

Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

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 originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

1 - Obtención de un Trazador ³⁵S-Proinsulina y su Aplicación en un Ensayo Radiométrico Combinado para Predecir el Requerimiento de Insulina en Pacientes Diabéticos Adultos



Silvana N. Valdez

Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Investigadora Asistente, Docente Auxiliar. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, UBA, Buenos Aires, Argentina

Otro trabajo de su autoría: Valdez SN, Villalba A, Iacono RF, Poskus E. Single tube test for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and proinsulin as first-line screening for autoimmunity in adult -onset diabetic patients. *Clinical Immunology* 113:241-247, 2004.

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat046/05n28015a.htm



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet se edita en: www.siicsalud.com/dato/dat046/05n28015.htm

Abstract

The serum glutamate decarboxylase autoantibodies (GADA) and insulin/proinsulin autoantibodies (IAA/PAA) have predictive value about the insulin requirement in adult-onset diabetic patients. In our lab, we first developed a new tracer ³⁵S-Proinsulin for PAA assessment. Then it was employed in a combined radioligand binding assay with ³⁵S-GAD for the simultaneous determination of GADA and PAA (RBA GADA/PAA combi). This novel assay was applied to sera from 85 young type 1 and 98 adult-onset diabetic patients, and to 53 normal control. Among type 1 diabetes sera, 100% of those with at least one positive marker by single methods, and 17.7% of those with double negative markers, were positive by RBA GADA/PAA combi. Among sera from adult-onset diabetes, 100% of those PAA+ (GADA+ or GADA-), 92.3% of GADA+/PAA-, and 1.3% of GADA-/PAA-, were RBA GADA/PAA combi+. Moreover, 88.9% of adult patients RBA GADA/PAA combi+ evolved to insulin requirement, suggesting a good predictive value for this method. In conclusion, the new tracer ³⁵S-Proinsulin was able to be used in the RBA GADA/PAA combi allowing the simultaneous detection of GADA and PAA markers. Such marker combination is a valuable tool for assessing autoimmune processes associated to future insulin requirement in adult-onset diabetes.

Resumen

Los autoanticuerpos anti-glutamato descarboxilasa (GADA) y anti-insulina/proinsulina (IAA/PAA) circulantes tienen valor predictivo del requerimiento insulínico en pacientes diabéticos con comienzo clínico en la edad adulta. En nuestro laboratorio se desarrolló preliminarmente un nuevo trazador ³⁵S-Proinsulina para la determinación de PAA. Posteriormente, se lo utilizó en un ensayo de unión de radioligando combinado con el trazador ³⁵S-GAD para la determinación simultánea de GADA y PAA (RBA GADA/PAA combi). El ensayo combinado se aplicó a 85 sueros provenientes de pacientes infantojuveniles con diabetes tipo 1, a 98 pacientes con comienzo clínico en edad adulta y a 53 controles normales. El 100% de los pacientes con diabetes tipo 1 con al menos un marcador positivo y el 17.7% de los que eran negativos para ambos marcadores fueron positivos por el RBA GADA/PAA combi. El 100% de los pacientes adultos PAA+ (GADA+ o GADA-), el 92.3% de los pacientes GADA+/PAA- y el 1.3% de los pacientes GADA-/PAA- fueron RBA GADA/PAA combi+. El 88.9% de los pacientes adultos RBA GADA/PAA combi+ evolucionaron a requerimiento insulínico. En conclusión, el nuevo trazador ³⁵S-Proinsulina fue apto para su utilización en el método radiométrico combinado, permitiendo la detección simultánea de los marcadores GADA y PAA. El RBA GADA/PAA combi es una herramienta valiosa para detectar procesos autoinmunes asociados a un futuro requerimiento insulínico, en pacientes diabéticos adultos.

La diabetes mellitus (DM) tipo 1 normalmente aparece antes de los 20 años y se caracteriza por la deficiencia absoluta de insulina circulante como consecuencia de la destrucción autoinmune de las células beta de los islotes pancreáticos. Las características bioquímicas destacadas son la presencia de autoanticuerpos circulantes y la asociación con ciertos alelos HLA de alta susceptibilidad. La DM tipo 2 aparece frecuentemente en personas mayores de 40 años y se atribuye a un defecto en los mecanismos

moleculares que intermedian la acción de la insulina sobre las distintas células del organismo, pudiendo coexistir con un defecto secretorio a nivel de las células beta, generalmente sin agresión inmunológica asociada.¹ Sin embargo, se ha descrito la existencia de autoinmunidad en pacientes adultos clasificados inicialmente como diabéticos tipo 2. Así, 10% a 25% de los pacientes con fenotipo de DM tipo 2 presentan autoinmunidad.²⁻⁷ Los autoanticuerpos anti-glutamato descarboxilasa (GADA), anti-tirosina fosfatasa IA-2 (IA-2A) y anti-insulina/proinsulina (IAA/PAA) identifican los pacientes con insuficiencia progresiva de las células beta, la mayoría de los cuales en algún momento presentarán insulinodependencia.⁸

La detección temprana de los pacientes con riesgo de tornarse insulinodependientes es sumamente deseable, independientemente del tipo de diabetes involucrada.⁹⁻¹³ La

Recepción: 12/4/2005 - Aprobación: 3/5/2005

Participaron en la investigación: Anabel Villalba, Bioquímica UBA, Docente auxiliar FFyB, Becaria de Doctorado (UBA); Ruben F. Iacono, Doctor UBA, Docente auxiliar FFyB (UBA), Profesional Principal CONICET; Edgardo Poskus, Doctor en Bioquímica, Profesor Regular Titular de la Cátedra de Inmunología, FFyB (UBA), Investigador Principal CONICET, Director Interino del Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU, CONICET-UBA).

Tabla 1. Vinculaciones entre prevalencia y niveles de las señales del RBA GADA/PAA combi y el requerimiento de insulina en pacientes diabéticos con comienzo clínico en edad adulta.

Subgrupo de pacientes	n	Requerimiento de insulina	GADA/PAA combi + n (%)	Mediana SD score
ARI r	25	Sí	9 (36.0)	3.65*
ARI l	32	Sí	7 (21.9)	4.47*
DM 2	41	No	2 (4.9)	2.23

* Las señales, expresadas en unidades de precisión (scores de desvíos estándar), fueron significativamente mayores que las correspondientes a DM 2 (test de *Mann Whitney*, $p < 0.05$).

presencia de autoanticuerpos en adultos con un perfil de DM tipo 2 puede predecir la necesidad de administrar insulina y evitar en estos pacientes un control metabólico inadecuado.¹⁰

En un trabajo previo determinamos el perfil de los marcadores GADA, IA-2A e IAA en 115 pacientes diabéticos con comienzo clínico en edad adulta, detectamos una alta prevalencia de los marcadores GADA e IAA, en comparación con la de IA-2A.¹⁴ Otros autores también demostraron baja prevalencia de IA-2.¹⁵ En este sentido, de acuerdo con Kasuga y col.,⁸ encontramos que la presencia de IAA en asociación con GADA predice el requerimiento insulínico. También detectamos algunos pacientes IAA positivos, GADA negativos que evolucionaron lentamente a insulinodependencia. Por los motivos citados, se decidió desarrollar una nueva estrategia analítica mejor adaptada al perfil serológico de la diabetes del adulto.

Habitualmente, para la detección de los marcadores séricos de autoinmunidad dirigida a los componentes de las células beta pancreáticas se utilizan ensayos de unión de radioligando (reconocidos universalmente por la sigla inglesa derivada de *radioligand binding assay* [RBA]). Entre estas pruebas consideradas de referencia por ser confiables y muy reproducibles se hallan las que determinan los marcadores IAA y GADA. Estos son particularmente útiles para el *screening* de individuos con alto riesgo de contraer DM tipo 1, insulinodependiente.¹⁶⁻¹⁸ Sin embargo, del mismo modo en que oportunamente se había diseñado una estrategia simplificada y económica para la determinación combinada de los marcadores GADA e IA-2^a,¹⁹ nuestro grupo consideró apropiado desarrollar un método radiométrico combinado para la detección simultánea de GADA e IAA. Dicho ensayo facilitaría, según las previsiones de nuestro trabajo anterior¹⁴ el *screening* de autoinmunidad en pacientes diabéticos con comienzo clínico en edad adulta de manera más rápida y menos costosa. Pero por otra parte, se sabía que la determinación simultánea de GADA e IAA estaba dificultada debido a los diferentes isótopos involucrados en los análisis convencionales de referencia (¹²⁵I-Insulina y ³⁵S-GAD) y a los distintos sistemas de separación normalmente aplicados (PEG y proteína A-*Sepharose*, respectivamente). Con esos antecedentes se concibió un diseño analítico para la detección en una sola prueba de los marcadores GADA e IAA. Además se contempló el problema de la estructura bicatenaria de la insulina, por lo cual se partió del modelo monocatenario de su precursor, la proinsulina, para mejorar las probabilidades de lograr un plegamiento terciario nativo y asociadamente un proceso reoxidativo apropiado para la formación correcta de los puentes disulfuro durante la biosíntesis del trazador *in vitro*. Además, la obtención del autoantígeno proinsulina recombinante (o incluso de preproinsulina), representativo de la estructura molecular completa existente en los gránulos de secreción, resultaba un modelo más apropiado, al menos desde el punto de vista teórico. Para ello primero desarrollamos un trazador de proinsulina marcado metabólicamente con [³⁵S]-Cys, apto para aplicarlo a un método radiométrico destinado a determinar IAA/PAA,²⁰ de manera análoga a la determinación del marcador GADA. Posteriormente desarrollamos un RBA combinado utilizando los trazadores [³⁵S]-Proinsulina y [³⁵S]-GAD para la detección simultánea de los dos marcadores en una única prueba.²¹

La *performance* del RBA GADA/PAA combi fue evaluada primero empleando suero de pacientes con DM tipo 1, los cuales fueron

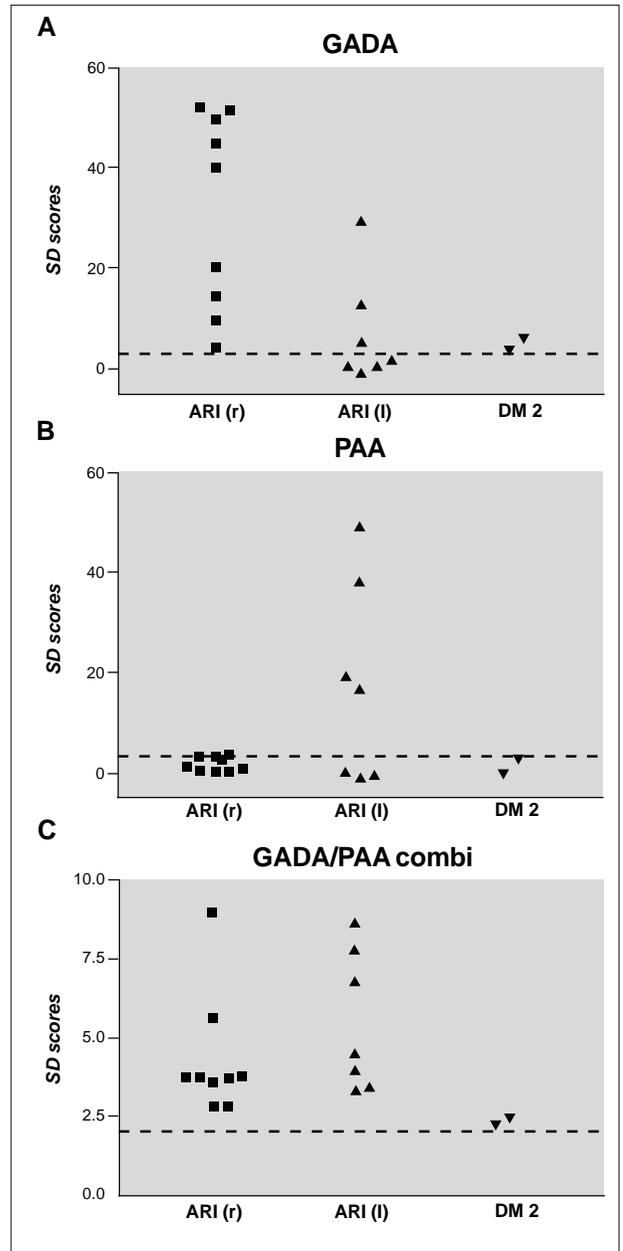


Figura 1. Distribución de las señales obtenidas de los RBA individuales para GADA y PAA y del RBA GADA/PAA combi aplicados a 18 sueros de pacientes con comienzo clínico en la edad adulta GADA/PAA combi+. La línea punteada representa el valor de corte para cada ensayo.

también evaluados por los métodos radiométricos individuales. El estudio se efectuó sobre una seroteca previamente constituida, dentro de un programa de estudio conjunto con la Unidad Metabólica del Hospital Nacional de Pediatría Dr. J. P. Garrahan, de Buenos Aires, y cuyos resultados fueran oportunamente publicados.^{22,23} En esa evaluación preliminar de control el RBA GADA/PAA combi mostró alta correspondencia con los métodos radiométricos individuales. De esta forma todos los sueros positivos para GADA, PAA o ambos determinados individualmente, fueron también positivos por el RBA GADA/PAA combi, reflejando la correspondencia perfecta de los resultados. Además, 17.7% de los sueros GADA-/PAA- resultaron positivos por el RBA GADA/PAA combi, lo que sugiere una mayor sensibilidad del método combinado en relación con los individuales. Al respecto, cabe destacar que recientemente se estableció un acuerdo con el Dr. George Eisenbarth, investigador de amplio reconocimiento internacional, desde el Barbara Davis Center, de Denver, Colorado, EE.UU., para el análisis comparativo del marcador PAA utilizando nuestro método *versus* el método convencional para IAA.

Por otro lado, luego de la validación del RBA GADA/PAA combi frente a los métodos individuales, la nueva metodología desarrollada fue aplicada a 98 sueros de pacientes diabéticos con comienzo clínico en la edad adulta, de los cuales el 18.4% resultó positivo. Este valor fue mayor que los obtenidos con los RBA individuales (15.3% para GADA y 5.1% para PAA). Posteriormente se estudió el uso potencial del RBA GADA/PAA combi para predecir el requerimiento insulínico en pacientes diabéticos con comienzo clínico en la edad adulta. De los 18 pacientes adultos que resultaron positivos al emplear el RBA GADA/PAA combi, 16 (88.9%) progresaron a dependencia insulínica, lo que sugiere que dicho ensayo puede ser utilizado como una herramienta analítica predictiva. Más aun, los 16 pacientes RBA GADA/PAA combi+, que evolucionaron al requerimiento insulínico, presentaron mayores señales de autoanticuerpos que los únicos dos pacientes tipo 2 (DM 2) seropositivos que no requirieron terapia insulínica (tabla 1). La positividad para GADA predominó entre los pacientes adultos requirentes de insulina de rápida evolución (ARI r) con una relación GADA:PAA de 9:3. Por el contrario, entre los pacientes adultos requirentes de insulina de evolución lenta (ARI l) esa relación fue de 3:4. Independientemente de cuál fuese el subgrupo al cual perteneciera el paciente, el RBA GADA/PAA combi permitió detectar la totalidad de los individuos con marcadores positivos (figura 1).

En conclusión, el RBA GADA/PAA combi puede ser una buena alternativa analítica para el *screening* del requerimiento insulínico en

pacientes diabéticos con comienzo clínico en la edad adulta. No obstante, como segundo paso se requiere la determinación individual de todos los marcadores disponibles y la tipificación de los alelos HLA DQB1 para un mejor apoyo diagnóstico. Actualmente se está empleando sistemáticamente el RBA GADA/PAA combi como método para la detección inicial de marcadores en el Programa Nacional Autoinmunidad en el Diabético Adulto avalado por la Sociedad Argentina de Diabetes (para más detalles, véase la Información Anexa).

Por otra parte, es importante destacar que el desarrollo del trazador ^{35}S -PI aplicado en este método radiométrico combinado también posibilitaría la determinación simultánea de GADA, IA-2A y PAA. Este triple ensayo combinado, basado en trazadores con emisores beta, debería ser seriamente considerado para el *screening* de autoinmunidad en niños menores de 5 años, como fue sugerido por otros autores.²⁴

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, bibliografía completa y
especialidades en que se clasifican.

2 - Tratamiento en la Diabetes Tipo 1. Estrategias para el Uso de Insulina



Zachary T. Bloomgarden

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Associate Clinical Profesor, Department of Medicine, Mount Sinai Medical Center, Nueva York, EE.UU.

Otro trabajo de su autoría: Bloomgarden Z, Gouller A. Prevention of microvascular complications of diabetes. In Poretzky L, ed., Principles of diabetes mellitus; Boston: Kluwer Academic Publishers, pp. 619-629, 2002.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat032/03730000a.htm



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC *En Internet*
se edita en: www.siicsalud.com/dato/dat032/03730000.htm

Abstract

The topic of approaches to insulin treatment is of great importance in the management of type 1 diabetes, and has growing applicability to all forms of diabetes as we strive for optimized glycemia. Strategies for insulin use for persons with type 1 diabetes involve focus on overall glycemic management and use of the new short-acting meal-related and long-acting basal insulin analogs. This article is based on a previous review.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des032/03730000i.htm

Introducidas hace 80 años por Banting y Best, las primeras preparaciones con insulina fueron crudas; las mejoras producidas, tanto en su purificación como en la duración de acción, continuaron a lo largo de la década del '50. Durante el período de desarrollo se consideró que la insulina NPH actuaba de diferentes modos según los pacientes, ya que en algunos casos su duración era corta, en otros normal y en otros larga pero con inicio tardío. Probablemente, el comienzo temprano de su acción sea el modelo farmacológico verdadero, ya que los estudios llevados a cabo en individuos sin diabetes establecieron el inicio de acción de la NPH a las 3 horas, el pico a las 6 horas y la duración en 13 horas. La insulina de 100 U se introdujo en 1972, con la insulina biosintética

Resumen

El enfoque basado en el tratamiento con insulina es de gran importancia en la diabetes tipo 1 y su aplicabilidad se incrementó para todas las formas de diabetes con el fin de lograr un control óptimo de la glucemia. Las estrategias para su uso en personas con diabetes tipo 1 incluyen el control glucémico total y la utilización de los nuevos análogos de insulina de acción corta en relación con las comidas y de acción prolongada basal. Este artículo está basado en una reseña previa.

humana, disponible hasta hoy en forma muy purificada. Las primeras publicaciones del tratamiento intensivo con insulina aparecieron en la década del '70. En el trabajo de Danowski, la insulina regular se administró antes de cada comida y la NPH al momento de acostarse con control de glucosa en el hogar. La insulina vespertina fue más efectiva cuando la NPH se administró al acostarse que cuando se empleó antes de cenar.

Debe diferenciarse entre "terapia intensiva de la diabetes tipo 1" y "terapia intensiva con insulina", debido a que el último término pone más énfasis sobre la utilización de esta hormona. Un programa de tratamiento con componentes múltiples de insulina es crucial, del mismo modo que el cuidadoso equilibrio entre ingesta de alimentos, insulina y ejercicio, el monitoreo domiciliario de la glucosa y las modificaciones planificadas de las dosis de insulina de acuerdo con las mejoras en la dieta y el ejercicio, con el fin de

obtener un control glucémico óptimo. Esto requiere gran motivación por parte de los pacientes y la participación de los distintos integrantes del personal de salud. La insulina humana y las lapiceras insulínicas están disponibles desde fines de la década del '80, el DCCT (ensayo de complicaciones y control de la diabetes, por sus iniciales en inglés) documentó la trascendencia del control glucémico en la década del '90 y el concepto de terapia intensiva flexible se volvió fundamental. Las enseñanzas del DCCT reflejan la importancia de un equipo de tratamiento con enfermería especializada, nutricionistas flexibles y el compromiso del paciente y su familia. Otros hallazgos primordiales de los protocolos terapéuticos del DCCT fueron el seguimiento mensual, la necesidad de individualizar los regímenes de tratamiento, el concepto de inclusión de carbohidratos y el respeto por la hipoglucemia.

La terapia insulínica basal fue diseñada para asemejarse al perfil secretorio insulínico posabsortivo de los individuos sin diabetes y se utiliza para los pacientes con diabetes tipo 1 y muchos con tipo 2 que muestran disminución progresiva en la función de las células beta del páncreas. La insulina basal lleva a la supresión tanto de la producción hepática de glucosa durante la noche como de la lipólisis. Ejerce muchas acciones además de sus efectos sobre el metabolismo, como los producidos sobre la biología vascular, para los cuales la provisión de insulina basal puede ser beneficiosa.

Los individuos no diabéticos tienen niveles plasmáticos basales de insulina de 10 a 20 $\mu\text{U/ml}$, pero este nivel puede ser insuficiente para el tratamiento de la diabetes. En estos enfermos, el requerimiento insulínico basal se relaciona con el peso corporal y la capacidad secretoria de insulina. Las necesidades de insulina aumentan durante el empuje de crecimiento puberal y menos reproduciblemente en el período perimenstrual. En la mayoría de los casos, el componente basal de los regímenes de tratamiento intensivos es de 40% a 50% de los requerimientos totales diarios de insulina. Con las preparaciones de insulina de acción intermedia (como la NPH) y lenta, la administración de insulina de acción rápida sin insulina regular antes de la cena a menudo provoca caída en los niveles al momento de acostarse, con requerimiento adicional de dosis de NPH. Hay evidencias de que la insulina ultralenta de acción prolongada puede ofrecer insulinización basal más adecuada para las personas con diabetes tipo 1, aunque otros estudios sugirieron que el perfil de acción de la NPH es más favorable. Recientemente aparecieron dos análogos de la insulina de acción prolongada alternativos. La insulina glargina tiene un punto isoeléctrico más bajo que la humana, lo cual provoca la precipitación en el sitio de inyección, y la insulina detemir presenta una cadena lateral de ácidos grasos que permite la unión a la albúmina, favoreciendo principalmente la asociación con la albúmina ligada a los tejidos en los sitios de inyección. Ambos análogos producen la prolongación de la acción, y hay evidencias de que la reproducibilidad del efecto es mayor que con las preparaciones de insulina más antiguas; esto puede relacionarse con menor hipoglucemia nocturna. Si se comparan las insulinas glargina, NPH, ultralenta y las infusiones subcutáneas continuas (IISC), la NPH muestra un pico de acción temprano, la ultralenta también tiene un pico aunque más estrecho y la IISC y la glargina muestran curvas llanas y prolongadas de acción.

La comparación de diferentes tipos de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 1 asignados aleatoriamente a recibir 4 dosis diarias de NPH en cada comida, en combinación con insulina lispro, y al acostarse *versus* insulina glargina administrada 1 vez por día en la cena y lispro en cada comida o IISC por 4 semanas, sugiere que el uso del análogo glargina puede brindar un control glucémico similar al observado con las IISC. Con el régimen de NPH, el pico de insulina plasmático tuvo lugar a las 2.30 de la madrugada, con un nadir de glucosa a las 3.30 y 30% de pacientes con hipoglucemia asintomática entre las 2 y las 4.30. En cambio, con insulina glargina y la IISC, la insulina nocturna y las curvas de glucosa son casi aplanadas, sin hipoglucemia, y con el incremento de 15% de sus dosis durante la noche no se produce hipoglucemia, a diferencia del 70% cuando lo mismo se realiza con NPH. El coeficiente intrapaciente de variación de la insulina plasmática fue de 32% y 27% con ambas dosis de NPH, 12% y 10% con las 2 dosis de glargina, y 8% y 10% con los dos regímenes de IISC. Esto

sugiere que tanto la insulina glargina como la IISC proveen beneficios similares en la intensificación del control de la glucemia. Estudios adicionales en diabéticos tipo 1 tratados con NPH o insulina glargina mostraron mejoría en los niveles de glucosa en ayunas, con reducción en la hipoglucemia nocturna. Un trabajo que comparó la NPH con insulina detemir en estos pacientes evidenció variabilidad mayor en la glucosa en ayunas y frecuencia superior a 28% de hipoglucemia nocturna con la NPH en comparación con el análogo. En un ensayo sobre una gran cohorte de pacientes con diabetes tipo 1 tratados con insulina detemir o NPH, se observó 34% más de hipoglucemia nocturna con esta última, mientras que la insulina detemir se asoció con menor variabilidad de la glucosa en ayunas en las pruebas domiciliarias.

Es interesante notar que los datos para el uso de glargina al momento de acostarse en lugar de antes de la cena, o en otros momentos, no son precisos. Además, las duraciones medias de acción de las insulinas detemir y glargina son 14 y 22 horas, respectivamente, de modo que la primera debe ser administrada 2 veces por día; tal frecuencia de dosis es también aconsejable, en un número sustancial de pacientes, para el último agente. Esto es especialmente importante para los diabéticos tipo 1 tratados con análogos de insulina de acción rápida sin insulina regular en la cena.

La insulina prandial o en bolo es una parte crítica para optimizar el control, aunque no más importante que el control de la glucosa en ayunas y la HbA_{1c} (hemoglobina glucosilada). El consenso de la ADA sobre glucosa posprandial sugiere utilizar la glucosa de 2-h en no embarazadas y de 1-h en embarazadas. Los pacientes con buenos niveles de glucosa en ayunas y elevados de HbA_{1c} , los tratados con drogas especialmente efectivas en el momento posprandial y los que participan de un programa de ejercicios necesitan principalmente determinar los valores de glucemia después de las comidas. Hay sólo una correlación incompleta entre la frecuencia del monitoreo y la HbA_{1c} en los diabéticos tipo 2 no tratados con insulina, lo que produjo escepticismo acerca de si la prueba es importante en estos pacientes. Debe establecerse qué hacer con estos datos, que pueden significar la necesidad de efectuar las determinaciones posprandiales en adición a las preprandiales. Se demostró que el control de la glucosa posprandial en las personas con diabetes tipo 2 y en aquellas con diabetes gestacional es mejor que la determinación de HbA_{1c} . En los diabéticos tipo 1, las mediciones de glucosa posprandiales en forma temprana y tardía parecen ser igualmente importantes en la optimización de los perfiles glucémicos.

La utilización de análogos de insulina lispro y aspart, de acción rápida, permite a los pacientes reproducir en forma más adecuada los parámetros insulínicos fisiológicos y mantener mejor control de las variaciones de glucosa posprandiales. Los dos agentes son similares y aunque el aspart muestra comienzo de acción levemente más lento y duración más prolongada, no queda claro la importancia clínica de estas diferencias. Las comparaciones de la insulina aspart con la insulina regular humana mostraron niveles de glucosa posprandiales más bajos con el análogo, sin aumento en la frecuencia de hipoglucemia. Los estudios en los cuales se comparó la insulina lispro con la insulina regular humana evidenciaron que la última se asoció con 50% de incremento en la hipoglucemia total, principalmente debido a la triplicación de los episodios de hipoglucemia nocturna. En un análisis combinado de múltiples ensayos con lispro, la insulina humana regular produjo hipoglucemia grave, con una frecuencia 40% mayor respecto del análogo. Además, algunos trabajos con insulina lispro evidenciaron mejoría en los niveles de HbA_{1c} .

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, bibliografía completa,
especialidades en que se clasifican y full text.

3 - Desarrollo de Métodos Diagnósticos y de Detección Selectiva para la Diabetes Tipo 2



Gary T. C. Ko

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Director, Centro Endocrinológico y de Diabetes, AH Nethersole Hospital, Tai Po, Hong Kong, China

Otro trabajo de su autoría: Glycaemic Control and obesity are the major determinants of diabetic dyslipidaemia in Hong Kong Chinese. *Diabetes Metab* 2001; 27:637-644.

Página del autor: www.sicisalud.com/dato/dat029/02911002a.htm



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC. En Internet se edita en: www.sicisalud.com/dato/dat029/02911002.htm

Abstract

The risk of developing diabetic complications in subjects with hyperglycemia is a continuum. It is important to detect early those subjects at risk of hyperglycemia while minimizing the possibility of giving a false alarm. Oral glucose tolerance test or 2-hour plasma glucose level is the gold standard, however, its use is limited by its inconvenience to patients, laborious, and poor reproducibility. Combining fasting plasma glucose and glycated hemoglobin as screening or diagnostic test for diabetes has been shown to be more predictive than either parameter alone. We found that the paired values of a fasting plasma glucose and glycated hemoglobin very useful to identify potential diabetic subjects. Those with the paired values higher than certain cutoff should proceed to an oral glucose tolerance test. In Hong Kong Chinese, more than 60% of them may be diabetic based on the 2-hour plasma glucose. Even if their 2-hour plasma glucose is not diagnostic at that time, they should be closely followed up since their risk of progressing to diabetes is very high. We believe using a paired value of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin is practical, cost-effective and optimizing both sensitivity and specificity in screening diabetic subjects.

Artículo completo en inglés: www.sicisalud.com/des/des029/02911002i.htm

En la práctica clínica, el diagnóstico de diabetes se basa, esencialmente, en criterios clínicos y en la determinación de los niveles plasmáticos de glucosa, con síntomas de hiperglucemia o sin ellos. Es importante recordar que el riesgo de complicaciones es continuo. Es difícil definir un nivel único de glucosa plasmática GP que señale el límite por encima del cual la glucemia se considera peligrosa o determina un valor "normal" para las concentraciones más bajas. Sin embargo, por razones prácticas, debemos contar con una herramienta diagnóstica con un valor de corte para la diabetes que permita identificar tempranamente las personas con mayor riesgo de sufrir complicaciones hiperglucémicas y reducir al mínimo la posibilidad de dar una falsa alarma.

Glucosa plasmática a las 2 horas

En 1985, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que el nivel de glucemia registrado a las 2 horas de una dosis de carga (o GP al azar) = 11.1 mmol/l (200 mg/dl) debía ser utilizado como criterio diagnóstico para la diabetes.¹ En personas asintomáticas, la prueba debe repetirse para confirmar el diagnóstico. El valor de corte de la GP de 11.1 mmol/l a las 2 horas es el criterio más utilizado debido a su importancia fisiopatológica. En estudios prospectivos se observó que el desarrollo de retinopatía diabética se limitaba a los pacientes con GP = 11.1 mmol/l a las 2 horas.^{2,3} Algunos indicios también sugirieron que la GP de 11.1 mmol/l a las 2 horas es el nivel a partir del cual comienza a

Resumen

La posibilidad de aparición de complicaciones de la diabetes en sujetos con hiperglucemia es continua. Es importante identificar tempranamente a las personas con riesgo de hiperglucemia y reducir al mínimo la posibilidad de producir una falsa alarma. La prueba de tolerancia oral a la glucosa o el nivel de glucemia a las 2 horas es el método diagnóstico de elección; no obstante, la incomodidad que representa para los pacientes, la dificultad en su realización y la escasa reproducibilidad de los resultados limitan su empleo. Se demostró que la combinación del nivel plasmático de glucosa en ayunas y la determinación de hemoglobina glucosilada como prueba de detección selectiva o diagnóstica para la diabetes tiene más valor predictivo que cualquiera de esos parámetros determinado aisladamente. Observamos que los valores pareados de glucemia en ayunas y de hemoglobina glucosilada son muy útiles para identificar personas con riesgo de diabetes. En los que se detectan valores pareados mayores que un límite determinado está indicada la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Más de 60% de los habitantes de origen chino de Hong Kong pueden ser diabéticos de acuerdo con la determinación de glucemia a las 2 horas. Aun cuando el nivel plasmático de glucosa no sea diagnóstico en esa ocasión, estas personas deben ser controladas atentamente porque su riesgo de diabetes franca es muy elevado. Creemos que la determinación pareada de los niveles de glucemia en ayunas, combinada con la concentración de hemoglobina glucosilada, es un método práctico y económicamente efectivo que mejora la especificidad y sensibilidad de la pesquisa de personas diabéticas.

disminuir la secreción de insulina por las células beta de los islotes pancreáticos.

Glucosa plasmática en ayunas

En 1985, la OMS también recomendó el uso de un nivel de GP en ayunas = 7.8 como opción para la definición de diabetes.¹ No obstante, el valor de corte de la GP en ayunas se definió más arbitrariamente. Se basó en que más de 90% de las personas con niveles de GP en ayunas = 7.8 mmol/l serían clasificadas como diabéticas de acuerdo con su nivel de GP a las 2 horas si se les realizara una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).⁶ No obstante, estos hallazgos no necesariamente indican que las personas con niveles de GP en ayunas < 7.8 mmol/l tengan una GP a las 2 horas < 11.1 mmol/l. En realidad, son numerosas las evidencias que confirman la escasa sensibilidad del empleo de una GP de 7.8 mmol/l para el diagnóstico de diabetes, basando este último en una GP a las 2 horas de 11.1 mmol/l.^{7,8} Para lograr un equilibrio óptimo entre sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de esta enfermedad, en diferentes grupos étnicos se sugirió utilizar niveles más bajos de GP, entre 5.3 y 7.1 mmol/l.⁹⁻¹³

En 1997, la *American Diabetes Association* (ADA) modificó sus criterios diagnósticos al reducir el valor de corte de la GP en ayunas desde 7.8 a 7.0 mmol/l (126 mg/dl), pero mantuvo el valor de GP a las 2 horas (o al azar) en 11.1 mmol/l.¹⁴ El diagnóstico se debe confirmar con pruebas repetidas en días diferentes. En 1998, la OMS propuso una modificación similar para los valores de corte diagnósticos.¹⁵ No obstante, incluso con este nivel revisado, un

único valor de GP en ayunas de 7.0 mmol/l tiene una sensibilidad diagnóstica de apenas 40% a 50%.^{16,17}

Por otro lado, en coincidencia con la hipótesis que plantea que la GP presenta una relación continua con el aumento de la morbilidad y la mortalidad, tanto la ADA como la OMS sugirieron un nuevo grupo intermedio sobre la base del nivel de GP en ayunas.^{14,15} Las personas con niveles de GP en ayunas = 6.1-7.0 mmol/l (110-126 mg/dl) tendrían alteración de la glucosa en ayunas (AGA, según la ADA) o alteración de la glucemia en ayunas (según la OMS), en tanto que una GP en ayunas < 6.1 mmol/l indica una glucosa en ayunas normal (GAN).

Pruebas de tolerancia oral a la glucosa

La prueba de tolerancia oral a la glucosa por lo general se realiza en las personas con valores limítrofes de GP (en ayunas o al azar). También se sugirió como prueba de detección selectiva de sujetos de alto riesgo, como los que presentan alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), antecedentes familiares de diabetes, obesidad e hipertensión.¹⁸ No obstante, la PTOG fue criticada por su inconveniencia para los pacientes, alto costo y escasa reproducibilidad.¹⁹ En la población china de Hong Kong, la reproducibilidad de la PTOG fue de apenas 66%.²⁰ Este resultado no mejoró ni siquiera entre las personas con factores de alto riesgo para la intolerancia a la glucosa, como los que presentan valores elevados de HbA_{1c} u obesidad. La ADA desalentó el uso de la PTOG en la revisión de sus criterios diagnósticos.¹⁴ No obstante, la OMS reserva el empleo de la GP en ayunas o a las 2 horas y sugiere que, en condiciones ideales, deberían utilizarse ambos valores.¹⁵

Un nuevo análisis de datos epidemiológicos europeos que incluyó 26 190 personas demostró que la diferencia en la prevalencia de diabetes cuando se utilizaron los criterios de la ADA (GP en ayunas = 7 mmol/l) y de la OMS (GP a las 2 horas = 11.1 mmol/l) variaba entre -4.0% y +13.2%; la diferencia global fue de +0.5%.²¹ Entre los sujetos diabéticos (n = 1 517), sólo 28% se clasificaron como tales de acuerdo con ambos criterios. Es interesante señalar que los criterios de la OMS con mayor frecuencia permitieron el diagnóstico de diabetes en personas delgadas, en tanto que los de la ADA con mayor frecuencia identificaron a sujetos obesos de mediana edad.²¹

A pesar de su escasa sensibilidad para el diagnóstico de diabetes, la GP en ayunas fue una prueba más reproducible en la población china de Hong Kong.

Sobre la base de las mediciones de la GP en dos ocasiones en un lapso de 6 semanas, el diagnóstico (diabetes, ATG, GAN) fue muy constante, con una reproducibilidad global de 90.8%.²² Además, en Hong Kong, los pacientes clasificados como diabéticos de acuerdo con los nuevos criterios tuvieron niveles más elevados de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y de fructosamina que los diabéticos definidos según los criterios más antiguos.²²

Métodos accesorios para el diagnóstico de diabetes

¿Por qué necesitamos métodos accesorios para el diagnóstico de diabetes?

Las principales razones son las siguientes:

1. La GP en ayunas sola (incluso con el valor de corte más bajo de 7.0 mmol/l) no es sensible.
2. La PTOG o la GP a las 2 horas, a pesar de ser la "determinación de elección", son complicadas, costosas, inconvenientes, escasamente reproducibles y no se utilizan frecuentemente en la práctica clínica.
3. Muchos pacientes diabéticos son asintomáticos.
4. Muchos pacientes diabéticos en su estadio "prediabético" tienen características especiales o factores de riesgo que ayudan a predecir o identificar su enfermedad.

Debido al gran impacto negativo que representa para la salud el diagnóstico tardío y el importante beneficio que implica el tratamiento temprano de los pacientes diabéticos, en aspectos como morbilidad, mortalidad y costos de la enfermedad, es indispensable un método de pesquisa simple, rápido y confiable que permita identificar los sujetos de alto riesgo para la realización de estudios confirmatorios.

Hemoglobina glucosilada

La HbA_{1c} refleja el control integrado de la glucemia de una persona en los últimos dos o tres meses. Wiener y Roberts informaron un número considerable de discrepancias individuales (falsos positivos y falsos negativos) al utilizar la GP (= 7 mmol/l) sola para el diagnóstico de diabetes y sugirieron que una HbA_{1c} positiva (> 6.2%) tendría mayor precisión diagnóstica.²³ La HbA_{1c} también se correlaciona significativamente con los niveles prandiales de glucosa en personas con ATG o diabetes tipo 2.^{24,25} En pacientes con ATG, la HbA_{1c} resultó un predictor útil de la progresión de la diabetes.²⁶

Durante mucho tiempo se sugirió extender el uso de la HbA_{1c}, no sólo para el control de la enfermedad sino también para la pesquisa y el diagnóstico de diabetes. McCance y col. demostraron que la GP en ayunas y la HbA_{1c} podrían ser alternativas aceptables de los valores de GP a las 2 horas para predecir la retinopatía diabética.²⁷ La HbA_{1c} tiene elevada especificidad para el diagnóstico de diabetes. Se informaron diferentes valores de corte (5.8 a 6.3%, media o media + 1 a 3 DE, etc.) que producen una especificidad de 90 a 100%.^{23,28-32}

Por otro lado, la HbA_{1c} como prueba diagnóstica para la diabetes fue muy criticada por su escasa sensibilidad, ausencia de estandarización del rango de referencia, gran variabilidad en los resultados obtenidos en diferentes estudios y control de calidad insatisfactorio.³³⁻³⁵ Algunos estudios epidemiológicos sugirieron de la HbA_{1c} sería aun menos sensible que la GP en ayunas para establecer el diagnóstico de diabetes.^{23,32,36} También se confirmó que una proporción significativa de las variaciones en la HbA_{1c} no se explicaba por las variaciones en la glucosa plasmática.^{37,38}

Con los avances de los estudios de laboratorio en la mayor parte del mundo, la estandarización de la HbA_{1c} es ahora un problema menor. Es fácil controlar el resultado cuando se obtiene una medición aislada al azar. Sería ideal complementar la elevada especificidad de la HbA_{1c} con la GP en ayunas para facilitar el proceso diagnóstico. El nivel de corte de la GP en ayunas puede ajustarse en estas circunstancias para aumentar al máximo la sensibilidad. Por lo tanto, parece razonable considerar la combinación de la medición de GP en ayunas y de HbA_{1c} para que sea la herramienta de pesquisa o de diagnóstico de diabetes con mayor valor predictivo que cualquiera de los parámetros considerados aisladamente.

Glucosa plasmática en ayunas más hemoglobina glucosilada

En la población de Hong Kong de origen chino observamos que los valores pareados de GP en ayunas y de HbA_{1c} fueron muy útiles para identificar las personas diabéticas potenciales en grupos de alto riesgo.^{39,40} Los que presentaron una GP en ayunas = 5.6 mmol/l y una HbA_{1c} < 5.5% tuvieron una razón de verosimilitud (RV) de 5.36, en comparación con los que presentaron GP en ayunas < 5.6 mmol/l y HbA_{1c} < 5.5%, en quienes la RV de padecer diabetes era de apenas 0.10.³⁹ Cuando estos valores pareados se aumentaron a 6.1 mmol/l y 6.1%, la RV de padecer diabetes aumentó aún más, a 17.2.⁴⁰ Si utilizáramos la GP en ayunas y la HbA_{1c} como pruebas iniciales de pesquisa y sólo realizáramos la PTOG a las personas con elevada RV de padecer diabetes para confirmar el estado de la glucemia, se evitarían alrededor de 80% de las PTOG.

En una base de datos basada en la población que incluyó 1 486 personas de Hong Kong, los valores pareados de la GP en ayunas = 6.1% fueron 75 veces más frecuentes en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes que en las personas no diabéticas. En quienes los valores pareados de GP en ayunas < 6.1 mmol/l y HbA_{1c} < 6.1%, la RV de padecer diabetes o tolerancia anormal a la glucosa fue de 0.4 y 0.7, respectivamente.⁴¹ Por lo tanto, la confiabilidad del uso de los valores pareados de GP en ayunas y HbA_{1c} sería tan buena en muestras de población como en las de sujetos de alto riesgo.

En forma similar, en Japón, sobre la base de una muestra al azar de 10 865 participantes mayores de 20 años, con determinaciones de HbA_{1c} disponibles en 54% de ellos, se utilizaron como pruebas de referencia la GP en ayunas y la GP a las 2 horas de una dosis de carga de glucosa; se consideró que 13.6% de los hombres de

alrededor de 50 años y 17.3% de las mujeres de alrededor de 60 años tenían elevadas probabilidades de padecer diabetes con una $HbA_{1c} = 6.1\%$.⁴²

Perry y col. analizaron datos de 244 sujetos incluidos en el Programa de Intervención Temprana en Diabetes y observaron que la detección adicional de un nivel elevado de HbA_{1c} ($> 6.1\%$ o media + DE) en sujetos con GP en ayunas superior a 5.5 mmol/l producía una mejoría sustancial de la sensibilidad diagnóstica con respecto al umbral de GP en ayunas de 7.0 mmol/l (61 vs. 45%, $p = 0.002$).¹⁶ Krebs y col. controlaron sujetos con hiperglucemia (GP al azar = 7.8 mmol/l) durante la admisión en el hospital y reexaminaron sus valores de GP en ayunas y HbA_{1c} un año después del alta.⁴³ Los que presentaban una GP en ayunas = 7.0 mmol/l se definieron como diabéticos. En aquellos con GP en ayunas = 5.5 y < 7.0 mmol/l, $HbA_{1c} = 6\%$ o con ambos parámetros se solicitó una PTOG. Los autores observaron que la determinación inicial con GP en ayunas y HbA_{1c} evitaba la PTOG en 76% de los casos. El uso de HbA_{1c} detectó diabetes y ATG que de lo contrario habrían pasado inadvertidas.⁴³

En un corte transversal, el valor pareado de GP en ayunas y HbA_{1c} identificó las personas con alto riesgo de diabetes que requerían un estudio adicional de confirmación. Una GP a las 2 horas realizada en este grupo de pacientes revelará que la mayoría en realidad padece diabetes (GP a las 2 horas = 11.1 mmol/l). La significación varía según los valores de corte utilizados para las determinaciones pareadas y la naturaleza de los individuos estudiados (en la población de origen chino de Hong Kong, más de 60% eran diabéticos con valores de GP en ayunas de 5.6 mmol/l más HbA_{1c} de 5.5% y más de 80% lo eran al considerar GP en ayunas de 6.1 mmol/l más HbA_{1c} de 6.1% en sujetos de alto riesgo o $> 70\%$ para la GP en ayunas de 6.1 mmol/l más HbA_{1c} de 6.1% en sujetos de la población general).³⁹⁻⁴¹

También controlamos prospectivamente 208 sujetos de alto riesgo no diabéticos. Después de una media de seguimiento de 1.60 ± 1.16 años (rango, 1-7 años; mediana, 1 año), 44 (21.2%) desarrollaron diabetes franca y 164 (78.8%) se mantuvieron como no diabéticos [80 (43.4%) tenían PTOG normal y 74 (35.6%) presentaron ATG].⁴⁴ Los 208 sujetos se clasificaron en cuatro grupos sobre la base de su nivel inicial de GP en ayunas ($= 6.1$ mmol/l o < 6.1 mmol/l) y de HbA_{1c} ($= 6.1\%$ o $< 6.1\%$). En los pacientes que habían desarrollado diabetes al finalizar el estudio, se observó una elevada RV de 9.3 de presentar niveles iniciales de GP en ayunas = 6.1 mmol/l y de $HbA_{1c} = 6.1\%$. Esta probabilidad se comparó con una baja RV de 0.6-1.1 en pacientes diabéticos con GP en ayunas < 6.1 mmol/l o $HbA_{1c} < 6.1\%$ en la determinación inicial. La tasa cruda de progresión a diabetes fue más de 5 veces mayor (44.1% vs. 8.1%) en los sujetos con determinaciones iniciales de GP en ayunas = 6.1 mmol/l y determinaciones iniciales de $HbA_{1c} = 6.1\%$, en comparación con los que presentaban valores iniciales de GP en ayunas < 6.1 mmol/l y de $HbA_{1c} < 6.1\%$.⁴⁴

Estos hallazgos complementan nuestros informes anteriores y otorgan gran importancia a la detección selectiva de los sujetos con un valor pareado de GP en ayunas y HbA_{1c} , de manera tal que si estas determinaciones producen resultados superiores a los valores de corte, está indicada la PTOG porque su nivel de GP a las 2 horas puede ser elevado. Aun cuando esta última determinación no sea diagnóstica en esa oportunidad, estos pacientes deben ser controlados estrictamente porque su riesgo de desarrollar diabetes en el futuro cercano es muy elevado.

Cómo asegurar la detección de casos con glucemias anormales

Entre las personas con niveles "normales" de GP en ayunas (< 7.0 mmol/l), algunas presentan ATG o diabetes, que sólo serán diagnosticadas con las determinaciones de GP a las 2 horas de la administración de una carga oral de glucosa. Denominamos este grupo "ATG no diagnosticada" (ATGND) y "diabetes no diagnosticada" (DND); todo el grupo se consideró como "intolerancia a la glucosa no diagnosticada" (IGND).⁴⁵ La DND se debe reducir al mínimo y la ATGND se debe identificar precozmente debido al elevado riesgo de progresión a diabetes franca, sin mencionar su propio riesgo cardiovascular asociado con

el estado de ATG. Las características físicas y bioquímicas desfavorables de la IGND se confirmaron con nuestro estudio al demostrar que este estado se acompañaba de obesidad e hipertensión, peor estado de la glucemia y del perfil lipídico con mayor frecuencia que en los sujetos normales; al comparar el grupo IGND con los pacientes diabéticos, sus características fueron similares, excepto que los primeros tenían niveles más bajos de GP y HbA_{1c} .⁴⁵

Es necesario considerar la determinación de la GP a las 2 horas para identificar la ATGND en los sujetos de alto riesgo. La ADA sugirió una lista de factores de riesgo y las personas que presentan uno de ellos o más deben realizar estudios de detección de diabetes a intervalos regulares.¹⁸ Sugerimos el siguiente abordaje gradual para mejorar la efectividad económica de la pesquisa y establecer el diagnóstico:

1. Pacientes con factores de riesgo: pesquisa regular (cada uno a tres años, según el número de factores de riesgo) con GP en ayunas más HbA_{1c} . Los factores de riesgo para diabetes incluyen edad, obesidad, antecedentes familiares de la enfermedad, antecedentes comprobados de diabetes gestacional, hipertensión, sedentarismo, dislipidemia, etc.^{18,46}

2. En los que presentan determinaciones GP en ayunas y HbA_{1c} por encima de un valor de corte preestablecido: realización de la PTOG para la determinación de la GP a las 2 horas. La selección del valor de corte para la GP en ayunas dependerá de datos locales que corresponden a una GP a las 2 horas de 11.1 mmol/l (por ejemplo, ~5.6 mmol/l en Brasil).⁹⁻¹³ Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que la selección de un valor de corte para HbA_{1c} debe ser la media más 1 o 2 DE o ~6.1%.

3. Algunas personas requieren la realización de PTOG regulares para la evaluación: casos conocidos de ATG, sujetos con GP en ayunas y HbA_{1c} superiores al valor de corte pero sin diabetes y personas con múltiples factores de riesgo para diabetes.

En estudios epidemiológicos se puede utilizar GP en ayunas o GP a las 2 horas después de una PTOG con 75 g de glucosa. Para la detección selectiva de diabetes en personas sin factores de riesgo conocidos para la intolerancia a la glucosa, la PG en ayunas debe ser la primera opción.⁴⁶

Conclusión

Es importante recordar que la GP presenta una asociación continua con los riesgos para la salud. Los datos acumulados sugieren que la omisión de la PTOG (y, por lo tanto, de la GP a las 2 horas) puede conducir a la omisión del diagnóstico en un número considerable de personas con intolerancia a la glucosa cuando sólo se utiliza la determinación de GP en ayunas. Por lo tanto, consideramos que la GP a las 2 horas está indicada en sujetos seleccionados con alto riesgo de intolerancia a la glucosa. No obstante, debido a la dificultad práctica para realizar la PTOG para la determinación de la GP a las 2 horas, una alternativa ideal es la medición pareada de la GP y la HbA_{1c} .

Aunque un número suficiente de pruebas fundamentan la determinación de la HbA_{1c} como opción o investigación complementaria de la GP, sólo debe ser utilizada como herramienta de pesquisa de la diabetes. La HbA_{1c} no es suficientemente sensible como sustituto directo de la PTOG. La combinación de GP en ayunas y HbA_{1c} como método de pesquisa, en especial en las personas de alto riesgo, es mucho más sencilla y práctica. En las personas en quienes se detectan valores pareados superiores a los valores de corte establecidos está indicada la PTOG y el seguimiento regular si aún no han evolucionado a diabetes. Creemos que este abordaje es práctico, económicamente efectivo y mejora la sensibilidad y especificidad de la identificación de pacientes con diabetes.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, bibliografía completa,
especialidades en que se clasifican y full text.

Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de abril de 2006 en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

a - La angiotensina II y la inflamación: el efecto de los inhibidores de la ECA y de los bloqueantes del receptor de angiotensina II



Paresh Dandona, Columnista Experto de SIIC

Institución: State University of New York at Buffalo, and Kaleida Health, Buffalo, EE.UU.

Recientemente se demostró que la angiotensina II ejerce un efecto proinflamatorio en los leucocitos, células endoteliales y células del músculo liso vascular. Esta reseña analiza el efecto de la angiotensina II en la inflamación y el estrés oxidativo; así como la acción antiinflamatoria de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de los bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA). La angiotensina II por medio del receptor AT tipo 1 activa la transcripción y expresión genética mediada por el factor nuclear κ B (FN- κ B, un factor de transcripción de la inflamación) e incrementa las moléculas de adhesión y las quimioquinas, lo que predispone a un estado protrombótico y a la ruptura de placas ateromatosas. También la angiotensina II estimula la NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido reducido) oxidada y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Esto disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico y provoca trastornos en la función endotelial. El valsartán suprime la producción de ERO (O_2^-) en los leucocitos y la actividad ligadora intranuclear del FN- κ B; aumenta la expresión del inhibidor de κ B (I κ B) mientras que disminuye los niveles plasmáticos de la proteína C-reactiva (PCR) en plasma. Esta acción podría contribuir al efecto beneficioso de los BRA sobre los eventos cardiovasculares observados en los resultados de los estudios clínicos.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/11/100.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

b - Resultados de un modelo de atención preventiva del pie diabético en la comunidad



Fidel Efraín Rivero Fernández, Columnista Experto de SIIC

Institución: Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey, Cuba

Realizamos un estudio de investigación en servicios de salud, entre pacientes diabéticos atendidos en el área de salud "Ignacio Agramonte" del municipio Camagüey, Cuba, entre 1990 y 2001. La toma de muestra se realizó en tres momentos del estudio: Período I (1990 a 1992); Período II (1995 a 1997) y Período III (1999 a 2001). Examinamos un grupo de variables de gran importancia. Como resultado luego de la aplicación de un grupo de estrategias de intervención dirigidas al reconocimiento y prevención de los factores de riesgo de pie diabético y valoración del diagnóstico precoz en atención primaria de salud se produjo una reducción de los factores de riesgo de pie diabético en los pacientes estudiados, demostrándose la factibilidad de la prevención de la enfermedad a través del manejo y control del riesgo de presentarla. El control y seguimiento de los pacientes se realizó de modo efectivo mediante tres grupos: control anual (grupo A); control semestral (grupo S) y control trimestral (grupo T). De un período a otro se produjeron variaciones positivas en la distribución de pacientes en cada uno de los grupos. La efectividad de nuestro modelo de prevención de pie diabético a

través de las acciones de salud aplicadas quedó evidenciada plenamente por la reducción del número de ingresos hospitalarios por pie diabético en el grupo de estudio y por la reducción de las amputaciones de miembros inferiores; así como por la mortalidad causada por la referida enfermedad.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/11/101.htm
Extensión aproximada: 22.6 páginas



C - Citoquinas y patogénesis del edema macular diabético



Hideharu Funatsu, Columnista Experto de SIIC

Institución: Department of Ophthalmology, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University, Tokio, Japón

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de pérdida de la visión en los pacientes diabéticos y se caracteriza por la acumulación de líquido extracelular en la retina. El principal mecanismo involucrado es la rotura de la barrera hematorretiniana (BHR), que es probable que se produzca por cambios en las proteínas de las uniones estrechas, incluidas las proteínas ocludina y de zónula de oclusión. La hiperglucemia y la isquemia retiniana estimulan la síntesis y secreción de factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) y de interleuquina-6 (IL-6). Los niveles de FCVE e IL-6 están aumentados tanto en el humor acuoso como en el vítreo en pacientes con EMD en comparación con pacientes no diabéticos. Los factores de permeabilidad vascular, incluidos FCVE e IL-6, pueden actuar en forma directa en las uniones estrechas de las células endoteliales, disminuyendo el contenido de proteínas o aumentando la fosforilación. Estos cambios, aislados o en conjunto, pueden llevar a aumento de la permeabilidad paracelular. Las moléculas específicas que pueden circular a través de las uniones intercelulares dependen del factor de permeabilidad vascular involucrado, así como de su concentración, duración de acción e interacción con otros factores. La definición de los mecanismos moleculares del EMD será de gran importancia para la elaboración de tratamientos específicos.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/11/102.htm
Extensión aproximada: 6.7 páginas

d - Tratamiento quirúrgico para la diabetes tipo 2



John B. Dixon, Columnista Experto de SIIC

Institución: Monash University, Melbourne, Australia

Con el incremento observado en la obesidad y la diabetes tipo 2 es importante la búsqueda de terapias efectivas. La cirugía de la obesidad tiene una eficacia sin igual en el tratamiento de pacientes con obesidad grave y diabetes, lo que en la mayoría de los casos produce la remisión de la diabetes. Sin embargo, se la utiliza o recomienda rara vez. Este artículo explora la información que existe acerca del tratamiento quirúrgico y proporciona un argumento a favor de la intervención temprana.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/11/103.htm
Extensión aproximada: 5.8 páginas