

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 - Análisis de Sulfonilureas en Suero Humano Mediante Electroforesis Capilar



Rita Paroni, Columnista Experta
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Investigadora principal, Especialista en Bioquímica y Técnicas Analíticas, Laboratorio de Técnicas de Separación, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Ospedale San Raffaele, Milán, Italia.

Otro trabajo de su autoría: Paroni R, Fermo I, Cighetti G. Validation of methyl malondialdehyde as internal standard for malonaldehyde determination by capillary electrophoresis. *Annals of Biochemistry* 307(1):92-98, Ago 2002.

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat030/02d04014a.htm

(*) Artículo breve escrito por el autor para Trabajos Distinguidos edición en papel.



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet: se edita en: www.siicsalud.com/des/des030/02d04014a.htm

Abstract

Diagnosis of "factitious hypoglycaemia" is essentially based on the disclosure of hypoglycaemic agents in blood or urine. Aim of this study was to check the performance of capillary electrophoresis as a quantitative method for determination of chlorpropamide, tolbutamide, glipizide, gliclazide, glibenclamide in serum. Samples were added with the internal standard, purified by solid phase extraction and analysed by micellar electrokinetic capillary chromatography. Pharmacokinetics of gliclazide (80 mg tablet) in a diabetic patient was assayed by capillary electrophoresis and gave results superimposable to the one found by HPLC. Two hypoglycaemic patients positive by HPLC analysis to unreported gliclazide and tolbutamide overdosage, were screened also by capillary electrophoresis that confirmed the HPLC diagnosis of surreptitious abuse of sulfonylurea drugs. Linearity ($r^2 \geq 0.998$) and recovery ($\geq 80\%$) were good for all the sulfonylurea drugs tested demonstrating its usefulness also for a quantitative application.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat030/02d04014a.htm

Introducción

La hipoglucemia es un trastorno grave y potencialmente mortal, desencadenado por niveles exagerados de insulina en ayunas.¹ No obstante, antes de diagnosticar un tumor secretante de insulina (insulinoma), el principal diagnóstico diferencial es la administración clandestina de agentes hipoglucemiantes orales o de insulina, que producen un cuadro clínico y hallazgos bioquímicos similares a los causados por la presencia del tumor. La identificación de sobredosis de fármacos hipoglucemiantes orales no informados puede evitar una laparotomía innecesaria o la pancreatectomía parcial por un presunto insulinoma. En los pacientes bajo sospecha, habitualmente se utiliza la técnica de HPLC para la identificación en sangre de los derivados de la sulfonilureas (SU), incluidas tolbutamida (TL), clorpropamida (CL), glipizida (GP), gliclazida (GL) y glibenclamida (GB), en un único análisis.^{2,3}

El objetivo del estudio fue presentar un método de cromatografía electrocinética micelar capilar capaz de identificar y cuantificar las concentraciones séricas de las SU administradas con mayor frecuencia, para ser utilizado además de la HPLC en el diagnóstico rápido y preciso de hipoglucemia medicamentosa. Para validar la metodología, se

Resumen

El diagnóstico de "hipoglucemia ficticia" se basa, esencialmente, en la identificación de agentes hipoglucemiantes en sangre u orina. El objetivo de este estudio fue evaluar el rendimiento de la electroforesis capilar como método cuantitativo para la determinación de las concentraciones séricas de clorpropamida, tolbutamida, glipizida, gliclazida y glibenclamida. Las muestras se agregaron al estándar interno, se purificaron mediante extracción en fase sólida y se analizaron con cromatografía capilar electrocinética. La farmacocinética de la gliclazida (comprimido de 80 mg) en un paciente diabético se evaluó mediante electroforesis capilar y produjo resultados comparables a los obtenidos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Dos pacientes con hipoglucemia, en quienes el análisis por HPLC resultó positivo para sobredosis no comunicadas de gliclazida y tolbutamida, también se estudiaron con electroforesis capilar, confirmándose el diagnóstico sugerido por la HPLC de abuso no informado de derivados de la sulfonilurea. La linealidad ($r^2 \geq 0.998$) y la recuperación ($\geq 80\%$) fueron adecuadas para todas las sulfonilureas estudiadas, demostrando la utilidad del método para la aplicación cuantitativa.

estudió por electroforesis capilar (EC) y por HPLC la farmacocinética sérica de la GL administrada por vía oral a un paciente con diabetes tipo 2. Además, se estudiaron con EC dos pacientes internados, con resultados positivos para abuso de SU, de acuerdo con la determinación por HPLC, confirmándose la presencia del agente hipoglucemiante con la técnica en estudio.

Materiales y métodos

Electroforesis capilar

Un sistema P/ACE 5010 (Beckman Instrument, Palo Alto, CA, EE.UU.), equipado con un detector ultravioleta monocromático, se ajustó a 200 nm y se controló con el software System Gold 8.1. El capilar de sílice fundido, de 50 μm de diámetro interno y 27 cm de longitud (20 cm hasta el detector), se colocó en un cartucho Beckman (apertura de la hendidura, 200 x 400 μm). Como *buffers* de almacenamiento se prepararon soluciones amortiguadoras de borato (0.5 mol/l, pH = 8.5) y fosfato (0.5 mol/l). Los *buffers* de la corrida se prepararon a partir de los *buffers* de almacenamiento por dilución a 0.005 mol/l y adición de 0.075 mol/l de colato de sodio, como se describió con anterioridad.⁴ Los *buffers* de lavado se prepararon a partir de los de almacenamiento por dilución a 0.05 mol/l. Todos los *buffers* se prepararon con agua bidestilada y se pasaron por un filtro de 0.45 μm antes de ser utilizados. El esquema analítico consistió en un prelavado a alta

Participaron en la investigación: Barbara Camuzzi, Isabella Fermo, IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milán, Italia.

presión (20 psi) del amortiguador de corrida durante 3 minutos, inyección de la muestra a baja presión (0.5 psi) durante 2-5 segundos, inyección del *buffer* de corrida durante 1 segundo, separación a voltaje constante de +10 kV (alrededor de 37 μ A), enjuague durante 1 minuto con *buffer* de lavado y enjuague durante 1 minuto con 0.1 mol/l de hidróxido de sodio. La temperatura capilar fue de 25 °C.

Extracción de fase sólida

Se acidificaron muestras de suero (1 ml) con 1 mol/l (0.2 ml) de ácido clorhídrico, se agregaron al estándar interno (10 μ l, véase más adelante) y se diluyeron 1:1 en agua. Se utilizaron cartuchos de extracción Oasis® HLB (3 ml, 60 mg) (Waters, Milford, MA, EE.UU.) preactivados con 1 ml de MeOH y 1 ml de agua. Las muestras diluidas se cargaron en las columnas, lavándolas con agua (1 ml), agua:MeOH 95:5 (1 ml), 80:20 (1 ml), 70:30 (1 ml), 60:40 (1 ml). Después de lavar con aire durante 1 minuto se extrajeron las drogas con una mezcla de MeOH:CH₃CN 1:1 (1 ml), secándolas al vacío. Las muestras secas se reconstituyeron con 30-60 μ l de una mezcla de CH₃CN:agua 60:40, se cargaron en la bandeja de muestras y se inyectaron.

Curvas de calibración

Se prepararon soluciones estándar de almacenamiento de TL, CL, GP, GL y GB a 1 mg/ml en metanol, manteniéndolas a -20 °C. Las soluciones de trabajo de 0.2, 0.05 y 0.02 mg/ml se prepararon por dilución en agua bidestilada. Como estándar interno para la determinación de GP, GL y GB se utilizó TL (0.2 mg/ml), en tanto que para TL y CL se utilizó N-acetil-5-(2,3-diclorofenil ureido) benceno sulfonamida (0.5 mg/ml). Las curvas de calibración se prepararon agregando cantidades crecientes de SU y una cantidad fija del estándar interno a 1 ml de suero de control, tratándolos como se describió con anterioridad.

Farmacocinética de gliclazida en suero

Se extrajo sangre de un paciente de sexo masculino con diabetes tipo 2 en tratamiento crónico con GL (40 mg tres veces por día, antes de las comidas, durante 1 año) inmediatamente antes de la administración oral de un comprimido de 80 mg en horas de la mañana y después de 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas. Las muestras de suero se estudiaron con HPLC y EC.

Casos clínicos

Paciente 1. Una mujer de 58 años concurrió a un consultorio externo por obesidad grave. Refería taquicardia, sudoración, debilidad y algunos episodios recientes de hipoglucemia. Se sospechó fuertemente un tumor secretante de insulina, pero después de 6 días de internación no había sido posible determinar la causa de la hipoglucemia. El esposo de la paciente era diabético y estaba medicado con GL. Se solicitó un rastreo para descartar abuso clandestino de SU.

Paciente 2. Mujer de 44 años, afectada de epilepsia postraumática, asma, gastritis crónica y depresión, fue internada por episodios recientes de hipoglucemia. La paciente presentaba problemas familiares y psicológicos. Su padre era diabético y se encontraba en tratamiento con SU. La búsqueda de insulinoma fue negativa y, debido a las características clínicas de la enferma, se sospechó fuertemente el consumo encubierto de SU. Se obtuvo una muestra de suero que se envió al laboratorio para su evaluación.

Resultados

La figura 1 muestra la corrida electroforética obtenida tras la inyección de una mezcla estándar (0.033 μ g/ μ l) de GP, GL, TL, CL, GB y N-acetil-5-(2,3-diclorofenil ureido) benceno sulfonamida como estándar interno. La identificación de los picos en las muestras de suero se realizó por comparación con un calibrador externo y en relación con el tiempo de migración del estándar interno (M_i). Cuando se analizó un suero de control bajo las condiciones descritas, ningún pico de interferencia fue evidente en el M_i de todas las SU estudiadas (datos no presentados). La concentración mínima detectable

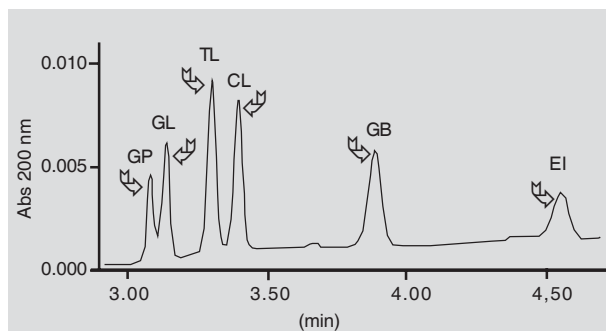


Figura 1. Separación de las sulfonilureas por electroforesis capilar. Una mezcla estándar de 0.033 g/l en metanol de seis SU se inyectó a presión durante 2 segundos (alrededor de 4.4 ml). La separación se realizó en 5 mmol/l de borato, 5 mmol/l de fosfato, 75 mmol/l de amortiguador de colato de sodio, pH = 8.5, 2.5% de metanol. El capilar de sílice fundido (20 cm x 50 μ m) se conectó a un termostato a 25 °C y se realizó la separación aplicando un potencial de +10 kV (aproximadamente 37 μ A). CL, clorpropamida; TL, tolbutamida; GP, gliclazida; GL, gliclazida; GB, glibenclamida; EI, N-acetil-5-(2,3-diclorofenil ureido) benceno sulfonamida utilizada como estándar interno.

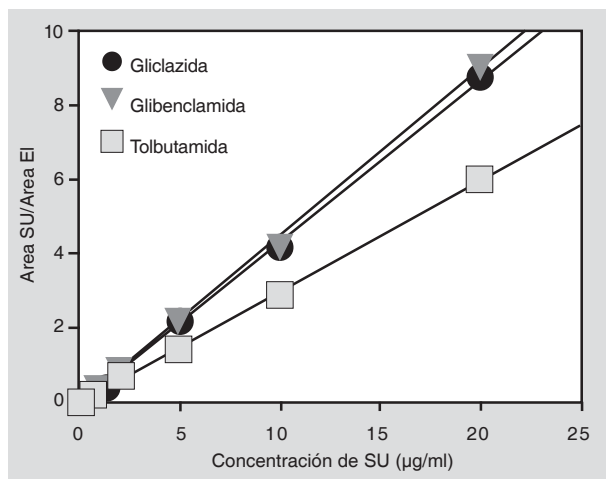


Figura 2. Linealidad del análisis de las sulfonilureas por EC. Los parámetros de las ecuaciones de la regresión lineal estimados mediante mínimos cuadrados fueron: $Y = 0.438X - 0.073$, $r^2 = 0.9990$ para GL; $Y = 0.298X - 0.004$, $r^2 = 0.9997$ para TL; $Y = 0.447X + 0.028$, $r^2 = 0.9983$ para GB. Se utilizó TL (2 mg/l de suero) como estándar interno para las determinaciones de GL y GB, en tanto que la N-acetil-5-(2,3-diclorofenil ureido) benceno sulfonamida (5 mg/l de suero) se utilizó como estándar interno para la cuantificación de TL.

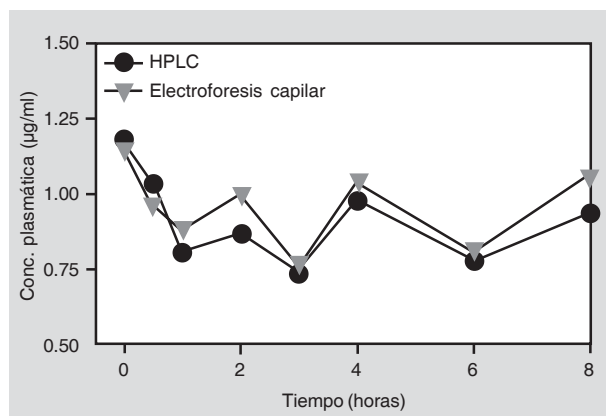


Figura 3. Farmacocinética de gliclazida en suero. La sangre se obtuvo en los momentos indicados antes (tiempo 0) y después de la administración de un comprimido de 80 mg de gliclazida a un paciente con diabetes tipo 2 en tratamiento crónico con ese medicamento (40 mg tres veces por día). La concentración de GL se determinó por HPLC y por electroforesis capilar.

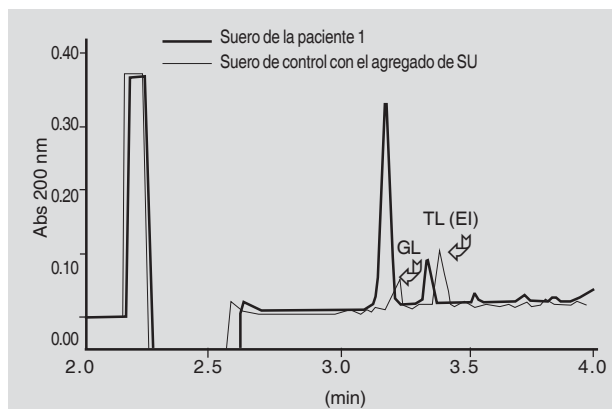


Figura 4. Identificación de gliclazida en el suero de la paciente 1 por electroforesis capilar. Se agregó TL (2 mg/l) como estándar interno. Sólo se extrajeron 0.2 ml de suero para la curva de la paciente y la del estándar. Los extractos secos se reconstituyeron con 30 μ l de una mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (60:40, v:v) y se inyectaron durante 5 segundos a baja presión. La concentración estimada del pico a un M_t de GL fue de 12.6 mg/l. (—) Corrida electroforética obtenida del suero con extracción de fase sólida de la paciente 1. (---) Corrida electroforética de un suero de control con agregado del estándar de GL (1 mg/l).

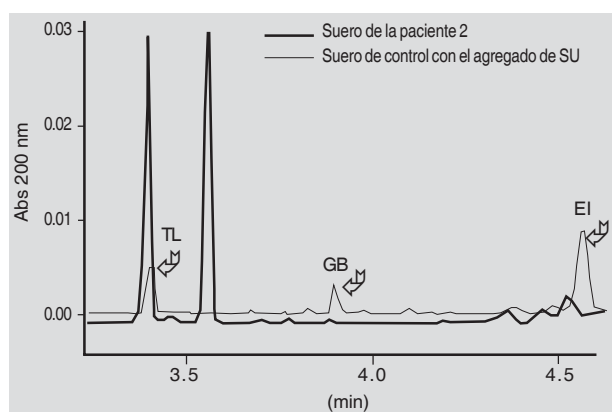


Figura 5. Identificación de tolbutamida en el suero de la paciente 2 por electroforesis capilar. Se agregó N-acetil-5-(2,3-diclorofenil ureido) benceno sulfonamida como estándar interno (5 mg/l) (EI). Los extractos secos se reconstituyeron con 60 μ l de una mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (60:40, v:v) y se inyectaron a baja presión durante 2 segundos. La concentración estimada del pico en el M_t de TL fue de 14.1 mg/l. El pico a M_t de 3.77 minutos no correspondió a ninguna de las SU analizadas. (—) Corrida electroforética obtenida en el suero extraído por fase sólida (1 ml) de la paciente 2. (---) Corrida electroforética obtenida de un suero de control (1 ml) enriquecido con TL y estándar de GB (2 mg/l).

(CMD) en suero fue de 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para GB y 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para el resto de las SU.

Se inyectaron mezclas de tres SU diferentes (0.066 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) 10 veces por día durante 10 días. Cuando se corrigieron las áreas de las SU para el estándar interno, el coeficiente de variación (CV%) diario de la relación del área fue inferior a 1% para todas las SU estudiadas.

La figura 2 muestra las curvas de calibración obtenidas para GL, TL y GB en suero. Las ecuaciones de regresión se calcularon graficando la relación entre el área de las SU/ estándar interno en comparación con la concentración sérica. Se utilizó TL (2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de suero) como estándar interno para las determinaciones de GL y GB, en tanto que la N-acetil-5-(2,3-diclorofenil ureido) benceno sulfonamida (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de suero) se utilizó para la cuantificación de TL.

En la figura 3 se presenta la curva farmacocinética en suero obtenida después de la ingesta oral de GL en un paciente con

diabetes tipo 2. La concentración sérica de GL se cuantificó simultáneamente por HPLC y EC. Ambas curvas demostraron una tendencia similar y algunos puntos fueron prácticamente idénticos. Este resultado fundamentó la confiabilidad de la EC como técnica cuantitativa. Este mismo experimento también demostró que la concentración de GL necesaria para asegurar un control metabólico adecuado en un paciente diabético se encontraba en el rango de 0.7 a 1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

La investigación de la presencia de SU por HPLC, con derivación y sin ella,^{2,3} en el suero de la paciente 1 reveló la presencia de gliclazida en una concentración de 12.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (datos no presentados). La corrida electroforética de la EC presentada en la figura 4 confirmó, en la misma muestra de suero, la presencia de un pico correspondiente al M_t de GL (3.9 minutos). Se utilizó TL como estándar interno y la cuantificación en relación con la curva de calibración correspondiente dio como resultado una concentración de 12.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

La autoadministración encubierta de TL, revelada en la paciente 2 mediante el análisis con HPLC con derivación y sin ella (datos no presentados), también se confirmó en el análisis por EC, como se observa en la figura 5, por la presencia de un pico correspondiente al M_t de TL (3.55 minutos) y con una concentración de 14.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Se utilizó N-acetil-5-(2,3-diclorofenil ureido) benceno sulfonamida (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) como estándar interno. El pico a un M_t de 3.77 minutos, probablemente una farmacoterapia concomitante o un metabolito más polar, no correspondió a ninguna de las SU analizadas y no fue puesta de manifiesto por la HPLC.

Conclusiones

La técnica de EC resultó una prueba muy rápida (menos de 6 minutos por análisis), relativamente firme, poco costosa (bajo volumen de *buffers* y reactivos) y bastante reproducible con el uso de un estándar interno adecuado.

La EC exhibió una respuesta lineal excelente para todas las drogas estudiadas en el rango terapéutico y supratrapéutico y puede reemplazar fácilmente a la HPLC en los estudios farmacocinéticos. La CE confirmó el diagnóstico de hipoglucemia ficticia realizado por HPLC y demostró su utilidad para revelar el abuso encubierto de SU.

Para ayudar al médico en el diagnóstico de insulinoma, actualmente seguimos un abordaje de identificación multiescalonado que incluye diferentes técnicas, como RP-HPLC con detección UV directa, RP-HPLC con derivación a una precolumna y electroforesis capilar. Sólo cuando persiste la ambigüedad de los resultados o éstos no coinciden con las pruebas bioquímicas y las características clínicas solicitamos la confirmación con espectrometría de masa, más específica pero menos disponible.

Las autoras no manifiestan "conflictos de interés".

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



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y full text.

2 - Perspectivas para el Tratamiento de la Diabetes Insulinodependiente: Nuevas Terapias y Protocolos

Bryan Larsen, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Profesor de Microbiología, Decano de la University Research, Des Moines University Osteopathic Medical Center, Des Moines, EE.UU.

Otro trabajo de su autoría: Daniels W, Glover DD, Essmann M, Larsen B. Candidiasis during pregnancy may result from isogenic commensal strains. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 9:1-9, 2001.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat029/02924001a.htm

(*) Artículo breve escrito por el autor para *Trabajos Distinguidos edición en papel*.



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC *En Internet* se edita en: www.siicsalud.com/des/des029/02924001.htm

Abstract

In this paper we have summarized experiments carried out on rats that are predisposed to developing type 1 diabetes at a high rate. We discovered that chronic treatment of these animals from age 30 days onward with a fungal secondary metabolite known as gliotoxin reduced the rate of diabetes development to about half the incidence seen in control animals. We also commented on the background of this project that propelled us to investigate the role of gliotoxin in interfering with developing diabetes. This study was reviewed in the larger context of many studies that are occupying scientists currently as they approach the problem of this autoimmune disease. Three key approaches characterize the studies underway in major research centers. These include studies on immunoregulatory substances that modify the immune responses that damage pancreatic beta cells, the development of protocols and procedures that allow repletion of insulin-secreting cells or islet-like aggregations of cells and pharmacotherapeutic regimens that slow the loss of beta cell function or make improve the ability of the body to respond to biological actions of insulin. While no claim is made that the cure for type 1 diabetes is imminent, the variety of different approaches to this problem is very encouraging.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat029/02924001i.htm

Introducción

La diabetes mellitus se encuentra entre las enfermedades crónicas más extensamente estudiadas. No obstante, todavía es uno de los problemas de salud que más preocupan a la sociedad moderna debido a que afecta a millones de personas en el mundo entero y su secuencia patológica provoca lesiones en numerosos órganos y sistemas orgánicos, con debilitamiento y riesgo de muerte. Aunque un número mayor de enfermos padece diabetes tipo 2, que refleja un estado de insensibilidad periférica a la insulina, la diabetes mellitus tipo 1 se manifiesta a temprana edad y representa una falla de las células beta pancreáticas que se mantiene durante toda la vida. La diabetes tipo 1 se origina en una reacción autoinmunitaria en la cual se destruye gran parte de la función de las células beta del páncreas. La naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad sugiere que los abordajes futuros para prevenir su desarrollo o retrasar su progresión deberán basarse en la comprensión y modificación de las reacciones inmunológicas que participan en la patogenia de la enfermedad.

Las respuestas de la inmunidad celular y humoral forman parte del cuadro inmunopatológico del paciente diabético. Esto implica que los tratamientos inmunomoduladores pueden

Resumen

En este trabajo resumimos experimentos realizados en ratas con elevado riesgo de presentar diabetes tipo 1. Descubrimos que el tratamiento crónico a partir de los 30 días de vida con un metabolito secundario de un hongo, conocido como gliotoxina (GT), redujo la incidencia de diabetes aproximadamente a la mitad de la observada en animales de control. También comentamos el fundamento de este proyecto, que nos condujo a investigar la GT y cómo interfiere en la aparición de diabetes. Los trabajos que se están llevando a cabo en los principales centros de investigación se caracterizan por tres abordajes esenciales: estudio de las sustancias inmunorreguladoras que modifican las respuestas inmunológicas nocivas para las células beta del páncreas; desarrollo de protocolos y procedimientos que permitan reponer las células secretoras de insulina o crear agregados celulares similares a los islotes pancreáticos, e investigación de regímenes farmacoterapéuticos que retrasen la pérdida de la función de las células beta o que mejoren la capacidad general del organismo para responder a las acciones biológicas de la insulina. Aunque no es posible afirmar que la curación de la diabetes tipo 1 sea inminente, la variedad de enfoques que se están ocupando del tema resulta muy alentadora.

retrasar la aparición de la enfermedad.¹ La ciclosporina, una droga inmunosupresora de origen micótico, fue utilizada en diversas situaciones clínicas, incluido un estudio sobre diabetes mellitus.² Con el fin de aplicar en forma racional estrategias de intervención inmunológica, sería útil poder identificar anticipadamente a los individuos que presentarán diabetes tipo 1 o, al menos, detectar los signos tempranos de la enfermedad, antes de que se produzca daño pancreático significativo.³ El anticuerpo circulante contra la glutamato descarboxilasa (GAD) podría ser uno de los primeros indicadores de diabetes inminente y ayudaría a fundamentar el uso de agentes inmunosupresores potentes.⁴ La detección temprana y los nuevos tratamientos inmunosupresores parecen constituir un abordaje adecuado para el manejo de esta patología.

Gliotoxina y diabetes tipo 1

Desde hace tiempo, nuestro laboratorio se ha interesado en los metabolitos secundarios de los hongos. Consideramos haber contribuido a la comprensión de las infecciones por *Candida albicans* al descubrir que este agente produce una epipolítidioxopiperazina de bajo peso molecular: la gliotoxina (GT).⁵ Con anterioridad se había demostrado que la GT producida por los hongos filamentosos tiene actividades inmunosupresoras^{6,7} y sugerimos que la cronicidad de las infecciones mucocutáneas por *Candida* se debería parcialmente a la producción de esta molécula inmunosupresora.

Gran parte del trabajo que surgió de esta hipótesis se centró en las vías por las cuales la GT podía disminuir las defensas del huésped y, en particular, las actividades de los leucocitos polimorfonucleares humanos.⁵

Participó en la investigación: Terriann Crisp, Jefe de Fisiología y Farmacología, University Research, Des Moines University Osteopathic Medical Center, Des Moines, EE.UU.

Patrocinio y reconocimiento: El autor agradece la eficaz colaboración de Esther Ghan, asistente administrativa del decano de University Research, en la elaboración de este manuscrito. El Dr. Bryan Larsen recibió una subvención de Johnson y Johnson para sus estudios con gliotoxina.

Además de documentar los efectos de la GT sobre las defensas del huésped, simultáneamente nos intrigaba la posibilidad de utilizar tales efectos inmunosupresores en procesos patológicos relacionados con reacciones inmunológicas exuberantes, como las producidas en las enfermedades autoinmunitarias. Algunos informes en la literatura indican que la ciclosporina A podría alterar el curso de la diabetes mellitus en modelos animales;^{8,9} sobre la base de estos informes pensamos que la GT podría tener alguna utilidad en un contexto similar.

Fuimos afortunados al contar con un colega, el Dr. Henry Driscoll, con considerable experiencia en un modelo animal de diabetes tipo 1: las ratas BB. Un elevado porcentaje de estos animales con propensión a la diabetes desarrolla la forma insulino dependiente de la enfermedad a partir de los 65 días de vida.¹⁰ La mayoría de los estudios que interfieren exitosamente el desarrollo de diabetes en estos animales sugieren que el tratamiento se debe iniciar alrededor de los 30 días de vida para que sea efectivo. Confirmamos este concepto en nuestros estudios. En el año 2000 informamos que la incidencia de diabetes del 90% en el grupo de control se redujo a 56% en los animales tratados con GT.¹¹ Además, el estudio demostró que la GT disminuía en forma significativa las concentraciones sanguíneas de glucosa en animales prediabéticos.

A continuación de este trabajo se realizó una investigación de algunos parámetros inmunológicos asociados con la administración de GT para el tratamiento de la diabetes en ratas BB con propensión a la enfermedad.¹² En ese estudio demostramos que poblaciones de esplenocitos tratados con gliotoxina *in vitro* mostraban disminución relativa de linfocitos CD4⁺ y aumento de células CD8⁺. No pudimos demostrar un cambio similar en las células obtenidas de animales que habían sido tratados con GT, pero la evaluación morfológica de los folículos esplénicos de los que recibieron ese tratamiento demostró disminución de la pulpa blanca (la localización esplénica de los linfocitos T) en comparación con los controles. Probablemente esto se debió a la pérdida apoptótica de linfocitos, debido a que la apoptosis también estaba aumentada en los bazo de los animales tratados con GT. Otra observación importante fue el aumento significativo de la expresión del marcador RT6 en los linfocitos de ratas con propensión a la diabetes después del tratamiento con GT. Este marcador sólo está presente en un muy pequeño porcentaje de células en las ratas con diabetes tipo 1; el aumento de su expresión fue un hallazgo sorprendente que podría ser importante.

Los estudios realizados sobre los efectos inmunológicos de la GT permitieron calificarla como sustancia inmunomoduladora más que como inhibidor global de las reacciones inmunológicas. Cualquier abordaje inmunológico para el tratamiento de la diabetes deberá utilizar modificaciones específicas y limitadas de las respuestas inmunitarias para tratar la autoinmunidad sin convertir al paciente en inmunodeprimido. Creemos que nuestros estudios indican que la GT podría cumplir este requisito.

Si bien las investigaciones realizadas en ratas diabéticas sugieren la posibilidad de nuevos tratamientos potenciales para la enfermedad humana, la capacidad para traducir estas investigaciones en nuevos tratamientos de relevancia clínica aún constituye un verdadero desafío. A pesar de que Futren y col.² informaron retraso de diabetes manifiesta en seres humanos con la administración de ciclosporina, esta droga cuenta con la distinción de ser un fármaco aprobado con conocidos efectos terapéuticos y acciones adversas en seres humanos. De acuerdo con nuestro conocimiento, la GT no ha sido utilizada en seres humanos para ninguna indicación y se requiere un arduo proceso de desarrollo para convertirla en un producto clínicamente útil.

Por cierto, cualquier consideración acerca del uso potencial de GT como agente terapéutico en seres humanos sería prematura si no se resolvieran antes varios interrogantes relacionados con los estudios en animales. Uno de ellos está

referido a la duración de la administración de GT para que el animal se mantenga sin diabetes. En el modelo de ratas BB, la mayoría de los animales son diabéticos a los 120 días de edad y optamos por finalizar los estudios al cabo de ese lapso. No se pudo determinar si se habría desarrollado diabetes después de los 120 días al suspenderse la administración de GT, porque se presumió que no se producirían nuevos casos de la enfermedad. Aun si contáramos con estos datos, se ignora cómo podrían ser utilizados para prevenir la enfermedad humana. Además de transformar un resultado experimental en una posibilidad terapéutica, también sería necesario seleccionar a los pacientes adecuados para este tratamiento,¹³ aunque los antecedentes familiares y algunos marcadores séricos son claves útiles. Cuando la diabetes tipo 1 se manifiesta clínicamente, una porción considerable de la función pancreática ya se ha perdido.

Modulación inmunológica como tratamiento de la diabetes

Otros abordajes promisorios para el tratamiento de la diabetes son las intervenciones inmunológicas, aunque no todas tienen por objetivo la inmunosupresión. No se conocen completamente los mecanismos subyacentes de la inmunopatología de la diabetes, pero se sugirió que algunas células inmunitarias específicas pueden recibir señales defectuosas que conducen a la obliteración ulterior de las células de los islotes que segregan insulina.¹⁴ Un modelo de abordaje informado recientemente plantea la reorientación de la respuesta inmunológica para preservar la función pancreática. Mediante el «reentrenamiento» del sistema inmunológico, el grupo de Faustman¹⁴ fue capaz de atenuar la destrucción de las células de los islotes. El aumento de la expresión de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en ratones para destruir las células inmunitarias defectuosas y la inyección de células donadas que expresaban sus propios péptidos resultaron cruciales para «reeducar» a las nuevas células T para que no atacaran a las células de los islotes. En consecuencia, hasta un 75% de los ratones tratados tuvieron concentraciones sanguíneas normales de glucosa que persistían 100 días después del tratamiento.

En un estudio publicado recientemente, Herold y col.¹⁵ informaron el uso de un anticuerpo monoclonal humanizado no activante dirigido contra las células que poseían el antígeno linfocitario CD3⁺. Este anticuerpo se denominó anti-CD3-hOKT3 gamma 1 (Ala-Ala). El tratamiento de pacientes con diagnóstico *de novo* de diabetes tipo 1 durante 14 días reveló que 9/12 experimentaron una mejoría de la producción de insulina de hasta 1 año de duración, en tanto que 10/12 controles no tratados con anticuerpos no tuvieron una producción estable de insulina. Este estudio incluyó una muestra muy pequeña y aún es necesario determinar en investigaciones más extensas cuánto anticuerpo se puede utilizar. No obstante, demostró la utilidad de los tratamientos inmunomoduladores selectivos para retrasar la enfermedad.

Otro grupo de investigadores, en Jerusalén, examinó la probabilidad de que un péptido inmunomodulador de la proteína del *shock* térmico 60, conocido como DiaPep277, pudiera detener la destrucción de las células beta y preservar la secreción endógena de insulina en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1.¹⁶ En esos estudios, los pacientes tratados con placebo presentaron pérdida acumulativa de péptido C estimulado por glucagón, lo cual indica desaparición progresiva de las células beta. Los diabéticos tratados con DiaPep277 continuaron sintetizando péptido C inducido por glucagón y requirieron menos insulina exógena para mantener el control de la glucemia. El tratamiento temprano (cuando el número de células beta dañadas es menor) con DiaPep277 aumentaría la eficacia terapéutica de este régimen.¹⁶

Gross y col.¹⁷ informaron que una nueva droga inmunorreguladora, conocida como linomida, era efectiva contra las reacciones autoinmunitarias en ratones diabéticos no obesos (NOD) que desarrollan espontáneamente diabetes entre las 10 y las 40 semanas de edad. El agregado de

linomida al agua para beber a las 5 semanas de vida impidió el comienzo de la diabetes mientras duraron los experimentos.¹⁷ Los análisis morfológicos revelaron que los animales tratados con linomida presentaban células de los islotes prácticamente normales en tamaño y en número; sólo en algunas se advertía insulinitis leve. Cabe señalar que más de 80% de las hembras de los ratones NOD desarrollan diabetes autoinmunitaria mediada por células T, en contraste con 10% a 20% de los machos. Es indispensable realizar nuevos estudios sobre el papel mediador potencial del sexo sobre la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias. En el estudio mencionado, cuando las hembras NOD recibieron trasplantes con islotes subcapsulares singeneicos en combinación con linomida, se previno la aparición de diabetes e insulinitis del injerto durante 40 semanas. La linomida parece regular las células presentadoras de antígenos (por ejemplo, los macrófagos) y bloquea la infiltración de células T, B y dendríticas entre las células beta del páncreas. Estas acciones finalmente condujeron a la inhibición de la respuesta autoinmune contra los antígenos de las células beta. Un estudio clínico con linomida en bajas dosis en pacientes con diabetes de diagnóstico reciente produjo niveles más bajos de hemoglobina glicosilada en comparación con los controles no tratados; el grupo tratado requirió menos insulina.¹⁸

Las células T CD40+CD4+ fueron identificadas como una población con características patogénicas únicas en la diabetes tipo 1.¹⁹ Su identificación como blanco también podría tener efectos beneficiosos.²⁰ A pesar de las posibilidades de los tratamientos inmunológicos, la repetición de los resultados en estudios con seres humanos y posteriormente la implementación de estrategias terapéuticas implicarán un trabajo considerable para demostrar su eficacia y seguridad. Mientras tanto, deberemos continuar confiando en los abordajes farmacológicos.

Reposición celular como tratamiento de la diabetes

Los investigadores que intentan desarrollar nuevos esquemas terapéuticos para el manejo de la diabetes tipo 1 están descubriendo métodos para regenerar la función pancreática perdida con la reposición de las células beta mediante trasplante del órgano o transferencia celular. En EE.UU., anualmente se realizan alrededor de 1 300 trasplantes, aunque algunos hospitales limitan el procedimiento para los enfermos que requieren trasplante doble de riñón y de páncreas. A pesar de que el trasplante de páncreas puede parecer sencillo, la necesidad de inmunosupresión de por vida y la ausencia de un número suficiente de órganos trasplantables indican que no puede ser la solución universal. El trasplante de células de los islotes, precursor del trasplante del órgano completo, tuvo una tasa de éxito muy reducida, aunque podría mejorar con los métodos informados recientemente por Shapiro y col.²¹ Las limitaciones en la disponibilidad de células y del tratamiento inmunosupresor postrasplante crean un conjunto de problemas similares a los hallados en el trasplante del órgano completo.

Como se mencionó anteriormente, el trasplante de células de los islotes está limitado por el requerimiento de células secretantes de insulina y tratamiento inmunosupresor a largo plazo para atenuar los efectos destructivos de los linfocitos que reaccionan contra los tejidos propios. Además, los trasplantes de células de los islotes requieren más de un páncreas donante por paciente²² y muchos islotes aislados no pueden ser utilizados. A pesar de estas limitaciones, se informó que el trasplante de células de los islotes puede permitir la independencia de la insulina en las siguientes condiciones:

- cuando se trasplanta una masa suficiente de células de los islotes;
- cuando se asegura el tratamiento posquirúrgico con un régimen inmunosupresor sin glucocorticoides, consistente en tacrolimus, sirolimus y daclizumab.²¹

Aunque las células beta productoras de insulina se pueden obtener de fuentes fetales o de tejidos adultos, la tarea de hacerlas proliferar y colonizar no es sencilla. Se deben

enfrentar dos fuerzas contrapuestas: la capacidad para generar un número suficiente de células para el trasplante (proliferación) y la necesidad de que alcancen un grado adecuado de diferenciación. Para lograr este último objetivo es indispensable que las células se diferencien en unidades funcionales, lo que implica la diferenciación de más de un tipo celular. Una vez trasplantadas las células capaces de producir insulina también es importante que la segreguen y que lo hagan en respuesta a una carga de glucosa. El páncreas y sus islotes son agregados complejos de diferentes tipos celulares y el funcionamiento adecuado de las células beta podría depender de su coexistencia y comunicación. El trabajo del grupo de Bonner-Weir²³ sugirió la necesidad de una fuente de múltiples tipos celulares para la funcionalidad de los islotes; estos investigadores demostraron que las células de los conductos de personas adultas podían ser cultivadas y desdiferenciadas en ciertas condiciones, dando origen posteriormente a células endocrinas y ductales con evidencias de sensibilidad a la glucosa.

Se está dedicando un gran esfuerzo al desarrollo de métodos para diferenciar células precursoras embrionarias en elementos que produzcan insulina y estructuras que semejen los islotes funcionantes. Se realizaron estudios en ratones con resultados alentadores y se encuentran en desarrollo algunos intentos para generar líneas celulares humanas apropiadas. Estos últimos consisten en la generación de las condiciones ambientales propicias (como el control de las concentraciones de glucosa en el medio de cultivo) y en técnicas de selección o ingeniería genética. Dos productos genéticos son útiles para diferenciar las células de los conductos (que expresan citoqueratina 9) y las células beta (que expresan PDX-1) y constituyen la base para asegurar que las células cultivadas expresen los genes que demuestran la diferenciación apropiada.²⁴

Otros enfoques

Hasta que la reposición celular sea una opción completamente desarrollada para el tratamiento de la diabetes tipo 1 se continuarán investigando diversos tipos de farmacoterapia. No se han identificado agentes farmacológicos capaces de evitar la diabetes, y la administración de insulina aún es el único tratamiento de la enfermedad. Un estudio clínico refutó una teoría que planteaba que la administración prolongada de insulina en bajas dosis, capaz de suprimir la reacción autoinmunitaria, podía ser terapéutica en la diabetes tipo 1. Skyler y los miembros del Estudio de Prevención de la Diabetes (grupo de diabetes tipo 1)²⁵ informaron el uso de insulina en bajas dosis (0.25 u/kg/día, ultralenta) más infusiones anuales de cuatro días de insulina en un grupo de familiares de primero y segundo grados de pacientes con diabetes tipo 1. El riesgo se evaluó sobre la base de la genética y de los anticuerpos contra las células de los islotes; aquellos en los que se determinó un riesgo significativo para el desarrollo de diabetes en los 5 años siguientes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento con insulina en bajas dosis o a uno sin tratamiento. Después de un período de observación promedio de 3.7 años, el grupo de tratamiento presentó la misma tasa de aparición de diabetes que los controles.

Actualmente, los pacientes con diabetes tipo 1 deben inyectarse tres veces por día o más con insulina subcutánea para mantener un control de la glucemia semejante al observado en condiciones fisiológicas. Este régimen terapéutico es doloroso e inconveniente. Para solucionar esta situación se están desarrollando preparaciones de insulina en aerosol que se depositarían en el alvéolo pulmonar; es de esperar que estos compuestos mejoren el cumplimiento y constituyan un método más efectivo para controlar las concentraciones plasmáticas de glucosa en diabéticos insulínodpendientes.²⁷ No obstante, antes de considerar seguro y efectivo un sistema de administración de insulina en aerosol es necesario determinar el efecto del tamaño de las partículas, su velocidad y la frecuencia del flujo inspiratorio. Es

posible que los efectos a largo plazo de la diabetes alteren las propiedades absorptivas del epitelio pulmonar, modificando la biodisponibilidad de las preparaciones de insulina administradas por vía inhalatoria. Por lo tanto, se requieren más estudios para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de esta modalidad terapéutica.

Recientemente se colocaron sensores subcutáneos para el monitoreo continuo de los niveles intersticiales de glucosa. Se demostró que la concentración intersticial de glucosa es un reflejo de las concentraciones sanguíneas.^{28,3} Debido a que los dispositivos para la obtención de muestras no brindan información acerca de las determinaciones de glucosa en tiempo real, aún no se utilizan en forma regular. Cuando se adquiera esta información y se desarrollen dispositivos de monitoreo continuo con capacidad para advertir a los pacientes sobre las concentraciones peligrosamente elevadas (o bajas) de glucosa, es posible que se produzca una «revolución» en el tratamiento de la diabetes tipo 1.³

Hace poco tiempo se informaron resultados alentadores para la disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa con las mezclas de hierbas chinas, como *quei fu di huang wan* (Quei Fu DHW), que actúan mediante la inhibición de la gluconeogénesis hepática.²⁹ La administración oral reiterada de Quei Fu DHW reduce significativamente la glucemia en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina. Esto implica que los efectos de la mezcla de hierbas son independientes de la insulina, como los de la metformina. Hallazgos como éste sugieren que la fitoterapia puede ser un complemento útil para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2.²⁹ Sin dudas, se requieren más estudios para confirmar las propiedades reguladoras de la glucosa de las hierbas medicinales y nutricionales.

Muchos de los recientes abordajes para detener la progresión de la diabetes tipo 1 implican alto grado de sofisticación científica y utilizan nuevos fármacos o productos biológicos, como se mencionó anteriormente. Una de las observaciones realizadas en enfermos con hemocromatosis hereditaria es que la diabetes mellitus³⁰ a menudo acompaña a las otras variadas consecuencias de la sobrecarga de hierro. Si bien no se cree que la diabetes tipo 1, en general, sea consecuencia de la hiperferremia, el daño oxidativo que acompaña a la sobrecarga de hierro puede exacerbar el daño que experimentan las células beta a través de otros mecanismos inmunológicos. Fernández-Real³¹ realizó tres flebotomías (500 ml en cada procedimiento) durante un intervalo de 6 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 y demostró mejoría de las concentraciones de hemoglobina A_{1c} junto con disminución de la resistencia a la insulina. Aunque este estudio no investigó la diabetes tipo 1, una vez más puso de manifiesto que la diabetes en todas sus formas es una enfermedad extremadamente complicada y que muchas de las nuevas modalidades terapéuticas pueden resultar beneficiosas, al menos para algunos enfermos que padecen las secuelas de esta enfermedad.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

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



Más información en www.sicisalud.com: dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y full text.

Bibliografía

- Bach JF. 1994. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr. Rev.* 15:516-42.
- Feutren G, Assan R, Karsenti G, Du Rostu H, Sirmaj J, Papoz L, Vialettes B, Vexiau P, Rodier M, Lallemand A, Bach JF. 1986. Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. Results of a multicenter double-blind trial. *Lancet.* 1:119-124.
- Atkinson MA, Eisenbarth G.S. 2001. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The Lancet* 358.
- Michelsen BK, Petersen JS, Boel E, Moldrup A, Dyrberg T, Madsen OD. 1991. Cloning, characterization, and autoimmune recognition of rat islet glutamic acid decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 88:8754-8754.
- Shah DT, Larsen B. 1991. Clinical isolates of yeast produce a gliotoxin-like substance. *Mycopathologia* 116:203-208.
- Eichner RD, Salami MA, Wood PR, Mullbacher A. 1986. The effects of gliotoxin upon macrophage function. *J Immunopharmacol* 8:789-797.
- Mullbacher A. 1984. Immunosuppression in vitro by metabolite of a human pathogenic fungus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 81:2835-2837.
- Like AA, Dirodi V, Thomas S, Guberski DL, Rossini AA. 1984. Prevention of diabetes mellitus in the BB/Wor rat with cyclosporin A. *Am J Pathol.* 117:92-97.
- Miyagawa J, Yamamoto K, Hanafusa T, Itoh N, Nakagawa C, Otusuka A, Katsura H, Yamagata K, Miyazaki A, Kono N. 1990. Preventive effect of a new immunosuppressant FK-506 on insulinitis and diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia.* 33:503-505.
- Mordes JP, Desemone J, Rossini A A. 1987. The BB rat. *Diabetes Metab Rev.* 3:725-750.
- Larsen B, Liu H, Jackman S, Driscoll H. 2000. Effect of gliotoxin on development of diabetes mellitus in diabetes-prone BB/Wor rats. *An of Clin & Lab Sci.* 30: 99-106.
- Liu H, Jackman S, Driscoll H, Larsen B. 2000. Immunologic Effects of Gliotoxin in Rats: Mechanisms for Prevention of Autoimmune Diabetes Mellitus. *An of Clin & Lab Sci.* 30:4
- Wilkin TJ, Armitage J. 1985. Predicting insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1:1279-1280.
- Ryu S, Kodama S, Ryu K, Schoenfeld DA, Faustman DL. 2001. Reversal of established autoimmune diabetes by restoration of endogenous beta-cell function. *J Clin Invest.* 108: 63-72.
- Herald Kevan C, Hagopian Wm, Auger Julie A, Poumian-Ruiz Ena, Taylor Lesley, Donaldson David, Gitelman Stephen E, Harlan David M, Xu Danlin, Zivin Robert A, Bluestone Jeffrey A. 2002. Anti-CD3 Monoclonal antibody in New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 346:1692-1698.
- Raz I, Elias D, Avron A, Tamir M, Metzger M, Cohen IR. 2001. Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomized, double blind, phase II trial. *The Lancet* 358: 1749-1753.
- Gross DJ, Weiss L, Reibstein I, Hedlund G, Dahlen E, Rapoport MJ, Slavin S. 2001. The immunomodulator Linomide: role in treatment and prevention of autoimmune diabetes mellitus. *Intern Immunopharm.* 1: 1131-1139.
- Coutant R, Landais P, Rosilio M, Johnsen C, Lahlou N, Chatelain P, Carel JC, Ludvigsson J, Boitard C, Bougneres PF. 1998. Low dose Linomide in Type 1 juvenile diabetes of recent onset: a randomized placebo-controlled double blind trial. *Diabetologia* 41 (9):1040-1046.
- Wagner DH Jr, Vaitaitis G, Sanderson R, Puulin M, Dobbs C, Haskins K. 2002. Expression of CD40 identifies a unique pathogenic T cell population in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 99 (6):3782-7.
- Homann D, Jahres A, Wolfe T, Huges A, Coon B, van Stipdonk JJ, Prilliman KR, Schoenberger SP, von Herrath MG. 2002. CD40L blockade prevents autoimmune diabetes by induction of biotypic NK/DC regulatory cells. *Immunity.* 16(3):403-15.
- Shapiro J, Lakey JRT, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. 2000. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *New Eng J Med.* 343:230-238.
- Berney T, Ricordi C. 2000. Islet cell transplantation: the future? *Langenbecks Arch. Surg.* 385: 373-378.
- Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, Tatarkevich K, Song KH, Sharma A, O Neil JJ. 2000. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci USA.* 97:7999-8004.
- NIH. 2002. Stem cells and diabetes. *Stem Cell book.* Chapter 7:65-75. <http://www.nih.gov/stemcell>
- Chae SY, Kim SW, Bae YH. 2001. Bioactive polymers for biohybrid artificial pancreas. *J Drug Target* 9(6):473-84.
- Skyler J, the Diabetes Prevention Trial Type 1 Diabetes Study Group. 2002. Effects of Insulin in Relatives of patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* N Engl J Med. 346:1685-91.
- Laube BL. 2001. Treating diabetes with aerosolized insulin. *Chest,* 120: (3), Supplement.

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 septiembre 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 - Calidad de vida en jóvenes con diabetes: un desafío para la comunidad médica



Ana Lilia Rodríguez Ventura, Columnista Experta de SIIC
Institución: Joslin Diabetes Center, Boston, EE.UU.

La calidad de vida (CV) es un concepto teórico importante para valorar el impacto de la diabetes en múltiples aspectos (por ejemplo: físico, psicológico y social) de la vida de una persona. Se utilizaron diversos tipos de cuestionarios para evaluar la CV en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 (DBT1) que comprenden instrumentos generales y específicos de enfermedad, tanto para la autoevaluación de los pacientes como para los informes de los padres. El uso de múltiples instrumentos probablemente provea una evaluación más completa de la CV. En un estudio reciente de 100 jóvenes con DBT1, encontramos que el conflicto familiar relacionado específicamente con la diabetes fue la única variable asociada significativamente con la CV; el menor grado de conflictividad se correlacionó con una mejor CV. Se comparó la CV entre los niños y adolescentes con DBT1 y una muestra de referencia; la CV no difirió entre ambas muestras, pero el informe de los padres fue significativamente peor en el caso de los pacientes con DBT1 en comparación con la muestra de referencia. Habitualmente, la investigación de los factores asociados con la CV en los jóvenes con DBT1 produjo resultados incongruentes y, por ende, es necesaria la realización de más investigaciones. Los ensayos de CV en jóvenes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) informaron una alteración en la CV. Dada la creciente prevalencia de obesidad y DBT2 entre los jóvenes, las investigaciones sobre la CV son de crucial importancia. La investigación continua sobre la CV en niños y adolescentes con DBT1 y DBT2 es vital para asegurar una atención óptima de los pacientes y sus familias.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/13/107.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

b - Autoevaluación de la glucosa sanguínea en diabetes tipo 2



José Luis Clua Espuny, Columnista Experto de SIIC
Institución: Equip d'Atenció Primària, Area Bàsica de Salut Tortosa Est., Institut Català de la Salut, Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, Tarragona, España

Fundamentos: El impacto socioeconómico de la diabetes sobre el consumo de recursos sanitarios hace necesario priorizar su oferta para consolidar aquellas intervenciones que sean eficaces en relación con el costo, mejoren la salud de sus receptores y puedan liberar recursos para otros usos o de mayor cobertura poblacional. Entre éstas, se destaca la práctica de la automonitorización de la glucosa sanguínea (MGS). **Objetivo:** Comparar la relación costo-eficacia de la práctica de la MGS frente a la actitud de no practicarla. **Diseño:** Estudio descriptivo y retrospectivo en el período 1995-1997. **Material y método:** 597 pacientes diabéticos tipo 2, de los que 286 practican la MGS y 311 no la hacen, seguidos ambulatoriamente en siete áreas básicas de salud (ABS). Se cuantificaron los costos directos relacionados con la práctica de MGS, visitas en su ABS de referencia, derivaciones

al especialista y pruebas complementarias protocolizadas por la *European NIDDM Policy Group* en la población usuaria de la MGS y la no usuaria; los costos incremental, medio y total para el consumo de tiras reactivas y en el caso de la aplicación de un modelo ideal de cobertura cuantitativa y cualitativa según un consenso clínico, y la relación costo-eficacia. **Resultados:** Mientras el 78% de los diabéticos cumple alguna indicación clínica para la prescripción de MGS, sólo la practica el 42.5%. El consumo de tiras pasó del 8% al 15% del gasto médico total y en la aplicación del modelo de cobertura ideal la MGS representaría un 30% del costo total. La eficacia lograda, un 27%, no fue significativamente diferente entre los usuarios de la MGS y los no usuarios. Si se aplicara el modelo ideal de cobertura, la relación costo-eficacia disminuiría en un 60%. **Conclusiones:** Elegiríamos en las condiciones actuales la opción de no uso de la MGS; la tendencia al mayor costo-eficacia seguirá incrementándose si consideramos que los criterios de control metabólico tienen cada vez valores más bajos y difíciles de lograr; existen evidentes oportunidades para mejorar la gestión y motivar el uso eficiente de una tecnología cuyo consumo está fuertemente asociado a los fallos del mercado sanitario público; el modelo de cobertura ideal debería aplicarse junto a objetivos de mayor eficacia para unificar la eficiencia económica y la clínica.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/13/108.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

c - Mecanismos de acción implicados en los efectos antidiabéticos de las tiazolidindionas



Manuel Vázquez Carrera, Columnista Experto de SIIC
Institución: Unidad de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, España

Las tiazolidindionas (TZD), también llamadas glitazonas, son una nueva clase de fármacos antidiabéticos que han sido introducidos recientemente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Las TZD fueron la primera clase de compuestos identificados como ligandos de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas gamma (*peroxisome proliferator-activated receptors* [PPAR]). La participación de los PPAR-gamma en los efectos farmacológicos de las TZD se basó en estudios que demostraron una excelente correlación entre el efecto hipoglucemiante de estos fármacos y su afinidad por PPAR-gamma. Aunque el músculo es responsable de la utilización de hasta un 80% de la glucosa estimulada por la insulina, se considera que el tejido adiposo es el lugar de acción principal de las TZD. Respecto del mecanismo de acción responsable de los efectos antidiabéticos de las TZD, recientes estudios realizados en animales parecen explicar la aparente paradoja que existe entre la utilización de fármacos antidiabéticos que favorecen la adipogénesis para el tratamiento de la diabetes tipo 2, cuando el factor de riesgo más importante para la aparición de esta patología es la obesidad. El objetivo de este artículo es revisar los estudios más relevantes realizados para determinar el mecanismo de acción de las TZD antidiabéticas.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/13/109.htm
Extensión aproximada: 16 páginas