



[IMPRIMIR](#)



08 AGO 11 | Fisiopatología, prevención y manejo

La diabetes tipo 2 a través de las generaciones

Se revisan la fisiopatología de este trastorno, con especial atención a la epidemiología, la genética y, la epigenética y biología celular y molecular.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico de la homeostasis energética que se caracteriza por hiperglucemia y alteración del metabolismo de los lípidos como consecuencia de que las células β de los islotes pancreáticos no pueden secretar suficiente insulina en respuesta a diversos grados de sobrealimentación, sedentarismo, sobrepeso u obesidad consecuentes y resistencia a la insulina. La carga de esta enfermedad es enorme, debido al rápido crecimiento de la prevalencia a nivel mundial, el daño devastador que puede hacer a muchos de los órganos del cuerpo, y los costos directos e indirectos. En este seminario se pone especial énfasis en el papel emergente de la programación fetal y neonatal, y se subraya la necesidad de un enfoque vital global para su prevención y manejo.

Epidemiología

Creciente número de enfermedades epidémicas no transmisibles

La prevalencia estimada de la diabetes en todo el mundo en adultos es de 285 millones en 2010(6,4%), y se prevé que este valor aumente a casi 439 millones (7,7%) para el año 2030. La DM2 es la forma predominante y representa al menos el 90% de los casos. Se prevé que el aumento de la prevalencia sea mucho mayor en los países en desarrollo que en los países desarrollados (69% vs. 20%). En los países en desarrollo, las personas más afectadas son las de 40-60 años (es decir, en edad de trabajar), en comparación con los países desarrollados donde los más afectados son los mayores de 60 años. Este aumento en la DM2 está íntimamente relacionado con los cambios hacia un estilo de vida occidental (dietas hipercalórica con escasa actividad física) que se observa en los países en desarrollo y el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad.

Diabetes tipo 2 en los jóvenes y embarazadas

Hasta 1990, la DM2 se veía pocas veces en las personas jóvenes y en las mujeres embarazadas, pero éste ya no es el caso hoy en día. En algunos países, la DM2 es aún poco frecuente en los niños y los adolescentes, como sucede en Alemania, donde la prevalencia es del 2,3 por 100 000 habitantes en las personas de 0 a 20 años. Sin embargo, la incidencia de la DM2 en los jóvenes es mayor que la incidencia de la diabetes tipo 1 en algunos grupos étnicos, como se ve en EE.UU. (12,1 vs. 7,4 por 100 000 personas en los asiáticos e isleños del Pacífico ≤ 20 años, y 19,0 vs. 15,7 por 100 000 en afroamericanos de 0-19 años). A menudo, la DM2 asociada a la obesidad en los jóvenes permanece sin diagnóstico y es de difícil manejo.

La edad más joven en la que se observa la DM2 también se traslada al creciente número de mujeres embarazadas afectadas, muchas de las cuales no son diagnosticadas antes del embarazo. Los resultados del embarazo relacionados con la DM2 son similares o posiblemente peores que los observados en la diabetes tipo 1, con tasas de malformaciones congénitas y muerte perinatal elevadas. Existe poca conciencia entre los profesionales de la salud de los riesgos que llevaron al consenso del panel de la Internacional Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) para clasificar los trastornos hiperglucémicos en el embarazo y aconsejar a las mujeres a hacerse el análisis al comienzo del embarazo para detectar una diabetes manifiesta.

Carga de la DM2: complicaciones y exceso de mortalidad

El exceso de mortalidad global en el año 2000 por diabetes en general, en su mayoría atribuible a la DM2, fue de 2,9 millones (5,2%) de muertes. En 2004, las muertes por enfermedades cardíacas y accidente cerebrovascular relacionadas con la diabetes fueron 68% y 16%, respectivamente, según consta en los certificados de defunción de EE. UU. Por otra parte, la diabetes es la causa principal de ceguera en los adultos de 20-74 años, y provoca casi el 44% del fallo renal en etapa terminal y es responsable del 60% de las amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores en ese país.

En las poblaciones asiáticas, el patrón de las complicaciones difiere del patrón de la población de raza blanca, con más muertes entre los asiáticos atribuidas a accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal. La DM2 también se asocia con la hepatopatía no alcohólica con hígado graso, incluyendo la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome del ovario poliquístico y posiblemente, algunas neoplasias.

Diagnóstico

La OMS, la American Diabetes Association (ADA), y el IADPSG han revisado las recomendaciones sobre las estrategias de diagnóstico y los criterios para los trastornos hiperglucémicos, incluyendo la diabetes, tanto en la población en general como en las embarazadas. Cabe destacar que la OMS y la ADA han recomendado que para diagnosticar la diabetes se puede utilizar una hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) objetivo $\leq 6,5\%$. Los comités de evaluación de datos examinaron la relación entre la prevalencia de las complicaciones de la diabetes, en particular la retinopatía, y las concentraciones de la HbA1c. La OMS también analizó los datos de las fotografías de la retina del DETECT-2 y los marcadores del control glucémico de 44.623 participantes de 9 estudios. Varios organismos profesionales internacionales y autoridades sanitarias están estudiando y adoptando estas recomendaciones.

Fisiopatología

La DM2: el fracaso para contener el exceso energético crónico. El exceso energético crónico es el evento patogénico primario que impulsa el desarrollo de la DM2 en personas susceptibles por su genética y epigenética. Sin embargo, muchos individuos sobrealimentados y con sobrepeso u obesidad no desarrollan diabetes o lo hacen muy tarde en la vida. Ellos son resistentes a la DM2 y distribuyen el exceso de energía como grasa en el tejido adiposo subcutáneo (TAS) y no en el corazón, el músculo esquelético, el hígado y las células de los islotes β , debido a los siguientes mecanismos: compensación exitosa de las células β de los islotes; mantenimiento de niveles normales de nutrientes en la sangre; desarrollo mínimo de resistencia a la insulina; mayor expansión del TAS en relación con el tejido adiposo visceral (TAV) y, aumento limitado de las grasas en el hígado. De esta manera, los principales órganos del cuerpo evitan los daños provocados por los nutrientes.

Los individuos susceptibles sobrealimentados desarrollan DM2 debido a la falta de estas respuestas adaptativas que tienen como objetivo eliminar en forma segura el exceso de energía calórica. Los siguientes defectos metabólicos son cruciales para el desarrollo de la DM2: incapacidad de las células β de los islotes para compensar el exceso energético; aumento de la secreción de glucagón y reducción de la respuesta a la incretina; mayor deterioro del TAS; hipoadiponectinemia e inflamación del tejido adiposo; aumento de la producción endógena de glucosa y, desarrollo de resistencia periférica a la insulina.

Es importante destacar que el exceso de energía no se deposita en forma segura en el TAS, de manera que debe ser depositado en otra parte. La "otra parte" es el TAV, que es menos saludable y un almacenamiento "ectópico" en los órganos, como el hígado, el corazón, el músculo esquelético y el páncreas, lo que daña al tejido en forma generalizada. El empeoramiento de la función de las células β de los islotes puede crear la necesidad del tratamiento con insulina.

Factores genéticos y ambientales

Aunque los principales defectos del metabolismo de la DM2 están presentes en algún grado en la mayoría de los pacientes, este trastorno es muy heterogéneo. Se han identificado muchos genes de susceptibilidad diferentes que durante la gestación, la primera infancia y más adelante en la vida interactúan con los factores del medio ambiente.

Genes

La posibilidad de la DM2 de ser heredada es elevada (se estima que es $>50\%$), según lo indicado por las elevadas tasas de concordancia en los gemelos monocigotas y el riesgo particularmente elevado de los familiares en primer grado de los diabéticos. Sin embargo, los estudios en gemelos deben ser considerados con cuidado ya que el entorno intrauterino de los gemelos dicigotas (placentas separadas), los gemelos monocigotas (comparten el 60-70% de una placenta) y el feto único (una placenta sin competencia por los nutrientes maternos) es diferente, lo cual puede ser un factor de error en la interpretación de los efectos. Un amplio estudio de Suecia sobre el riesgo familiar de DM2 mostró que el riesgo relativo fue más elevado en los individuos con al menos dos hermanos afectados, independientemente del antecedente de diabetes paterno. Este hallazgo sugiere que existe un patrón de herencia recesiva de defectos genéticos poco comunes y que es importante el hecho que los hermanos compartan un entorno intrauterino o posnatal similar, o ambos (por ejemplo, la alimentación, la lactancia o el biberón o, la nutrición infantil) o, una combinación de estos factores.

Los estudios de asociación de todo el genoma han contribuido a aumentar el número confirmado de loci asociados a la diabetes que en la actualidad llegan a 40. Un número mayor de estos loci se asocia más con la disfunción de las células β (KCNJ11, TCF7L2, WFS1, HNF1B, SLC30A8, CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A, CDKN2B, NOTCH2, CAMK1D, Thada, KCNQ1,

MTNR1B, GCKR, GCK, PROX1, SLC2A2, G6PC2, GLIS3, ADRA2A y GIPR) que con la alteración de la sensibilidad a la insulina (PPAR γ , IRS1, IGF1, FTO y KLF14) o la obesidad (FTO). De éstos, el locus más fuerte de susceptibilidad a la DM2 es el TCF7L2, el cual se asocia con la disfunción de las células β . La mayoría de los pacientes con las formas monogénicas de la diabetes también tienen defectos genéticos que afectan la función de las células β . Sin embargo, solamente el 10% de la herencia de la DM2 se puede explicar por los loci de susceptibilidad identificados hasta ahora, ya que cada locus tiene poco efecto. La herencia restante podría estar relacionada con un gran número de variantes menos comunes (frecuencia de alelos <5%) que son difíciles de encontrar con los enfoques actuales de los estudios de asociación de todo el genoma, y/o los fenómenos epigenéticos.

Ambiente en los primeros años de vida: la programación fetal y neonatal y los efectos epigenéticos

Una gran evidencia epidemiológica y experimental indica la existencia de una relación entre la restricción del crecimiento intrauterino y las enfermedades de los adultos, tales como la obesidad, la hipertensión, la DM2 y las enfermedades cardiovasculares. La evidencia de que la diabetes gestacional o la diabetes manifiesta durante el embarazo pueden afectar el riesgo de diabetes en el feto es limitada pero altamente sugestiva.

En estudios longitudinales de los indios Pima, entre los cuales la prevalencia de la obesidad asociada a la DM2 es muy elevada, los hijos de madres con diabetes establecida durante el embarazo desarrollan DM2 antes que los nacidos de madres sin diabetes. Por otra parte, la obesidad y la DM2 fueron más frecuentes entre los hermanos nacidos de la misma madre después que ella desarrolló la diabetes. En el estudio multiétnico SEARCH for Diabetes in Youth (Búsqueda de Diabetes en Jóvenes), el diagnóstico de DM2 se hizo a edad temprana en los niños de madres que habían tenido diabetes durante el embarazo que en los niños de madres no diabéticas. Por último, en un estudio danés, comparados con los hijos de las madres sin la diabetes, el riesgo relativo ajustado de prediabetes o DM2 fue mayor en los hijos de las madres con diabetes gestacional tratada con dieta (7,8) o que tenían diabetes tipo 1 durante el embarazo (4,0) a la edad de 22 años. El efecto de la diabetes tipo 1 materna fue mayor si la hiperglucemia estaba presente en el tercer trimestre (riesgo relativo por mg/dL de glucosa: 1,41) y, por lo tanto, el ambiente intrauterino hiperglucémico interviene estrechamente en la patogénesis de la DM2.

El hecho de haber comprobado la existencia de una asociación entre la deficiencia de la vitamina B12 durante el embarazo, especialmente en mujeres sin deficiencia de ácido fólico, con el desarrollo de obesidad infantil y resistencia a la insulina es de potencial importancia. La evidencia también indica que la lactancia materna antes de los 21 años tiene un efecto protector contra el desarrollo de DM2.

La programación fetal y neonatal ha sido un área importante de investigación, con especial interés en el papel de la epigenética y los orígenes fetales de la enfermedad del adulto. Hay mucha evidencia proveniente de estudios en animales que indica que la programación al principio de la vida puede afectar las redes de control neurohormonal del peso y el desarrollo de los islotes del páncreas.

Factores ambientales

Un estilo de vida occidentalizado, consistente en una dieta hipercalórica y una menor actividad física está sin duda vinculado a la pandemia de obesidad y DM2. Las tasas de sobrepeso, obesidad y diabetes han aumentado notablemente en las poblaciones que se desplazan desde las zonas rurales tradicionales hacia los ambientes urbanos. El cambio dietético está dado por el pasaje del consumo de alimentos sin procesar, de bajo valor calórico y elevado tenor de fibras a una alimentación con comida procesada y rica en energía, con un elevado nivel de azúcar y grasas. La falta de adecuación de la regulación epigenética a esta nueva forma de alimentación pone en riesgo a las nuevas generaciones de desarrollar DM2.

En la patogénesis de la DM2 han sido implicados el desequilibrio de los nutrientes, incluida la deficiencia de las vitaminas D y B12 en personas sin deficiencia de ácido fólico y, el aumento de las reservas corporales de hierro. La evidencia también sugiere que la exposición a los contaminantes orgánicos sintéticos (por ej., plaguicidas y plastificantes) afecta a las células endocrinas y aumenta el riesgo de desarrollar DM2.

La microbiota intestinal, que puede estar influenciada por los acontecimientos durante la vida temprana, como el tipo de parto y la alimentación y más tarde por factores como el uso de antibióticos y la composición de la dieta, también puede contribuir a aumentar riesgo de DM2. Están en vías de investigación ciertos probióticos que pueden modificar la flora intestinal de manera beneficiosa. El mayor uso de tecnologías para reducir el consumo de energía, incluidos los automóviles y la televisión, contribuyen con estilos de vida sedentarios que están estrechamente asociados con el sobrepeso, la obesidad y la DM2. El bajo nivel socioeconómico y la depresión también afectan el riesgo. La privación del sueño y la apnea obstructiva del sueño se asocian fuertemente a la obesidad y la DM2 y podrían tener roles patogénicos.

Mecanismos moleculares: breve reseña

Redes neurohormonales de control del peso

La disfunción de los mecanismos que controlan el balance energético corporal y el peso y causan sobrepeso y obesidad es de gran importancia en la patogénesis de la DM2. Esta disfunción se produce en la compleja red neurohormonal de control del peso corporal en la cual las señales centrales (desde el tallo cerebral y los centros superiores corticales, por ejemplo, cognitivas, visuales y otras señales de recompensa) y las señales periféricas de las reservas de energía (por ej., a partir del tejido adiposo, leptina) o relacionadas con el hambre (del intestino, por ej., grelina) y hasta la saciedad (a partir de intestino y el páncreas, como las señales nerviosas aferentes vagales, colecistoquinina, péptido similar glucagón 1 [GLP-1], insulina y niveles de nutrientes) alimentan el hipotálamo y otras áreas clave del sistema nervioso central para controlar el apetito, la actividad física y el peso corporal. Esta red está muy regulada por el reloj circadiano que sustenta un vínculo fisiopatológico entre los trastornos del sueño, la obesidad, y la DM2.

La obesidad está asociada con la resistencia a las acciones centrales de la leptina y la insulina. Existen formas monogénicas de obesidad con fenotipos graves (por ej., debido a mutaciones en LEP, LEPR, MC4R, y POMC), pero son poco frecuentes (<5% de todas la obesidad). Sin embargo, la herencia de la obesidad es elevada y, hasta el momento, los estudios de asociación de todo el genoma han identificado 32 variantes de loci comunes, pero esto solo explica aproximadamente el 1,45% de las variaciones del índice de masa corporal. Por lo tanto, para comprender mejor la elevada capacidad hereditaria de la DM2 es necesario identificar las variantes genéticas raras o las causas epigenéticas. Las neuronas del hipotálamo que controlan el peso parecen estar notablemente afectadas por el medio ambiente al principio de la vida. Por ejemplo, en ratas sobrealimentadas en la vida temprana se halló una alteración epigenética de los mecanismos de regulación para la expresión del gen POMC por hipermetilación.

Células β de los islotes

En los seres humanos, las células β de los islotes son vulnerables a los daños inducidos por los nutrientes y, por lo tanto, contribuyen notablemente al desarrollo de la DM2. Las células β tienen que: mantener la síntesis de proinsulina con la correcta modificación postraduccion; mantener a los gránulos listos para la secreción; sentir las concentraciones de nutrientes en la sangre, principalmente por vía del metabolismo intracelular con la producción de factores de acoplamiento para la secreción de nutrientes; sentir otras señales neurohormonales y liberar en forma adecuada la insulina a través de la activación de los gránulos por un mecanismo complejo de exocitosis. Por lo tanto, los mecanismos que subyacen en la insuficiencia de las células β son muchos, variados y complejos. La disfunción de las células β de los islotes ocurre generalmente cuando se requiere compensar el exceso calórico, lo que puede significar que las deficiencias menores se tornen importantes. Los autores han propuesto que lo que determina el mecanismo inicial del daño es una mezcla de los factores de susceptibilidad de las células β , pero que una vez que se ha desarrollado la hiperglucemia importante, en la mayoría de los pacientes se producen mecanismos glucotóxicos y glucolipotóxicos provocando una aceleración de la insuficiencia. Uno de los factores propios de las células β del islote en la DM2 humana es su propensión a desarrollar depósitos del polipéptido amiloide en los islotes, pero es probable que éste represente un papel, más en la progresión de la enfermedad que en su iniciación.

Los estudios sobre la insuficiencia de las células β en modelos de roedores sugieren una serie de mecanismos, desde solamente un mal funcionamiento, por ejemplo en el modelo de rata grasa de Zucker con 60% de pancreatectomía hasta la pérdida sustancial de la masa de células β en el modelo de restricción del crecimiento intrauterino de Sprague Dawley. Este último modelo es de particular interés debido a que las ratas Sprague Dawley son normalmente muy resistentes al desarrollo de diabetes. La pérdida de la masa de células β de los islotes en este modelo de restricción del crecimiento intrauterino se ha relacionado con la regulación epigenética hacia abajo de Pdx1, una transcripción homoeobox pancreática esencial para la diferenciación normal de las células β . En las muestras de páncreas de las personas con intolerancia a la glucosa en ayunas y DM2 se ha observado la pérdida de un 40-60% de la masa de células β , pero también se ha observado la pérdida de menos del 24% a los 5 años del inicio de la enfermedad. Se desconoce si existe un subgrupo de personas con DM2 en el que predomine la deficiencia funcional de las células β sin pérdida de su masa, pero esto puede tener consecuencias para el tratamiento.

Secreción de glucagón y efecto incretina

La secreción de glucagón y el efecto incretina, que implica al GLP-1 y al inhibidor del polipéptido gástrico, se hallan alterados en la DM2. La secreción de glucagón aumenta durante el ayuno y pierde su efecto inhibitorio posprandial. El efecto incretina, que es el aumento agregado en la secreción de insulina por una sobrecarga oral de glucosa en comparación con una carga glucemia después de una carga de glucosa por vía intravenosa, está severamente alterada. Esta característica puede estar causada por el deterioro de la producción del GLP-1 (aunque la evidencia general no es muy fuerte) y la disminución de la sensibilidad de las células β al polipéptido inhibidor gástrico. También es posible la disfunción de la secreción de glucagón causada por la alteración del efecto incretina. Todas estas alteraciones agravan la hiperglucemia pero es poco probable que sea el defecto primario en la patogénesis de la DM2. Las hormonas intestinales, incluyendo el GLP-1, también intervienen en la regulación que hace el sistema nervioso central del balance energético y el apetito.

Tejido adiposo e inflamación

La necesidad de tener grasa que pueda ser usada para un metabolismo saludable se ejemplifica por dos extremos del tejido adiposo blanco: los trastornos raros en los que este tipo de grasa está ausente, como las lipodistrofias congénitas y adquiridas, que pueden conducir al síndrome metabólico severo, mientras que algunas personas muy obesas no desarrollan el síndrome metabólico en absoluto. De este modo, el tejido adiposo blanco sano impide la diseminación de los nutrientes hacia otros tejidos y protege contra la enfermedad metabólica. El tejido adiposo blanco en el síndrome metabólico o la DM2 es anormal en múltiples formas: distribución preferente en el TAV; reducción de la diferenciación y expresión de los adipositos y de la secreción y expresión de la adiponectina; alteración de la supresión de la lipólisis por la insulina; aumento de la expresión y secreción de las citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral α , interleucina 1 β , y la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos) y, aumento de la inflamación tisular (infiltrados macrófagos). La disminución de la secreción de adiponectina y el aumento de las citocinas inflamatorias y ácidos grasos no esterificados agrava la resistencia a la insulina en el músculo y son patogénicos de la esteatohepatitis no alcohólica.

El descubrimiento del funcionamiento del tejido adiposo pardo en los seres humanos adultos plantea la posibilidad de que este tejido pase por alto la homeostasis energética y tenga un papel preventivo en la DM2. La detección de este tejido en el ser humano disminuye con el aumento de la edad y está disminuido en las personas con un índice de masa corporal elevado e hiperglucemia en ayunas. Los estudios de asociación de todo el genoma han demostrado que solo el 0,1% de variación en la distribución de la grasa (circunferencia de la cintura y relación cintura-cadera) puede ser explicado genéticamente y, por lo tanto, las diferencias genéticas que afectan este aspecto del tejido adiposo parece poco probable que exista entre las personas obesas y los que no desarrollan DM2. Las diferencias regionales en la expresión génica de los preadipositos, sin embargo, persisten en las células en cultivo después de varios pasajes, lo que sugiere que estas células tienen memoria epigenética. Por otra parte, los preadipositos de las personas con DM2 tienen un perfil de expresión génica intrínseco que también persiste después de dos pasajes. Así, el medio ambiente al comienzo de la vida podría afectar el fenotipo del tejido. Además, las anomalías en el tejido adiposo podrían ser inducidas por la hiperglucemia y, por lo tanto, podría producirse una alteración de las células β corriente abajo.

Hígado

El aumento de la producción endógena de glucosa, en su mayoría de origen hepático, es un factor determinante de la hiperglucemia en ayunas en la DM2. La falta de supresión de la producción después de comer contribuye a alimentar el estado hiperglucémico. Los mecanismos subyacentes a esta desregulación son complejos, involucrando al mayor aporte de sustrato para la gluconeogénesis a partir de los tejidos periféricos, un efecto de las concentraciones elevadas de ácidos grasos no esterificados para activar la gluconeogénesis hepática y la respuesta hepática a las concentraciones elevadas de glucagón. La DM2 se asocia estrechamente con las enfermedades con hígado graso no alcohólico, cada una de las cuales es altamente predictiva de la otra y es un factor determinante de su gravedad y la de la esteatohepatitis no alcohólica y la mortalidad relacionada con el hígado. Sin embargo, el hígado no parece ser una causa primaria de DM2.

Músculo esquelético y cardíaco

La visión tradicional hace hincapié en un papel patogénico de la resistencia a la insulina del músculo esquelético en la DM2 pero los autores creen que hay que replantearse esta idea cuidadosamente. La DM2 es una enfermedad por inactividad relativa y sobrealimentación, con insuficiencia corporal para contener con seguridad el exceso energético. Como se mencionó anteriormente, este fracaso puede ser explicado por la deficiencia de las células β de los islotes y del tejido adiposo, con la participación secundaria del hígado. ¿Puede la resistencia a la insulina del músculo en sí representar un papel causal en la patogénesis de la DM2? La inactividad del músculo esquelético (falta de ejercicio) sin duda contribuye al exceso energético, pero esto no es una consecuencia de la resistencia a la insulina. Por el contrario, la resistencia a la insulina se encuentra corriente abajo de la imposibilidad de contener el exceso calórico. El músculo esquelético en los individuos con DM2 está repleto e incluso sobrecargado de nutrientes, de tal forma que responde con resistencia a la insulina como protección contra la esteatosis o el estrés metabólico de los tejidos. Incluso con la sobre alimentación a corto plazo, como tener una "fiesta", los músculos esqueléticos y cardíacos desarrollan resistencia a la insulina para desviar el exceso de nutrientes y almacenarlos en el tejido adiposo. Por lo tanto, si los músculos esquelético y cardíaco tienen un efecto protector contra la toxicidad de los nutrientes, los intentos de revertirlo directamente sin la desintoxicación concomitante de nutrientes o su impedimento para entrar forzosamente en el músculo (por ej., insulino terapia agresiva) podría ser perjudicial.

Sin embargo, una cuestión importante que debe ser considerada aparte de la resistencia a la insulina es que el número y la función de las mitocondrias del músculo son deficientes en las personas con DM2 y sus familiares en primer grado. Esta característica podría tener un origen genético, adquirido al principio de la vida o, simplemente podría ser una consecuencia de la inactividad crónica. Los tratamientos que promueven la biogénesis mitocondrial muscular, la función, o ambas, en lugar de aquellos que aumentan directamente la sensibilidad a la insulina podrían ser beneficiosos para las personas con DM2. Los efectos son similares a los del ejercicio, lo que disminuye los requerimientos de insulina y el agotamiento de las células β . El efecto indirecto es el mejoramiento de la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético.

Prevención y manejo

La pandemia de DM2 junto con sus costos humanos y económicos elevados no muestra signos de reducción y, por lo tanto, se requieren con urgencia nuevos enfoques para prevenir, retrasar la progresión y limitar las consecuencias de esta enfermedad. Los cambios deben basarse en el conocimiento de la fisiopatología y la consideración de las nuevas perspectivas de los estudios genéticos y epigenéticos. Es muy importante tener un enfoque vital global, en particular para la prevención.

Primeros años de vida

Los eventos y el estilo de vida a una edad temprana podrían afectar sustancialmente la susceptibilidad a la DM2. La programación fetal y neonatal podría contribuir mucho a la susceptibilidad a la obesidad, la disfunción de las células β , el tejido adiposo y el síndrome metabólico. A medida que estos factores de susceptibilidad adquiridos son potencialmente prevenibles, los ejes principales de la investigación básica y los estudios de traslación deberán estar dirigidos a la salud materna, neonatal y primera infancia. Sin embargo, se deberá tener cuidado de no introducir intervenciones en las etapas críticas del desarrollo sin evidencia de la seguridad y la eficiencia a corto y largo plazo. Mientras tanto, hay que promover el mantenimiento de un buen estado de salud durante la gestación y la primera infancia mediante una dieta adecuada y ejercicio, buena calidad en la atención obstétrica, neonatal y pediátrica y apoyar la lactancia, sobre todo en los grupos de bajo nivel socioeconómico que están en mayor riesgo.

Transiciones importantes en la vida

Las poblaciones han hecho una rápida transición del estilo de vida tradicional a los estilos de vida occidentales y merecen una atención especial para el aumento desastroso de la prevalencia de la diabetes (el paradigma ajuste-desajuste de la enfermedad metabólica) como se ha visto en regiones como Asia. Podría considerarse mejorar los programas de salud pública materna y de la población pretransición y postransición y educar a los grupos pertinentes sobre los riesgos de la adopción rápida de los estilos de vida occidentales.

Diabetes gestacional

Existe una pandemia de diabetes gestacional que acompaña a la pandemia de obesidad y DM2. Las nuevas recomendaciones de IADPSG para el diagnóstico de la hiperglucemia en el embarazo incluyen la detección temprana de la diabetes manifiesta, ya que la mayoría de los casos de diabetes gestacional son diagnosticadas recién en entre las 24 y 28 semanas de gestación. La mayoría de las mujeres, por lo tanto, no reciben la dieta y el asesoramiento del estilo de vida o reciben tratamiento con insulina, si es necesario, hasta el final del embarazo. Dos ensayos clínicos han demostrado que el diagnóstico y el tratamiento al final del embarazo se asocian con mejores resultados obstétricos, pero se desconoce si el riesgo del niño de desarrollar enfermedades metabólicas más adelante en la vida se reduce. El Australian Carbohydrate Intolerant Study en embarazadas mostró que, a pesar de que la intervención estándar para la diabetes gestacional logró disminuir considerablemente las tasas de macrosomía, no tuvo efecto en el índice de masa corporal de los niños de 4-5 años.

La ventana de oportunidad para modificar la programación de complicaciones fetales adversas puede surgir antes de la 28ª semana de gestación, o los periodos neonatales o en la primera infancia podrían ser cruciales en la determinación de la salud metabólica posterior, de tal manera que podría ser necesario un enfoque más amplio para lograr la protección adecuada. Muchas madres con diabetes gestacional progresan a una diabetes manifiesta en su vida posterior. En un estudio australiano, el riesgo de desarrollar DM2 en las mujeres que habían tenido diabetes gestacional fue 9,6 veces mayor a los 15 años que en las mujeres que habían estado embarazadas sin diabetes gestacional. Deberá evaluarse si sería más útil que los esfuerzos en salud pública estén enfocados en alentar a las mujeres a adoptar estilos de vida saludable antes del embarazo, y cuál sería la mejor manera de ayudar a las madres y sus familias para mantener un estilo de vida saludable después del embarazo.

Prediabetes

La prediabetes, en la cual la tolerancia a la glucosa, la glucosa en ayunas o ambas están alteradas, se asocia con un aumento de la probabilidad de incidencia de diabetes (~ 34% de aumento en el riesgo en 7,5 años) y enfermedades cardiovasculares (~ 11% en 10 años). El manejo efectivo de la prediabetes puede prevenir o retrasar la aparición de ambos trastornos. El estilo de vida (mejoramiento de la dieta, aumento de ejercicio, o ambos) puede reducir el riesgo de la incidencia de diabetes de 28 a 59%, pero fuera de los ensayos clínicos la adherencia es un reto. La farmacoterapia con inhibidores de la α -glucosidasa, la metformina y Las tiazolidinedionas también reduce efectivamente el riesgo de incidencia de diabetes, pero no está claro si estos medicamentos son realmente preventivos o el tratamiento de los primeros síntomas es eficaz. Las elevadas tasas de prevalencia requieren claramente enfoques de salud pública.

Diabetes establecida

El manejo clínico de la DM2 establecida implica un control óptimo de los factores que causan complicaciones, como las concentraciones de glucosa y lípidos en la sangre, la presión arterial, el peso corporal, y el tabaquismo, así como los controles regulares y el manejo apropiado de las complicaciones microvasculares (oculares, renales y nerviosas) y las complicaciones macrovasculares (coronarias, cerebrales y periféricas). Se deben utilizar las guías para la práctica local, como las recomendaciones de la ADA. El control glucémico de la DM2 es más difícil con el tiempo, a medida que progresa el deterioro de las células β de los islotes. Todas las guías actuales para el tratamiento de la hiperglucemia están en gran parte estructuradas en torno a esta disminución prevista, con el objetivo principal de mantener niveles óptimos de HbA1c. La ampliación de los objetivos terapéuticos para contemplar la reversión de la fisiopatología podría ser ahora posible, como lo sugirió DeFronzo. Los problemas clave para enfocar son el exceso crónico de energía, incluido el control de la homeostasis de la energía del cerebro, la disfunción de las células β de los islotes, la salud del tejido adiposo y la distribución de la grasa y la regulación de la producción de glucosa endógena.

Características deseadas de los tratamientos para el control glucémico en la DM2

La terapia, además de lograr la HbA1c objetivo, debe:

- Ser modificadora de la enfermedad (es decir, revertir 1 o más de los procesos fisiopatológicos subyacentes)
 - i) Reducir el exceso crónico de energía
 - ii) Proteger a las células β de los islotes de la insuficiencia progresiva
 - iii) Prevenir la disfunción del tejido adiposo, incluyendo la distribución anormal de la grasa y la inflamación
 - iv) Restaurar la normalidad funcional de las células β de los islotes y la fisiología de la incretina
 - v) Restaurar la regulación normal de la producción de la glucosa hepática
 - vi) Mejorar la función mitocondrial/metabolismo oxidativo del músculo esquelético
 - vii) Aumentar el gasto energético y la termogénesis
- Mantener un buen control metabólico con efectos adversos farmacológicos bajos
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes
- Reducir las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes
- Reducir la mortalidad relacionada con la diabetes (incluye las enfermedades cardiovasculares relacionadas) y la mortalidad por cualquier causa

La reducción del exceso crónico de energía es extremadamente exigente, ya que está relacionado con el sistema nervioso central y los mecanismos de recompensa. Todos los pacientes deben mejorar la dieta y hacer ejercicio, con buenos resultados en el primer año, pero es difícil que dicho éxito se mantenga. Para las personas con obesidad mórbida debe considerarse la cirugía bariátrica al inicio de la enfermedad, antes de que la masa de células β de los islotes quede irreversiblemente dañada. El resultado debe ser la rápida normalización de la glucosa en sangre. En las personas moderadamente obesas pueden utilizarse tempranamente los miméticos del GLP-1 (exenatida, liraglutida), ya que reducen el apetito, promueven la pérdida de peso y protegen las células β de los islotes.

El GLP-1 tiene múltiples efectos positivos en las células β y el cuerpo: efecto incretina; efectos antiapoptóticos y proliferativos en las células β (en los roedores pero se desconoce si tiene el mismo efecto en los seres humanos); reducción del apetito; absorción más lenta de los nutrientes a través del retraso del vaciamiento gástrico; posible efecto de protección en el endotelio vascular. El uso precoz de los miméticos del GLP-1 en los pacientes con obesidad moderada a severa tiene la promesa de curar a las células β de los islotes, aunque el desconocimiento del riesgo de los efectos secundarios graves a largo plazo (tumores malignos, pancreatitis) crea la necesidad de sopesarlos contra las consecuencias conocidas de un mal control glucémico y la disfunción progresiva de las células β (por ej., insuficiencia renal, amputaciones y muerte cardíaca) en los pacientes de alto riesgo. Los esfuerzos para hallar nuevos tratamientos para la obesidad deben continuar. El trastorno es difícil de tratar debido a que los agentes con acción sobre el sistema nervioso central tienen el riesgo de efectos adversos graves, como la depresión.

Para las células β del islote, los miméticos del GLP-1 son los agentes más prometedores para revertir la fisiopatología. Sin embargo, para los pacientes menos obesos, el aumento del GLP-1 mediante el tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, disponible por vía oral, en cuanto aparece la DM2 puede ser beneficioso, pero estos medicamentos son menos efectivos con el transcurso del tiempo. Las sulfonilureas no tienen efectos modificadores de la enfermedad conocidos y,

aunque no ha sido demostrado de manera concluyente, podrían acelerar la declinación de las células β . También pueden causar aumento del peso e hipoglucemia y, por lo tanto, su uso debe ser limitado. La metformina y las tiazolidinedionas también podrían tener algunos efectos de protección directos e indirectos de las células β .

Los únicos agentes disponibles con un efecto curativo que actúan en el tejido adiposo son las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona), que activan el peroxisoma proliferador activado del receptor α , lo que mejora la diferenciación de las células grasas. Las tiazolidinedionas promueven la expansión del TAS, reducen la lipólisis y la expresión y secreción de las citocinas como así la inflamación del tejido adiposo y aumentan la reesterificación de los ácidos grasos y la expresión y secreción de la adiponectina. Estos medicamentos también logran un buen control glucémico sostenido en los pacientes con DM2. El uso de las tiazolidinedionas, sin embargo, puede llevar al aumento de peso (aunque con más TAS saludables que TAV no saludables), edema, insuficiencia cardíaca y osteopenia con fracturas distales; la rosiglitazona se asocia posiblemente con efectos cardíacos adversos. Sin embargo, en dosis bajas podría tener un perfil de seguridad mucho mejor, mientras sigue manteniendo cierta eficacia. En un estudio de prevención de la diabetes, 2 mg de rosiglitazona combinada con metformina 500 mg, 2 veces por día durante 3 años, y un estudio de 12 semanas de 7,5 mg pioglitazona por día en pacientes con DM2 y mal control glucémico, ambos medicamentos mostraron beneficios importantes.

La metformina, que disminuye las concentraciones de glucosa, principalmente a través de su acción sobre la producción de glucosa endógena, es beneficiosa en los pacientes con DM2. Este medicamento debe seguir siendo utilizado en combinación con otros fármacos.

La terapia con insulina tiene claramente un lugar en el tratamiento de los pacientes que se han convertido en deficientes en insulina y tienen un mal control de la DM2, y posiblemente también en las primeras etapas de la diabetes establecida, si es utilizada solo durante un corto tiempo. Sin embargo, es poco claro el beneficio a largo plazo de la insulino terapia iniciada tempranamente en el proceso de la DM2. La insulino terapia no revierte los procesos fisiopatológicos de la enfermedad y la mayoría de los pacientes ganan peso y están en riesgo de hipoglucemia. Si la insulino terapia anula la resistencia a la insulina en el músculo también tiene el potencial de causar el efecto tóxico de los nutrientes mediado por la insulina, promoviendo la recaptación de la glucosa en exceso frente a la elevadas concentraciones de lípidos (efecto glucolipotóxico). La lesión tisular mediada por la insulina, sobre todo del corazón, podría haber causado la mortalidad inesperada en el grupo de control agresivo de la glucemia del estudio The Action Control to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.

Los cambios en las estrategias de tratamiento deben ser apoyados por una fuerte evidencia. Se necesitan ensayos clínicos cuidadosamente diseñado para probar nuevos enfoques, especialmente el uso temprano de los miméticos del GLP-1 o de los agentes inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV en combinación con los inhibidores de las tiazolidinedionas, en dosis sustancialmente reducidas. También hay que considerar muy bien la seguridad a largo plazo.

A medida que se avance en el descubrimiento de las funciones patógenas de los genes y los fenómenos epigenómicos de la DM2, los estudios farmacogenómicos y farmacoepigenómicos podrían descubrir opciones de tratamiento que puedan ser adaptadas a cada paciente.

Pacientes delgados y de edad avanzada

Aunque los pacientes asiáticos con DM2 frecuentemente son más delgados que los de pacientes de otros orígenes étnicos, sigue siendo probable que el exceso de energía sea la causa de la adiposidad visceral relativa. Sin embargo, algunos pacientes tienen DM2 sin exceso de energía calórica. Estos pacientes suelen ser de edad avanzada y probablemente tienen alguna susceptibilidad a la disfunción de las células β de los islotes, pero la enfermedad también puede ser causada por la disminución de la función relacionada con la edad. En estos pacientes se debe excluir la diabetes autoinmune latente del adulto. Los pacientes adultos delgados no ancianos y que no tienen diabetes monogénica o la diabetes autoinmune latente del adulto podrían tener mayor susceptibilidad a la disfunción de las células β . Sería apropiado el uso temprano de la insulina y, de hecho, en muchos de estos grupos de pacientes es necesario, excluyendo a aquellos con algunas formas de diabetes monogénica.

♦ Traducción y resumen objetivo: **Dra. Marta Papponetti**. Especialista en Medicina Interna.

► Para acceder a las referencias bibliográficas en formato Pdf, haga [clic aquí](#)

 [IMPRIMIR](#)



Todos los derechos reservados | Copyright 1997-2011