la heterogeneidad de los estudios de acuerdo con las recomendaciones vigentes; se completó un metanálisis con un modelo de efectos aleatorios, con análisis de sensibilidad y de subgrupos en relación con el uso previo de otros antidiabéticos, el período de seguimiento y las características de los pacientes.

Quince estudios aleatorizados y controlados (n = 1 681) cumplieron con la totalidad de los criterios de inclusión. En función de los resultados del metanálisis se verificó que la metformina no constituyó una alternativa superior a la glimepirida en términos de la eficacia global para el control de la hemoglobina glucosilada, la glucemia posprandial, la insulinemia en ayunas, la presión sistólica y diastólica

y el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad. La metformina sólo se consideró más eficaz que la glimepirida en relación con un mejor control de los lípidos plasmáticos restantes. En la evaluación de los efectos adversos no se advirtieron diferencias generales entre ambas alternativas de tratamiento, aunque la incidencia de hipoglucemia y de manifestaciones gastrointestinales resultó mayor para los pacientes que recibieron glimepirida o metformina, en orden respectivo. Se agrega que, en los análisis de sensibilidad, la dosis de metformina resultó un factor asociado con variaciones tanto de la eficacia como de la tolerabilidad de este fármaco.

Los autores enfatizan en que, en el presente ensayo, tanto la glimepirida como la metformina se definieron como opciones eficaces para el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Las ventajas de la metformina en relación con el índice de masa corporal y el metabolismo de los lípidos sólo fueron significativas en los estudios con seguimiento a corto plazo, pero resultaron insignificantes en los protocolos con gran cantidad de participantes. Por consiguiente, concluyen que la glimepirida constituye una opción alternativa a la metformina como monoterapia de los pacientes con diabetes tipo 2.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/139884

7 - El Agregado de Lixisenatida Mejora el Control Metabólico de los Pacientes con Diabetes Tipo 2 que Reciben Insulina Basal

Raccah D, Lin J, Rosenstock J y colaboradores

Journal of Diabetes and its Complications 28(1):40-44, 2014

La insulina basal mejora el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2. No obstante, dada la progresiva reducción de la capacidad de secreción de esta hormona, los individuos tratados con esta estrategia no siempre alcanzan las metas de tratamiento y suelen requerir intervenciones adicionales. El control de la glucemia en ayunas no es suficiente para lograr los objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), ya que se reconoce también la relevancia de los niveles de glucemia posprandial (GPP). En aquellas personas en quienes la terapia con insulina basal no permite alcanzar las concentraciones deseadas de HbA_{1c} como consecuencia de los altos niveles de GPP, se propone el agregado de insulina de acción rápida con la principal de las comidas diarias.

La lixisenatida es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) que se indica en una dosis diaria como terapia adicional en pacientes con diabetes tipo 2 que reciben insulina basal u otros

antidiabéticos orales. En este estudio se analizaron la seguridad y la eficacia de la incorporación de lixisenatida a la terapia con insulina basal, en comparación con el agregado de insulina de acción rápida. Los datos se obtuvieron a partir de 3 ensayos aleatorizados y controlados de evaluación de la terapia con insulina basal e insulina glulisina y de otros 2 trabajos en los que se indicó insulina basal en asociación con lixisenatida. Se aplicó un modelo predictivo lineal de predisposición para la equiparación de los participantes en función de los valores iniciales de peso, glucemia en ayunas, dosis relativa de insulina basal y HbA_{1c}. Se definieron como criterios combinados de valoración, la meta de HbA_{1c} < 7% asociada o no con incremento ponderal, hipoglucemia grave o hipoglucemia sintomática no confirmada.

De los 1 184 participantes de los 5 estudios, 519 fueron tratados con insulina basal y una dosis diaria de lixisenatida, mientras que los restantes 665 sujetos habían recibido la combinación de insulina basal e insulina de acción rápida. Se originaron sendos grupos pareados de 144 pacientes similares para cada uno de los tratamientos. En este modelo, el 29.2% de los individuos que recibieron insulina basal y lixisenatida alcanzaron el criterio combinado de valoración de una HbA_{1c} menor del 7% sin incremento ponderal e hipoglucemia sintomática. La proporción correspondiente para los pacientes tratados con insulina basal e insulina de acción rápida se estimó en 15.3% ($p = 0.0046$). Por medio de la aplicación de un análisis multivariado de regresión, los enfermos que recibieron lixisenatida como terapia adicional tuvieron el doble de probabilidades de alcanzar la meta de HbA_{1c}, en comparación con los pacientes en quienes se indicó insulina de acción rápida (*odds ratio*: 1.97; intervalo de confianza del 95%: 1.06 a 3.66; $p = 0.0311$). Se obtuvieron conclusiones similares al comparar los resultados en términos de la asociación de la meta de HbA_{1c} con la ausencia de aumento ponderal o hipoglucemia grave o sintomática.

La combinación de insulina basal y lixisenatida mejora el control metabólico al actuar tanto sobre los niveles de glucemia en ayunas como en los de la GPP. Por lo tanto, esta asociación constituye una alternativa de tratamiento en los individuos con diabetes tipo 2 que requieren la intensificación de su esquema de terapia insulínica basal. En normativas recientes elaboradas por la *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes* se ha mencionado la incorporación de los agonistas del receptor de GLP-1 a la insulina basal en sujetos que no alcanzan la meta de tratamiento pese al agregado de antidiabéticos orales. Asimismo, se encuentran en curso estudios clínicos en los que se propone la revisión de los algoritmos terapéuticos actuales para aquellos pacientes con diabetes tipo 2

con necesidad de intensificación de su tratamiento insulínico basal.

Tanto la incorporación de insulina de acción rápida como de lixisenatida permite mejorar el control metabólico de los individuos con diabetes tipo 2 que no alcanzan las metas de tratamiento con la terapia basal con insulina. Estos resultados ofrecen información para optar entre esquemas terapéuticos alternativos, al considerar los riesgos y los beneficios de las distintas terapias disponibles.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/139885

8 - Correlación entre el Espesor Miointimal Carotídeo y las Alteraciones del Metabolismo de la Glucosa en Personas no Diabéticas

Andreozzi F, Gastaldelli A, Perticone F

Atherosclerosis 229(2):277-281, Ago 2013

La enfermedad cardiovascular se reconoce como una de las principales causas de morbimortalidad en Occidente. Entre los factores de predisposición se destacan la obesidad, la edad avanzada, la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes y la resistencia a la insulina. En este contexto, el espesor miointimal carotídeo (EMIC) se define como un marcador de aterosclerosis preclínica; también, se lo considera un factor predictivo de eventos coronarios agudos y de la magnitud del proceso aterosclerótico. Asimismo, la medición del EMIC es un procedimiento de bajo costo, no invasivo y sin necesidad de administración de radiación ionizante.

Se admite que el EMIC se incrementa con la edad y en los pacientes con diabetes tipo 2. Si bien la hiperglucemia en ayunas y los niveles de insulina se correlacionan con el aumento del EMIC, se dispone de escasos datos acerca del vínculo entre la hiperglucemia posprandial y la elevación del EMIC en individuos no diabéticos, en especial menores de 45 años.

En el presente subanálisis de los datos de 366 participantes sin diabetes del estudio *Catanzaro Metabolic Risk Factors Study* (CATAMERIS) se obtuvo información de los resultados de una prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa (POTG), el índice de sensibilidad a la insulina (ISI), el índice de resistencia hepática a la insulina y la función de las células beta (estimada con el índice de disposición).

La media de edad fue de 45 ± 7 años y el promedio del índice de masa corporal se estimó en 30.3 ± 0.3 kg/m². Se dividió a la cohorte en dos subgrupos, definidos a partir de la mediana de edad de 45 años. De acuerdo con los investigadores, los individuos de edad superior a la mediana se caracterizaron por un perfil cardiometabólico más deletéreo, en términos de la colesterolemia, la presión arterial, la glucosa plasmática, los niveles circulantes de insulina y el EMIC. La función estimada de las células

beta resultó significativamente menor en estos sujetos, en comparación con los individuos de hasta 45 años. Los individuos de ambos grupos etarios con mayor EMIC presentaron niveles mayores de glucemia en la POTG, así como puntajes más reducidos del ISI y del índice de disponibilidad.

Los cambios en la dieta de los países occidentales se han asociado con el incremento del riesgo cardiometabólico en los individuos más jóvenes. En función de los resultados de este análisis, el aumento del EMIC se vincula con mayores niveles de glucemia durante la POTG en forma independiente de la edad, por lo cual ambos fenómenos parecen compartir mecanismos patológicos. En distintos estudios epidemiológicos y metanálisis se ha señalado una correlación entre la glucemia durante la POTG y el pronóstico cardiovascular en individuos no diabéticos. En este subestudio, aquellos individuos con mayores valores de EMIC se caracterizaron por un peor perfil glucémico y por la reducción significativa de la función de las células beta.

Los investigadores admiten que los resultados obtenidos no permitieron definir una relación causal entre la resistencia a la insulina y la aterosclerosis; sin embargo, enfatizan en que las alteraciones del metabolismo de la glucosa se correlacionan con un mayor EMIC, incluso en pacientes jóvenes sin diabetes.

Debido a la naturaleza no invasiva y al bajo costo de su determinación, la medición sistemática del EMIC podría postularse en esta población, aunque se requiere su validación como marcador adjunto de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en estudios prospectivos futuros.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/138702

9 - La Diabetes Tipo 2, las Dimetilargininas y la Edad Modifican la Síntesis de Óxido Nítrico *in Vivo*

Tessari P, Cecchet D, Vedovato M y colaboradores

Diabetes 62(8):2699-2708, Ago 2013

El óxido nítrico (NO) se caracteriza por su participación relevante a nivel del aparato cardiovascular, el sistema inmunitario y el sistema nervioso. La producción de NO se modifica por el ejercicio físico y por factores como la edad, la dislipidemia y la diabetes. La síntesis de esta molécula está mediada por la NO sintasa (NOS), cuya variante endotelial constitutiva es estimulada por la acción del ejercicio, la insulina y algunos cofactores. Como contrapartida, se describe su inhibición ante la presencia de moléculas, como la dimetilarginina asimétrica (ADMA) o simétrica (SMDA) y la L-monometilarginina. Estas dimetilargininas se consideran marcadores de disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular. Los niveles de ADMA

se elevan en sujetos diabéticos, hipertensos, ancianos o dislipidémicos. Sin embargo, aún no se ha definido el papel relativo de la sensibilidad a la insulina y de las concentraciones de ADMA y SMDA sobre la producción de NO en modelos *in vivo*. Los investigadores postulan la existencia de correlaciones entre la producción de nitritos y nitratos, por un lado, y las variables como la edad, la sensibilidad a la insulina y los niveles de dimetilargininas, por el otro.

En el presente modelo *in vivo* se incluyeron sujetos de entre 23 y 71 años, con un índice de masa corporal entre 23 y 33 kg/m²; 6 de estos participantes eran individuos sanos, normotensos, sin alteraciones de los lípidos o la glucemia. El resto de la cohorte estuvo conformada por individuos con dislipidemias, diabetes, hipertensión arterial o con asociaciones de estas afecciones. En todos los pacientes se suspendió el uso de fármacos para el tratamiento de base y se indicó la infusión intravenosa de N-arginina durante una internación breve. Se cuantificó la repercusión de esta estrategia sobre la producción de nitritos y nitratos, así como sobre los niveles de ADMA y SMDA. En los sujetos de mayor edad, la tasa fraccional de síntesis de nitritos y nitratos fue inferior a la informada en los pacientes más jóvenes, incluso en presencia de hiperinsulinemia inicial. Este efecto podría explicarse por la menor disponibilidad de NO relacionada con la edad, como una eventual consecuencia del consumo de este producto o, bien, por la menor expresión de NOS.

En cambio, no se observaron diferencias en la tasa fraccional de síntesis de nitritos y nitratos en los pacientes normotensos o hipertensos, si bien las concentraciones de ADMA y SMDA fueron superiores en los individuos con hipertensión. En coincidencia, los niveles de SMDA resultaron superiores en los individuos con dislipidemia y diabetes tipo 2.

En un modelo de regresión múltiple, la edad se definió como una variable relacionada en forma significativa e inversa con la tasa fraccional de síntesis de nitritos y nitratos. Del mismo modo, los niveles de ADMA constituyeron un regulador inverso de esta tasa fraccional, a pesar de la presencia de comorbilidades o factores asociados. Los expertos destacan que la síntesis absoluta de nitritos y nitratos se correlacionó de manera inversa con la diabetes tipo 2, a pesar del ajuste estadístico por variables de confusión (hipertensión arterial, edad, dislipidemia, sensibilidad a la insulina, nivel de dimetilargininas).

Por consiguiente, en este análisis *in vivo*, tanto la edad como la diabetes tipo 2 y la concentración de ADMA se asociaron de modo independiente con una menor síntesis de NO. Por el contrario, la resistencia a la insulina no se correlacionó con un papel relevante en la producción de nitritos y nitratos.

Los autores proponen la investigación de la participación de la edad y de los inhibidores circulantes de la actividad de la NOS en la regulación de la producción corporal total de NO.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/138705

10 - La Terapia con Insulina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 no Requiere un Intervalo entre la Aplicación y la Ingesta de Alimentos

Müller N, Frank T, Müller U y colaboradores

Diabetes Care 36(7):1865-1869, Jul 2013

Se estima que la diabetes tipo 2 afecta al 5% de la población alemana; alrededor del 30% de estos enfermos recibe tratamiento con insulina. Antes de la aparición de los análogos de esta hormona se recomendaba a los pacientes mantener un intervalo de 20 a 60 minutos entre la aplicación y el consumo de alimentos, con el fin de compensar el período de absorción de los preparados de insulina. No obstante, los autores advierten que cerca de la mitad de los sujetos diabéticos no cumple este intervalo entre la administración de insulina y las comidas (IAC), mientras que la mitad restante implementa un IAC fijo o flexible. Así, agregan que los análogos de insulina de acción corta no requieren un IAC, si bien los datos disponibles al respecto son motivo de debate.

En este contexto, se describen los resultados de un estudio de diseño abierto, de grupos cruzados, en el cual participaron 100 sujetos adultos con diabetes tipo 2 que recibían tratamiento con insulina humana regular.

Después de un período de preinclusión en el que todos los participantes mantuvieron un IAC estable, los pacientes fueron divididos de modo aleatorio para integrar dos grupos: un IAC de 20 minutos en la primera fase, sin IAC en la segunda fase, o viceversa. Cada secuencia se extendió durante 12 semanas, con posterior entrecruzamiento de la estrategia de administración.

Se definieron como criterios principales de valoración a la hemoglobina glucosilada, el perfil de glucemia, la incidencia de hipoglucemia, la calidad de vida (mediante el cuestionario *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life*), la satisfacción con el tratamiento (por medio del *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire [DTSQ]*) y las preferencias personales.

La media de edad de la cohorte de estudio fue de 66.7 ± 7.7 años, con predominio de mujeres (53%). El promedio del tiempo de evolución de la diabetes fue de 12.7 ± 7.3 años y la media del IAC previo al comienzo del estudio se estimó en 17 ± 8.2 minutos.

De acuerdo con los investigadores, la omisión del IAC se asoció con un incremento leve de la hemoglobina glucosilada estimado en 0.08%. Dada la escasa relevancia clínica de esta diferencia, se postuló que la administración de insulina en ausencia de IAC no es inferior a la aplicación de esta estrategia.

Asimismo, la incidencia de hipoglucemia y el perfil de glucemia no difirieron significativamente entre los sujetos que implementaron un IAC y aquellos que no lo hicieron. Por el contrario, se comprobó que la omisión del IAC se correlacionó con un incremento significativo de la satisfacción con el tratamiento, cuantificada por medio del DTSQ. En este sentido, el 86.5% de los

participantes prefirieron la terapia insulínica sin IAC ($p < 0.001$). Los investigadores acotan que no se reconocieron diferencias en la calidad de vida entre ambas estrategias de administración.

Por consiguiente, en este grupo de pacientes con diabetes tipo 2 y requerimientos de insulina se verificó que la aplicación de esta hormona, en ausencia de un IAC, no fue inferior en cuanto a resultados a la implementación de un período de 20 minutos entre la administración y la ingesta de alimentos.

Junto con una mayor satisfacción con el tratamiento y un adecuado control metabólico, los expertos hacen hincapié en que la mayoría de los enfermos prefieren esta modalidad de administración.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138718



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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Diabetes 6 (2014) 25

con expertos

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

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

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

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	El inicio temprano de la diabetes tipo 2...	• Dr. I. Lerman Garber. Centro Médico ABC, Consultorio 405, Colonia Las Américas, 01120, México D.F., México
B	Prevención de las complicaciones en la diabetes...	• Dr. E. Sabag-Ruiz. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) División de Salud en el Trabajo, Servicio de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad, México DF, México
1	La Depuración de la Insulina se Asocia...	• Dr. M. A. Marini. University of Rome "Tor Vergata", Department of Systems Medicine, Roma, Italia
2	El Flujo Circulatorio Cerebral y el Metabolismo...	• Dr. L. W. van Golen. VU University Medical Center Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Amsterdam, Países Bajos
3	Los Autoanticuerpos contra la Proinsulina...	• Dr. A. K. Steck. Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado, EE.UU.
4	Prevención de la Progresión de la Diabetes...	• Dr. I. Raz. Diabetes Unit, Hadassah University Hospital, Jerusalén, Israel
5	Tratamiento Intensivo con Insulina...	• Dr. C. Kaercher Kramer. Mount Sinai Hospital, Sinai Centre for Diabetes, Toronto, Ontario, Canadá
6	Eficacia de la Glimepirida y la Metformina...	• Dr. S. Leung. State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine/School of Informatics, EH8 9AB, Macao, China
7	El Agregado de Lixisenatida Mejora el Control...	• Dr. D. Raccah. Hopital Sainte Marguerite, 13009, Marsella, Francia
8	Correlación entre el Espesor Miointimal...	• Dr. F. Andreozzi. University "Magna Graecia", Department of Medical and Surgical Sciences, Catanzaro, Italia
9	La Diabetes Tipo 2, las Dimetilargininas...	• Dr. P. Tessari. University of Padova, Metabolism Division, Department of Medicine, Padua, Italia
10	La Terapia con Insulina en Pacientes...	• Dr. N. Müller. Department of Internal Medicine, Universitätsklinikum Jena, Jena, Alemania

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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Diabetes 6 (2014) 26

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes enunciados es cierto para la depuración de la insulina, en las personas no diabéticas?	A) La depuración de la insulina se asocia con el daño vascular en los hombres. B) La depuración de la insulina se asocia con el daño vascular en las mujeres. C) La depuración de la insulina se asocia con el daño vascular en ambos sexos. D) La depuración de la insulina no se asocia con el daño vascular en los sujetos no diabéticos.
2	¿Cuáles son los hallazgos en la tomografía computarizada cerebral por emisión de positrones, en los enfermos con diabetes tipo 1?	A) Menor flujo circulatorio cerebral. B) Menor metabolismo cerebral de la glucosa. C) Ambos hallazgos. D) Ningún trastorno.
3	¿Cuál de los siguientes autoanticuerpos aparecería más tempranamente, en los enfermos genéticamente susceptibles a presentar diabetes tipo 1?	A) Los anticuerpos contra el antígeno GAD65. B) Los anticuerpos contra el antígeno ZnT8. C) Los anticuerpos contra IA-2. D) Los anticuerpos contra la insulina.
4	En relación con la evaluación de la respuesta al tratamiento temprano, intensivo y breve con insulina, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?	A) Se comprobó aumento del HOMA-B y de la resistencia a la insulina. B) Se comprobó aumento del HOMA-B y disminución de la resistencia a la insulina. C) Se comprobó disminución del HOMA-B y disminución de la resistencia a la insulina. D) Se comprobó disminución del HOMA-B y aumento de la resistencia a la insulina.
5	¿Cuáles son los factores que predicen la remisión de la hiperglucemia, en los enfermos con diabetes tipo 2, tratados tempranamente con insulina por un breve período?	A) El índice de masa corporal más alto. B) La glucemia en ayunas más baja. C) Ambos. D) Ninguno de ellos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La depuración de la insulina se asocia con el daño vascular en ambos sexos.	La depuración de la insulina (un marcador de la sensibilidad a la hormona) se asocia con el espesor de la capa íntima y media en las arterias carótidas, un indicador de aterosclerosis subclínica, tanto en los hombres como en las mujeres.	C
2	Ambs hallazgos.	Respecto de los controles, los pacientes con diabetes tipo 1 tienen reducción del flujo circulatorio cerebral y del metabolismo cerebral de la glucosa.	C
3	Los anticuerpos contra la insulina.	Los anticuerpos contra la insulina definen con mayor precisión el inicio de la autoinmunidad contra los islotes, característica de la prediabetes.	D
4	Se comprobó aumento del HOMA-B y disminución de la resistencia a la insulina.	En una revisión sistemática que incluyó 839 pacientes diabéticos que recibieron un tratamiento insulínico intensivo y breve se comprobó el aumento del HOMA-B y la disminución de la resistencia a la insulina.	B
5	Ambs.	En una revisión sistemática reciente de 7 estudios, el índice de masa corporal más alto y la glucemia en ayunas más baja predijeron en forma significativa la desaparición de la hiperglucemia luego del tratamiento intensivo con insulina por un período breve.	C