



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**La diabetes mellitus: un problema mundial
con una importante base genética**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Juan Francisco Ascaso Gimilio

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

D. Rafael Carmena Rodríguez

Leídos el 24 de mayo de 2016

VALENCIA



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

La diabetes mellitus: un problema mundial con una importante base genética

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Juan Francisco Ascaso Gimilio

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

D. Rafael Carmena Rodríguez

Leídos el 24 de mayo de 2016

VALENCIA

Sumario

Discurso de recepción del académico electo Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Francisco Ascaso Gimilio *La diabetes mellitus: un problema mundial con una importante base genética* 7

Introducción 9

Definición de diabetes 17

Breve revisión histórica 17

Clasificación y tipos de diabetes 22

Diagnóstico de diabetes 25

Importancia de la diabetes 27

 Prevalencia 27

 Problema socio-sanitario 29

Diferencias en la etiopatogenia, fisiopatología, clínica y tratamiento de la diabetes mellitus, importancia del componente genético 31

Diabetes mellitus monogénicas 33

Diabetes mellitus tipo 1 37

 Alteraciones genéticas en la diabetes mellitus tipo 1 40

 Clínica 42

 Tratamiento 44

Diabetes mellitus tipo 2 54

 Base genética en la diabetes mellitus tipo 2 67

 Clínica 84

 Tratamiento 86

Conclusiones 108

Referencias bibliográficas 110

Discurso de contestación del académico numerario Ilmo. Sr. Dr. D. Rafael Carmena Rodríguez 131

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Juan Francisco Ascaso Gimilio

**La diabetes mellitus: un problema mundial
con una importante base genética**

EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,
ILMAS. SRAS. ACADÉMICAS,
AUTORIDADES,
SEÑORAS Y SEÑORES:

MIS PRIMERAS PALABRAS deben de ser para expresar mi agradecimiento al Excmo. Sr. Presidente y a todos los Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos por el honor que me han concedido al elegirme Académico Numerario de esta Corporación ya casi bicentenaria y de gran tradición en la Medicina Valenciana a la que pertenecen o han pertenecido ilustres e insignes profesionales de la medicina y de las ramas afines. Tengo que decirles que me siento cohibido y pienso que mis méritos son escasos para tan alto honor y distinción.

También debo expresar mi agradecimiento más sincero a los académicos que avalaron mi candidatura y me apadrinaron para ocupar un sillón en esta Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana, los profesores: Rafael Carmena Rodríguez, cuyo prestigio nacional e internacional es bien conocido; el Prof. Carmena es mi maestro y el responsable de mi trayectoria profesional en los aspectos docentes, investigadores y asistenciales en el campo de la medicina; gracias D. Rafael por el apoyo y por las constantes muestras de cariño y amistad a lo largo de todos estos años. El profesor Francisco Javier Chorro Gascó cardiólogo de prestigio, que siempre ha sido un buen amigo y compañero y la profesora Ana Lluch Hernández, oncóloga infatigable en su trabajo y defensora de la igualdad de genero a la que me une un especial cariño. A los tres quiero agradecer su apoyo y reconocer públicamente su dilatada labor profesional desarrollada en nuestra Universidad y en el Hospital Clínico Universitario al que han contribuido a mantener y a aumentar el prestigio que ambas instituciones tienen en nuestra sociedad, como he comentado todos ellos son referentes de reconocido prestigio en el área docente, asistencial e investigadora.

En este solemne acto es para mí un deber inexcusable reconocer públicamente los apoyos de todo tipo que a lo largo de mi trayectoria profesional han hecho posible mi acceso a esta docta Corporación. Estoy aquí, ante ustedes viviendo un momento emocionado, gracias a una serie de circunstancias que han acaecido a lo largo de mi vida y que han marcado mi trayectoria profesional, como han sido la influencia de mis maestros, el apoyo de un importante grupo de compañeros universitarios que han tenido un notable papel en mi desarrollo docente y profesional, la existencia de un equipo asistencial-investigador que siempre me ha apoyado y el influjo positivo que en mi entorno personal ha tenido mi familia y mis amigos.

En los aspectos profesionales me considero discípulo del profesor D. Miguel Carmena Villarta, un excelente docente y un gran clínico, desde mi llegada a su Cátedra y al Servicio de Patología General que dirigía en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, de la mano del Prof. D. José Ferrando Cucarella, confié plenamente en mi, nombrándome Médico Interno y Ayudante de Clases Prácticas, bajo su dirección y enseñanzas se inició y desarrolló mi interés por la docencia que ha continuado durante toda mi vida. Allí, con las prácticas clínicas en la Sala de Patología General, controladas siempre por el Prof. Carmena Villarta desarrollamos el sentido de responsabilidad, una visión global de la medicina y nos inculcó la importancia del exquisito trato necesario en la relación con los estudiantes y los pacientes que participaban en la docencia clínica, haciendo nuestro su principio fundamental “respeto a la persona en todos sus aspectos”. También tuvo una gran influencia en mi formación asistencial como médico inculcándonos una visión clínica general y la práctica de una medicina personalizada y humanizada.

En mi segundo año en el Servicio de Patología General, siendo Médico Residente, se incorpora en la Cátedra y el Servicio de Patología General, el Prof. Rafael Carmena Rodríguez, procedente de un larga estancia en los Estados Unidos de América. Tuve la suerte y el privilegio de ser asignado a la Sección que él dirigía y desde ese día y hasta la actualidad fue mi maestro y mi guía en todos los aspectos profesionales y también en muchos personales, además de un gran amigo. Con él me incorporé no solo a la labor asistencial diaria, sino también a la docente y me abrió la vía de la

investigación en el campo de las dislipemias, en el pequeño laboratorio de investigación que teníamos en el Servicio de Patología General.

Mi desarrollo clínico-investigador se fue forjando con los conocimientos y enseñanzas que el Prof. Carmena Rodríguez incorporó de las nuevas tendencias de la medicina que él aprendió durante su estancia en los Estados Unidos de América, que en aquellos años y actualmente eran el paradigma de la medicina moderna. Los amplios y sólidos conocimientos científicos de D. Rafael sobre la metodología científica y el papel fundamental del laboratorio en la investigación modificaron mi vida diaria que oscilaba entre la clínica y el trabajo en el laboratorio de investigación

Al terminar la residencia me trasladé a la Universidad de Murcia y al Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, donde el profesor Rafael Carmena Rodríguez había obtenido las plazas de Profesor Agregado de Patología Médica de la Universidad de Murcia y Jefe de Departamento de Medicina del Hospital Virgen de la Arrixaca, entonces Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social Virgen de la Arrixaca; durante este periodo obtuve la plaza de Profesor Adjunto Interino de Patología Médica y por oposición la plaza de Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición de Hospital Virgen de la Arrixaca. Allí creamos un laboratorio de investigación en patología lipídica, inicialmente localizado en el Hospital General de la Diputación de Murcia, donde había un área asignada a la Facultad de Medicina y posteriormente en el nuevo edificio, entonces inaugurado, de la nueva Facultad de Medicina en el Campus de Espinardo, de aquella época recuerdo las tardes interminables, sin horario, dedicadas al trabajo en el laboratorio que junto a la Unidad de Pruebas Funcionales que creamos en el Hospital, fueron la base productiva del grupo de investigación que dirigía el Prof. Carmena, aprendimos la importancia de las reuniones científicas para discutir los problemas que se presentaban en el laboratorio o en el desarrollo de los proyectos de investigación. Quiero destacar que fuimos el primer grupo español en publicar un artículo sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL), en un estudio realizado en población diabética.

También se iniciaba, en esa época, la separación y cuantificación de las apolipoproteínas, y el Prof. Carmena que nunca dejaba de innovar y estar en primera línea, me envió a Italia, con el Prof. Mancini que dirigía la

Cátedra y el Servicio de Metabolismo en la Universidad Federico II de Nápoles y era un referente en el campo de la dislipemia y la nutrición. Allí, durante mi estancia aprendí la técnica de la ultracentrifugación y separación de las diferentes lipoproteínas, que posteriormente montamos en nuestro laboratorio. El profesor Mancini me envió a Bari donde habían desarrollado la técnica para medición de las apolipoproteínas, técnica que también incorporamos en nuestro grupo de investigación.

El Profesor Rafael Carmena se traslada, tras su periplo por Murcia, a Valencia como Catedrático de Medicina y jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Clínico Universitario. Con la transformación del Hospital Clínico, aparecen nuevos servicios clínicos y nuevas plazas y tuve la suerte de obtener la plaza de Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición en el Servicio que él dirigía, donde continué mi desarrollo profesional, manteniéndonos unidos hasta la actualidad.

Al llegar a de nuevo a Valencia tras seis años en la Universidad de Murcia, pude desarrollar plenamente mi carrera profesional, donde obtuve el grado de Profesor Titular y posteriormente de Catedrático de Universidad adscrito al Departamento de Medicina de la Universitat de Valencia. En este periodo quiero resaltar las obligaciones y logros que me han impuesto los puestos de responsabilidad académica que he ocupado, como vicedecano con la Profesora Carmen Leal, secretario del Departamento de Medicina que dirigía el Prof. Adolfo Benages y posteriormente director del Departamento durante el largo periodo de 10 años. De este periodo quiero agradecer a todos los profesores, al personal administrativo y a los estudiantes su apoyo y colaboración durante todos estos años que hizo posible el desarrollo del Departamento con el impulso necesario para la transformación y adaptación a los nuevos planes de estudio, la innovación y adaptación a los nuevos tiempos con respeto absoluto a las normas, sintiéndonos orgullosos de ser una parte importante de una universidad antigua, de más de medio milenio desde su fundación, pero a su vez prestigiosa y que sigue en progresión continua adaptándose a las necesidades de la sociedad a la que sirve.

Quiero destacar a algunos profesores de nuestra Universidad, algunos de ellos miembros de esta Real Academia, que han tenido un papel impor-

tante en mi proceso formativo y desarrollo personal, con su apoyo, cariño y consejos continuos. Junto a los profesores Carmena Villarta y Carmena Rodríguez, mis maestros como he comentado, han sido especialmente importantes en mi trayectoria el profesor Adolfo Benages Martínez, un gran amigo fallecido prematuramente, y cuyos consejos y comentarios han sido decisivos en mi formación, el profesor Vicente López Merino, recientemente fallecido, siempre estaré agradecido por su amistad, consejos y enseñanzas, el profesor Julio Marín Pardo y la profesora Carmen Leal Cercós que me han distinguido con su cariño y amistad y al profesor Ferrando Cucarella que me apoyó y dirigió en mis primeros pasos profesionales por la medicina. A todos ellos mi gratitud y mi más sincero afecto.

En mi desarrollo profesional, en una larga etapa bajo la dirección del profesor Carmena Rodríguez, en otra etapa compartiendo la responsabilidad con él y posteriormente siendo el jefe del grupo asistencial y de investigación en Diabetes y Enfermedades Metabólicas de nuestro Centro y del Instituto de Investigación INCLIVA, formamos un sólido equipo y conseguimos hitos importantes en la investigación en la patología del metabolismo lipídico. Posteriormente incorporamos a nuestro grupo, los estudios genéticos inicialmente en dislipemias y posteriormente en diabetes y obesidad con 2 figuras clave en este proceso los doctores José T. Real y el Dr. F. Javier Chaves. Nuestro grupo, como es habitual, en estos años contactó y estableció relaciones con diferentes grupos de investigación internacionales como el del Prof. Ordovás de la Universidad de Tufts en Boston (USA), el Prof. Vidal-Puig de la Universidad de Cambridge (UK), el Prof. Castro-Cabezas en la Universidad de Utrecht (Holanda), el Prof. Mancini de la Universidad de Nápoles (Italia), el Prof. Asmann de la Universidad de Münster (Alemania), el Prof. Camejo de la Universidad de Goteburgo (Suecia), etc. Así mismo, hemos colaborado con diferentes grupos de investigación nacionales, formando parte del CIBER de Diabetes Mellitus y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) del Instituto de Salud Carlos III. Hemos colaborado con grupos afines de la Universidad de Valencia y del Hospital Clínico, de los que quiero destacar como el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, el Departamento de

Farmacología, el Servicio de Cirugía General y los diferentes grupos que se integran en el Instituto de Investigación Sanitaria – INCLIVA.

Pero no hubiésemos conseguido nada sin la colaboración de un amplio número de profesionales, formado en los primeros años por el personal de la Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, de los que guardo un gran afecto, y desde 1983 hasta la actualidad por los miembros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valencia que han demostrado un espíritu de trabajo y superación continuado y progresivo, con un gran interés por la investigación y el avance asistencial, con una gran capacidad de estudio, dedicación, espíritu crítico y de innovación, desarrollando las principales líneas de investigación de nuestro grupo, la patología del metabolismo lipídico, la resistencia a la insulina y la diabetes. En este grupo quiero mencionar a José T. Real Collado, José F. Martínez Valls, María Antonia Priego Serrano, junto a Sagrario Serrano que aunque actualmente no está con nosotros formaron el grupo inicial de investigación en patología lipídica. Posteriormente, en el campo de la investigación en diabetes se incorporó Francisco Javier Ampudia Blasco y en el de la nutrición Miguel Civera Andrés, completando las áreas de investigación de nuestro grupo. Pero este desarrollo investigador hubiera sido imposible sin la colaboración de todo el personal del Servicio de Endocrinología y Nutrición y quiero mencionar a Esteban González Bayo y Miguel Catalá Bauset actualmente jubilados, son grandes clínicos que han realizado una función asistencial y una colaboración continua con el grupo, además de demostrar siempre una gran amistad, y al Prof. Antonio Hernández Mijares que actualmente es el Jefe de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario Dr. Peset. El resto de miembros actuales del Servicio Saribel Lorente, Sergio Martínez Hervás, Jordi Ferri y Gloria Cervelló a los que siempre estaré agradecido por su colaboración y apoyo.

También tengo que recordar a los diferentes médicos residentes que han pasado por el Servicio y han colaborado durante su formación en la investigación y han sido capaces, casi todos, de hacer su tesis doctoral, no puedo nombrar a todos ellos, pero les expreso mi agradecimiento por su colaboración durante los años que formaron parte de nuestro grupo, ellos saben que siempre los considero compañeros y amigos. Finalmente, la

investigación y el proceso asistencial de un grupo clínico no solo se basa en la labor de los médicos, por ello es de justicia que exprese mi agradecimiento al equipo de enfermeras/enfermeros del Servicio, cuya labor es fundamental e imprescindible tanto en el proceso asistencial, como en el investigador y quiero destacar las figuras de Geles Viguer, Pepa Gabaldón y Maribel Sanz, fundamentales en el desarrollo del Servicio. Además quiero mencionar al resto del personal del Hospital Clínico Universitario, resto de servicios y la dirección del hospital, que nos han apoyado cuando hemos necesitado su ayuda en cualquier proyecto y que muchos de sus miembros, no puedo nombrarlos a todos, no solo nos han apoyado y ayudado en nuestros proyectos, sino que han demostrado ser buenos amigos. Gracias a todos.

He destacado la importancia de mis maestros y del equipo de trabajo en definitiva de las personas que han influido y colaborado en mi trayectoria profesional, pero difícilmente esta hubiera sido posible y fructífera sino hubiera contado con un grupo de amigos que han demostrado una gran afectividad, cariño y su apoyo constante en mi vida particular y profesional. Siempre he pensado que la productividad en el trabajo y en el estudio se debe en parte importante a la existencia de una agradable vida personal. En mi caso la he conseguido gracias a la paciencia, comprensión y cariño que he recibido continuamente de mis amigos y familiares; no voy a insistir, vosotros sabéis la importancia que vuestra amistad y apoyo tiene en mi vida.

He dejado para el final mi agradecimiento a mi familia que ha sido transcendental en mi trayectoria vital. Quiero recordar a mis padres; sus valores como la honestidad, la importancia del trabajo y el amor a la familia han sido decisivos para mí; también lo han sido mis hermanos de los que siempre he recibido su apoyo y cariño. Naturalmente, mi agradecimiento a Cristina, mi mujer, que ha sufrido mis oposiciones universitarias y mis momentos de malhumor cuando tenía problemas relacionados con el trabajo, en ocasiones olvidando que ella tenía los suyos, y siempre me ha apoyado y comprendido, mis hijos que han tenido muchos momentos en los que su padre desaparecía, por estudio, por trabajo, por viajes profesionales, ellos saben que los quiero y que son lo más importante en mi vida, junto a sus hijos mis nietos.

Voy a dedicar las últimas palabras de la introducción al predecesor en el sillón académico, en este caso al Ilmo. Sr. José María Martínez Urrea, con el que me une no solo el sillón que él ocupó en esta Real Academia, sino también haber sido discípulo de D. Miguel Carmena y profesor ayudante de clases prácticas en su Cátedra, su desaparición privó a la medicina valenciana y a esta Academia de un importante médico-investigador que desarrolló su actividad profesional en Castellón, donde recibió numerosos galardones y premios entre otros del Colegio Oficial de Médicos y de la Diputación de Castellón. Espero ocupar el sillón académico que ocupó el Dr. Martínez Urrea con entusiasmo y entrega a esta docta Corporación y cumplir con las tareas que me sean encomendadas.

A continuación paso a dar lectura ante ustedes del Discurso de Recepción como Académico de Número de esta honorable Institución. Mi discurso tratará sobre la importancia de la genética en una enfermedad muy antigua y que se está convirtiendo en un problema sanitario de primera magnitud, la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus un problema mundial con una importante base genética

1. Definición de diabetes

La diabetes mellitus se define como un síndrome o conjunto de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia crónica, causada por factores genéticos, epigenéticos y ambientales, que conducen a defectos en la secreción de insulina, de la acción de la insulina o a ambos. En su evolución natural, la diabetes no tratada, conduce a una serie de lesiones inicialmente funcionales y posteriormente orgánicas que afectan a numerosos órganos y sistemas (especialmente a ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos), que conllevan una elevada morbi-mortalidad (American Diabetes Association, 2015).

Las alteraciones responsables de la hiperglucemia son:

- La falta de secreción de insulina o déficit de insulina.
- El defecto en la acción de la insulina, alteración de los receptores periféricos de la insulina o resistencia a la acción de la insulina.
- La combinación de ambos factores.

La definición o el diagnóstico de la enfermedad (diabetes) se ha establecido por los valores de hiperglucemia, con los valores que estadísticamente se relacionan con las lesiones de microangiopatía diabética, considerada como una lesión típica de la diabetes. Sin embargo, hay que recordar que en la diabetes junto a la alteración del metabolismo de la glucosa, existen importantes modificaciones en el metabolismo lipídico (dislipemia diabética) y proteico con disminución de la síntesis de proteínas y aumento de su catabolismo.

2. Breve revisión histórica

La diabetes mellitus es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad desde el principio de los tiempos y de la que los médicos han intentado cla-

sificar y tratar (Farmer L, 1952; Paton A, 1961; Leibowith JO, 1972 y Ahmed AM, 2002).

Antigüedad

Una de las primeras referencias se halla en un papiro encontrado en 1862 en Tebas (actualmente Luxor), por el alemán Ebers, conocido como el papiro de Ebers datado aproximadamente en 1500 años a.C., y en el que se menciona una sintomatología que recuerda a la de la diabetes.

Demetrio de Apamea, 270 a.C., utilizó el término de diabetes (a partir de Dia = “a través” y Betes = “pasar”) para definir un estado de debilidad, intensa sed y poliuria y Areteo de Capadocia en el siglo II d.C., acuña el nombre de diabetes para designar esta enfermedad. El término significa –correr a través de–, refiriéndose al signo más llamativo, que es la eliminación exagerada de agua por el riñón, expresando que el agua entra y salía del cuerpo sin control.

Susruta Samhita, padre de la medicina y cirugía en la antigua India, siglo III o IV d.C., describió la diabetes mellitus y llegó incluso a diferenciar una diabetes que se presentaba en los jóvenes que conducía a la muerte y otras que se aparecía en personas de una cierta edad. Llevó acabo una descripción detallada de la enfermedad e incluyendo el hecho de que la orina tenía sabor dulce.

Por la misma época, los médicos chinos también conocían la diabetes y el hecho de que la orina de los diabéticos atraía las hormigas, y describiendo la propensión a desarrollar diferentes complicaciones.

Siglos XVI-XVIII

Thomas Sydenham (1624-1689), especuló que la diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre que aparecía por una digestión defectuosa que hacía que parte del alimento tuviera que ser excretado en la orina.

Mathew Dobson (1725-1784), estudiando pacientes con diabetes describió que tenían azúcar en la sangre y en la orina y describió la sintomatología de la diabetes. Pensaba que el azúcar se formaba en la sangre por algún defecto de la digestión y la función de los riñones era exclusivamente la de eliminar el exceso de azúcar.

Siglos XIX-XXI

La era de razón, que se inició en Francia con la Revolución francesa y continuó a lo largo del siglo XIX, con el comienzo de la ciencia experimental, permitió que se consiguieran más avances en medicina de los que se habían conseguido en todos los siglos anteriores.

Una de las mayores figuras fue el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) que realizó importantes descubrimientos incluyendo la observación de que el azúcar que aparece en la orina de los diabéticos había estado almacenado en el hígado en forma de glucógeno. También demostró que el sistema nervioso central estaba implicado en el control de la glucosa al inducir una glucemia transitoria en el conejo consciente estimulando la médula. Esta observación, junto a otros experimentos establecieron las bases científicas para el conocimiento de la diabetes.

Claude Bernard también realizó numerosos experimentos con el páncreas desarrollando el modelo de ligadura del conducto pancreático. Aunque él no llegó a atribuir a este órgano un papel endocrino, permitió a otros demostrar que con esta técnica se inducía la degeneración del páncreas exocrino manteniendo intacta la función endocrina.

Otra figura clave fue Paul Langerhans que en 1869, realizando su tesis doctoral, describió unos racimos de células del páncreas diferentes de las células pancreáticas más abundantes y que podían ser separadas del tejido pancreático. Aunque detalló la existencia de estas células no llegó a conocer su función y años después se bautizaron como islotes de Langerhans.

Oskar Minkowski y Josef von Mering en 1889 estudiaron la función del páncreas en la regulación de los niveles plasmáticos de glucosa, tratando

de averiguar si el páncreas era necesario para la vida. En una serie de experimentos llegaron a extirpar el páncreas a un perro y observaron que el animal moría, pero previamente mostraba los síntomas de una diabetes grave, con poliuria, sed insaciable e hiperfagia. Minskowski observó también la presencia de hiperglucemia y glucosuria. De esta manera quedó demostrado que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa y abrió el camino a muchos investigadores para tratar de aislar del páncreas un principio activo como un posible tratamiento de la enfermedad diabética.

Cuatro años más tarde en 1893, el belga Edouard Laguesse sugirió que estos racimos de células, que él había llamado “islotos de Langerhans” formaban la parte endocrina del páncreas y Jean de Meyer denominó “insulina” a la sustancia procedente de los islotos (en latín “insula”) que debía poseer una actividad hipoglucemiante, pero en ese momento era una hipótesis no demostrada.

En los últimos años del siglo XIX y los primeros del XX, se realizaron grandes esfuerzos para aislar la sustancia que regulaba la glucemia.

Uno de los primeros investigadores en obtener resultados fue el alemán Georg Zuelger, quien obtuvo una serie de extractos pancreáticos capaces de reducir los síntomas de diabetes en un perro previamente pancreatectomizado. Zuelger publicó sus resultados en 1908 e incluso patentó su extracto (“Acomatrol”). Sin embargo, los graves efectos tóxicos que producía llevó a que renunciase a seguir sus experimentaciones.

Nicolae Constantin Paulesco, médico e investigador rumano, profesor de la Facultad de Medicina de Bucarest, en 1916 aisló un extracto pancreático, a partir de páncreas congelados de perro y de buey, con el que demostró que era capaz de revertir la hiperglucemia en el perro pancreatectomizado. De hecho, uno de los extractos preparados por Paulesco era tan potente, que uno de los perros tratados murió debido a una hipoglucemia. A este extracto lo llamó “pancreatina”. Posiblemente debido a la Primera Guerra Mundial, las observaciones de Paulesco sobre los efectos de su “pancreatina” no fueron publicados hasta 1921. Aunque, como ocurrió en el caso de Zuelger, los efectos tóxicos de los extractos excluían cualquier posibilidad de una administración terapéutica.

Descubrimiento de la insulina

La insulina fue descubierta en el verano de 1921 por Frederick Grant Banting y Charles Best como consecuencia de diversos experimentos realizados en la cátedra del Prof. John J. R. MacLeod, profesor de fisiología de la Universidad de Toronto.

Banting había mostrado mucho interés por la diabetes y había seguido de cerca los trabajos de Sharpey-Schafer y otros autores, quienes habían observado que la diabetes estaba ocasionada por la carencia de una proteína originada en las células de los islotes de Langerhans y que habían denominado insulina. Banting leyó una publicación de Moses Baron en la que se demostraba que la ligadura del conducto pancreático ocasionaba la degeneración de las células productoras de la tripsina, mientras que los islotes de Langerhans permanecían intactas. Banting consiguió convencer a MacLeod para que, durante las vacaciones de éste le asignara un ayudante y le permitiera utilizar sus laboratorios. Charles Best, estudiante de medicina fue el encargado de aislar la presunta proteína.

En solo 9 semanas, trabajando intensamente, Banting y Best ligaron el conducto pancreático de varios perros y obtuvieron un extracto de páncreas libre de tripsina que inyectado en perros que habían desarrollado diabetes, comprobaron que su administración reducía o anulaba la glucosuria de los animales tratados. Por los trabajos sobre este descubrimiento, MacLeod y Banting recibieron en 1923 el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. Banting protestó porque MacLeod compartiera el premio en lugar de Best, y repartió con este último su parte del Nobel. Estos autores tras comprobar su eficacia, desarrollan una forma más pura y refinada de insulina lo que permitió tratar al primer paciente con diabetes en 1922, el niño Leonard Thompson quien recibió insulina y pasó de un estado caquético premortal a una situación de normonutrición.

A partir de ahí, se suceden una serie de descubrimientos que cambian el tratamiento con insulina:

La insulina biológicamente activa es monomérica y está formada por una cadena A con 21 aminoácidos y una B con 30 aminoácidos, unidas por 2 puentes disulfuro. La estructura de la insulina varía entre diferentes espe-

cies animales. Sin embargo, entre los vertebrados, la insulina conserva una buena similitud estructural. Así, las principales insulinas utilizadas en el tratamiento de la diabetes, tenían origen bovino que difiere de la humana en solo tres aminoácidos y posteriormente se utilizó la de origen porcino que se diferencia de la humana solo en un aminoácido. Estas insulinas de origen bovino y porcino tenían la misma efectividad hipoglucemiante que la humana, sin embargo estas pequeñas diferencias estructurales tenían un elevado poder antigénico y el paciente tratado desarrollaba anticuerpos anti-insulina y diferentes problemas inmunológicos.

La primera insulina utilizada se llamó insulina rápida, normal o cristalina, su acción era rápida con una vida media corta. En 1959, se comercializa la insulina NPH (neutral protamine Hagedorn) de origen animal, que tiene una acción más prolongada y permite un menor número de inyecciones diarias y un tratamiento más adecuado.

En 1970 se desarrolla por Genentech Inc., la primera insulina humana. En 1982 aparece la insulina por recombinación genética, obteniéndose una insulina similar a la humana y sin capacidad antigénica, desapareciendo los problemas que existían con el tratamiento con insulinas de origen animal. Con este proceso se han obtenido insulinas de origen humano con diferentes tipos de acción, inicio de acción y vida media, lo que permitió un tratamiento más racional de la diabetes.

Como fecha importante en la historia de la diabetes, en 1991 se estableció el 14 de noviembre como el día mundial de la diabetes.

3. Clasificación y tipos de diabetes

La clasificación actual incluye los siguientes tipos de diabetes (Thomas CC *et al.*, 2015):

Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la destrucción selectiva de las células beta del islote pancreático, produciéndose un déficit absoluto o casi absoluto de insulina y

siendo la insulina exógena necesaria para mantener la vida (Simmons KM *et al.*, 2015).

Anteriormente llamada insulino dependiente, o diabetes infantil. Sin embargo, esta terminología es obsoleta porque la dependencia de insulina puede verse en diferentes tipos de diabetes según el momento evolutivo y por otro lado, este tipo de diabetes puede aparecer a cualquier edad.

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) antes llamada no insulino dependiente o del adulto. Nuevamente esta terminología es obsoleta y no debe utilizarse, porque algunos pacientes en su evolución necesitan insulina y como ocurre con el tipo 1, puede aparecer a cualquier edad incluyendo niños y jóvenes, relacionada con la obesidad en este rango de edad.

La DMT2 se caracteriza por una combinación de resistencia a la insulina y defecto progresivo en la liberación de insulina (American Diabetes Association, 2015).

Otros tipos específicos de diabetes

Se incluyen:

Defectos genéticos de la función de la célula beta o tipo MODY (“Maturity Onset Diabetes in Young”) o diabetes monogénicas. Se trata de un grupo de diabetes con herencia autosómica dominante; representa aproximadamente el 1-2% de los casos de diabetes. Es característica su aparición en adolescentes o en adultos menores de 30 años y se debe a una secreción defectuosa de insulina. Se han descrito 12 tipos. MODY1: Mutación del gen factor nuclear hepático 4 α - HNF4 α (cromosoma 20); MODY2: Mutación del gen glucoquinasa (cromosoma 7); MODY3: Defecto del gen factor nuclear 1 α - HNF1 α - (cromosoma 12), es el más frecuente; los tipos MODY4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 tienen baja frecuencia (<3% del total de los casos de diabetes tipo MODY).

Defectos genéticos en la acción de la insulina: Insulino resistencia tipo A asociada a obesidad y acantosis nigricans, debida a una disminución de la unión insulina receptor del 50 al 90%. Diabetes lipoatrófica, caracterizada por una mutación del gen codificante de la enzima acil-glicerol-3-fosfato-acil-transferasa, cursa con ausencia de tejido adiposo, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia grave e hígado graso. Leprechaunismo, caracterizado por alteración funcional grave del receptor de insulina, talla baja, fenotipo de gnomo (orejas largas y afiladas, labios finos, etc.), alteración del gen 19p13.2. Síndrome de Rabson-Mendenhall de herencia autosómica recesiva, cursa con anomalías dentales, piel gruesa, acantosis nigricans, aspecto senil, crisis de dolor abdominal, resistencia a la insulina y diabetes, la herencia es autosómica recesiva.

Enfermedades del páncreas exocrino: Pueden cursar con cuadros de hiperglucemia y diabetes las pancreatitis agudas y crónicas, la pancreatectomía por cualquier causa, la hemocromatosis, otras causas menos frecuentes.

Endocrinopatías: Acromegalia, Síndrome de Cushing, Hiperaldosteronismo, etc.

Inducidas por fármacos: Pentamidina, ácido nicotínico, corticoides, diuréticos, hormonas sexuales, antidepresivos, diazoxina, dilatina, interferón, etc.

Formas autoinmunitarias raras: Síndrome de “Stiff man” o del hombre tieso con anticuerpos anti-receptor de insulina.

Síndromes genéticos asociados a diabetes: Síndrome de Down; Síndrome de Klinefelter; Lipodistrofias; Distrofia miotónica; Ataxia-telangiectasia; Síndrome de Wolfram (Diabetes mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica y sordera), autosómico recesivo, gen responsable WSF1; Diabetes mitocondrial (MIDD: Maternally Inherited Diabetes and Deafness), forma rara o poco común de diabetes, se debe a defectos en el ADN mitocondrial (ADNmt), transmisión materna, sus características clínicas son principalmente la sordera neurosensorial, seguida de otros trastornos mitocondriales, miopatías y distrofia macular, otros.

Diabetes gestacional (DMG)

La DMG aparece durante el embarazo, generalmente alrededor de la semana vigésimo cuarta, parece estar relacionada con el aumento de hormonas placentarias que inducen resistencia a la insulina y disminución de la secreción de la misma. La incidencia de la DMG es de un 3-10% de las mujeres embarazadas. Las principales consecuencias son posibilidad de malformaciones fetales, macrosomías y parto distócico. Para la madre es un indicador de mayor riesgo de diabetes tipo 2 años después del embarazo.

4. Diagnóstico de diabetes

En pacientes con síntomas clínicos el diagnóstico es fácil, pero en sujetos asintomáticos el diagnóstico se basa obligatoriamente en las pruebas de laboratorio.

El Comité de Expertos de la ADA (Expert Committee, 1997; Genuth S *et al.*, 2003) definió normalidad cuando los niveles de glucosa plasmática en situación de ayuno son <100 mg/dL, glucosa anormal en ayunas (GAA) a niveles entre 100 y 125 mg/dL, intolerancia a la glucosa a los niveles de glucosa tras una sobrecarga oral con 75 g de glucosa entre 140–199 mg/dL, pero hay que recordar que la OMS y otras sociedades científicas definen GAA con cifras igual o superiores a 110 mg/dL (Zhang X *et al.*, 2010). El diagnóstico de Diabetes mellitus se establece con cifras de glucosa plasmática en ayunas iguales o superiores a 126 mg/dL.

Muchos estudios han demostrado una buena correlación entre los niveles de glucosa plasmática y de hemoglobina glicada o glicosilada o HbA1c, utilizada para cuantificar el grado de control metabólico de la diabetes (Selvin E *et al.*, 2010). Además, los niveles elevados de HbA1c están relacionados con las complicaciones y la mortalidad diabética. También las cifras de HbA1c tienen valor predictivo para establecer el riesgo de desarrollar diabetes, cifras entre 5,5 y 6,0% predicen un riesgo de diabetes a 5 años 20 veces mayor que el que tienen los sujetos con HbA1c <5,5%.

La HbA1c desde hace unos años se utiliza también para establecer el diagnóstico de diabetes. Así, cifras $<5,7\%$ son consideradas normales, entre 5,7 y 6,4% sirven para el diagnóstico de prediabetes, donde existe no solo un mayor riesgo de diabetes, sino también de enfermedad cardiovascular y cifras $\geq 6,5\%$ se consideran diagnósticas de diabetes mellitus.

La interpretación de los niveles de HbA1c puede ser difícil en sujetos con anemia y con algunas hemoglobinopatías, como la anemia falciforme. Otras situaciones como la anemia del embarazo en el segundo y tercer trimestre, las hemorragias agudas, transfusiones recientes, hemólisis y tratamientos con eritropoyetina también pueden invalidar el valor de HbA1c y en estos casos el diagnóstico de diabetes se basará en los valores de glucosa plasmática.

El diagnóstico de diabetes desde hace unos años ha quedado establecido por las siguientes situaciones o valores de las pruebas de laboratorio (American Diabetes Association, 2015):

- Glucemia basal (ayunas de 8 h) ≥ 126 mg/dL.
- Glucemia ≥ 200 mg/dL a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).
- HbA1c $\geq 6,5\%$.

Con los 3 criterios anteriores, si las cifras no son claramente demostrativas, se requieren 2 determinaciones diferentes para establecer el diagnóstico.

- Síntomas de diabetes y glucemia aislada (casual) ≥ 200 mg/dL.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa

La prueba se realiza administrando 75 g de glucosa en un adulto o 1,75 g/kg de peso (máximo 75 g) en niños. La glucosa se disuelve en agua (concentración <25 g/dL) y debe ingerirse en menos de 5 minutos. La correcta realización e interpretación se basa en: ayuno nocturno de 8 horas, mínimo de 3 días con dieta >150 g HC por día, actividad física normal los días previos (el reposo en cama o ejercicio previo altera la prueba), ausencia de enfermedad aguda, estrés o fármacos que modifiquen la tolerancia a la glucosa (diuréticos, anovulatorios, hidantoinas, corticoides,

etc.). la prueba debe realizarse por la mañana en reposo. Sin fumar, ni tomar café la noche anterior, ni durante la prueba. No se debe realizar si la glucemia basal es ≥ 126 mg/dL, ya que el diagnóstico de diabetes ya está establecido.

La glucosuria y cetonuria carecen de valor diagnóstico. La glucosuria habitualmente aparece cuando la glucemia supera 180 mg/dL, por lo que no diagnosticaría un amplísimo número de pacientes con glucemias entre 126 y 180 mg/dL. La cetonuria solo indica cetosis en la diabetes tipo 1 o muy mal control en Diabetes tipo 2 o en situaciones de ayuno prolongado.

Diagnóstico diferencial entre diabetes mellitus tipo 1 y 2

Habitualmente no hay problemas diagnóstico, pero en ocasiones puede ser difícil la separación entre ambos tipos, fundamentalmente con la diabetes tipo LADA.

En estos casos

- La presencia de anticuerpos anti GAD es diagnóstico de tipo 1.
- La determinación del péptido C basal o tras estímulo indica el tipo de diabetes, cifras $< 0,2$ ng/mL indica DMT1 y cifras $> 0,5$ ng/dL en situación basal o > 2 ng/dL en tras estímulo con glucagón confirman el diagnóstico de DMT2.

5. Importancia de la diabetes

5.1. Prevalencia de la diabetes

La diabetes tiene una elevada prevalencia en la población general que actualmente oscila entre un 6-14% de la población adulta.

En la Comunidad Valenciana (Estudio Valencia, 2010) la prevalencia de diabetes en mayores de 18 años es del 14%, de este porcentaje solo un 50% era conocida. En este estudio se encontró que de todos los casos de diabetes más del 90% fueron DMT2 y menos del 10% DMT1. La prevalencia de prediabetes en la población valenciana fue del 33%, situación

que tiene una gran importancia e indica un importante número de nuevos casos de diabetes en los próximos 5-10 años.

Los datos descritos en la Comunitat Valenciana coinciden con el estudio Di@bet.es, promovido por CIDERDEM-ISCIH (Soriguer F *et al.*, 2012) realizado en las mismas fechas en el conjunto de la población española. La prevalencia global de la diabetes mellitus ajustada por edad y sexo fue de 13,8% (IC del 95%: 12,8-14,7%), de los cuales cerca de la mitad tenía diabetes desconocida: 6,0% (IC del 95%: 5,4-6,7%). Aproximadamente el 30% de la población estudiada tenía alguna alteración de metabolismo de la glucosa. La prevalencia de la diabetes y problemas de regulación de la glucosa aumenta significativamente con la edad ($p < 0,0001$), y fue mayor en los hombres que en las mujeres ($p < 0,001$).

Esta elevada frecuencia representa un incremento muy importante de la prevalencia de la enfermedad diabética en la población española, situación que está ocurriendo en todos los países del mundo. Los datos publicados con anterioridad en España van del 6% en diferentes estudios realizados entre los años 1992-1997 en León (Franch J, 1992), Lejona (Bajo J *et al.*, 1993), Galicia (Muñiz J *et al.*, 1995) y Aragón (Tamayo *et al.*, 1997); en los años 1999-2000 se encuentra un importante aumento de la prevalencia que llega al 10% en estudios realizados en Cataluña, (Castell *et al.*, 1999) y Albacete (Rodríguez-Paños *et al.*, 2000); en estudios posteriores hay una prevalencia del 12%, estudio Pizarra (Soriguer F *et al.*, 2002), Asturias (Botas P *et al.*, 2002), Yecla (Martínez Candela *et al.*, 2004), Telde (Boronat M, 2005) y Sevilla (Núñez García D *et al.*, 2006), por lo que vemos un incremento progresivo de la prevalencia de diabetes.

También ha cambiado el perfil o fenotipo de los sujetos con diabetes; en el año 2000 el 85% era portador de una diabetes tipo 2 y un 15% de diabetes tipo 1 y una década después (año 2010), más del 95% son tipo 2 y menos del 5% tipo 1. Estas cifras no indican un descenso de la diabetes tipo 1, que ha aumentado discretamente, sino un importante aumento de la prevalencia de tipo 2, relacionado con los cambios en el estilo de vida y en la composición corporal aparecidos en las últimas décadas.

La prevalencia de diabetes tipo 2, como hemos expuesto, es aproximadamente del 14% en mayores de 18 años, esta cifra varía según la edad osci-

lando entre un 2% a los 20 años hasta un 35% en mayores de 65 años. Ello significa que una de cada tres personas mayores de 65 años tiene diabetes, lo que indica la importancia de esta enfermedad conforme envejece la población.

La diabetes representa en todo el mundo un grave problema. Según datos de la IDF (International Diabetes Federation, 2014) en 2011 habían en todo el mundo 366 millones de personas con diabetes y para el año 2030, esta cifra habrá aumentado hasta alcanzar los 552 millones. El número de personas con diabetes tipo 2 está en aumento en todos los países. El 80% de las personas con diabetes viven en países de ingresos medios y bajos. La IDF reconoce además un problema que se repite en todo el mundo y es que aproximadamente 183 millones de personas con diabetes (el 50%) están sin diagnosticar. La IDF recoge que cada año 78.000 niños desarrollan diabetes tipo 1.

La OMS (World Health Organization, 1994) tiene datos similares; en el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes, indicando que la diabetes está presente en todos los países del mundo y alerta que sin programas eficaces de prevención y control la cifra seguirá creciendo en todo el planeta. La diabetes tipo 2 representa alrededor del 85 al 95% del total de casos de diabetes en países de ingresos altos y podría ser responsable de un porcentaje aún mayor en países de ingresos medios y bajos.

5.2. Problema Socio-sanitario

La diabetes tipo 2 es hoy un frecuente y grave problema sanitario mundial. En la mayoría de los países la prevalencia ha aumentado en paralelo a los rápidos cambios culturales y sociales, el envejecimiento de la población, el aumento de la urbanización, los cambios de la dieta, la reducción de la actividad física y otras conductas poco saludables.

Según datos del Ministerio de Sanidad (Estrategia en Diabetes SNS 2012) en Europa una de cada 10 muertes en adultos se puede atribuir a la diabetes, lo cual representa cerca de 600.000 personas en 2011. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres (316.000 hombres y 281.000 mujeres, respectivamente).

En España la mortalidad prematura por diabetes, aquella muerte que se produce antes de los 75 años, fue 4,12/100.000 habitantes, superior en hombres (5,56/100.000) que en mujeres (2,99/100.000).

Coste de la Diabetes

El impacto sanitario de esta enfermedad puede expresarse en términos económicos, que incluyen: la carga económica que soportan las personas con diabetes y sus familias, la pérdida de productividad y crecimiento económico como consecuencia de los días laborables perdidos, la disminución de la actividad y productividad laboral, la discapacidad y mortalidad consecuencia de la enfermedad y el valor monetario asociado con la discapacidad y mortalidad consecuencia directa de la diabetes o de sus complicaciones.

A nivel mundial, se calcula que los gastos sanitarios por diabetes representan el 11% del total de gasto sanitario en 2011, que significa una estimación de gasto medio por persona de 1.274 USD (dólares norteamericanos), aunque con grandes diferencias entre países.

En Europa, el impacto económico de la diabetes es muy importante. En la UE el coste medio por paciente es aproximadamente 2.834 €/año, de esta cifra los gastos por hospitalizaciones suponen la mitad del total. En los países de la UE se estimó que en 2010 el 10% del gasto en salud se destinó a prevenir y tratar la diabetes.

Los costes se distribuyen entre los ingresos hospitalarios, visitas extra-hospitalarias, tratamiento no farmacológico y farmacológico y autoanálisis. Los costes se duplican a expensas de las complicaciones. Entre ellas la enfermedad cardiovascular es la complicación con una mayor proporción de costes directos y de los relacionados con la mortalidad. Hay un aumento del coste anual superior al 50% cuando aparecen complicaciones y de un 360% cuando aparece un episodio cardiovascular. El gasto directo del paciente diabético duplica el gasto del paciente no diabético de similar edad y sexo.

En España se calcula que se producen alrededor de 285.000 ingresos/año de pacientes con diabetes, lo que supone un coste de 932,99 millones de euros (Oliva *et al.*, 2004).

El coste directo medio estimado en el estudio CODE-2 fue para las personas con diabetes tipo 2 por visitas en atención primaria fue de 1.305€/paciente/año, de esta cifra el 42% corresponden a gastos de farmacia, que con los cambios terapéuticos aparecidos en los últimos años ha pasado de 220 millones de euros en el año 2000 a más de 574 millones en 2008, representando un importante aumento y estos datos no tienen en cuenta los nuevos fármacos comercializados después de 2008.

Podemos resumir que en 2011, la diabetes ha causado 4,6 millones de muertes y ha originado un gasto sanitario de 465.000 millones de dólares USA, lo que representa el 11% de los gastos totales en sanidad en adultos (20-79 años).

Además la diabetes produce una elevada morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular, considerándose actualmente a la diabetes mellitus tipo 2 como una situación de alto riesgo cardiovascular.

Conforme aumente la supervivencia de nuestra población, como está previsto por los estudios de los departamentos de salud de todo el mundo, aumentará la prevalencia de diabetes y de la enfermedad cardiovascular con el gasto sanitario y personal que conlleva, de ahí la importancia en la prevención y en el mejor conocimiento de la enfermedad.

6. Diferencias en la etiopatogenia, fisiopatología, clínica y tratamiento de la diabetes mellitus, importancia del componente genético

El genoma esta formado por el conjunto de genes contenidos en los cromosomas que son portadores de toda la información genética de un organismo o de una especie. Podemos considerar a los genes como la unidad de almacenamiento de la información genética y de la herencia. Están formados por una secuencia de nucleótidos: adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G), que contienen la información precisa para la síntesis de una molécula, habitualmente proteínas, aunque también codifi-

can la síntesis de ARN mensajero (ARNm), ARN ribosómico (ARNr) y ARN de transferencia (ARNt). Estas proteínas sintetizadas tienen una función específica relacionada con el desarrollo o con una actividad fisiológica del organismo.

Los genes se disponen a lo largo de la cadena de ADN y ocupan, en el cromosoma, una posición determinada llamada internacionalmente locus.

El estudio del genoma de una especie se ha realizado mediante la secuenciación, pero esta no analiza la diversidad genética o el polimorfismo de los genes. Para estudiar las variaciones de un gen se requiere la comparación entre individuos mediante la técnica del genotipado. El estudio de los polimorfismos es muy complejo, ya que el genoma humano haploide (es decir, con una sola representación de cada par) tiene una longitud total aproximada de 3.200 millones de pares de bases de ADN (3.200 Mb) y contienen más de 20.000 genes como se encontró en la secuenciación del genoma humano eucromático en el Proyecto Genoma Humano (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004), que se usa como referencia en todo el mundo en los estudios biomédicos.

Diferentes alteraciones o modificaciones en la secuencia de los nucleótidos que forman un gen pueden ser responsables de numerosas enfermedades y entre ellas de la diabetes mellitus.

Los SNPs o “Single Nucleotide Polymorphism” son una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base, la adenina, timina, citosina o guanina. Actualmente algunos autores consideran que cambios de unos pocos nucleótidos y pequeñas inserciones (parte del material de un cromosoma localizado en una posición no habitual) o deleciones (pérdida de un pequeño fragmento de ADN) pueden ser consideradas como SNPs, considerando estos autores más adecuado el término polimorfismo de nucleótido simple o “Simple Nucleotide Polymorphism”.

Los SNPs se encuentran a lo largo de todo el genoma, en los exones, intrones, regiones intergénicas y en la región del promotor. Una simple sustitución de pares de bases o de la posición donde se encuentra puede producir una importante alteración funcional o una enfermedad (Krawczak *et al.*, 1992; Drazen *et al.*, 1999).

Las principales variantes que por su importancia funcional han sido estudiadas en la diabetes son:

Variantes que afectan al proceso de “splicing”, denominado así al proceso de corte y empalme del ADN, ARN o de las proteínas codificadas.

Variantes de stop:

- Ganancia de codón de parada: variante en la secuencia que hace que al menos una base de un codón cambie, dando lugar a un codón de stop prematuro y por tanto a la síntesis de un péptido más corto.
- Pérdida de codón de parada: variante en la secuencia que hace que al menos una base de un codón cambie, dando lugar a un péptido más largo.

Variantes con cambio de sentido:

- Variantes en la secuencia que dan lugar al cambio de una o más bases, resultando en una secuencia de aminoácidos diferente, pero con la misma longitud.

7. Diabetes mellitus monogénicas

Son un grupo de diabetes causadas por defectos genéticos que modifican la función de la célula beta y la secreción de insulina. Se les conoce también con el nombre de diabetes tipo MODY, por su definición inicial como “maturity onset diabetes in the young”. Son el prototipo de enfermedades de causa genética (National Diabetes Information Clearinghouse, 2014).

Las diabetes monogénicas tienen un patrón de transmisión autosómica dominante y los sujetos afectados son heterocigotos para una de las mutaciones que causan esta enfermedad. Representan el 1-2% de los casos de diabetes. Su inicio típico es en sujetos menores de 30 años con importantes antecedentes familiares, habitualmente hay diabéticos en 3 generaciones sucesivas.

Se han diferenciado al menos 12 tipos diferentes de diabetes monogénicas (Bonnetond *et al.*, 2010; Molven *et al.*, 2011):

- MODY1 o *MODY-HNF4A*. Defecto genético del gen factor nuclear 4 α (*HNF4A* o *HNF4 α*), mutación localizada en el cromosoma 20q. Cursa con déficit muy grave de insulina, puede manifestarse clínicamente como una diabetes mellitus tipo 1, pero con transmisión autosómica dominante y aparece en la adolescencia. Tiene una evolución grave con complicaciones crónicas muy frecuentes, necesitan insulina para su tratamiento desde el inicio de la enfermedad.
- MODY2 o *MODY-GCK*. Se debe a una mutación del gen glucoquinasa, cromosoma 7p. Se han descrito más de 200 mutaciones. La glucoquinasa fosforila la glucosa a glucosa-6-fosfato en las células pancreáticas y en el hígado y tiene un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa.

Mutaciones del gen GCK que deterioran la actividad enzimática se traducen en un defecto de la sensibilidad a la glucosa, por lo que se incrementa el umbral de glucosa necesario para desencadenar la secreción de insulina. Comparados con sujetos sin alteración de la GCK los pacientes con mutaciones patológicas tienen una reducción de un 60% en la secreción de insulina para los mismos niveles de glucosa.

Los sujetos con la mutación cursan con una disminución de la secreción de insulina desde el nacimiento o desde los primeros años de vida y desarrollan la diabetes antes de la pubertad. Cursa en las primeras fases de la enfermedad de forma asintomática o con clínica hiperglucémica leve, las complicaciones crónicas de la diabetes son poco frecuentes a pesar de la hiperglucemia crónica que estos sujetos tienen desde una edad temprana. Muchos pacientes se controlan solo con medidas dietéticas y ejercicio.

- MODY3 o *MODY-HNF1A*. Defecto del gen factor nuclear 1A (*HNF1A* o *HNF1 α*), localizado en el cromosoma 12q, tiene una alta penetrancia y es la forma más frecuente en muchos países. El *HNF1A* es un factor de transcripción implicado en la regulación de genes en diferentes tejidos, como el hígado, los islotes pancreáticos y otros. Se han encontrado en diferentes poblaciones más de 100 mutaciones diferentes en *HNF1A* que co-segregan con DMT2 en las familias de MODY. La diabetes suele aparecer en la adolescencia y cursa con una importante disminución de la secreción de insulina sensible a dosis altas de

sulfonilureas. Evolucionan de forma grave con aparición frecuente y precoz de complicaciones crónicas. Muchos pacientes necesitan la administración de insulina exógena. Posiblemente esta forma de diabetes esta infradiagnosticada, ya que en un estudio realizado buscando esta mutación se encontró que un 10% de los pacientes previamente diagnosticados de diabéticos tipo 1 con anticuerpos negativos eran portadores de esta mutación y tenían una diabetes tipo MODY3 (Kawasaki E *et al.*, 2000).

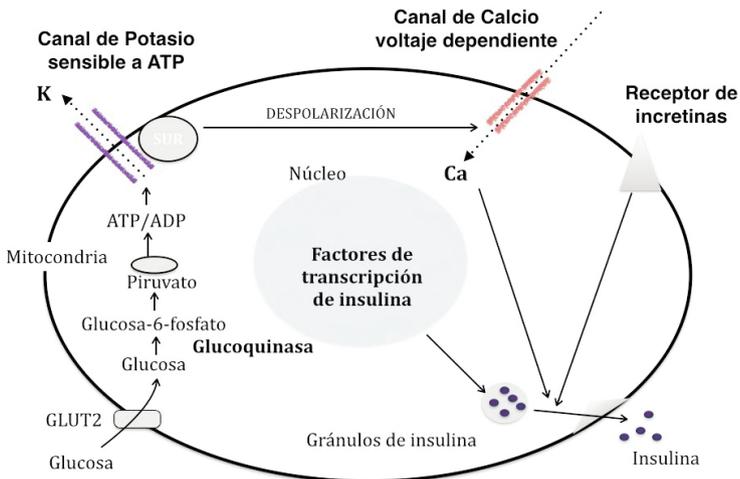
El resto de los tipo MODY tienen una baja frecuencia (<3% del total de diabetes tipo MODY).

- *MODY4-PDX1*: Mutación del gen PDX1 o IPF1 (“insulin promoter factor-1”), cromosoma 13q, reduce la activación del gen de la insulina en respuesta a la glucosa.
- *MODY5-HNF1B*: mutación de HNF1B (“hepatocyte nuclear factor 1-beta”) en el cromosoma 17q.
- *MODY 6-NEUROD1*: Mutación del gen NEUROD1 (neurogenic differentiation factor 1) en cromosoma 2q32.
- *MODY7-KLF11*: KLF11, es un “SP/Krüppel-like (SP/KLF) transcription factor”, localizado en el cromosoma 2 y regula la transcripción en la célula beta pancreática.
- *MODY8-CEL*: gen CEL “carboxyl-ester lipase gene” localizado en el cromosoma 9q, cursa con diabetes tipo MODY y disfunción del páncreas exocrino.
- *MODY9-PAX4*, alteración muy rara, PAX4 es un factor de transcripción en la secreción de insulina, localizado en el cromosoma 7q.
- *MODY10-INS*: mutación en el gen de la insulina. Usualmente asociado con diabetes neonatal. Cromosoma 11p.
- *MODY11-BLK*: “Mutated B-lymphocyte tyrosin kinase”, presente en los islotes pancreáticos, muy rara, cromosoma 8p.

- *MODY12-ABCC8*: “ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8”, cromosoma 11, mutación relacionada con diabetes transitoria del recién nacido, responde a las sulfonilureas.

La máxima frecuencia la tienen los tipos MODY2 y MODY3, sus principales características están recogidas en la siguiente tabla y figura.

	MODY2	MODY3
Mecanismo	Déficit de GCK	HNF1A o HNF1α
Cromosoma	7p	12q
Frecuencia	80%	10-18%
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Defecto	Señalización de la secreción	Síntesis de insulina
Insulina	↓	↓↓↓
Hiperglucemia	Nacimiento	Adolescente
Gravedad	Escasa	Progresiva
C. Crónicas	Raras	Frecuentes
Tratamiento	Solo dieta	Sensible a dosis altas de SU



Como hemos mencionado las formas de diabetes monogénicas o tipo MODY cursan con herencia autosómica dominante, apareciendo la diabetes en sujetos heterocigotos. La gravedad de la enfermedad está moderada por la presencia de un segundo alelo normal. Las formas homocigotas, personas con dos alelos anormales de mutación MODY, son muy graves aunque poco frecuentes.

Los homocigotos MODY2-GCK, cursan con deficiencia total de glucoquinasa y esta situación conlleva una grave carencia de insulina y produce una diabetes mellitus neonatal persistente que requiere tratamiento con insulina desde el nacimiento. Se han descrito 6 casos. La enfermedad no mejora con la edad.

También se ha descrito la forma homocigota de MODY4-IPF1, que cursa con insuficiencia pancreática exocrina por agenesia pancreática y déficit grave de la producción de insulina.

8. Diabetes mellitus tipo 1

La DMT1 se caracteriza por la destrucción selectiva de las células beta (células B) del islote pancreático productoras de insulina, con integridad de las otras células del islote (células A productoras de glucagón, D productoras de somatostatina, F productoras de polipéptido pancreático, G productoras de gastrina). Clínicamente se manifiesta cuando se ha perdido más del 90% de la masa de células beta y cursa con ausencia de la secreción de insulina (por ello con péptido C casi indetectable). Estos pacientes dependen de la insulina para mantener la vida (por ello se le llamó diabetes insulino dependiente) y es característico, en el sujeto no tratado, una importante tendencia a la cetosis.

La determinación del péptido C o péptido conectante es importante en el estudio de la secreción de insulina. La célula beta produce proinsulina en el retículo endoplasmático, posteriormente en el aparato de Golgi se añaden los enlaces disulfuro y así es empaquetada en las vesículas secretoras. Tras los estímulos secretores y por la acción enzimática (proteasas) la proinsulina se transforma en una molécula de insulina y una de péptido

C. Por cada molécula de insulina segregada hay una de péptido C. Mientras que la insulina tiene una vida media corta, el péptido C permanece más tiempo en plasma y su determinación es más fácil y segura, correlacionándose sus niveles con la secreción de insulina.

La DMT1 es una enfermedad autoinmune, caracterizada por el desarrollo de un proceso inmunológico contra las células beta. Clásicamente se ha relacionado con una predisposición a padecer un proceso autoinmune y a la existencia de factores ambientales (desencadenantes). La concordancia entre gemelos univitelinos es del 40% (30-50%), hecho por el que clásicamente se ha considerado secundario el factor genético. Además solo aproximadamente el 6% de los familiares de primer grado desarrollan DMT1.

Hay un factor predisponente relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad localizado en el cromosoma 6p21 (Kantarova *et al.*, 2007). El riesgo de desarrollar diabetes en la población general es del 0,4%, mientras que el 2-4% de los sujetos con HLA DR3 o DR4 desarrollan la DMT1, en contra el HLA DR2 es un factor protector. Otros sistemas relacionados con el desarrollo del proceso autoinmune y de la DMT1 son el antígeno HLA DQ, cambios en el aminoácido 57 aspártico que conlleva alto riesgo de diabetes, en los sujetos heterocigotos (no asp57/asp57) riesgo de diabetes en el 16%, y del 82% en los homocigotos (no asp57/no asp57).

Los factores ambientales o desencadenantes externos, considerados como aquellos que ponen en marcha el proceso autoinmunitario en los sujetos predispuestos son: Las infecciones víricas, aunque no está totalmente demostrada su relación, es conocido que la rubéola congénita comporta una incidencia de diabetes del 20% y que la incidencia de diabetes se relaciona con brotes previos de infecciones víricas, como paperas, hepatitis vírica, mononucleosis infecciosa, etc. Por otro lado, ciertos tóxicos y algunas proteínas como las de la leche de vaca administrada a menores de 1 año de edad pueden favorecer el desarrollo de una diabetes; el péptido ABBOS de la albúmina bovina tiene homología con las moléculas del islote de Langerhans y puede desencadenar una reacción inmune contra las células beta. Posiblemente otros factores no conocidos puedan ser responsables de desencadenar el proceso autolesivo de los islotes pancreáticos.

Actualmente podemos afirmar que el agente que desencadena la auto-destrucción de las células beta en la DMT1 es desconocido. El mecanismo, como en todo proceso autoinmune, es el estímulo de las células T que producen IFN- γ e IL-2 y una respuesta inmune autoagresiva sobre las células beta.

Así en la DMT1, tenemos fenómenos inmunes y presencia en plasma de auto-anticuerpos, como anti-GAD (descarboxilasa del ácido glutámico), anti-insulina, anti-islote (ICA) y otros. La presencia de los anticuerpos y su determinación en plasma preceden más de una década a la aparición clínica de la diabetes. Relacionado con su etiología autoinmunitaria un 10% de los sujetos con diabetes tipo 1 desarrollan otras lesiones autoinmunes, que forman parte del síndrome pluriglandular autoinmune.

El proceso autoinmune, caracterizado por la presencia de estos auto-anticuerpos mencionados, conduce a un proceso de inflamación autoinmune (insulinitis). Los fenómenos autoinmunes producen infiltración de linfocitos T en el islote y destrucción de las células beta con ausencia de la producción de insulina y secundariamente un aumento de la producción de glucagón. La Diabetes se manifiesta, como hemos comentado, cuando se destruye más del 90% de la masa de células beta.

Las consecuencias de la destrucción de células beta pancreáticas es una importante disminución o ausencia de la secreción de insulina, lo que conduce a una grave reducción de la captación periférica de glucosa y como consecuencia al desarrollo de hiperglucemia, pero también produce una dislipemia caracterizada por aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, que varía ampliamente, ya que está influenciada tanto por el déficit de insulina como por la pauta del tratamiento sustitutivo. Hay un aumento de la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos secundaria al aumento del aporte de ácidos grasos libres al hígado, producidos por la disminución de la lipogénesis y aumento de la lipólisis por disminución de la actividad de la lipoprotein lipasa endotelial, enzima que necesita a la insulina como cofactor. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), derivadas del catabolismo periférico de las VLDL, no sufren habitualmente alteraciones importantes, excepto en situación de grave descompensación glucémica con cetosis.

Otra importante alteración es la disminución de la síntesis proteica y aumento del catabolismo proteico.

La falta de insulina lleva a falta de freno (“feed-back”) sobre las células alfa con lo que aumenta la producción y liberación de glucagón, responsable de un aumento de la glicogenolisis, neoglicogénesis, lipolisis con aumento de los ácidos grasos libres y de la cetogénesis. Debido a ello, el aumento del glucagón tiene una gran importancia en la aparición de hiperglucemia y en la producción de cetoácidos.

La DMT1 puede aparecer a cualquier edad, aunque la máxima incidencia se da en menores de 35 años. Un 7-10% de la diabetes mellitus tipo 1 aparece en sujetos >35 años con un inicio clínico y una progresión lenta, parecido al observado en la diabetes tipo 2, ya que en los primeros meses no suelen necesitar insulina, se denomina tipo LADA “late autoimmune diabetes”. Por ello, en los estadios iniciales se puede confundir con diabetes tipo 2 (Gale EA, 2005; Rolandsson O, 2010), su característica más importante es la positividad autoinmune con anticuerpos anti-GAD (Zimmet PZ, 1995). Los pacientes con diabetes tipo LADA presentan autoinmunidad y disfunción de las células β mediada por el sistema inmune. La progresión a la dependencia de la insulina en pacientes LADA, es más rápida que para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 clásica que no tienen autoanticuerpos. Los antecedentes familiares de cualquier forma de diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de LADA (Carlsson S *et al.*, 2013).

8.1. Alteraciones genéticas en la DMT1

Estudios actuales han demostrado que **alteraciones genéticas o epigenéticas pueden explicar 80% de la heredabilidad de la DMT1** (Stankov K *et al.*, 2013). Diferentes polimorfismos y genes se han relacionado con la diabetes mellitus tipo 1, intervienen genes relacionados con los alelos del sistema HLA tipo II que según la opinión de diferentes autores pueden tener una importancia o peso en el desarrollo de la diabetes tipo 1 de un 50% y genes relacionados con la síntesis y secreción de insulina que tendrían un peso de otro 50% (Heard RN *et al.*, 2009; Polychronakos C, 2011; Polychronakos C *et al.*, 2011).

Genes relacionados con el proceso autoinmune

Diversos polimorfismos se han identificado en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 relacionados con el desarrollo de la lesión autoinmune, como:

- *PTPN22* o “protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)”, localizado en el cromosoma 1. Polimorfismos de *PTPN22* afectan la capacidad de respuesta de los receptores de las células T y B, y diferentes mutaciones se asocian con aumento o disminución del riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes y entre ellas la diabetes tipo 1, también se han relacionado con la edad de comienzo de la enfermedad (Okruzsko A *et al.*, 2012).
- *CTLA4* o “cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4”. Es un receptor proteico que, funciona en el control inmunológico, regula a la baja el sistema inmune, localizado en el cromosoma 2. *CTLA4* se encuentra en la superficie de las células T, y actúa como un interruptor de parada “off” cuando se une a CD80 o CD86 en la superficie de células presentadoras de antígeno.
- *IL2RA* o “interleukin 2 receptor, alpha”. Cromosoma 10. Relacionado con cambios inmunes en la diabetes.
- *CLEC16A* o “C-type lectin domain family 16, member A”. Cromosoma 16. Poco se sabe respecto a la función de la proteína *CLEC16A*, sin embargo se expresa altamente en los linfocitos B, células asesinas naturales (NK) y las células dendríticas. Polimorfismos en el gen *CLEC16A* están asociados con un mayor riesgo de esclerosis múltiple y de diabetes de tipo 1.

Genes relacionados con la función de la célula beta en la diabetes tipo 1

- *PTPN2* o “protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2”. Cromosoma 18. Son moléculas de señalización que regulan una variedad de procesos celulares incluyendo el crecimiento celular, la diferenciación, ciclo mitótico, y la transformación oncogénica. La variante rs2476601 se relaciona con la aparición de anticuerpos y destrucción de las células beta (Lempainen J *et al.* 2015).

- *INS* o “insulin”, otras denominaciones IDDM1, IDDM2, ILPR, IRDN, MODY10, en cromosoma 11. Polimorfismos rs689 está como el anterior claramente relacionado con la destrucción de las células beta (Polychronakos y Li, 2011, Lempainen J *et al.* 2015).
- *INSR* o “insulin receptor” (CD220, HHF5), cromosoma 19.
- *ERBB3* o “Receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, también conocido como HER3 (human epidermal growth factor receptor 3). Cromosoma 12. Modifica la respuesta del sistema tirosin kinasa y conduce a la activación de las vías que inducen la proliferación o diferenciación celular. El aumento en la expresión de este gen, se ha reportado en numerosos tipos de cáncer, incluyendo los de próstata, vejiga y mama. Se han caracterizado diferentes isoformas que se encuentra implicado en diabetes mellitus tipo 1 (Todd JA *et al.*, 2007), también hay estudios que lo relacionen con diabetes mellitus tipo 2.

De tal forma que el clásico factor autoinmune esta relacionado con diferentes alteraciones genéticas que inducen el proceso autoinmune o autolesivo. El efecto de algunas de las variantes genéticas se limita a controlar la iniciación de la autoinmunidad de células beta, mientras que otros polimorfismos modifican la tasa y velocidad de destrucción de las células beta.

8.2. Clínica de la DMT1

El déficit de insulina, se relaciona con un grave cuadro clínico que se establece en horas o días, en ocasiones recuerdan el día y hora cuando se inició. El cuadro clínico se relaciona con la importante hiperglucemia acompañada de glucosuria y posterior cetonuria.

El cuadro clínico relacionado con la hiperglucemia o síndrome hiperglucémico o cuadro cardinal se caracteriza por poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia (PPPP) (Ascaso JF *et al.*, 1996).

La poliuria es osmótica, consecuencia de la eliminación de glucosa por la orina, la hiperglucemia filtrada en glomérulo supera la capacidad tubular

de reabsorción y la glucosa es eliminada por la orina, arrastrando agua por ello la poliuria es constante diurna y nocturna.

La polidipsia es la consecuencia de la poliuria, de la pérdida de líquidos y el estímulo compensador del centro de la sed.

La pérdida de peso, muy evidente en la DMT1, pérdida de varios kg se debe a la falta de aprovechamiento de los nutrientes alimentarios, junto a la disminución de la lipogénesis y aumento de la lipólisis con importante liberación de ácidos grasos libres desde el tejido graso, ambos mecanismos disminuyen los depósitos de grasa, también interviene la disminución de la síntesis proteica.

La polifagia se debe al estímulo del centro hipotalámico del hambre, como consecuencia del mal aprovechamiento nutricional. Si aparece cetosis, frecuente en la evolución, y típica en el momento del diagnóstico o en el paciente mal controlado, habrá anorexia, que junto a las náuseas y vómitos deben ser considerados como síntomas de alarma.

Otros síntomas son astenia, cansancio y disminución de la capacidad para el ejercicio.

Visión borrosa (por alteración funcional en los líquidos intraoculares y cristalino).

Prurito, más frecuente en la región genital.

Alteración del crecimiento en niños, no en adultos tras el cierre de las líneas de crecimiento.

Mayor susceptibilidad a ciertas infecciones.

Puede aparecer como complicación y en ocasiones como cuadro inicial un cuadro de cetoacidosis diabética.

A largo plazo, habitualmente más de 5-10 años del inicio de la enfermedad y habitualmente en el paciente mal controlado pueden aparecer las complicaciones crónicas de la diabetes: microangiopatía, macroangiopatía y neuropatía.

Hoy conocemos **diferentes cuadros clínicos** en la DMT1, probablemente relacionados con el proceso autoinmune y los polimorfismos que se relacionan con la función y destrucción de las células beta este tipo de diabetes.

- Diabetes tipo 1 con déficit absoluto de insulina, que cursa con un cuadro clínico muy grave, con difícil control metabólico y rápida evolución.
- Diabetes tipo 1 con déficit no absoluto de insulina, que cursa con un cuadro clínico clásico moderado, síndrome hiperglucémico con síntomas no tan llamativos y graves comparado con el tipo anterior y donde el control metabólico es más fácil y la evolución menos grave.
- Diabetes tipo LADA con inicio leve y evolución meses después a la forma clásica.
- Diabetes tipo LADA leve - inicio leve y evolución durante muchos meses o años después a un cuadro moderado.

8.3. Tratamiento de la DMT1

Tenemos que recordar que la DMT1, con un inicio clínico habitualmente brusco y con una sintomatología grave y que en la época preinsulina llevaba a la muerte en un plazo relativamente corto, es considerada como una enfermedad grave, que preocupa mucho a la persona que la padece y a su entorno familiar. Sin embargo, afortunadamente disponemos en la actualidad del tratamiento adecuado para poder obtener un buen control de la enfermedad y conseguir que la supervivencia sea igual a la de la población no diabética.

8.3.1. Objetivos

- Preservar la vida del paciente y aliviar sus síntomas.
- Capacitar al paciente para conseguir una buena calidad de vida (personal, familiar, laboral y social).
- Establecer y mantener un buen control metabólico.
- Prevenir las complicaciones de la diabetes.
- Garantizar el crecimiento y desarrollo en niños.
- Garantizar en mujeres un embarazo normal.

Objetivo glucémico o de HbA1c <7%. Individualmente la HbA1c <6% puede tener interés en los casos que sea posible y siempre en la gestación, cuando no mantengamos las cifras a expensas de hipoglucemias graves.

Por otro lado, cifras de HbA1c entre 7 y 8% podrían ser aceptables en pacientes con historia de hipoglucemias graves, expectativa de vida limitada, microangiopatía avanzada o complicaciones cardiovasculares graves, ya que un control más estricto puede asociarse con un aumento de mortalidad cardiovascular, en estos casos hay que hacer un esfuerzo en conseguir un buen control de la dislipemia e hipertensión.

Existe una buena correlación entre HbA1c y glucosa plasmática media ($r=0,92$). En sujetos con discrepancia entre los niveles de HbA1c y los controles de glucemia capilar, hay que buscar hemoglobinopatías o alteraciones del recambio eritrocítico (anemia hemolítica o hemorragias). Puede ser recomendable utilizar otras técnicas como la fructosamina.

La automonitorización de la glucemia debe realizarse 3-6 veces al día en pacientes con múltiples dosis de insulina o con infusión subcutánea continua de insulina. En pacientes con diabetes tipo 2 insulinizados, un control 1-3 veces al día podría ser suficiente. Finalmente, en pacientes con diabetes tipo 2 y en tratamiento con agentes orales o análogos del receptor de GLP-1 esta técnica puede utilizarse de forma limitada con finalidad educativa o para evaluar la respuesta al tratamiento o la evolución de la enfermedad.

La monitorización continua de glucosa (CGM), no financiada en la actualidad, debe de utilizarse en cualquier situación en que sea necesaria información adicional para ajustar el tratamiento. En pacientes con diabetes tipo 1 y terapia intensiva de insulina podría emplearse en situaciones donde se desee un mejor control glucémico o exista sospecha de hipoglucemias (nocturnas).

Diversos estudios (DCCT 1990, Funagata – Nakagami *et al.*, 2010, UKPDS-Tarner *et al.*, 1989 y Gaede P 2003) han demostrado que la disminución de la glucemia (HbA1c) reduce las complicaciones crónicas y la mortalidad. Por cada punto que disminuya la HbA1c habrá una disminución del 37% de las complicaciones microvasculares y del 21% de las complicaciones macrovasculares.

El efecto protector, sobre las complicaciones diabéticas depende del buen control en los primeros años de la aparición clínica de la diabetes y se man-

tiene durante 10-20 años, por lo que es muy importante el tratamiento adecuado e intensivo desde el primer momento evolutivo de la enfermedad.

8.3.2. Administración de insulina

El tratamiento de la diabetes tipo 1, caracterizada por el déficit de insulina, se basa en la administración de la hormona deficitaria (insulina), con pautas que semejen lo más posible la secreción fisiológica. Necesitando, junto a la administración de insulina, la combinación de una dieta adecuada, la práctica de ejercicio físico regular y controlado y la educación para el auto-tratamiento, para la autosuficiencia en el control de la enfermedad.

Tipos de insulina

En España se utilizan insulinas humanas y, cada vez más, los análogos de la insulina humana. La insulina se halla disponible en concentraciones de 100 UI/mL (U-100, cartuchos o plumas desechables) y muy recientemente hay insulinas con concentración de 200 UI/mL.

Dependiendo de su perfil de acción, se distinguen los siguientes tipos de insulinas:

Análogos de insulina rápida (lispro, aspart y glulisina), con un inicio de acción en 5-15 minutos, un pico entre los 45 y 75 minutos y una duración con eficacia terapéutica de 2-4 horas.

Insulina rápida (regular, soluble o cristalina), con un inicio de acción más prolongado aproximadamente 30 minutos, un pico entre las 2 y 4 horas y una eficacia terapéutica de 5 a 6 horas.

Insulina intermedia (NPH) y Detemir (análogo biosintético), con un inicio de acción en 1-2 horas, un pico entre las 6-10 horas para NPH y muy atenuado para Detemir y una acción efectiva entre 10-16 h para NPH y 16-20 horas para Detemir.

Análogos de insulina de acción retardada (glargina), con un inicio de acción en 1-2 horas, un pico muy atenuado y una acción efectiva entre 20-24 horas.

Existen preparados de mezclas fijas, proporción análogos rápidos/NPH: 25/75, 30/70 y 50/50 y rápida/NPH 30/70.

Pautas de tratamiento en la diabetes tipo 1 (Ascaso JF, 1985)

En la actualidad, la pauta de elección para la diabetes tipo 1 comprende la administración de múltiples dosis de insulina (MDI). Este tratamiento intenta reproducir los 2 componentes esenciales de la secreción fisiológica de insulina: una secreción basal continua y una secreción variable relacionada con las comidas o prandial (Ampudia-Blasco *et al.*, 2011).

El tratamiento con MDI debe apoyarse en la monitorización frecuente de la glucemia (3-5 glucemias digitales al día), en la capacidad para la auto-modificación de las dosis de insulina, y en una buena motivación del paciente. Este tratamiento permite conseguir una mayor flexibilidad para el paciente y un cierto grado de liberalización en la dieta y en los horarios de las comidas (Rossetti P *et al.*, 2014).

El tratamiento con MDI debe establecerse con dosis de 0,5-1,0 UI/kg/día, distribuyendo un 50% de insulina basal y el resto insulina prandial. En el caso de los análogos de la insulina glargina y detemir, la proporción de insulina basal puede incluso ser mayor, entre 55-60% de la dosis total.

El reparto de la insulina de acción rápida antes de las comidas se realizará de forma empírica de acuerdo con su contenido de hidratos de carbono (HC). El contenido de HC de una comida se mide en raciones de HC (1 ración de HC contiene 10 g de HC), utilizando sistemas de intercambios sencillos. La cantidad de insulina por ración de HC debe calcularse individualmente y varía considerablemente entre pacientes. Además, la relación de insulina/ración de HC puede ser distinta a diferentes momentos del día. En general se inicia con 0,8 UI/ración de HC y se modifica si es necesario según necesidades del paciente.

Para la administración de la insulina recomendamos el uso de dispositivos tipo pluma (desechables o con cartuchos) por su mayor aceptación y fiabilidad. Resulta conveniente seleccionar zonas de rápida absorción para la inyección de la insulina rápida (abdomen, brazos) y las zonas de absorción lenta (muslos, nalgas) para la insulina de acción intermedia. En el caso de la insulina glargina se ha demostrado que la absorción de insulina es la misma con independencia del sitio de administración (abdomen, brazos, muslo o nalga).

Los análogos de insulina rápida (lispro, aspart) deben administrarse justo antes de la ingesta o incluso después de la misma si el paciente no está seguro de la cantidad de HC que va a comer (por ejemplo si come en un restaurante). En el caso de utilizar insulina regular se recomienda que se administre 20-30 min antes de las comidas.

La implantación del tratamiento con MDI requiere tener en cuenta la glucemia previa a la administración de la insulina, el contenido de hidratos de carbono de la comida, y la posibilidad de realización de ejercicio físico después de la comida.

La modificación de las dosis de insulina debe hacerse de forma individualizada. A modo de ejemplo en un paciente de 70 kg de peso que utiliza 50 UI/día de insulina (0,7 UI/kg/día), una pauta orientativa para modificar la insulina rápida según la glucemia preprandial puede ser 1 UI por cada 40 mg/dL de glucosa plasmática.

Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) o “bombas de insulina”

En los últimos años la ISCI, al igual que las MDI, permite un tratamiento intensificado de la diabetes tipo 1. Las ventajas de la ISCI frente a las MDI son fundamentalmente: El empleo únicamente de insulina soluble o cristalina (es decir los análogos rápidos o, más raramente, insulina regular) con una intrínseca menor variabilidad respecto a las insulinas de acción intermedia o lenta (análogos o no), garantiza una mayor reproducibilidad de acción y menor variabilidad glucémica. Actualmente con la monitorización continua de glucosa podemos valorar mejor las pautas de insulina (Rossetti P *et al.*, 2012).

Las ventajas e inconvenientes de la ISCI podemos resumirlos así, ventajas: mejor control de la glucemia con menos hipoglucemias y mayor flexibilidad para adaptar el tratamiento a la dieta y al ejercicio físico e inconvenientes: posibilidad de infecciones cutáneas en el sitio de inserción del catéter, riesgo potencial de cetosis y cetoacidosis y elevado coste.

El tratamiento con ISCI sólo está indicado en pacientes muy motivados y con un alto grado de educación diabetológica, cuando fracase un tratamiento previo con MDI.

Los criterios de selección para el tratamiento con ISCI de pacientes con diabetes tipo 1 en la Comunidad Valenciana son: Optimización pregestacional o durante el embarazo. Control metabólico deficiente a pesar de MDI (HbA1c >8,5%). Diabetes inestable con gran variabilidad del perfil glucémico. Hiperglucemia de ayuno por fenómeno del alba. Síndrome de falta de reconocimiento de las hipoglucemias o hipoglucemias graves y frecuentes. Neuropatía autonómica digestiva (gastroparesia diabética). Turnos cambiantes de trabajo que dificulten el adecuado control metabólico.

Complicaciones actuales del tratamiento insulínico

El principal es la hipoglucemia considerada como el cuadro clínico relacionado con la existencia de glucemia plasmática <70 mg/dL, acompañado de manifestaciones clínicas que revierten al normalizar la glucemia. Es la complicación diabética más frecuente (10% con episodios repetidos). Se trata de una urgencia médica por el riesgo de afectación neurológica. En todo paciente que llega en coma hay que descartar una hipoglucemia.

Las principales causas etiológicas son:

- Dosis inapropiada de insulina: Inadecuado ajuste de la dosis a la ingesta. Variabilidad en la absorción, mayor con insulinas NPH. Anticuerpos anti-insulina (hoy excepcional). Insuficiencia renal.
- Alteración en la alimentación: Retraso en una toma o disminución de la ingesta.

- Relacionadas con el ejercicio físico desproporcionado: Aumento de la absorción de insulina y mayor consumo de glucosa durante el ejercicio.
- Alteración de la contrarregulación: Enfermedad hepática. Alcohol y drogas potenciadoras. Neuropatía autonómica (bloqueo de los síntomas de alarma). Déficits hormonales (GH, cortisol, etc.).
- Utilización de sulfonilureas y repaglinida, sobre todo en sujetos que toman fármacos o en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

La clínica depende de la intensidad de la hipoglucemia, de las características del paciente, de la velocidad de instauración y de los niveles previos. Es importante destacar que algunos pacientes diabéticos de larga evolución pueden no presentar clínica con niveles muy bajos de glucemia (hipoglucemias inadvertidas). Las principales manifestaciones clínicas son: Descarga adrenérgica: palpitaciones, sudación, palidez, frialdad, ansiedad, hambre, visión borrosa, etc. Neuroglucopenia: comportamiento anormal, confusión, convulsiones, etc., pudiendo llegar al coma. Complicaciones agudas: raciones de la conciencia, accidentes laborales o de tráfico, infarto de miocardio, accidente cardiovascular, etc. Complicaciones crónicas: deterioro mental y estado vegetativo.

8.3.3. Futuro y tratamientos complejos

Modificaciones al tratamiento actual

Se trata del desarrollo de nuevas formas y tipos de administración de insulina (moléculas inteligentes, etc.) y de nuevos sensores transdérmicos de glucosa que nos indican durante todo el día los niveles de glucemia, así como la tendencia hacia la hiperglucemia o hacia la hipoglucemia.

Páncreas artificial o ciclo cerrado de la bomba de insulina, incluye un dispositivo de administración continua subcutánea de insulina relacionada con los niveles de glucosa por monitorización continua. Algunos autores incluyen en el dispositivo la administración de glucagón cuando desciende el nivel de glucosa en plasma (El-Khatib FH *et al.*, 2010).

- Tratamientos especiales (Berezin AE, 2014; Calafiore R *et al.*, 2015; Johannesson B *et al.*, 2015):

- Trasplante de páncreas y riñón, se realiza en personas con diabetes que tienen la necesidad de un trasplante renal por insuficiencia renal terminal.
- Trasplante de islotes es una opción en el tratamiento de la diabetes tipo 1, pero su uso está limitado por la necesidad de un mayor número de donantes para cada caso y la necesidad de un tratamiento inmunosupresor muy prolongado, el proceso de encapsulación de los islotes tampoco ha dado en la actualidad resultados aún no esperanzadores.
- Inyección vía portal, hasta el hígado, de células progenitoras o células madre diferenciadas a células beta adultas, estas células progenitoras pueden proceder de médula ósea, cordón umbilical, embrionarias, ...) son una interesante posibilidad terapéutica, aunque aún estamos lejos de disponer de esta modalidad terapéutica.
- La regeneración endógena de las células beta sería la forma más fisiológica para reconstituir una masa celular suficiente para mantener una adecuada secreción de insulina. Podría ser el método definitivo para curar la diabetes tipo 1 y algunos casos de diabetes tipo 2 cuando la secreción de insulina es mínima y precisan tratamiento con insulina exógena. Puede depender de la masa residual de células y el tipo de lesión y de la capacidad para cortar el círculo vicioso mediante el cual se destruyen por mecanismo autolesivo las células beta, esta posibilidad está todavía en fase de investigación.

8.3.4. Terapia complementaria (dieta, ejercicio y autotratamiento)

Dieta

Constituye una parte esencial en el tratamiento de la diabetes mellitus. El ajuste de la dieta en cada paciente debe hacerse de forma individualizada, teniendo en cuenta la valoración del estado nutricional del paciente, su estilo de vida y los objetivos terapéuticos marcados.

Los objetivos a conseguir con la ayuda de la dieta son: Normalización del control metabólico a través de un balance adecuado entre la dieta, el ejercicio físico y el tratamiento (hipoglucemiantes orales, insulina). Alcanzar un perfil lipídico óptimo. Aporte calórico adecuado en cada circunstancia

(crecimiento, embarazo, lactancia, enfermedades catabólicas, etc.). Prevención y tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes (hipoglucemia, enfermedad renal, neuropatía autonómica, etc.). Mejorar la calidad de vida del paciente adaptando la alimentación al menú familiar, laboral, etc.

Algunas particularidades del tratamiento dietético son:

- Adecuación del reparto de la dieta al programa insulínico. En el caso de emplear insulinas retardadas (por ejemplo, insulina NPH) se recomienda el uso de suplementos entre comidas: almuerzo, merienda y antes de acostarse. Con insulinas de acción prolongada como la insulina glargina o detemir no se precisan suplementos. Las dosis de insulina deben ajustarse en función de la ingesta habitual de hidratos de carbono en la dieta, del ejercicio, y de la glucemia actual en ese momento para contribuir a una mayor flexibilidad en el estilo de vida.
- Composición: proteínas 0,8 g/kg de peso y 1-1,5 g/kg en niños; grasas 30% del contenido calórico total (<10% de grasas saturadas), el resto en forma de hidratos de carbono, preferentemente complejos y ricos en fibra.
- Distribución de la energía de la dieta: es recomendable distribuir el contenido calórico total en 6 tomas (desayuno 20%, almuerzo 10%, comida 30%, merienda 5%, cena 30%, resopón 5%).

Ejercicio físico

Indicaciones: La práctica de ejercicio físico en la diabetes está indicada por las siguientes razones: Disminuye las cifras de glucemia durante y después de su realización. Mejora la sensibilidad periférica (muscular) a la insulina, disminuyendo sus necesidades. Mejora el perfil lipídico (disminuye la cifra de triglicéridos y de cLDL, además puede aumentar el cHDL). Mejora la función cardiovascular y disminuye la presión arterial. Incrementa el gasto energético, asociado a dieta hipocalórica puede disminuir el peso y la masa grasa y aumentar la masa muscular. Puede contribuir a la prevención de la diabetes tipo 2 en individuos con prediabetes. Se recomienda en pacientes sin complicaciones graves, la práctica de ejercicio físico al menos 3-4 veces a la semana durante 45 minutos por sesión, combinando actividad aeróbica con ejercicios de estiramiento y de resistencia.

Riesgos: Hipoglucemia durante e incluso horas después. Hiperglucemia y cetoacidosis en pacientes mal controlados. Síntomas cardiovasculares especialmente en presencia de neuropatía autonómica. Lesiones musculares o tendinosas en presencia de neuropatía sensitivo-motora. Posibilidad de hemorragia vítrea en caso de retinopatía proliferativa no controlada.

Prevención de hiperglucemias e hipoglucemias relacionadas con el ejercicio: Medir la glucemia antes, durante y después del ejercicio y anotarlo en el diario de diabetes. Si la glucemia >250 mg/dL y existe cetonuria evitar el ejercicio. Reducir la dosis de insulina rápida antes del ejercicio. Ingerir 10 g de hidratos de carbono por cada 30 min de ejercicio moderado. Incrementar la ingesta según duración e intensidad del ejercicio. Es recomendable planificar el ejercicio de 2-3 h después de la ingesta. Si el ejercicio fue muy intenso, aumentar la ingesta calórica en las siguientes 24 horas.

Autotratamiento y autocontrol. Educación sanitaria (Hunt CW, 2015)

La educación diabetológica, es la base del autotratamiento y el autocontrol, ha de ser realizada por un equipo multidisciplinar, donde interviene el médico, el equipo sanitario y las asociaciones de pacientes con diabetes.

El sujeto con diabetes tiene que conocer:

- El manejo de la insulina y la técnica de inyección. La identificación y corrección de hipoglucemias. La dieta adecuada y la forma de variarla. Los efectos del ejercicio sobre el control de la glucemia. La variación de la dieta y de la insulina durante los episodios infecciosos, de estrés y durante los episodios cetónicos.
- Saber realizar las determinaciones de glucemia, glucosuria y cetonuria (autoanálisis) y modificar el tratamiento según los resultados. Es decir, ha de ser autosuficiente para llevar una vida normal con la ayuda, cuando lo necesite, del equipo sanitario.
- La educación y el aprendizaje se hará de forma escalonada:
Primero. Mínima o de emergencia tras el diagnóstico.
Completa de forma individual o en grupos.

Evaluación de los conocimientos adquiridos y nuevo entrenamiento si fuese necesario.

Reforzamiento de los conocimientos de forma grupal anual o bianualmente.

9. Diabetes mellitus tipo 2

La DMT2 es un cuadro complejo caracterizado por una combinación de resistencia a la insulina y defecto en la secreción de insulina. Se considera una enfermedad multifactorial, donde intervienen factores genéticos y ambientales o adquiridos, principalmente la obesidad, sedentarismo y el envejecimiento, y como hemos comentado es la forma más frecuente de diabetes (Ascaso JF, 1985).

Las principales alteraciones coexistentes la insulinoresistencia y la alteración funcional de la célula beta están relacionadas y cada una de estas alteraciones puede conducir a la otra, por lo que se ha discutido durante mucho tiempo qué era primario y qué podía ser secundario. Hoy se conoce que ambos procesos son primarios, pero con diferente penetración de uno u otro lo que conlleva a diferentes fenotipos clínicos y evolutivos de la DMT2.

9.1. Resistencia a la insulina (RI)

Caracterizada por una alteración de los efectos de la unión de la insulina con su receptor específico situado en las membranas celulares.

La insulina circulante tras la unión con el receptor de membrana de la insulina produce la activación de la actividad tirosin-kinasa del receptor y autofosforilización de las tirosinas de la región intracelular de las cadenas beta (Lee J *et al.*, 1997). Como consecuencia de estas alteraciones en el receptor de membrana se activan los sustratos del receptor de insulina tipo 1 y 2 (IRS-1 y IRS-2) y se produce la activación de la cascada de señales proteicas, a través de fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3-K) y del factor de crecimiento proteico de unión al receptor-2 (Grb2), que median las

acciones de la insulina, funciones metabólicas y estímulos del crecimiento. Las respuestas metabólicas de la insulina están mediadas por la vía del PI3-K que a través de diferentes pasos lleva a la traslocación de los glucotransportadores tipo 4, sensible a insulina, o GLUT-4 a la membrana celular (transportador de glucosa expresado en las células musculares y grasas), al estímulo de la síntesis de glucógeno mediada por la glicogenosintetasa-3 y a otras acciones entre las que se encuentra el aumento de la síntesis de NO en endotelio y por ello hay vasodilatación (Le Roith *et al.*, 2001).

Aunque en algunas enfermedades genéticas la RI es consecuencia de defectos del receptor de insulina, habitualmente, en la mayoría de situaciones que cursan con RI, esta es debida a defectos tras la unión al receptor (defectos post-receptor). En la RI relacionada con la obesidad y la diabetes tipo 2 se han demostrado alteraciones post-receptor como la disminución de la actividad tirosin-quinasa, con disminución de la fosforilización de IRS-1, disminución de la actividad PI3-K y otras proteínas (Foodyear LJ *et al.*, 1995) y un aumento del estímulo vía Ras-Raf-MAPK (cadena de proteínas en la célula que comunican señales en receptores sobre la superficie del ADN en el núcleo de las células “family of three serine/threonine-specific protein kinases” - “mitogen-activated protein kinases”) que conduce a un aumento de endotelina 1 y mitogénesis. En esta situación disminuye la producción de GLUT 4 y la captación de glucosa por las células musculares y grasas y a nivel endotelial hay mitogénesis con predominio de la vasoconstricción y factores procoagulantes.

Como resumen del resultado de la unión insulina-receptor:

- a) En situación de funcionamiento normal o efecto fisiológico, encontramos que se estimula la PIK-3 y como efectos aparece un aumento de la síntesis de GLUT-4 y su transporte a la membrana celular para captar glucosa e internalizarla en la célula, aumento de la síntesis de glucógeno, efecto anti-lipolítico, antiapoptosis, vasodilatador y de protección vascular (Guo S, 2014). Por otro lado inhibe la vía RAS-RAF-MAPK por lo que se inhibe la vasoconstricción, la mutagénesis, la proliferación vas-

cular y los factores trombogénicos como el PAI-1. Como consecuencia final, aumenta la captación de glucosa, inhibe la producción de ácidos grasos libres y produce una protección celular y vascular.

b) En situación de RI o mal funcionamiento del receptor, ocurre lo contrario, se inhibe la vía PIK-3 y se estimula la RAS-RAF-MAPK, con lo que se inhibe la síntesis de GLUT4 y disminuye la captación celular de glucosa en los tejidos insulinosensibles, hay una importante liberación de ácidos grasos libres (AGL); en el tejido muscular que por acción directa aumentan la RI a nivel muscular, empeorando la situación de resistencia a la insulina; y en el hígado aumenta la producción y liberación de glucosa y se produce un acúmulo de grasa, desarrollándose un hígado graso no alcohólico. La hiperglucemia es consecuencia del aumento de la producción hepática y de la disminución de la captación periférica (fundamentalmente a nivel muscular). Además el estímulo de la vía MAPK producirá inflamación crónica, estado atero-trombótico y proliferativo, es decir una situación de disfunción y lesión vascular.

Consecuencias metabólicas y vasculares de la resistencia a la insulina

Las alteraciones metabólicas relacionadas con el estado de insulinoresistencia constituyen el llamado síndrome metabólico (SM) (Ascaso JF *et al.*, 2003; Serrano-Rios M *et al.*, 2002). El SM se caracteriza por la asociación de alteraciones metabólicas y vasculares, que van apareciendo progresivamente, entre éstas tenemos:

- Obesidad abdominal (alteración fundamental en el desarrollo o en el agravamiento de la RI) (Ascaso JF, 2005).
- Intolerancia hidrocarbonada o diabetes tipo 2.
- Dislipemia (caracterizada por hipertrigliceridemia, descenso del colesterol-HDL, presencia de LDL pequeñas y densas y aumento de la apolipoproteína B), aumento plasmático de los ácidos grasos libres (que aumentan el grado de RI).

- Hipertensión arterial, hiperuricemia, elevación del PAI-1, inflamación crónica y aumento del estrés oxidativo con aumento de la proteína C reactiva, como marcador clínico de inflamación, frecuentemente asociado a hígado graso no alcohólico y alto riesgo cardiovascular (Hanefeld M; 1997; Ascaso JF, 2004; Lau DC *et al.*, 2006; Uusitupa M *et al.*, 1986).

El riesgo fundamental de la RI es el derivado de sus alteraciones metabólicas que conlleva un riesgo cardiovascular elevado ha sido llamado “fenotipo lipoproteico aterogénico o dislipemia aterogénica” (Carmena R, 1999; Assmann G *et al.*, 1996; Austin MA *et al.*, 1990; Lamarche B *et al.*, 1997; Vega GL, 2001).

Cuantificación de la resistencia a la insulina

La definición clínica de insulinoresistencia, es decir su cuantificación en la práctica clínica, no está todavía bien establecida. Se han desarrollado diversos métodos que intentan evaluar la sensibilidad periférica a la insulina que podemos dividir en métodos complejos y simples:

Métodos complejos

Destacan por su importancia: la prueba de la supresión pancreática, la técnica del “clamp” o pinza euglicémica hiperinsulinémica; el modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa y los métodos con isótopos de la glucosa; en conjunto, son métodos complejos, prolongados y costosos, por ello adecuados para ser utilizados en estudios con un número pequeño de sujetos.

La prueba de supresión pancreática (Shen SW *et al.*, 1970) consiste en la supresión farmacológica de la secreción endógena de insulina mediante la infusión de propanolol y epinefrina (años más tarde se sustituyó esta infusión por somatostatina), acoplado a una infusión continua de glucosa e insulina.

La prueba del clamp o pinza euglucémica hiperinsulinémica (DeFronzo RA *et al.*, 1979) consiste en la administración de una perfusión continua de 100 mU/ml de insulina y de glucosa, una vez alcanzada la situación de equilibrio euglucémico, la glucosa infundida es igual a la glucosa captada por los tejidos, siendo una medida de la sensibilidad tisular a la insulina exógena. Constituye el “estándar oro” en la cuantificación de la sensibilidad tisular a la insulina por la alta sensibilidad de su medida, sin embargo, presenta varios inconvenientes para su aplicación en estudios clínicos de población: requiere un equipo sofisticado y personal especializado; conlleva una labor intensiva y una larga duración; es una prueba molesta para el paciente, no está exenta de riesgos y tiene un elevado coste. El cálculo del índice de sensibilidad periférica a la insulina (SI) se calcula por la fórmula $M / (Gx + I)$ y se corrige por el peso corporal. Donde M es la infusión de glucosa mg/min “durante la pinza”, G es la concentración de glucosa plasmática mg/dl e I es la diferencia de la insulina plasmática $\mu\text{U}/\text{ml}$ entre la basal y “fase de pinza”.

El modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa (MMAMG) (Bergman *et al.*, 1979), se basa en una representación matemática del compartimiento de la glucosa en el tiempo, utilizando un programa informático para calcular la sensibilidad periférica a la insulina a partir de la dinámica entre la glucosa y la insulina observada con la extracción de múltiples muestras durante una prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa y la administración de insulina intravenosa. Proporciona un índice de sensibilidad periférica a la insulina (Si) que ha sido equiparado al proporcionado por el clamp euglucémico (Saad MF *et al.*, 1994). Es sencillo desde el punto de vista técnico, siendo muy complejo en sus cálculos, los cuales son desarrollados por un programa informático. Es el método más sencillo para su uso en clínica, y entraña mínimo riesgo y molestias para el paciente. En nuestra experiencia, utilizando el modelo mínimo de la glucosa modificado con la administración de insulina se define RI cuando el índice de sensibilidad periférica a la insulina (Si) es menor de 2×10^{-4} mU/L/min (Ascaso JF *et al.*, 1998) y ha demostrado una alta sen-

sibilidad para la presencia de enfermedad cardiovascular en el modelo genético de la Hiperlipemia familiar combinada (Ascaso JF *et al.*, 1997).

Métodos simples e indirectos

En estudios epidemiológicos y clínicos se han empleado métodos indirectos para la cuantificación de la RI, basados en la medición de la insulina plasmática en ayunas o tras estímulo con la administración oral de glucosa y en la relación insulina-glucosa con diferentes fórmulas matemáticas.

En nuestra experiencia, basada en población de la Comunidad Valenciana, definimos RI cuando la insulina plasmática basal o en ayuno es ≥ 14 mU/L cifras que corresponden al percentil 75 de la población general (Ascaso JF *et al.*, 2001) o cuando a las 2 horas de la sobrecarga oral con 75 g de glucosa es ≥ 62 mU/L correspondiente a la población control (Ascaso JF *et al.*, 1997).

El índice HOMA (“*homeostasis model assessment*”) (Matthews DR *et al.*, 1985). Requiere sólo una muestra de sangre en ayunas para la determinación de glucemia (en mmol/L) e insulina (en mU/L), y con ellas calcular a través de fórmulas matemáticas la RI o la función de las células beta:

- Para el análisis de la RI o $HOMA_{IR} = \text{Insulina en ayuno (mU/L)} \times \text{glucosa en ayuno (mmol/L)} / 22,5$.
- Para estudiar la función de las células beta ($HOMA \text{ Célula Beta} = 20 \times \text{Insulina en ayuno (mU/L)} / \text{glucosa en ayuno (mmol/L)} - 3,5$

En nuestra experiencia, definimos RI con $HOMA_{IR} \geq 3,2$, cifra que corresponde al P75 de la población. El índice HOMA ha sido ampliamente utilizado y validado con la técnica del “clamp” o pinza euglucémica hiperinsulinémica, considerada como el patrón oro para la cuantificación de la RI (Bonora E *et al.*, 2000), encontrando una buena correlación entre ambos métodos ($r=-0,820$) y una alta significación estadística ($p<0.0001$), concluyendo que es un buen método para el estudio de la sensibilidad periférica a la insulina e RI en estudios clínicos y epidemiológicos.

Existen diferencias respecto a lo que cada uno refleja fisiológicamente. El HOMA evalúa, en condiciones de ayuno, la capacidad de la insulina de frenar la producción hepática de glucosa, es decir, la RI hepática. El clamp, en condiciones de euglucemia (controlada) refleja la RI periférica. A pesar de esta discrepancia entre lo que evalúan, la correlación entre ambos es buena, lo que pone en evidencia una estrecha vinculación entre los mecanismos de RI hepática y periférica.

Su utilización no se limita sólo a pacientes con obesidad e intolerancia a la glucosa, y en general a individuos con cualquier otra patología en la cual esté comprometido el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, sino, que es también aplicable a pacientes diabéticos.

Otro índice basados en los niveles plasmáticos de insulina es el índice QUICKI (Katz A *et al.*, 2000) medido tras la transformación logarítmica de estos parámetros (glucosa e insulina plasmática) con la formula: $1 / (\log \text{insulina en mU/l} + \log \text{glucosa en mg/dl})$; indica el grado de sensibilidad a la insulina y se considera patológico $<0,33$. La mayor parte de los autores consideran que la sensibilidad diagnóstica y su correlación con el clamp es similar a la del índice HOMA (Strackowski M *et al.*, 2004).

La prácticamente constante elevación de los triglicéridos plasmáticos en el SM, ha llevado a algunos autores a preconizar la utilización de formulas para calcular la RI basadas en la insulina basal y los valores de triglicéridos plasmáticos en situación de ayuno, utilizan para la cuantificación de la sensibilidad periférica a la insulina la formula $=\exp [2.63 - 0.28 \ln (\text{insulina en mU/L}) - 0.31 \ln (\text{TG en mmol/L})]$, considerando patológico $<5,8$. Su sensibilidad diagnóstica es mayor que los anteriores, pero tiene el inconveniente de la gran variabilidad de los triglicéridos plasmáticos (McAuley KA *et al.*, 2001).

Debido a que las alteraciones postprandiales son más precoces que las basales, algunos autores proponen como métodos para diagnosticar la RI la determinación de glucosa e insulina tras una prueba de adminis-

tración oral de 75 g de glucosa. Se han propuestos diversos, entre los que describimos:

- ISI Mat (Matsuda - DeFronzo 1999) = $10000 / \sqrt{G_b \times I_b \times G_{media} \times I_{media}}$
- ISI Rad (Penesova - Radikova 2004) = AUC glucosa e insulina (método trapezoidal) = AUC_i / AUC_g
- ISI Cald (Cederholm - Wibell 1990) = $(75000 + (G_{basal} - G_{2h}) \times 1.15 \times 180 \times 0.19 \times \text{Peso Kg}) / (120 \times \log \text{media insulina} \times \text{media glucosa})$.

El índice de Matsuda y DeFronzo combina el estudio de la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y periférico, utiliza los niveles de glucosa e insulina basal y tras administración oral de 75 g de glucosa. La fórmula se basa en la razón 10000 dividido por la raíz cuadrada de la glucosa basal (G_b) por la insulina basal (I_b) por la glucosa media y por la insulina media tras la administración oral de glucosa. Tiene una buena correlación con el clamp euglucémico hiperinsulinémico.

El índice HOMA es el más utilizado en la mayoría de los trabajos sobre RI por ello los resultados obtenidos son comparables con los publicados en diferentes poblaciones. Sin embargo el índice SI obtenido tras administración oral de glucosa se encuentra alterado en sujetos donde las mediciones basales pueden ser normales, pero falta establecer los beneficios de esta prueba o en que tipo de población con riesgo de RI habría que utilizarlo como prueba más sensible y precoz que las obtenidas en situación basal o de ayuno.

La RI, puede ser medida con métodos complejos y caros (Ascaso JF *et al.*, 1998), sin embargo, medidas sencillas como el índice HOMA tienen un gran interés clínico (Ascaso JF *et al.*, 2003), ya que se ha relacionado con riesgo de enfermedad cardiovascular en estudios poblacionales, tras ajustar por los factores clásicos de riesgo cardiovascular (Hanley AJ *et al.*, 2002). Por otra parte, diversos estudios han demostrado que el SM, ajustado por edad y otros factores clásicos de riesgo cardiovascular, duplica el riesgo cardiovascular y es un factor predictor independiente de enfer-

medad cardiovascular (Dekker JM *et al.*, 2005; McNeill AM *et al.*, 2005). Otro estudio (Wilson PW *et al.*, 2005) tras seguimiento de 3.323 sujetos adultos de edad media durante 8 años, se ha establecido que los sujetos con 3 componentes del SM definido por los criterios ATPIII tienen un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 2,88 en los hombres y 2,25 en las mujeres y un riesgo de diabetes tipo 2 de 6,92 y 6,90 en hombres y mujeres respectivamente. En un meta-análisis (Gami AS *et al.*, 2007) que incluyó 172.573 sujetos encontraron un riesgo relativo de episodios cardiovasculares y muerte de 1.54 (IC 95% 1.32 a 1.79) tras ajustar por los factores clásicos de riesgo cardiovascular. Por todo ello, podemos considerar al síndrome metabólico como una situación de alto riesgo cardiovascular (Ascaso JF, 2008).

La RI es un estado patológico con una base genética y con una importante influencia de factores exógenos, relacionado fundamentalmente con la obesidad abdominal, sobrealimentación y el sedentarismo. Se caracteriza por la ausencia en los tejidos periféricos de una respuesta normal a la acción de la insulina y tiene como mecanismo compensador el aumento de la secreción y liberación de insulina, con aumento de la insulina plasmática, esta situación es compatible con una glucemia plasmática normal. Solo cuando la hiperinsulinemia compensadora resulte insuficiente para mantener la homeostasis, aparecerá intolerancia a la glucosa y posteriormente la diabetes mellitus (Ruderman N *et al.*, 1998; Carmena R *et al.*, 2001; Ascaso JF *et al.*, 2003).

9.2. Alteración de la secreción de insulina

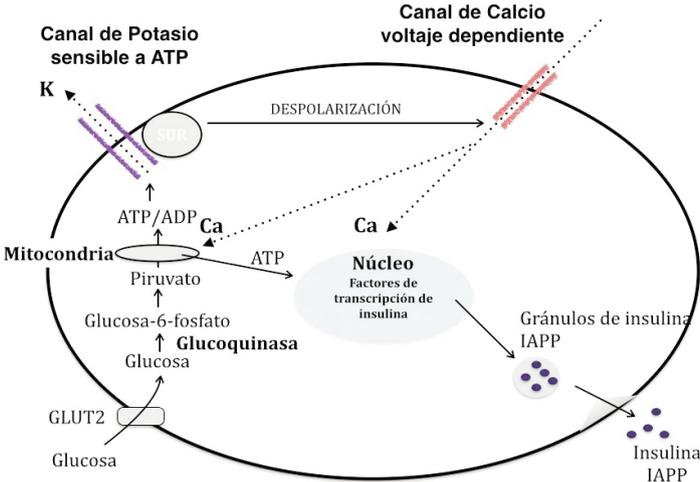
La DMT2 se caracteriza por una alteración de la secreción de insulina en respuesta al estímulo de la glucosa (alteración del glucostator), con disminución en la primera fase y un retraso en la segunda fase de la secreción de insulina. La secreción de insulina en respuesta a otros estímulos (arginina, tolbutamida, glucagón, isoproterenol, etc.) es normal.

En condiciones normales, la glucosa es captada por la célula β pancreática a través del transportador de glucosa 2 (GLUT2), paso que no necesita la acción de la insulina. En la célula β la glucosa se fosforila mediante la acción de la enzima glucoquinasa (GK), este paso conlleva la formación de piruvato, el cual se dirige posteriormente a la mitocondria y produce ATP.

La proporción ADP/ATP conduce a la activación del receptor de sulfonil-urea tipo 1 (SUR1), lo que dará lugar a cierre del canal de potasio adyacente. El cierre de los canales de potasio altera el potencial de membrana y abre los canales de calcio, lo que desencadena la liberación de gránulos preformados que contienen insulina.

La producción de ATP es necesaria en la despolarización de la membrana celular y la liberación de insulina.

Un resumen de este proceso se muestra en la siguiente figura:



Secreción de insulina inducida por glucosa en condiciones normales. IAPP = polipéptido amiloide de los islotes. G-6-P = glucosa-6-fosfato. CoA = coenzima A. GLUT2 = transportador de glucosa 2. (Stumvoll M *et al.*, 2005).

Inicialmente, fundamentalmente en el estado prediabético, hay un aumento de los niveles de insulina y proinsulina (Van Haefden TW, *et al.*, 2002) indicando un estrés de la célula beta. En su evolución hacia la enfermedad diabética hay una disminución progresiva de la masa celular (células beta) por apoptosis y encontramos una disminución gradual de la secreción de insulina, aunque a diferencia de la DMT1 que se inicia con déficit total o casi total, en la DMT2 hay disminución progresiva pero con niveles detectables.

Efecto incretina

La alteración en la secreción de insulina en la diabetes tipo 2 está relacionada con la pérdida del efecto incretina (Creutzfeldt W, 1979; Kreymann B *et al.*, 1987; Perley *et al.*, 1967; Weir GC, 1997). El efecto incretina es la regulación de la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos, por la acción de las hormonas intestinales con acción sobre las células beta. Las dos principales hormonas con acción incretina son: el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

El GIP es un péptido con 42 aminoácidos, que se produce en las células K del duodeno y en la zona proximal del intestino delgado. El estímulo más importante para su secreción son los nutrientes, de forma que en la situación de ayuno sus niveles permanecen bajos y aumentan rápidamente, en pocos minutos, tras la ingesta. La molécula de GIP, al igual que la GLP-1 son un sustrato para la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) que las degrada rápidamente. Los efectos del GIP están mediados por un receptor específico del que existen dos isoformas que se expresan en célula beta pancreática, tejido adiposo, corazón y cerebro. No se ha encontrado relación entre los genes que codifican para ambos receptores y la susceptibilidad genética a padecer diabetes.

El GLP-1 se produce en las células L de la región distal del intestino delgado y en el colon; sus niveles aumentan en escasos minutos tras la ingesta de nutrientes, y parece que tanto factores neuronales como endocrinos promueven su secreción mucho antes de que los nutrientes atraviesen la

pared intestinal y entren en contacto directo con las células L enteroendocrinas. El GLP-1 además de los efectos sobre la secreción de insulina, actúa en la proliferación de células beta y en su supervivencia, estos efectos han sido confirmados en animales de experimentación y en experimentos realizados con islotes humanos aislados. El GLP-1 también actúa directamente en el estómago, donde inhibe la secreción ácida y enlentece su vaciamiento; además, tiene acción sobre el sistema nervioso central, y parece intervenir en el control de la ingesta de alimentos, generando sensación de saciedad.

La investigación constante sobre las propiedades del GLP-1 está demostrando otros efectos que no están directamente relacionados con el metabolismo de la glucosa. De hecho, se ha propuesto al GLP-1, y a análogos con capacidad de unión a su receptor cerebral, y de acción más prolongada, como posibles agentes terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer y en otros procesos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico. Estos hallazgos se basan en su demostrada acción neurotrófica en células neuronales en cultivo, a las que protege contra la apoptosis inducida por glutamato, y contra el daño oxidativo, y en su capacidad para modificar el proceso precursor de la proteína amiloide.

Además, el GLP-1, mejora la función endotelial en pacientes con diabetes tipo 2 y la función del miocardio, aumentando la captación de glucosa y la contractibilidad ventricular, y reduce el tamaño del infarto provocado por isquemia en modelos animales.

También el GLP-1 y el GIP intervienen en el remodelado óseo que se produce tras la absorción de nutrientes.

Ambas hormonas, GIP y GLP-1, estimulan la secreción de insulina de forma dependiente a la glucosa, por activación de una proteína G específica acoplada al receptor que se expresa directamente en la célula beta. El mecanismo por el cual ambas incretinas activan la secreción de insulina solo a altas concentraciones de glucosa, se desconoce por el momento, pero su efecto se relaciona con la activación de rutas dependientes de factores de crecimiento como la de las MAPKs (ERK 1 y 2), la PI3K o la PKB (AKT). El GIP, además de insulinoatrófico, muestra acciones proliferativas y antiapoptóticas en la célula beta del islote.

En resumen las diferencias entre ambas vienen en la tabla siguiente:

	GLP-1	GIP
Células beta pancreáticas	- ↑ liberación de insulina glucosa dependiente - ↑ proliferación de células - ↓ apoptosis	- ↑ liberación de insulina glucosa dependiente - ↑ proliferación de células - ↓ apoptosis
Células alfa pancreáticas	- ↓ liberación de glucagón glucosa dependiente glucagón	- No efecto
Estómago	- ↓ vaciamiento	- No efecto
Apetito y peso	- ↓ apetito y promueve la pérdida de peso	- No efecto
Neuroprotección	- Evidencia en estudios preclínicos	- Evidencia en estudios preclínicos
Efectos cardiacos	- Mejora los factores de riesgo cardiovascular: PA, lípidos, marcadores inflamatorios. - Cardioprotección, disminuye el tamaño del infarto	- No efectos
Efectos sobre el hueso	- ↑ formación - ↓ reabsorción	- ↑ formación - ↓ reabsorción

Estas dos sustancias han sido objeto de numerosas investigaciones para diseñar nuevos fármacos útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En la diabetes se ha encontrado disminución de los niveles postprandiales de GLP-1 y por ello de su efectos fisiológicos (Toft-Nielsen MB *et al.*, 2001), sin embargo los mecanismos de alteración en la diabetes tipo 2 no son bien conocidos.

Por otro lado, en hijos no diabéticos de padres diabéticos tipo 2 se ha observado que existe reducción o alteración en la secreción de insulina (Gerich JE, 1989); estos hallazgos hacen pensar que hay una predisposición para las alteraciones de la secreción de insulina (Bonnadonna RC, *et al.*,

2003) y diferentes factores exógenos acrecentarán esta alteración y provocarán la diabetes.

9.3. Base genética de la diabetes mellitus tipo 2

El concepto de enfermedad genética asociado a la DMT2 clásicamente se ha basado en la concordancia en gemelos univitelinos que es mayor del 90% y la incidencia en familiares de primer y segundo grado que es aproximadamente del 40%. Por ello se consideró que la diabetes mellitus tipo 2 tenía una base genética y que existirían múltiples defectos genéticos responsables de la enfermedad, por ello ha sido considerada como una enfermedad poligénica.

Para estudiar el componente genético se han realizado numerosos estudios sobre los genes asociados a la diabetes mellitus tipo 2: estudios de genes candidatos, estudios de ligamiento en familias, asociación de polimorfismos a lo largo de todo el genoma o estudio de asociación de genes en el genoma completo o GWAS “Genome-wide association study” (Bonnett *et al.*, 2010). Se han realizado diversos estudios GWAS que han permitido la identificación de varios *loci* de susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 2 (Scott LJ, *et al.*, 2007; Saxena R, *et al.*, 2007; Hara K, *et al.*, 2014).

Principales genes relacionados con la diabetes mellitus tipo 2

En los últimos años los importantes avances en la tecnología para el estudio del genoma ha relacionado numerosas mutaciones con la enfermedad diabética. Se han identificado al menos 153 SNPs en más de 120 “*loci*” que aumentan el riesgo de DMT2, los presentamos siguiendo el orden de localización cromosómica:

- **Cromosoma 1:** *FAF1* o “FAS-associated factor 1” relacionado con la apoptosis o muerte celular programada (rs17106184); *MACF1* o “Microtubule-actin cross-linking factor 1”, isoformas 1/2/3/5 (rs2296172); *NOTCH2* o “notch 2” (rs10923931); *PROX1* (rs340874); *LMX1A* o “LIM homeobox transcription factor 1, alpha”.

- **Cromosoma 2:** *BCL11A* o “B-cell CLL/lymphoma 11A” (rs243021 y rs243088); *CAPN10* o “calpain 10” (rs2975760 y rs3792267); *COBLL1* o “cordon-bleu protein-like 1” (rs7607980); *ABCB11* o “ATP-binding cassette, sub-family B member 11” (rs560887); *GCKR* o “glucokinase (hexokinase 4) regulator” (rs780094); *GRB14* o “growth factor receptor-bound protein 14” (rs3923113 y rs13389219); *IRS1* o “insulin receptor substrate 1” (rs2943641); *KIAA1486/ITGB6* o “integrin beta 6” (rs7593730); *RND3* (rs7560163); *THADA* o “thyroid adenoma associated” (rs7578597 y rs10200833); *TMEM163* (rs6723108 y rs998451).
- **Cromosoma 3:** *ADAMTS9-AS2* o “ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif” (rs4607103 y rs6795735); *ADCY5* o “adenylate cyclase 5” (rs11708067 y rs2877716); *FAM148B* (rs11071657); *IGF2BP2* o “insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2” (rs4402960 y rs1470579); *LPP* (rs6808574); *PPARG2* o “peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ 2)” (rs1801282, rs13081389, rs17036160 y rs1797912); *PSMD6* (rs831571); *SFRS10* (rs7647305); *ST6GAL1* (rs16861329); *UBE2E2* (rs6780569); *ADIPOQ* o “ACDC adiponectin C1Q and collagen domain containing”.
- **Cromosoma 4:** *MAEA* (rs6815464 y rs7656416); *TMEM154* (rs6813195); *WFS1* (rs10010131, rs4689388, rs6446482 y rs1801214).
- **Cromosoma 5:** *ANKRD55* (rs459193); *ARL15* (rs702634); *ZBED3* o “zinc finger, BED-type containing 3” (rs4457053).
- **Cromosoma 6:** *C6orf57* (rs1048886); *CDKAL1* (rs7754840, rs7756992, rs2206734, rs4712523, rs10946398 y rs7766070); *KCNK16* (rs1535500); *POU5F1-TCF19* (rs3130501); *SSR1-RREB1* (rs9505118); *ZFAND3* (rs9470794).
- **Cromosoma 7:** *DGKB* o “diacylglycerol kinase, beta 90kDa” (rs17168486); *TMEM195* o “alkylglycerol monooxygenase tcag7.1136” (rs2191349); *GCK* o “glucokinase (hexokinase 4)” (rs4607517); *JAZF1* o “JAZF zinc finger 1” (tcag7.981, TIP27, ZNF802) (rs864745, rs849134 y rs12113122); *KLF14* o “Kruppel-like factor 14” (BTEB5) (rs972283); *INSIG1* o insulin induced gene 1.

- **Cromosoma 8:** *ANK1* (rs516946 y rs515071); *SLC30A8* o “solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8” (rs13266634, rs11558471 y rs3802177); *TP53INP1* o “tumor protein p53 inducible nuclear protein 1” (rs896854); *CAMK1D* o “calcium/calmodulin-dependent protein kinase ID” (RP11-462F15.1); *FABP4* o “fatty acid binding protein 1 adipocyte”.
- **Cromosoma 9:** *CDKN2A/2B* o “cyclin-dependent kinase inhibitor 2A y 2B” (rs10965250, rs2383208, rs7018475, rs564398, rs10757282 y rs10811661); *GLIS3* (rs7034200, rs7041847 y rs10814916); *PTPRD* (rs17584499); *TLE4 (CHCHD9)* o “transducin-like enhancer of split 4” (rs13292136); *LMX1B* o “LIM homeobox transcription factor 1 beta”; *FABP1* o “fatty acid binding protein 1 liver”, *GCG* o “glucagon”.
- **Cromosoma 10:** *ADRA2A* (rs553668 y rs10885122); *CDC123* o “cell division cycle 123” (rs12779790, rs11257655 y rs10906115); *GRK5* (rs10886471); *HHEX* o “hematopoietically expressed homeobox” (rs5015480 y rs1111875); *TCF7L2* o “transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box)” (rs7903146, rs4506565 y rs7901695); *VPS26A* (rs1802295); *ZMIZ1* (rs12571751); *RBMS1* o “RNA binding motif, single stranded interacting protein 1”.
- **Cromosoma 11:** *ARAP1* o “ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 1” (rs11603334); *CENTD2* (rs1552224); *CRY2* (rs11605924); *FADS1* (rs174550); *HCCA2* (rs2334499); *INS-IGF2* (rs3842770); *KCNJ11* o “potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11” (rs5219, rs5215, rs2237895, rs231362, rs163184 y rs2237892); *MADD* (rs10501320); *MTNR1B* o “melatonin receptor 1B” (rs10830963 y rs1387153); *IB1* o *MAPK8IP1* - “mitogen-activated protein kinase 8”.
- **Cromosoma 12:** *BCDIN3D/FAIM2* (rs7138803); *CCND2* (rs11063069); *DCD* (rs1153188); *HMGGA2* o “high mobility group AT-hook 2” (rs1531343 y rs9668162); *HNF1A* o “gen factor nuclear 1α” (rs7305618); *IGF1* (rs35767); *KLHDC5* (rs10842994); *MPHOSPH9* (rs4275659); *OASL/TCF1/HNF1A* o “2'-5'-oligoadenylate synthetase-like” (rs7957197); *TSPAN8, LGR5* o “leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 5” (rs7961581),

- **Cromosoma 13:** *SGCG* (rs9552911); *SPRY2* (rs1359790); *IRS2* o “insulin receptor substrate 2” .
- **Cromosoma 15:** *C2CD4A/B* (rs7172432); *HMG20A* (rs7178572 y rs7177055); *PRC1* o “protein regulator of cytokinesis 1” (rs8042680); *RASGRP1* (rs7403531); *VPS13C* (rs4502156); *ZFAND6* o “zinc finger, AN1-type domain 6” (rs11634397).
- **Cromosoma 16:** *BCAR1* (rs7202877); *FTO* o “fat mass and obesity associated” (rs8050136, rs9939609 y rs11642841); *S1P* o “membrane-bound transcription factor peptidase, side 1”.
- **Cromosoma 17:** *HNF1B* o “hepatocyte nuclear factor 1-beta” (rs4430796 y rs7501939); *SRR* (rs391300 y rs4523957); *SREBF1* o “sterol regulatory element binding transcription factor 1”.
- **Cromosoma 18:** *GCCR* o “glucagon receptor”; *LAMA1* (rs8090011); *MC4R* (rs17782313 y rs12970134).
- **Cromosoma 19:** *GATAD2A/CILP2* (rs3794991); *GIPR* (rs8108269); *PEPD* (rs3786897); *SUGP1/CILP2* (rs10401969).
- **Cromosoma 20:** *FITM2-R3HDML-HNF4A* (rs6017317); *HNF4A* (rs4812829).
- **Cromosoma 22:** *PPARA* o “peroxisome proliferator-activated receptor alpha”; *SREBF2* o “sterol regulatory element binding transcription factor 2”.
- **Cromosoma X:** *DUSP9* o “dual specificity phosphatase 9 (rs5945326); *FAM58A* (rs12010175).

Principales genes relacionados y su potencia en la predicción de DMT2 (Prasad RB *et al.*, 2015; Martínez-Barquero V, 2015):

- *IRS1* o insulin receptor substrate 1, cromosoma 2. La función de esta proteína substrato del receptor de insulina tipo 1 juega un papel clave en la transmisión de señales inducidas por la insulina y el factor de

crecimiento insulínico 1 (IGF-1), a través de las vías intracelulares de PI3K / Akt y ERK, MAP-K. IRS-1 tiene una importante función biológica para ambas vías metabólicas (OR DMT2 1,19) y también puede estar relacionado con el cáncer.

- *KCNJ11* o potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11 (otros nombres con que ha sido previamente conocido son KIR6.2, BIR, HHH2, IKATP, PPHI, TNDM3), cromosoma 11. Produce una disregulación de la secreción de insulina y esta fuertemente relacionado con la diabetes mellitus tipo 2 (OR DMT2 1,14).
- *PPARG2* o peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ 2), cromosoma 3. Puede estar relacionado con la asociación entre el comportamiento de estilo de vida y la salud, modula la sensibilidad a la insulina tras ejercicio moderado-intenso e incrementa el riesgo de diabetes en sujetos sedentarios. Se ha descrito en el 15% de población europea (OR DMT2 1,24).
- *TCF7L2* o transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box) (otros nombres RP11-357H24.1, TCF-4, TCF4), localizado en el cromosoma 10. Miembro de la vía de señalización Wnt, ha mostrado una fuerte la asociación con diabetes mellitus tipo 2. La variante rs7903146, alelo T, de este locus es común en la población, se localiza en la región no codificante del gen y da como resultado un aumento del riesgo de DM2 de aproximadamente un 40% (Grant *et al.*, 2006) (OR DMT2 1,37). La depleción de *TCF7L2* en islotes humanos resulta en la disminución de la proliferación y el aumento de la apoptosis de las células β , con disminución de la secreción de insulina estimulada por la glucosa y podría jugar un papel crítico en la homeostasis de la glucosa a través de la hormona glucagon-like peptide 1 (GLP-1) producida en las células enteroendocrinas L del intestino delgado (Liu Z *et al.*, 2008; Hansson O *et al.*, 2010). TCF7L2 se une a la región promotora del gen que codifica para el proglucagón y controla su actividad transcripcional en la línea celular GLUTag intestinal, donde el mutante dominante negativo de TCF7L2 suprime los niveles de ARNm de proglucagón (Yi *et al.*, 2005).
- *CAPN10* o calpain 10 (CANP10, NIDDM1), cromosoma 2 (OR DMT2 1,17).

- *LMX1A* o LIM homeobox transcription factor 1, alpha (LMX1, LMX1.1), cromosoma 1. Regula la síntesis de insulina, activación o represión en colaboración con el gen de insulina *INS*.
- *LMX1B* o LIM homeobox transcription factor 1, beta (RP11-489N22.3, LMX1.2, NPS1), cromosoma 9. Regula la síntesis de insulina, activación o represión en colaboración con el gen de insulina *INS*.
- *PTPRD* o Receptor-type tyrosine-protein phosphatase delta, cromosoma 9 (OR DMT2 1,57).
- *ADRA2A* o alpha-2A adrenergic receptor, cromosoma 10 (OR DMT2 1,2).
- *KCNQ1* o potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1 (ATFB1, ATFB3, JLNS1, KCNA8, KCNA9, KVLQT1, Kv1.9, Kv7.1, LQT, LQT1, RWS, SQT2, WRS), cromosoma 11, relacionado con la secreción de insulina (OR DMT2 1,41).
- *DUSP9* o dual specificity phosphatase 9 (MKP-4, MKP4), cromosoma X (OR DMT2 1,27).
- *CDKN2A* o cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (ARF, CDK4I, CDKN2, CMM2, INK4, INK4A, MLM, MTS-1, MTS1, P14, P14ARF, P16, P16-INK4A, P16INK4, P16INK4A, P19, P19ARF, TP16), cromosoma 9. Relacionados con ciertos tipos de cáncer como melanomas y páncreas y con DMT2 (OR DMT2 1,20).
- *CDKN2B* o cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (p15, inhibits CDK4) (RP11-149I2.1, CDK4I, INK4B, MTS2, P15, TP15, p15INK4b) cromosoma 9 (OR DMT2 1,20).
- *SGCG* o gamma-sarcoglycan, cromosoma 13 (OR DMT2 1,63).
- *FTO* o fat mass and obesity associated (ALKBH9), cromosoma 16. Asociado con obesidad y diabetes (OR DMT2 1,25).
- *THADA* o thyroid adenoma associated (GITA), cromosoma 2. Algunos SNPs se han asociado con la diabetes tipo 2, el polimorfismo rs7578597 se asocia, en sujetos homocigotos, con una disminución de la función

de las células β y de la liberación de insulina (Stancakova A *et al.*, 2009). También participa en el proceso de apoptosis celular (Rippe V *et al.*, 2003), por lo que esta mutación podría relacionarse con la disminución de la masa de células β por aumento de la apoptosis (OR DMT2 1,15).

- *TMEM163*. Cromosoma 2. Disminuye la secreción de insulina (OR DMT2 1,56)
- *SLC30A8* o solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8 (ZNT8, ZnT-8), cromosoma 8. Codifica un transportador de zinc relacionado con la secreción de insulina (OR DMT2 1,18).
- *C6orf57*, cromosoma 6 (OR DMT2 1.54)
- *CDC123* o cell division cycle 123 (RP11-186N15.4, C10orf7, D123), cromosoma 10 (OR DMT2 1,15)
- *HMG2* o high mobility group AT-hook 2 (BABL, HMGI-C, HMGIC, LIPO, STQTL9), cromosoma 12. Codifica una proteína que pertenece a la familia de proteínas no histonas de alta movilidad cromosómica (HMG). Estas funcionan como factores de soporte o estructurales y son componentes esenciales del complejo proteico que se une a la región promotora de un gen para activar su expresión. En un meta-análisis (Voight BF *et al.*, 2010) se asoció este gen con diabetes tipo 2, por un efecto primario en acción de la insulina, pero sin ninguna relación con la obesidad (OR DMT2 1,26).

Polimorfismos y su relación con las alteraciones funcionales que encontramos en la DMT2

No se conoce bien la función de algunos polimorfismos encontrados con la diabetes. Sin embargo, algunos polimorfismos tienen claramente establecida su función en el desarrollo de la diabetes tipo 2.

- Polimorfismos relacionados con la insulinoresistencia.
 - FTO*, riesgo atribuible aproximadamente un 25% (RR 1,25)
 - PPARG* Pro12Ala (RR 1,24)
 - IRS1* (*insulin-receptor substrate 1*) (RR 1,19)

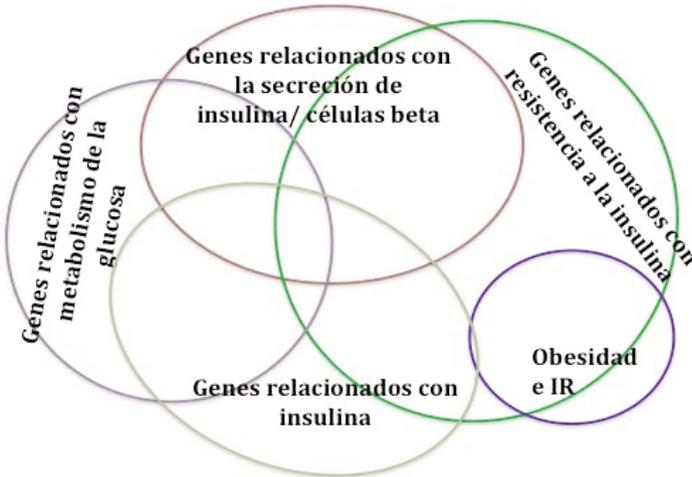
- Polimorfismos relacionados con disfunción de la célula beta e hipoin-sulinismo

TEM163 (RR 1,56)
ADRA2A (RR 1,42)
KCNQ1 (RR 1,41)
HMGGA2 (RR 1,26)
VDKN2D (RR 1,20)
KCNJ11, alt. canales de potasio (RR 1,14)
THADA (RR 1,15)

- Polimorfismos relacionados con la pérdida de la masa de células beta

CDKN2A, *CDKN2B* (homeostasis de la célula beta)
HHEX (desarrollo de la célula beta) 10-15% riesgo de diabetes.
THADA

La presencia y asociación de estos polimorfismos tienen un efecto aditivo, a mayor número de polimorfismos en un sujeto mayor gravedad inicial y evolutiva de la diabetes, además que predomine uno u otro polimorfismo explica las diferencias clínicas y evolutivas en diferentes sujetos con diabetes mellitus tipo 2, esquema inferior.



9.4. Otras alteraciones genéticas relacionadas con la diabetes

Las enfermedades genéticas complejas o poligénicas expresan como hemos comentado un fenotipo variable dependiendo del número de polimorfismos existentes y de su expresión y, por otra parte, de la existencia de factores exógenos capaces de modificar estas alteraciones. Recientemente nuevos mecanismos han sido descritos como responsables de la expresión fenotípica, de la evolución de la diabetes y de sus complicaciones, entre estos mecanismos tenemos:

- **Interacciones gen-gen** o epistasis, pueden explicar la variabilidad en la expresión fenotípica, sin embargo, el estudio de epistasis es muy complejo (Phillips PC, 2008), actualmente los amplios estudios con GWAS de todo el genoma pueden estudiar este efecto, pero la interacción entre *loci* tiene efectos modestos y es muy difícil de detectar sin estudios en muestras de muy gran tamaño (Evans DM *et al.*, 2006).
- **Interacciones gen-ambiente.** Son también difíciles de estudiar, pero es probable que desempeñen un papel importante en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. El importante aumento de la prevalencia de DMT2 se ha producido en los últimos 50 años, y es evidente que durante este período sólo ha cambiado el medio ambiente y no los genes. Variantes genéticas pueden afectar procesos metabólicos específicos para hacer a un individuo más susceptible a los efectos nocivos de un tipo de alimentación, también los rasgos de personalidad hacen que una persona más o menos propensa a consumir en exceso y vivir un estilo de vida sedentario.

PPARG2 modula la sensibilidad a la insulina tras ejercicio físico moderado-intenso e incrementa el riesgo de diabetes en sujetos sedentarios. Se ha descrito en el 15% de población europea (OR DMT2 1,24).

Hace falta identificar los factores ambientales desencadenantes que modifican cada variante genética para aumentar la susceptibilidad a la diabetes, esto requerirá grandes estudios con información detallada sobre la dieta, el ejercicio, el gasto energético, etc.

- **Epigenética.** El medio ambiente también puede influir en la expresión del genoma y en el fenotipo de la diabetes. La secuencia de ADN no cambia, pero la expresión génica o fenotipo se ve alterado por las modificaciones epigenéticas, mediante mecanismos que incluyen la metilación del ADN, la modificación postraduccional de las histonas, o la activación de microRNAs. Los cambios en el fenotipo pueden expresarse a nivel celular, de tejidos o en todo el organismo.

Podemos especular que los factores ambientales tales como el tipo de alimentación y el ejercicio físico pueden cambiar el nivel de metilación del ADN y por lo tanto causar cambios en la expresión génica, pero la evidencia de que la metilación del ADN contribuye al aumento de la prevalencia de la DMT2 no es todavía bien conocido. Sin embargo, los mecanismos epigenéticos pueden jugar un papel en la progresión de la enfermedad mediante la inducción de la glucotoxicidad en las células beta de los islotes pancreáticos y predisponer a complicaciones diabéticas (Kato M *et al.*, 2014). La hiperglucemia es un requisito previo para esta condición y está bien establecido que las células pueden memorizar los cambios en la concentración de glucosa, dos grandes estudios (UKPDS y DCCT) mostraron que un buen control metabólico inicial se asoció con una frecuente disminución de las complicaciones diabéticas décadas más tarde, apareciendo el concepto de “memoria metabólica” y se sugiere que la glucosa puede inducir modificaciones de las histonas en las células endoteliales que pueden ser recordados mucho tiempo después (Brasacchio D *et al.*, 2009).

- **RNA no codificante o microRNAs,** se han conocido recientemente como importantes reguladores de la expresión y función génica. Los microRNA (miRNA) regulan la expresión génica y contribuyen a la enfermedad humana, varios estudios han implicado miRNAs en la diabetes y la inflamación y SNPs comunes cambian la secuencia diana de miRNAs y aumentan la susceptibilidad a la diabetes (Fernandez-Valverde SL *et al.*, 2011; Hariharan M *et al.*, 2009). La manipulación de miRNAs específicos están siendo explorados como una nueva modalidad terapéutica (Davidson BL *et al.*, 2011).

- **Otras formas de RNA no codificantes**, tales como piRNAs (PIWI-interactuando ARN), snoRNAs (pequeños RNAs nucleolares), lincRNAs (largos ARNs no codificantes intergénicos) y lncRNAs (largo no codificante RNA), podrían también contribuir al desarrollo de la diabetes. Por ejemplo, la región CDKN2A/B en el cromosoma 9 está asociada con diabetes tipo 2, así como la enfermedad cardiovascular. Esta región alberga una lncRNA, ANRIL (codificación CDKN2B-AS1 CDKN2B ARN antisentido 1 no proteico), lo que potencialmente puede modificar y explicar algunas de estas asociaciones (Prasad RB *et al.*, 2015).

9.5. Protección al desarrollo de resistencia a la insulina

Por otro lado existen sujetos obesos, que no desarrollan resistencia a la insulina, ni diabetes, actualmente sabemos que hay mutaciones protectoras para el desarrollo de diabetes.

Mutaciones protectoras

Se conoce que los alelos en estado natural o “wild type” codifican una proteína necesaria para una función biológica específica. Por tanto, si hay una mutación en un alelo, la función se altera y puede conducir a una pérdida o una ganancia de la función.

Cuando se da una pérdida, el término para denominar estas mutaciones es el de mutaciones con pérdida de función. El grado de pérdida de función es variable y oscila entre pérdida completa (mutación nula) o pérdida parcial (mutación defectuosa).

En algunas personas se han encontrado mutaciones que alteran la funcionalidad de la proteína codificada produciendo un estado de protección contra la diabetes, Flannick *et al.*, 2014 describieron mutaciones con pérdida de función en el gen *SLC30A8* que protegen contra la diabetes tipo 2. El gen *SLC30A8* “Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8”, es un gen que en los humanos codifica un transportador de zinc relacionado con la secreción de insulina, ciertos alelos de este gen incrementan el riesgo de diabetes tipo 2, mientras que otros con una pérdida de función reduce el riesgo de diabetes.

Otras variaciones protectoras encontradas en un estudio realizado en la Universitat de Valencia e INCLIVA (Martínez-Barquero V, 2015) corresponden a los genes GCKR, THADA, ITGB6, IFIH1, TCF7L2, ABCC8, ERBB3, HMGA2. La mayoría de estos genes están relacionados con el desarrollo de diabetes mellitus (GCKR, THADA, ITGB6, TCF7L2, ABCC8, HMGA2), sin embargo ciertos polimorfismos, pueden ser protectores.

La función de estos polimorfismos es:

- Gen *GCKR* (“glucokinase (hexokinase 4) regulator”), exón 19 del brazo corto del cromosoma 2, codifica la proteína GKR “glucokinase regulatory protein” que se une y mueve la glucoquinasa (GK), controlando la actividad y la localización intracelular de esta enzima clave del metabolismo de la glucosa (Iynedjian PB, 2009), la GK es uno de los cuatro isoenzimas de la hexoquinasa que catalizan la fosforilación de la glucosa. Esta enzima está sujeta a inhibición, tanto en las células β pancreáticas como en las hepáticas, por medio de la glucokinase regulatory protein (GKR) (Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, 2007; Scott JL *et al.*, 2007).

En el páncreas, la GK actúa como un sensor molecular para la homeostasis de la glucosa mediante el control del nivel umbral de glucosa estimulado por la liberación de insulina en las células β (Matschinsky *et al.*, 1998). La unión de la glucosa a la GK en los islotes se correlaciona positivamente con la liberación de insulina estimulada por glucosa. El déficit de GK da lugar a elevación plasmática de glucosa y diabetes (Bell GI *et al.*, 1996).

Entre otros polimorfismos de GCKR, el polimorfismo rs780094 ha sido ampliamente estudiado por su asociación con la susceptibilidad a la DMT2. En un amplio meta-análisis con 99.702 casos y 199.275 controles de diferentes poblaciones y etnias, se encontró que el alelo G de este polimorfismo es un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (Li H *et al.*, 2013).

Otro polimorfismo encontrado en este estudio, rs146053779 (gen GCKR), podría tener un papel protector, debido a que daría lugar a

una proteína GKRK menos activa y esto conduciría a un aumento moderado en la actividad de GK impidiendo así alcanzar niveles demasiado elevados de glucosa e insulina en sangre, situación de protección contra la diabetes.

- Gen *THADA* (thyroid adenoma associated) se encuentra en el cromosoma 2p21, se asocia a adenomas tiroideos, encontrándose aproximadamente en el 10% de los tumores benignos de tiroides. Algunos SNPs se han asociado, como hemos comentado, con la DM2 por disminución de la secreción de insulina y de la masa de células beta (Stancakova A *et al.*, 2009; Rippe V *et al.*, 2003). En contra el polimorfismo rs10210191, encontrado en obesos no diabéticos, (gen *THADA*), podría relacionarse con un papel protector mediante el aumento de la actividad y de la supervivencia de las células beta.
- Gen *ITGB6*, locus 2q24, codifica la integrina beta 6, receptor del tipo glicoproteína transmembrana, que transducen señales hacia y desde el interior de la célula (Hynes RO, 1992). La expresión de la isoforma beta 6 puede afectar a la secreción de metaloproteinasas de la matriz y a la progresión de tumores. Algunas variaciones en este locus, se asocian con un menor riesgo a diabetes tipo 2 y con niveles más bajos de glucosa en ayunas, la variación encontrada, rs55841905 (gen *ITGB6*) también juega un papel protector frente a la DM2 conduciendo a menores niveles de glucosa y a una mayor sensibilidad a la insulina, es decir a un menor estado de resistencia a la insulina.
- Gen *TCF7L2* (Transcription factor 7-like 2) ha mostrado una fuerte asociación con diabetes mellitus tipo 2. La variante rs7903146, anteriormente mencionada por su asociación con DM2, es común en la población y da como resultado un aumento/disminución del riesgo de DM2 de aproximadamente un 40% (Grant *et al.*, 2006). Sin embargo, sigue siendo desconocido el mecanismo por el cual el alelo T aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 y la presencia del alelo C lo disminuye.

La variación rs77673441 podría tener un papel protector, antagonizando los efectos causados por la pérdida de función o la depleción de los niveles de *TCF7L2* (menor masa de células β , menor liberación de insulina y mayor liberación de glucagón).

- Gen *ABCC8* (ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8) está localizado en la región cromosómica 11p15.1 y codifica para el receptor de sulfonilurea 1 (SUR1) (Kapoor R, 2010). SUR1 contiene tres dominios transmembrana, dos dominios citoplasmáticos de unión a nucleótidos y dos bucles citoplasmáticos. SUR1 puede acoplar la hidrólisis de ATP en los dominios de unión a nucleótidos para suministrar energía y desplazar a sustratos tales como hidratos de carbono, aminoácidos y lípidos (Biemans-Oldehinkel E *et al.*, 2006; Kapoor R, 2010).

ABCC8 tiene un papel esencial en la secreción de insulina: las células beta pancreáticas regulan la producción y secreción de insulina a través del metabolismo de glucosa por el canal de potasio (K⁺) sensible a ATP (KATP) situado en la membrana plasmática. Mutaciones patogénicas en el gen SUR1 pueden causar diferentes trastornos tales como la hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia y la diabetes mellitus tipo 2. La hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia es una enfermedad autosómica recesiva, resultado de una mala regulación de la secreción de insulina que conduce a un hiperinsulinismo (Ahlqvist *et al.*, 2011).

Por tanto, debido al papel tan importante del gen *ABCC8* en el mantenimiento de la homeostasis de los niveles de glucosa, la variación *ABCC8* 11:17436078 encontrada en obesos no diabéticos podría tener un papel protector frente a la DMT2 actuando en el proceso de liberación de insulina promovido por los propios niveles de glucosa.

- Gen *ERBB3* (v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3) este gen codifica el receptor para un miembro de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o familia de receptores tirosina quinasa. El aumento en la expresión de este gen, se ha descrito con algunos tipos de cáncer y otras isoformas están implicadas en diabetes mellitus tipo 1 (Todd JA *et al.*, 2007).

Hay estudios que lo relacionan también con diabetes mellitus tipo 2. Por el mecanismo de fosforilación de las proteínas IRS y la transactivación de los receptores ErbB2/ErbB3 que desencadenan la cascada PI3K, ocasionando resistencia a la insulina (Hemi *et al.*, 2002).

La variación rs77822103 del gen ERBB3, podría inducir la pérdida de actividad de ERBB3 que a su vez, reduciría la fosforilación de las proteínas IRS y de esta forma protegería frente a la resistencia a insulina y por tanto frente a la diabetes.

- Gen *HMG2* (High mobility group AT-hook 2) se asoció con diabetes tipo 2, por un efecto primario sobre la acción de la insulina, pero sin ninguna relación con la obesidad (Voight BF *et al.*, 2010).

La variación encontrada rs139459932, podría proteger frente a la DMT2, por un lado modulando la liberación de insulina y por el otro, regulando la transcripción del gen IGF2BP2 y con ello, la función de las células β e incluso mediante el desarrollo del tejido adiposo.

9.6. Factores exógenos o adquiridos

Los principales factores ambientales con un importante papel en el desarrollo de la enfermedad en sujetos con una base genética, es decir en personas genéticamente predisuestas, son: la obesidad, fundamentalmente la obesidad abdominal, el sedentarismo y la malnutrición fetal.

Entre ellos, probablemente el más importante es la obesidad abdominal que cursa con resistencia a la insulina (Gustafson B *et al.*, 2015), la obesidad abdominal definida como el acúmulo de grasa en la región perivisceral de abdomen, puede medirse por métodos complejos y caros (Concepción L *et al.*, 2001), pero en clínica se utilizan métodos sencillos y reproducibles como el perímetro o circunferencia de la cintura, medido en la línea media entre el margen costal inferior y la cresta iliaca o espina iliaca anterior, se define como patológico en la raza caucásica cuando es >94 cm en hombres y >80 cm en mujeres. Tiene un gran interés porque clínicamente identifica la obesidad abdominal, problema muy frecuente y que aumenta proporcionalmente con la edad (Ascaso JF *et al.*, 2003; Pouliot MC *et al.* 1994, Lemieux S *et al.*, 1996).

El aumento del volumen de los adipocitos, por el acúmulo de grasa en su interior, conduce a un atrapamiento de monocitos-macrófagos que llevan a un cuadro de inflamación crónica e insulinoresistencia proporcional al

grado de obesidad abdominal. Esta situación cursa con liberación de AGL a plasma que se acumulan en diferentes tejidos produciendo cuadros de toxicidad celular (Boden G, 2001).

Los AGL juegan un importante papel en el desarrollo de RI periférica y hepática y sobre la alteración de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. El aumento de los AGL puede causar o agravar la RI por varios mecanismos, entre los que destacan, la disminución de la glucocinasa (GK) en las células beta e hígado, responsable del paso de glucosa a glucosa-6-fosfato y disminución de GLUT4 con reducción de la captación de glucosa en los tejidos insulinosensibles.

Los AGL en hígado aumentan la producción de glucosa, en cantidades no proporcionales al grado de hiperinsulinismo, y estimulan la síntesis de triglicéridos y lipoproteínas ricas en triglicéridos (Boden G, 1997). Además, los AGL tienen un efecto tóxico directo sobre las células beta pancreáticas y sobre otras células (Lemieux S, 2001). Por todas estas acciones se considera que los AGL tienen un importante papel en el desarrollo de la RI en la obesidad (Boden G, 2001).

Así la obesidad abdominal, conduce a un estado inflamatorio local e insulinoresistencia que agravará la que el sujeto tiene por diferentes mutaciones genéticas.

9.7. Resistencia a la insulina en población no obesa

Desde hace unos años, cada vez se da más importancia a la RI, que aparece frecuentemente en la población general no obesa, caracterizándose este subgrupo de la población por presentar RI, complicaciones metabólicas asociadas y peso corporal normal.

Una parte de estos sujetos con peso normal (IMC <25) tienen un aumento del perímetro de la cintura, indicando un acumulo patológico de grasa abdominal. El problema es importante, en el Estudio Framhingan el 44% de la población tuvieron una o más manifestaciones del síndrome de resistencia de insulina. Se ha demostrado que pequeños aumentos en la cantidad de grasa por debajo del rango de obesidad se asocian con un aumen-

to de la morbilidad y mortalidad relacionada con la RI, e incluso pequeños aumentos de grasa abdominal, sin modificaciones en el peso total, ni del IMC, se relacionan con RI y síndrome metabólico (SM). Así se ha establecido que la circunferencia de la cintura es el mejor marcador de riesgo de RI y SM (Osokun IK *et al.*, 2000), y este indicador es especialmente importante como predictor de riesgo de RI y SM en sujetos con IMC <25, es decir con normopeso.

Pero la mayoría probablemente representan un extremo del espectro de sujetos con RI por mutaciones genéticas (anteriormente descritas).

Resumen de los factores etiológicos

Posiblemente, en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 el peso en el desarrollo de la enfermedad corresponde en un 50% a los factores genéticos, aunque con los datos aportados por estudios modernos esta cifra varía entre 25-80%. El riesgo de desarrollar DMT2 varía en un 40% para el que tiene un progenitor con diabetes y un 70% si ambos progenitores son diabéticos (Poulsen P *et al.*, 1999). Los factores adquiridos (obesidad abdominal, sedentarismo, envejecimiento, etc.) tendrían un peso que correspondería a la diferencia con el de los factores genéticos.

En un 85-90% de los pacientes con DMT2 predomina la RI, predominantemente con obesidad abdominal, cursan con síndrome metabólico (obesidad, dislipemia, hipertensión, inflamación crónica, estado procoagulante y alto riesgo cardiovascular).

En un 10-15% predomina la alteración de la secreción de insulina con hipoinsulinismo, habitualmente sin obesidad y con menor grado de RI.

Resumiendo

La obesidad y sedentarismo es un factor precipitante y agravante para los sujetos genéticamente predispuestos para la diabetes tipo 2, con suficientes polimorfismos podemos tener una diabetes tipo 2 con peso y cantidad de grasa normal. Por ello, podemos decir que no se hace diabético

el que quiere, sino el que tiene una base genética para ello, pero no olvidemos que un porcentaje muy alto de nuestra población tiene uno o varios de estos polimorfismos relacionados con la diabetes.

9.8. Clínica de la diabetes tipo 2

La diabetes va precedida por años de una hiperglucemia de rango no diabético, cuando aparece la diabetes evoluciona clínicamente de forma asintomática y años después, más de 10-20 años de evolución de la hiperglucemia diabética, puede aparecer una hiperglucemia sintomática con manifestaciones leves del síndrome hiperglucémico.

Por ello durante años, 10-20 años, es asintomática o cursa con mínimos síntomas poco expresivos que pasan desapercibidos y solo podemos descubrirla con pruebas analíticas. Por este motivo se ha establecido la necesidad de detección de la diabetes asintomática y no conocida que corresponde aproximadamente el 50% de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

Las indicaciones para la detección de diabéticos asintomáticos son:

Adultos

- En personas >45 años. Si la glucemia es normal se realizará una nueva determinación cada 3 años.
- La búsqueda se realizará en <45 años con IMC ≥ 25 y uno o más de los siguientes factores:
 - Inactividad física.
 - Diabetes en familiar de primer grado.
 - Sujetos pertenecientes a etnias de riesgo (nativos latinoamericanos, africanos, nativos de las islas del Pacífico, etc.)
 - Antecedentes de diabetes gestacional o niño con sobrepeso al nacer.
 - Hipertensión arterial (PA $\geq 140/90$ mm Hg) o sujetos con tratamiento hipotensor.
 - Dislipemia: cHDL <35 mg/dL o TG >250 mg/dL.

- Alteración previa del metabolismo de la glucosa (prediabetes).
- Condiciones relacionadas con RI (síndrome de ovarios poliquísticos, acantosis nigricans, obesidad importante, etc.).

Niños

- Obesidad (IMC >P 85 para edad y sexo o peso relativo corporal >120) y ≥2 factores de riesgo: historia familiar de diabetes, raza/etnia con alta prevalencia, signos de RI (acantosis, dislipemia, HTA, POCS, etc.). La detección se hará inicialmente a los 10 años y posteriormente cada 3 años.

Clínica establecida

Cuando aparece la sintomatología en la DMT2 es leve, pueden tener cansancio poco importante y falta de concentración, disminución de la capacidad de realizar ejercicio físico, poliuria y nicturia moderada, prurito. La clínica inicialmente no es detectada como tal por el paciente y muchas veces considera que esta sano, quizás menos activo relacionado con la edad o con el paso del tiempo.

Cuando pasan varios años puede aparecer clínica evidente del síndrome de hiperglucemia descrito en la diabetes tipo 1. Síndrome PPPP: poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia.

Formas clínicas y evolución

Las diferentes formas clínicas están relacionadas con el tiempo de evolución y el fenotipo de la diabetes (componente genético y ambiental y grado de insulinorresistencia y alteración de la secreción de insulina):

- Asintomática.
- Sintomatología leve y bien tolerada.
- Sintomatología evidente o clínica hiperglucemia.
- Clínica grave con hiperglucemia importante.

Todas las formas clínicas, independientemente de la sintomatología hiperglucémica, cursan con hiperglucemia y frecuentemente con dislipemia, hipertensión, inflamación crónica y otros factores de riesgo cardiovascu-

lar y pueden desarrollar complicaciones crónicas que son la causa de la alta morbimortalidad de la diabetes mellitus tipo 2.

Los principales factores responsables de las complicaciones son: el grado de hiperglucemia y el tiempo de evolución de la diabetes (hiperglucemia) y los factores de riesgo cardiovascular asociados (Ascaso JF, 2007):

- Arteriosclerosis o macroangiopatía (coronaria, cerebral, periférica, aórtica, otras localizaciones) causa 70-80% de las muertes en diabéticos.
- Microangiopatía: retinopatía (32%) con pérdida de visión, nefropatía (23%) con posible evolución a insuficiencia renal.
- Neuropatía: periférica (25%) con riesgo de úlceras en pies y amputaciones y autonómica con síntomas digestivos, urinarios, cardiológicos y disfunción sexual.
- Disfunción psicosocial del paciente y familiares.

9.9. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

La diabetes tipo 2 es una enfermedad muy compleja, que se inicia de forma asintomática y así evoluciona durante muchos años, por lo que la mayoría de los pacientes cuando son diagnosticados consideran que tienen “un aumento del azúcar” pero no una enfermedad, ellos se encuentran bien, hacen una vida normal y activa, muchas veces ha sido un descubrimiento casual en una revisión de rutina o por otras causas, y como he comentado tienen una vida familiar, personal, laboral normal. Por desgracia, algunos facultativos piensan también así y a sus pacientes le indican que tienen una hiperglucemia leve y deben “cuidarse” haciendo dieta y ejercicio.

Nada más lejos de la realidad, la diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad grave. La arteriosclerosis y su consecuencia la enfermedad cardiovascular es muy frecuente en esta enfermedad, e independiente de la situación clínica del paciente. La DMT2 conlleva una elevada morbilidad y mortalidad (Carmena R *et al.*, 1992; Ascaso JF, 2010).

La arteriosclerosis es la complicación crónica más frecuente en los pacientes diabéticos, fundamentalmente en la DMT2, siendo la enfermedad cardiovascular (ECV) responsable del 80% de la mortalidad en estos pacientes y causa de una alta morbilidad.

Las lesiones histológicas son idénticas a la de la población no diabética, pero clínicamente existen diferencias: Mayor frecuencia, es 2-4 veces más frecuente que la población general de similar edad y sexo. Aparición más precoz y evolución rápida, más grave y extensa. Similar frecuencia en ambos sexos, no existiendo la “protección” en las mujeres en edad fértil. La morbilidad y mortalidad tras un infarto agudo de miocardio (IAM) es 2-3 veces mayor que el paciente no diabético. Existe clínicamente un cuadro más difuso, que en el sujeto no diabético, con predilección por las arterias coronarias, extremidades inferiores, cerebrales y renales.

Factores de riesgo. La diabetes acelera la evolución de la arteriosclerosis, especialmente cuando se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular: Resistencia insulina y síndrome metabólico, dislipemia, hipertensión arterial, consumo de tabaco, presencia de microalbuminuria, aumento de PCR, hiperfibrinogenemia y otros marcadores de inflamación, la edad y en general y especialmente en la diabetes hay que considerar un índice tobillo brazo $<0,9$ como un marcador importante de riesgo cardiovascular.

9.9.1. Objetivos generales

En la diabetes mellitus tipo 2 los objetivos son:

Prevenir y retardar las complicaciones macrovasculares o la enfermedad cardiovascular, recordando que hay que considerar la DMT2 como una situación de alto o muy alto riesgo cardiovascular, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en la diabetes es doble en el hombre y triple en la mujer después de ajustar por el resto de factores de riesgo cardiovascular (Ascaso JF, 1983).

Prevenir las complicaciones microvasculares.

Para ello tenemos que corregir la hiperglucemia y los factores de riesgo cardiovascular asociados (Ascaso JF, 2002).

La intervención precoz, intensa y simultánea sobre todos los factores de riesgo cardiovascular (hiperglucemia, dislipemia, hipertensión, y no fumar) disminuye >50% la enfermedad cardiovascular, aun sin llegar a los objetivos establecidos.

En cuanto al control de las alteraciones metabólicas asociadas a la diabetes tipo 2 es fundamental la pérdida de peso (dieta hipocalórica), el aumento del ejercicio físico y el uso de fármacos.

Cambios del estilo de vida

Son muy importantes en el tratamiento de la diabetes tipo 2, muchos pacientes se controlan solo con cambios en el estilo de vida (CEV) durante 1-2 años. Los CEV pueden en sujetos prediabéticos disminuir la incidencia de diabetes en un 50-60%.

Terapia nutricional

Tiene que ser equilibrada y con un contenido calórico adecuado para mantener o alcanzar el peso considerado adecuado en cada situación. Además, debe contribuir al control de la glucemia y de los lípidos, sin provocar desnutrición ni comprometer la salud.

El aporte calórico dependerá de la edad, sexo, actividad física, estado nutricional y posibles situaciones fisiológicas (embarazo) o patológicas.

El aporte calórico total para un sujeto con peso normal, se calcula según su actividad física: en el sujeto sedentario 25 kcal/kg (peso teórico), con actividad ligera 30 kcal/kg (peso teórico), actividad moderada 35 kcal/kg (peso teórico) y con actividad intensa 40 kcal/kg (peso teórico).

El total del aporte calórico se distribuirá del siguiente modo: Hidratos de carbono 55-60% (preferiblemente complejos y de bajo índice glucémico); proteínas 10-15% (0,8-1 g/kg); grasas 30-35%; colesterol <300 mg/día; rica en vitaminas y minerales; fibra 30-40 g/día; sal <6 g/día y <3 g si hay

HTA; alcohol <30 g/día, en caso de ingesta tomarlo durante las comidas para evitar hipoglucemias, contraindicado si hay neuropatía, hipertrigliceridemia, sobrepeso o hipertensión; edulcorantes artificiales acalóricos (sacarina, ciclamato y aspartamo). No se recomiendan los llamados “alimentos especiales para diabéticos” ni las bebidas refrescantes, aunque se pueden permitir las bebidas sin azúcar.

Flexibilización de la dieta

Una educación nutricional adecuada debe permitir al paciente planificar diariamente sus distintos menús y adaptarlos a su gusto, intercambiando los alimentos en caso necesario.

Ejercicio físico

La práctica de ejercicio regular es importante en todos los pacientes, y aún más en aquellos con sobrepeso u obesidad, adaptado a la edad, situación cardiovascular, y posibles complicaciones existentes en cada caso, etc.

El ejercicio físico aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucosa plasmática, mejora los lípidos plasmáticos, reduce la presión arterial y ayuda a controlar el peso corporal.

El ejercicio debe realizarse 4-5 veces por semana, con una intensidad moderada y adecuada a cada paciente y >30 minutos de duración. Actividad adecuada calculada por aumento de la frecuencia cardíaca. Consideramos actividad física moderada cuando se mantiene un esfuerzo con 50-70% de la máxima frecuencia cardíaca. La frecuencia máxima cardíaca se calcula con la fórmula: $220 - \text{edad en años}$. Se recomienda vigilar la glucemia, por si procede tomar suplementos de hidratos de carbono antes y después del ejercicio. Antes de iniciar un programa de ejercicio físico debe valorarse el riesgo/beneficio, contraindicaciones y el programa más adecuado.

Debe evitarse la práctica de ejercicio físico en situaciones de hiperglucemia (>300 mg/dl), cetonuria, hipoglucemia, vasculopatía periférica, nefropatía o neuropatía autonómica severas, hemorragia retiniana reciente, neuropatía periférica (pérdida de sensibilidad en el pie puede propiciar la aparición de úlceras o lesiones en determinados ejercicios como correr).

9.11. Control de la hiperglucemia

Control óptimo de glucemia, se ha establecido con niveles de HbA1c <7%, sin hipoglucemias graves. Inicialmente en las primeras fases de la DMT2 podemos establecer como objetivo <6,5%.

En algunos casos se puede ser menos estrictos y mantener como objetivo de HbA1c entre 7 y 8%. Estas situaciones son: cuando exista historia de enfermedad cardiovascular, historia de hipoglucemias, microangiopatía avanzada, larga evolución de la diabetes o expectativa de vida limitada (Update to a Position Statement of the ADA, 2015).

En cualquier sujeto diabético la presencia de hipoglucemias graves y repetidas, junto a las molestias clínicas que produce, representa una posibilidad de graves complicaciones vasculares y de mortalidad. En todos los estadios evolutivos de la diabetes tipo 2 hemos de considerarla como una situación de alto riesgo cardiovascular y con posibilidad de presencia de lesiones aterosclerosas en diferentes localizaciones, en esta situación las hipoglucemias han demostrado un aumento de mortalidad cardiovascular y global, por lo que debemos evitar la aparición de hipoglucemias y sobre todo en pacientes con más de 10 años de evolución clínica o con enfermedad cardiovascular clínica o subclínica establecida (Boucai L *et al.*, 2010; Frier BM *et al.*, 2011). Algunos autores han demostrado que los valores altos y bajos de HbA1c aumentan la mortalidad y los episodios cardiovasculares, habría que incluir en las guías un mínimo, objetivo HbA1c <7% debería ser cambiado por objetivo 6-7% (Currie CJ *et al.*, 2010).

Tratamiento farmacológico en la diabetes tipo 2

No disponemos del fármaco ideal para el tratamiento de la diabetes tipo 2, por ello se utilizan numerosos grupos farmacológicos. El **fármaco ideal** sería aquel que normalice la glucemia (HbA1c) sin efectos secundarios como hipoglucemias y aumento de peso, disminuya la morbilidad y mortalidad cardiovascular, disminuya las complicaciones crónicas y mantenga la integridad de las células del islote, deteniendo y evitando el deterioro progresivo de la masa de células beta (Ascaso JF, 2014; Triggler CR *et al.*,

2014). Además hemos de considerar la diabetes tipo 2 como un estado evolutivo con necesidades terapéuticas cambiantes (Cornell S, 2005).

Hipoglucemiantes, excepto insulina. Principales grupos según el mecanismo de acción:

- Insulinosensibilizadores: Aumentan la sensibilidad a la insulina y facilitan la acción periférica de la insulina, disminuyen la RI y la producción hepática de glucosa. En este grupo se incluyen las biguanidas (Metformina) y glitazonas (Pioglitazona).
- Insulinosecretagogos: Estimulan la secreción de insulina por la célula beta. Sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida, gliburida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida) y Metiglinidas (repaglinida, nateglinida).
- Potenciadores del efecto incretina: Agonistas del receptor de GLP1 (exenatida, liraglutida, lixenatida, albigutida, daluglutida) e inhibidores de la dipeptidasa IV (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linaagliptina, alogliptina).
- Inhibidores de la α -glucosidasa intestinal: acarbosa, miglitol.
- Fármacos que inhiben los transportadores SGLT-2 (glucosúricos): Dapagliflozina, canaglifozina, sergliflozina, otros en desarrollo.

Insulinosensibilizadores. Biguanidas (Metformina)

Es el fármaco oral de primera elección en la diabetes, salvo intolerancia o contraindicación. Es un fármaco antihiper glucemiante y no induce hipoglucemias. Se recomienda utilizarla desde el inicio de la enfermedad, asociada a la terapia nutricional y el incremento del ejercicio físico.

Alguna guía clínica (International Diabetes Federation, 2014) lo recomienda incluso como tratamiento preventivo en los individuos con riesgo elevado de desarrollar la diabetes o situaciones de prediabetes (glucemia basal alterada, intolerancia oral a la glucosa).

Dosificación. La dosis diaria mínima de metformina es de 850 mg y máxima de 2.550 mg. Se debe comenzar con dosis bajas, preferentemente después de la ingesta, para aumentar gradualmente.

Mecanismos de acción. Actúa preferentemente disminuyendo excesiva producción hepática de glucosa que tienen los sujetos con DMT2. También, en menor medida, aumenta la utilización periférica de glucosa (músculo y tejido adiposo). Tiene un cierto efecto anorexígeno y su uso se acompaña generalmente de pérdida de peso (entre 1,5-2 kg, o más según los casos). Tiene otras acciones beneficiosas (hipolipemiante, fibrinolítica, etc), aunque menos conocidas. En el pequeño subgrupo de pacientes con sobrepeso u obesidad del estudio UKPDS, la metformina disminuyó el riesgo de infarto agudo de miocardio (UKPDS13, 1995).

Indicaciones. Está indicada en todo paciente con diabetes tipo 2. No se debe de utilizar en caso de insuficiencia hepática grave y en pacientes con insuficiencia renal avanzada (filtrado glomerular <30 ml/min). Evitar su administración 48 h antes de la cirugía.

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, etc.). Disminuye su frecuencia con incremento gradual de las dosis. Más raramente acidosis láctica, aunque este cuadro suele ocurrir debido a una prescripción inadecuada (ancianos institucionalizados, con pluripatología). Vigilar periódicamente los niveles de vitamina B₁₂.

Glitazonas: Pioglitazona

Son fármacos que a través de los PPAR_{gamma} mejoran la sensibilidad periférica de la insulina potenciando ciertas acciones de la insulina. El único fármaco actualmente comercializado de este grupo es la pioglitazona. Tienen un inicio de acción lento, y requieren un mínimo de 10-12 semanas para demostrar toda su eficacia.

Dosificación. La pioglitazona se administra en dosis única de 30-45 mg/día. En nuestro medio, precisa de visado.

Mecanismos de acción. Mejoran preferentemente la sensibilidad periférica a la insulina (músculo y tejido adiposo) aumentando la captación periférica de glucosa. En menor medida, disminuyen producción hepática de glucosa. También disminuyen los niveles plasmáticos de triglicéridos y de ácidos grasos libres e incrementan los del cHDL. Reducen algunos marcadores de inflamación y el grosor de la íntima carotídea. Ha demostrado disminución de las manifestaciones clínicas de ECV (Charbonnel B *et al.*-PROactive, 2004).

Indicaciones. Diabetes con RI en combinación con metformina, sulfonilureas o ambas. También puede administrarse en combinación con insulina, aunque en este caso aumenta la ganancia de peso y hay un mayor riesgo de retención hídrica. Puede utilizarse de inicio en pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina.

Efectos adversos. Producen un discreto aumento de peso, por retención hidrosalina y redistribución de la grasa corporal (disminuye la visceral y aumenta la subcutánea). Pueden producir edemas en miembros inferiores y disminución de los niveles de hemoglobina, por retención hidrosalina. En mujeres postmenopáusicas pueden aumentar el riesgo de fracturas distales en miembros. Contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada-grave (clase III/IV de NYHA) o en enfermedad hepática avanzada.

Insulinosecretagogos (estimulan la secreción de insulina)

Sulfonilureas

Mecanismos de acción. Estimulan la secreción de insulina.

Dosificación. Se recomiendan las sulfonilureas de 2ª (gliclacida, glibizida, glibenclamida, gliquidona) y 3ª generación (glimepiride, gliclacida de acción prolongada). Debe comenzarse el tratamiento con dosis bajas y aumentar gradualmente. Las sulfonilureas de 2ª generación se administran en 2-3 tomas por día mientras que las de 3ª generación, una sola vez al día. La respuesta terapéutica es precoz, aunque después de 3-5 años puede ocurrir fracaso secundario por agotamiento de las células beta (Kalra S, 2015; Ascaso JF, 1983).

Indicaciones. En combinación con metformina, pioglitazona o ambas. También con insulina basal, generalmente asociado a metformina. Puede utilizarse de inicio en pacientes con intolerancia/contraindicación a metformina (Hemmingsen B *et al.*, 2014).

Efectos adversos. Están contraindicados en embarazo y lactancia, y debe evitarse su uso en los pacientes ingresados. No utilizar en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Pueden inducir aumentos de peso, entre 2-3 kg, y provocar hipoglucemias, especialmente las sulfonilureas de 2ª generación.

Metiglinidas

Mecanismos de acción. Son fármacos con una vida media corta que también estimulan la secreción de insulina (Yin J *et al.*, 2014).

Dosificación. Deben administrarse antes de cada comida. Repaglinida (dosis entre 0,5-4 mg) y nateglinida (dosis de 120 mg), administradas en las 3 comidas principales.

Indicaciones. En general, similares a sulfonilureas.

Efectos adversos. Tienen menor riesgo de hipoglucemia que las SU. Por su metabolización preferentemente hepática, pueden utilizarse en casos de insuficiencia renal leve.

Fármacos basados en la potenciación del efecto incretina

Se denomina efecto “incretina” a la amplificación de la respuesta insulínica que ocurre tras la ingesta oral de glucosa frente a la administración de una cantidad equivalente de glucosa por vía intravenosa. Este efecto, que es responsable de hasta el 60% del incremento en la secreción de insulina tras la ingesta, está disminuido en la diabetes tipo 2 y está inducido principalmente por la acción de 2 hormonas gastrointestinales, el GLP-1 y el GIP, conocidas globalmente como incretinas (Schwart S *et al.*, 2010).

El GLP-1 es secretado por los células L del íleon, mientras que el GIP es liberado por las células K localizadas en el yeyuno. Ambos, tras su liberación, son inactivados rápidamente (1-2 min) por la enzima dipeptidil-

peptidasa 4 (DPP-4). La liberación de GLP-1 con la ingesta estimula la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón, de forma glucosa-dependiente.

Inhibidores de DPP-4

Son fármacos orales que se absorben rápidamente, capaces de inhibir después de una sola toma la actividad de la enzima DPP-4 más de un 80% y durante un periodo superior a 16 h. Por este mecanismo aumentan la secreción de insulina y reducen la glucemia basal y la posprandial (Koska *J et al.*, 2015).

Dosificación. Sitagliptina en dosis única de 100 mg/día, vildagliptina en 2 dosis de 50 mg/día, saxagliptina en dosis única de 5 mg/día, linagliptina en dosis única de 5 mg/día. En general, pueden administrarse una vez al día (salvo vildagliptina), en cualquier momento del día, y antes, durante o al final de las comidas. Actualmente existen combinaciones a dosis fijas de sitagliptina/metformina (50 mg/1.000 mg), vildagliptina/metformina (50 mg/850 o 1.000 mg), saxagliptina/metformina (2,5 mg/850 mg y 2,5 mg/1.000 mg) y linagliptina/metformina (2,5 mg/850 mg y 2,5 mg/1.000 mg).

Mecanismos de acción. Inhiben la acción de la enzima DPP-4, aumentando y prolongado la acción del GLP-1 endógeno. Aumentan tanto los niveles prandiales como basales de GLP-1. Efecto neutro respecto al peso.

Indicaciones. En combinación con metformina, sulfonilureas, glitazonas o insulina. En el caso de sitagliptina, también en triple terapia asociada a metformina y glitazonas. También en monoterapia, en pacientes con intolerancia o contraindicación de metformina. Debe reducirse la dosis en caso de insuficiencia renal (GFR < 60 mL/min/1,73 m²), salvo en el caso de linagliptina que no requiere ajuste (eliminación por vía biliar y heces).

Efectos adversos. No producen hipoglucemias, aunque éstas pueden aparecer cuando se asocian a sulfonilureas o insulina.

Agonistas del receptor de GLP-1

Son fármacos agonistas del receptor de GLP-1, resistentes a la inactivación de la DPP-4. Requieren administración parenteral (subcutánea). Reducen la glucemia basal y la posprandial, y se acompañan de una pérdida variable pero consistente de peso (Kalra S, 2013; Russell S, 2013).

Dosificación. Exenatide, iniciar con 5 µg 2 veces al día sc durante 1 mes, para incrementar según tolerancia a 10 µg sc 2 veces día. Liraglutide, iniciar con 0,6 mg un vez al día, aumentar a 1,2 mg al día a la semana, y, eventualmente, hasta 1,8 mg al día. Exenatide LAR, 2 mg a la semana (requiere reconstitución previa a la inyección). Lixisenatide, iniciar 10 µg al día durante 2 semanas, aumentar hasta 20 µg al día.

Mecanismos de acción. Reproducen las acciones dependientes de GLP-1, estimulando de forma glucosa-dependiente la secreción de insulina y suprimiendo la liberación de glucagón. Además, reducen el apetito y producen un enlentecimiento del vaciamiento gástrico. Pueden combinarse con insulina basal siendo un buena opción en la diabetes mellitus tipo 2 en algunos sujetos (Scholtz GH *et al.*, 2014).

Indicaciones. En combinación con metformina, sulfonilureas o ambas, preferiblemente en pacientes con obesidad (IMC > 30 kg/m²). También en combinación con insulina (exenatide, lixisenatide, liraglutide – recientemente).

Efectos adversos. Gastrointestinales: náuseas, vómitos. Para minimizar los problemas, evitar inicialmente el consumo de comidas grasas y utilizar antieméticos en caso necesario. No producen hipoglucemias, aunque éstas pueden aparecer cuando se asocian a sulfonilureas. En estos casos es recomendable reducir la dosis de la sulfonilurea inicialmente a la mitad.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa: acarbosa y miglitol

Mecanismos de acción. Reducen la glucemia postprandial.

Dosificación. Inicialmente 50 mg 3 veces al día, al inicio de la comida. Puede aumentarse a 100 mg 3 veces día, en caso necesario.

Indicaciones. En general se utilizan en asociación con hipoglucemiantes o con insulina, aunque pueden utilizarse en monoterapia. La acarbosa tiene un efecto cardio-protector similar a la metformina (Chang CH *et al.*, 2015).

Efectos adversos. Gastrointestinales (flatulencia, sensación de plenitud abdominal, ruidos intestinales, ocasionalmente diarrea). Estos fármacos están contraindicados en diabetes tipo 1, gestación o lactancia, y en pacientes con trastornos gastrointestinales previos.

Inhibidores de SGLT-2

Mecanismos de acción. Bloquean los transportadores SGLT-2, situados en el túbulo contorneado proximal de la nefrona, y que son responsables del 90% de la reabsorción renal de glucosa. De esta manera induciendo glucosuria disminuyen la hiperglucemia basal y posprandial, y se asocian con pérdida de peso y reducción de la presión arterial sistólica (Scheen AJ *et al.*, 2014). Su eficacia depende del filtrado glomerular del paciente, disminuyendo ésta cuando es <60 mL/min/1,73 m².

Dosificación. Dapagliflozina 10 mg al día, se administra en cualquier momento del día, con independencia de las comidas, canagliflozina (100 y 300 mg al día) y empagliflozina (10 y 25 mg al día).

Indicaciones. Puede utilizarse en monoterapia o en combinación con cualquier agente oral (evitar combinarlo con glitazonas) o insulina. Su mecanismo de acción es independiente de la secreción residual de insulina. No obstante, sólo está financiado en nuestro país en combinación con metformina, cuando la adición de sulfonilureas está contraindicada. Dapagliflozina no puede utilizarse con filtrado glomerular <60 mL/min/1,73 m².

Efectos adversos. No inducen hipoglucemia por sí mismo, salvo en combinación con secretagogos o insulina. Por ello, se recomienda al inicio del tratamiento reducir la dosis de secretagogos a la mitad y de la insulina basal en un 10-20%, para ajustar posteriormente. Pueden inducir poliuria, polaquiuria y, ocasionalmente, nicturia, aunque estos efectos ocurren

más al inicio del tratamiento cuando la hiperglucemia es mayor. De forma consistente, estos fármacos aumentan la frecuencia de micosis genitales, sobretodo en mujeres. Más raramente, se han reportado efectos adversos relacionados con la depleción de volumen (hipotensión ortostática, deshidratación, etc.). Está contraindicada la asociación con diuréticos del asa.

Tratamiento insulínico

En la DM2, el deterioro progresivo de la función beta pancreática provocará un fallo creciente del tratamiento con agentes orales, y muchos pacientes necesitarán insulina para conseguir alcanzar/mantener los objetivos glucémicos (*Ampudia FJ et al., 1997*).

Pautas

Pauta inicial recomendada. Adición de insulina basal al tratamiento previo con AO: insulina glargina (1 dosis), levemir o NPH (1-2 dosis). Dosis inicial 0,2-0,3 U/kg, ajustando hasta conseguir una glucemia basal entre 80-120 mg/dL. Si son 2 dosis, ajustar la dosis matutina con la glucemia antes de la cena. En combinación sólo con metformina, menor ganancia ponderal y mayores dosis. Asociada a metformina y sulfonilureas, mayor ganancia ponderal y necesidad de dosis menores. También pueden asociarse con/sin metformina, a inhibidores de DPP-4, agonistas del receptor de GLP-1 (exenatide, lixisenatide, liraglutide) e inhibidores de SGLT-2.

Cuando fracasa la pauta anterior, existen diversas alternativas: adición de una o más dosis de insulina prandial a la insulina basal (estrategia Basal Plus y Basal Bolus) o sustituir la insulina basal por mezclas prefijadas de insulina (insulina premezclada), 2-3 veces al día.

Basal Plus. Se basa en la adición de una única dosis de insulina rápida antes de la comida principal, manteniendo el tratamiento previo con insulina basal en combinación con agentes orales. La comida principal se define como aquella que provoca la mayor elevación de la glucemia posprandial. Comenzar con 0,05-0,1 U/kg o con 4 UI, ajustando hasta conseguir una glucemia posprandial a las 2 horas menor de 140 mg/dL (más con-

servador <180 mg/dL). Es recomendable suspender el tratamiento previo con secretagogos.

Insulinas premezcladas (1-3 dosis). Existen diversas formulaciones con insulina regular, lispro o aspart (regular- NPH 30/70, lispro- NPL 25%/75% y 50%/50%, aspart- NPA 30%/70% y 70%/30%). Son eficaces cuando se utilizan de forma adecuada, pero con frecuencia se asocian con un control metabólico insuficiente, riesgo aumentado de hipoglucemias e incremento ponderal excesivo.

Basal Bolus. La estrategia Basal-Bolus es la que mejor reproduce la secreción fisiológica de insulina, aunque requiere generalmente ≥ 4 inyecciones diarias. Se utilizan sólo en pacientes seleccionados y motivados, o tras el fracaso de las alternativas previas. Consiste en la administración de análogos de acción rápida o insulina regular antes de las comidas principales con insulina glargina (1 dosis), detemir o insulina NPH (2 dosis).

Guía terapéutica en la diabetes tipo 2

En todos los pacientes se establecerá cambios en la dieta que será hipoglucemiante e hipocalórica (según el peso previo), ejercicio físico, control de factores de riesgo cardiovascular y tratamiento de la hiperglucemia, con control cada 2-3 meses y modificación del tratamiento según niveles de HbA1c.

El tratamiento clásico es escalonado (Ascaso JF, Martínez-Valls JF, 2015)

Monoterapia. Debe establecerse con hiperglucemia leve (HbA1c 6,5-7,5%) y utilizar como fármaco de elección la Metformina, si no hay contraindicaciones o intolerancia. En caso de intolerancia o contraindicación se puede utilizar pioglitazona, si hay insulinoresistencia, síndrome metabólico o hígado graso o gliptinas, si hay aumento de la glucemia basal y postprandial o cualquier otro grupo terapéutico. Si tras 3 meses no hay control pasaremos a doble o triple asociación.

Doble asociación. Debe establecerse si no hay control con monoterapia o si existe inicialmente una hiperglucemia moderada (HbA1c 7,6-8,5%). Dos

pautas son: a) Metformina + Incretinas o Glitazonas o Sulfonilureas/Metiglinidas o Inhibidores de SGLT-2 o b) Glitazonas + Incretinas o Sulfonilureas/Metiglinidas o Inh. SGLT-2.

Triple asociación. La indicación se establece con HbA1c >8,5% sin clínica hiperglucémica o tras fracaso de la doble asociación. Las pautas son: a) Metformina + Incretinas + Glitazonas o Inh SGLT-2. b) Metformina + Incretinas + Sulfonilureas/metiglinidas o Inh SGLT-2. c) Metformina + Glitazonas + Sulfonilureas/metiglinidas o Inh SGLT-2.

Insulinización

Puede utilizarse sola o unida a ADO. Si utilizamos secretagogos usaremos dosis bajas de acción rápida (metiglinidas).

Cirugía bariátrica o metabólica

Recientemente, se ha establecido que la cirugía bariátrica puede ser considerada para el tratamiento de la diabetes en adultos con IMC >35 kg/m², especialmente si la diabetes está asociada con comorbilidades y no se controla con cambios del estilo de vida y tratamiento farmacológico. No hay evidencias sólidas para recomendar cirugía en pacientes diabéticos con IMC <35 kg/m², aunque se ha empezado a utilizar en pacientes con un IMC entre 30-35 kg/m². (Cetinkunar S *et al.*, 2015; Torgersen Z *et al.*, 2014; Ganguly S *et al.*, 2015).

9.12. Control de la dislipemia

La dislipemia y especialmente el aumento de cLDL es un factor fundamental para el desarrollo y la evolución de la placa de ateroma y de la ECV, por ello, el control estricto de la dislipemia es prioritario en los pacientes con DMT2 (Ascaso JF *et al.*, 1999; Carmena R *et al.*, 2003; Reiner Z *et al.*, 2011).

La mayoría de los consensos sobre prevención cardiovascular de las principales sociedades científicas basan los objetivos e intervención en los

niveles de cLDL, ya que la mayor parte de estudios de intervención han relacionado los efectos beneficiosos cardiovasculares con la disminución de los niveles plasmáticos de cLDL. Diversos estudios de intervención con estatinas han demostrado que valores de cLDL <70 se relacionan con disminución de episodios y de mortalidad cardiovascular en sujetos de alto riesgo. Cifras inferiores cLDL <50 mg/dL muestran beneficios añadidos en la prevención cardiovascular y se relacionan con reducción del volumen de la placa y aumento de la luz vascular (Hsia J *et al.*, 2011; The Task Force on diabetes, 2014; Maki KC *et al.*, 2015).

Estos hechos han sido los responsables que la mayoría de los consensos promovidos por las principales Sociedades Científicas relacionadas con el riesgo cardiovascular, consideren el parámetro fundamental para establecer los objetivos de prevención cardiovascular, primaria y secundaria, los valores de cLDL.

Los valores deseables de cLDL según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis, avaladas por 9 sociedades europeas de riesgo cardiovascular de cLDL y avalados en España por las principales Sociedades relacionadas con el riesgo vascular y por el Ministerio de Sanidad (Royo-Bordonada MA *et al.*, 2013), son: Diabético tipo 2 en general cLDL <100 mg/dL y Diabético tipo 2 con muy alto riesgo cardiovascular cLDL <70 mg/dL.

El control de los niveles elevados de cLDL se realizará con estatinas, Los beneficios del tratamiento con estatinas son bien conocidos y no discutidos, una reducción de 1 mmol/L (aproximadamente 39 mg/dL) se relaciona con una reducción de la incidencia de episodios cardiovasculares mayores del 21% y coronarios de un 23% (Cholesterol Treatment Trialists 2005).

La utilización de una u otra estatina dependerá de su potencia y el porcentaje necesario de reducción de cLDL para llegar a objetivos. Tendremos que valorar, fundamentalmente tres aspectos: 1) diferenciar aquellas que se catabolizan por la vía del citocromo y pueden interferir con ciertos alimentos y fármacos que utilicen dicha vía, valorar la elección de estatina en pacientes polimedcados, utilizan la vía metabólica CYP3A4, la ator-

vastatina, fluvastatina, lovastatina y simvastatina y no son catabolizadas por esta vía la pitavastatina, pravastatina y rosuvastatina (Ming EE, *et al.*, 2008); 2) De la función renal, los sujetos con insuficiencia renal tienen un aumento de riesgo cardiovascular y el tratamiento hipocolesterolemizante puede ser beneficioso, algunos fármacos como atorvastatina, fluvastatina y ezetimiba pueden ser administrados sin modificación de la dosis. La pitavastatina puede ser administrada, aunque no hay datos en sujetos con muy bajo filtrado glomerular. Pravastatina también puede ser usada, en los casos con muy bajo filtrado glomerular no se debe de pasar de 20 mg día. Otras estatinas puede ser utilizadas disminuyendo la dosis administrada; 3) Estados de prediabetes, la posibilidad de aparición de un nuevo caso de diabetes en sujetos con factores de riesgo de diabetes o estados prediabéticos oscila entre 9 y 12%, dependiendo de la estatina y dosis utilizada. Sin embargo los beneficios cardiovasculares del tratamiento con estatinas superan ampliamente el riesgo de desarrollar diabetes, deberíamos tener la precaución en sujetos con prediabetes y que necesiten tratamiento con altas dosis de estatinas potentes de instaurar cambios de estilo de vida y monitorizar los niveles de glucemia. Con los datos actuales las estatinas menos diabetógenas son la pravastatina y la pitavastatina (Aiman U *et al.*, 2014; Preiss D *et al.*, 2011).

Objetivo apoB, c-NO-HDL, su importancia en la diabetes

Las características de las alteraciones metabólicas y de la dislipemia en la diabetes, consecuencia del aumento de la prevalencia de obesidad que ha adquirido cifras muy importantes, según la Encuesta Nacional de Salud 2012, el 17% de la población adulta padece obesidad y un 37% tiene sobrepeso. Estos cambios cursan con síndrome metabólico. Este importante número de sujetos presentan una dislipemia con unas características diferentes, que se ha llamado dislipemia aterogénica, caracterizada por aumento de los triglicéridos plasmáticos y disminución de los niveles de cHDL, con elevaciones moderadas de cLDL y predominio de las partículas LDL pequeñas y densas y aumento de apoB, indicando un aumento de las lipoproteínas circulantes con apoB o aterogénicas. El síndrome metabólico

debe ser considerado como un marcador de alto riesgo cardiovascular, al multiplicar el riesgo de enfermedad cardiovascular 2 ó 3 veces.

Por otra parte, hay estudios que confirman que según aumentan las cifras de triglicéridos, aumenta el colesterol de las lipoproteínas con apoB (manteniéndose más o menos estable el cLDL y aumentando fundamentalmente el vehiculizado por remanentes) y disminuye el cHDL. Por ello, en esta situación tan frecuente, los valores de cLDL infraestiman el verdadero problema, que es como hemos comentado un incremento de las lipoproteínas aterogénicas con apoB, así pues en las situaciones con presencia de diabetes y síndrome metabólico, el colesterol-NO-HDL (cNO-HDL), calculado como colesterol total menos el cHDL, o los valores plasmáticos de apoB nos informarán mejor sobre el riesgo cardiovascular relacionado con la dislipemia (Harper CR *et al.*, 2010). La existencia de moléculas pequeñas LDL pequeñas y densas y remanentes pueden cursar con cifras de cLDL similares a las de una menor cantidad de partículas LDL de mayor tamaño, diferenciando claramente la apoB el número de partículas aterogénicas capaces de atravesar la pared arterial y depositarse en ella, en aquellos casos discordantes entre cLDL y apoB, los valores de apoB darán mejor información (Otvos JD *et al.*, 2011).

Un adecuado subrogado de la apoB es el cNO-HDL. En un meta-análisis con 62.154 pacientes incluidos en 8 estudios demostró una mejor relación con el riesgo cardiovascular del cNO-HDL que la del cLDL. Por ello, algunos autores han propuesto utilizar apoB o cNO-HDL, y se han propuesto valores de corte, para el cNO-HDL. Aunque no todos los autores están de acuerdo la mayoría acepta sumar 30 mg a los valores de corte establecidos para cLDL. En cuanto a los valores de corte de apoB podríamos proponer los siguientes objetivos (Martinez-Hervas S *et al.*, 2013).

Objetivos	cLDL mg/dL	cNo-HDL mg/dL	ApoB mg/dL
General	<100	<130	<90
Con ECV	<70	<100	<80

ECV = enfermedad cardiovascular o muy alto riesgo cardiovascular

Tratamiento de la dislipemia asociada a síndrome metabólico y diabetes

El primer paso es establecer el objetivo apoB o cNO-HDL, insistir en los cambios en el estilo de vida, dieta, ejercicio, controlar otros factores de riesgo y en caso de diabetes obtener un buen control glucémico. Para conseguir los objetivos lipídicos (apoB o cNO-HDL y cLDL) se establecerá inicialmente el tratamiento con estatinas, tipo y dosis necesaria para conseguir el objetivo; en caso de no llegar a objetivos con estatinas se añadirá ezetimiba o resinas (Boekholdt SM, 2012). Cuando el objetivo primario (apoB o cNO-HDL y cLDL) se haya conseguido, valorar los triglicéridos y cHDL y considerarlos como objetivo secundario, para ello en casos de dislipemia aterogénica (TG >200 y cHDL <40 mg/dL) se pueden obtener beneficios adicionales con la administración de fibratos (fundamentalmente fenofibrato) y en caso de contraindicación o intolerancia y con elevación de TG los omega-3 pueden resultar beneficiosos en estos pacientes (Ascaso J *et al.*, 2007; ACCORD, 2010; Chapman MJ *et al.*, 2011). La hipertrigliceridemia es considerada un factor de riesgo independiente en la diabetes mellitus tipo 2 (Miselli K *et al.*, 2014) por lo que, aunque como objetivo secundario, debería ser corregida.

HDL

Desde los grandes estudios epidemiológicos: Framingham (“Framingham study” 1948-2014) con más de 60.000 sujetos (Kannel WB *et al.*, 1961), MRFIT (“Multiple Risk Factor Intervention Trial 1982) que estudio 12.886 con alto riesgo cardiovascular (Cutler JA *et al.*, 1985), CTT (“Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration” 1994-2010) con más de 90.000 sujetos (Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT), 2010) y ERFC (“Emerging Risk Factors Collaboration” 2007-2012) que estudiaron también más de 90.000 sujetos, entre otros (Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E *et al.*, 2009). Conocemos que en los estudios poblacionales un aumento de cHDL se relaciona con una disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular y, al contrario, una disminución de cHDL se relaciona con un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular. Podemos afirmar que existe una fuerte evidencia epidemiológica para mantener

que los niveles de cHDL predicen episodios cardiovasculares, después de ajustar por los demás factores de riesgo, es decir el cHDL es un factor de riesgo independiente.

Hay una gran discusión si las HDL predicen episodios cardiovasculares en sujetos tratados con dosis altas de estatinas y cLDL bajo, algunos autores no encuentran beneficio en esta situación, mientras que otros encuentran una clara correlación (Ridker PM, 2010; Carey V *et al.*, 2010).

Por todo ello, se ha hecho un esfuerzo farmacológico para aumentar las HDL y reducir así el riesgo cardiovascular, pero en general los resultados han sido negativos, no estableciéndose una relación clara entre el aumento farmacológico de las HDL y el beneficio cardiovascular. Diversos meta-análisis no han demostrado beneficio con los diversos fármacos utilizados (inhibidores de CETP, niacina y fibratos) en la mortalidad total, ni en la mortalidad cardiovascular (Kaur N *et al.*, 2014). Otros inhibidores de CETP siguen en estudio para confirmar su beneficio y posterior comercialización, si los datos son positivos. Los fibratos, como hemos comentado han demostrado beneficio, en estudios en prevención primaria, en prevención secundaria y en población diabética, en los subgrupos con triglicéridos >200 mg/dL y cHDL <40 mg/dL, con reducción del 28-30% de los episodios cardiovasculares (Sacks FM *et al.*, 2010; Fruchart JC *et al.*, 2010). Sin embargo, faltan estudios de intervención sobre HDL (Després JP, 2013).

Un interesante problema relacionado con las HDL, son su amplio número de funciones, están relacionadas con la extracción de colesterol depositado en los tejidos y en las placas de ateroma y en el transporte reverso, es decir en el transporte desde la periferia al hígado. Algunos estudios han demostrado que su capacidad de extracción de colesterol se relaciona con la reducción de la enfermedad cardiovascular y posiblemente algunos fármacos aumentan el cHDL a expensas de HDL no funcionantes. Sin embargo, otras funciones de las HDL son también muy importantes en la aterogénesis, entre otras tenemos: actividad antioxidante, actividad antiinflamatoria, actividad vasodilatadora, antitrombótica, repara y protege el endotelio y actividad antidiabética. No todos los fármacos que modifican las HDL tienen similares efectos cuantitativos y cualitativos, por lo que hay que estudiar mejor estas acciones farmacológicas (Cabre A *et al.*, 2015).

El esfuerzo final es encontrar nuevos fármacos capaces de aumentar las HDL funcionantes, manteniendo todas sus funciones activas (Khera AV *et al.*, 2011).

9.13. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es uno de los principales factores responsables del inicio y evolución de la nefropatía y un componente fundamental de la nefropatía diabética. Recordar que en las primeras fases puede haber un aumento inicial de la PA, con pérdida del descenso nocturno.

En general y más en la diabetes es un importante factor de riesgo cardiovascular, diferentes estudios han demostrado en los sujetos con diabetes, que cifras de PAS <140 y PAD <90 mm Hg reducen los episodios y mortalidad por ECV (coronaria y cerebral) y la nefropatía (Emdin CA *et al.*, 2015). Sin embargo, hay una curva en jota y cifras de PA <115/75 mm Hg aumentan los episodios y la mortalidad cardiovascular (Emdin CA *et al.*, 2015).

La hipertensión en la diabetes tiene una alta prevalencia y unas características especiales (Bernstein RS, 2015):

Aumenta fundamentalmente la presión arterial sistólica y la presión del pulso, no existe “dipping” o disminución nocturna de las cifras de presión, hay hipersensibilidad a la sal y tendencia a la hipokalemia, produce daño orgánico con mayor frecuencia que en la población no diabética y existe hiperactividad del sistema renina angiotensina.

Estas alteraciones exigen un tratamiento precoz y frecuentemente combinado, que cubra 24 horas, por lo que hay que redistribuir los fármacos, hay que controlar frecuentemente los niveles de potasio y controlar el daño orgánico (microalbuminuria, disfunción ventricular y enfermedad cardiovascular), se debe bloquear el sistema renina angiotensina.

El tratamiento precoz e intensivo de la hipertensión arterial también es muy importante, ya que permite enlentecer o estabilizar la progresión de la disminución del filtrado glomerular, de la excreción de albúmina y de la arteriosclerosis. El objetivo de PA en el paciente diabético es PA sistólica <140

mm Hg y PA diastólica <90 mm Hg (ADA, 2015), si existe proteinuria grave <130/<80 mmHg, cifras de PA <120/<75 mm Hg aumentan, como hemos comentado, la mortalidad cardiovascular.

El primer escalón del tratamiento hipotensor son los inhibidores del sistema renina angiotensina, que han demostrado que reducen los episodios CV, la insuficiencia cardiaca, la proteinuria y progresión de la enfermedad renal. No indicados si la PA es normal y MA <30 mg/24h. Se pueden utilizar indistintamente IECA o ARAII, pero no en combinación (Schmieder RE *et al.*, 2014). Su uso y más en combinación con diuréticos obliga a monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. En pacientes diabéticos normotensos con MA se deben administrar bajas dosis de IECA o ARA II.

El segundo escalón es añadir diuréticos tiazídicos a dosis bajas o diuréticos de asa si la creatinina superaba 1,5 mg/dL o antagonistas del calcio que ofrece una mayor protección cardiovascular (Weber MA *et al.*, 2010).

El tercer escalón lo forman los antagonistas del calcio (dihidropiridina de acción prolongada), diuréticos (furosemida u otro diurético de asa puede ser necesario en caso de insuficiencia renal o cardiaca), betabloqueantes (mejor carvedilol) o alfabloqueantes (doxazosina).

El tratamiento de la diabetes tipo 2, es mucho más complejo que el de la diabetes tipo 1. En la DMT2 los cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio, ambos adecuados a cada situación personal y clínica) son una herramienta terapéutica de primer orden, tan importante o más que el tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico es complejo, caro y requiere múltiples fármacos, en ocasiones 2 o más hipoglucemiantes, una estatina u otro fármaco hipolipemiente, uno o dos fármacos hipotensores, etc, que han demostrado, como hemos comentado anteriormente, una reducción de la enfermedad cardiovascular y de la mortalidad superior al 50%.

Para conseguir estos objetivos con múltiples fármacos, en personas frecuentemente asintomáticas, necesitamos en primer lugar que el médico y el equipo sanitario este informado y convencido de los beneficios de las diferentes opciones terapéuticas y en segundo lugar que convenzamos al

paciente, que se considera sano, la necesidad de aceptar y cumplimentar el tratamiento que prescribimos de dieta, ejercicio y varios fármacos.

Resumiendo

La obesidad y sedentarismo es un factor precipitante y agravante para los sujetos genéticamente predispuestos para la diabetes tipo 2 con suficientes polimorfismos podemos tener una diabetes tipo 2 con peso y cantidad de grasa normal. Por ello, podemos decir que no se hace diabético el que quiere, sino el que tiene una base genética para ello, pero no olvidemos que un porcentaje muy alto de nuestra población tiene uno o varios de estos polimorfismos relacionados con la diabetes.

10. Conclusiones

El diagnóstico y tratamiento de la diabetes para conseguir un óptimo estado de salud y evitar las complicaciones a largo plazo y su alta morbi-mortalidad requiere conocer mejor los mecanismos fisiopatológicos de cada tipo de diabetes y el tratamiento más adecuado en cada persona.

Actualmente, la revolución técnica en el campo de la genética ha permitido la identificación de numerosas variantes genéticas que se asocian con la diabetes, con la susceptibilidad a desarrollar la diabetes, con el fenotipo clínico y con la forma de presentación, con el desarrollo de las complicaciones y con la mortalidad y con el tratamiento más adecuado en cada caso.

Hay que tener en cuenta que la diabetes es probablemente una enfermedad mucho más diversa que la subdivisión actual en DMT1, DMT2 y MODY y que la investigación genética implicará la subdivisión en subgrupos más precisos que nos llevarán a un tratamiento más individualizado, conociendo mejor qué situaciones se asocian a peor evolución, más complicaciones y mayor mortalidad.

El conocimiento de las alteraciones genéticas, epigenéticas, microRNA relacionadas con la diabetes es aún muy incompleto, explicando actual-

mente sólo una pequeña parte de la heredabilidad total de la diabetes y de su evolución. Además, muchos hallazgos son muy recientes y se necesitan nuevos estudios para confirmar su papel en la diabetes. Con la tecnología actual se necesitan realizar estudios genéticos a gran escala, utilizar meta-análisis y estudios familiares.

A pesar de la gran cantidad de datos que disponemos a nivel molecular y celular, los mecanismos de desarrollo de la diabetes y de las complicaciones, no son todavía bien conocidos. Se necesita una investigación más amplia en este campo, el rápido desarrollo de las técnicas de estudio genético en los últimos años y en un futuro inmediato va a hacer posible en un corto tiempo el conocimiento y la posibilidad de mejorar el diagnóstico, de una intervención individualizada y la posibilidad de reducir el desarrollo de las complicaciones crónicas.

Pero no debemos esperar para actuar, actualmente tenemos conocimiento y medios adecuados para prevenir la diabetes, controlar la clínica y complicaciones y hacer que la vida y supervivencia del diabético sea similar a la de la población no diabética.

He dicho.

Referencias bibliográficas

- ACCORD STUDY GROUP, GINSBERG HN, ELAM MB, LOVATO LC, CROUSE JR 3RD, LEITER LA, LINZ P, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1563-74.
- AHLQVIST E, AHLUWALIA TS, GROOP L. Genetics of type 2 diabetes. *Clin Chem.* 2011; 57 (2): 241-54.
- AHMED AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2002; 23 (4): 373-8.
- AIMAN U, NAJMI A, KHAN RA. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014; 5: 181-5.
- AMERICAN Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015: Summary of Revisions. **Diabetes Care.** 2015; 38 (Suppl. 1): S4-S93.
- AMPUDIA J, ASCASO JF, CARMENA R. Análogos de la insulina en la DMNID (pp 87-91). En, Escobar F (ed). *Actualizaciones En Metabolismo, Diabetes y Nutrición Clínica* (ISBN 8487054609). Madrid, Editores Médicos SA, 1997.
- AMPUDIA-BLASCO FJ, ROSSETTI P, ASCASO JF. Basal plus Basal-bolus approach in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13 Suppl 1: S75-83.
- ASCASO J, GONZALEZ SANTOS P, HERNANDEZ MIJARES A, MANGAS ROJAS A, MASANA L, MILLAN J, *et al.* Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007; 7: 39-58.
- ASCASO JF. Sulfonilureas y Diabetes Mellitus (editorial). *Med Clin (Barc).* 1983; 81: 302-304.
- ASCASO JF. Tratamiento insulínico de la diabetes. *Medicine (Barcelona).* 1985; 42: 1754-1757.
- ASCASO JF. Patogenia de la Diabetes tipo II. *Medicine (Barcelona).* 1985; 39: 1661-1668.
- ASCASO JF, HENARES C, ALMENAR F, BORRAS MJ, REVERT R, CARMENA R. *Plan de Diabetes de la Comunidad Valenciana 1996.* Conselleria de Sanitat i Consum. Serie E 18. (ISBN 8448212843). Valencia, Graficas Lersi SL, 1996.

- ASCASO JF, LORENTE R, MERCHANTE A, REAL JT, PRIEGO A, CARMENA R. Insulin resistance in patients with Familial combined hyperlipidemia and Ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 1484-7.
- ASCASO JF, SALES J, MERCHANTE A, REAL J, LORENTE R, MARTÍNEZ-VALLS J, CARMENA R. Influence of Obesity on plasma lipoproteins, glycaemia and insulinaemia in patients with Familial combined hyperlipidaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21: 360-6.
- ASCASO JF, MERCHANTE A, LORENTE RI, REAL JT, MARTÍNEZ-VALLS J, CARMENA R. A study of insulin resistance, using the minimal model, in non-diabetic Familial combined hyperlipidemic patients. *Metabolism.* 1998; 47: 508-513.
- ASCASO JF, REAL JT, CARMENA R. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler.* 1998; 10: 127-135.
- ASCASO JF, REAL JT, CARMENA R. Diabetes mellitus y dislipemias. *Av Diabetol.* 1999; 15 (1): 29-33.
- ASCASO JF, ROMERO P, REAL JT, PRIEGO A, VALDECABRES C, CARMENA R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 530-3.
- ASCASO JF. Control de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. *Clin Investig Arterioscler.* 2001; 13 (supl 3): 43-46.
- ASCASO JF. Valoración del riesgo cardiovascular y su aplicación en la diabetes. *Clin Investig Arterioscler.* 2002; 14 (supl 1): 43-49.
- ASCASO JF, PARDO S, REAL JT, LORENTE RI, PRIEGO A, CARMENA R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3320-3325.
- ASCASO JF, ROMERO P, REAL JT, LORENTE RI, MARTÍNEZ-VALLS J, CARMENA R. Abdominal adiposity (waist circumference) and its relation to insulin resistance and the metabolic syndrome in a South European Population. *Eur J Intern Med.* 2003; 14: 101-6.
- ASCASO JF. Diabetes, insulinoresistencia y arteriosclerosis. En, *Actualización en riesgo cardiovascular.* Sociedad Española de Arteriosclerosis. (M-19091-2004). Madrid, Meditex, 2004. pp 93-102.

- ASCASO JF. La cintura hipertriglicéridémica. *Clin Invest Arterioscl.* 2005; 17 (6): 286-96.
- ASCASO J, GONZALEZ SANTOS P, HERNANDEZ MIJARES A, MANGAS ROJAS A, MASANA L, MILLAN J, *et al.* Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007; 7: 39-58.
- ASCASO JF (coordinador). *Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.* ISBN 978-84-96537-77-4. Sociedad Española de Diabetes. Barcelona, Ediciones Mayo 2007.
- ASCASO JF, AGUILLO E, CALVO F, CARMENA R, CEPERO D, IBARRA JM, *et al.* Documento de Consenso. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes, 2009. *Clin Investig Arterioscler.* 2010; 22: 115-21.
- ASCASO JF. Diabetes tipo 2. Nuevos tratamientos. [Type 2 diabetes mellitus: New treatments.]. *Med Clin (Barc).* 2014. 143 (3): 117-23.
- ASCASO JF, MARTÍNEZ-VALLS JF: *Endocrinología y Nutrición. Protocolos diagnóstico-terapéuticos.* ISBN 978-84-606-8919-5. Ascaso, Valencia, 2015.
- ASSMANN G, SCHULTE H, VON ECKARDSTEIN A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 1179-84.
- AUSTIN MA, KING MC, VRANIZAN KM, KRAUSS RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation.* 1990;82: 495-506.
- AUSTIN MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1999; 83 (Suppl) 58: F13-6.
- BAYO J, SOLA C, GARCÍA F, LATORRE PM, VÁZQUEZ JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc).* 1993; 101: 609-12.
- BELL GI, PILKIS SJ, WEBER IT, POLONSKY KS. Glucokinase mutations, insulin secretion, and diabetes mellitus. *Annu Rev Physiol.* 1996; 58,171-86.

- BEREZIN AE. Diabetes mellitus and cellular replacement therapy: Expected clinical potential and perspectives. *World J Diabetes*. 2014; 5 (6): 777-86.
- BERGMAN RN, IDER YZ, BOWDEN CR, COBELLI C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 1979; 236: E667-E677.
- BERNSTEIN RS, MEURER LN, PLUMB EJ, JACKSON JL. Diabetes and hypertension prevalence in homeless adults in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 2015;105 (2): e46-60.
- BIEMANS-OLDEHINKEL E, DOEVEN MK, POOLMAN B. ABC transporter architecture and regulatory roles of accessory domains. *FEBS Letters*. 2006; 580 (4): 1023-35.
- BODEN G. Free fatty acids – The link between obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2001; 7: 44-51.
- BODEN G. Patogénesis of type 2 diabetes. Insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001; 30: 801-815.
- BODEN G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997; 46: 3-10.
- BOEKHOLDT SM, ARSENAULT BJ, MORA S, PEDERSEN TR, LAROSA JC, NESTEL PJ, *et al*. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307: 1302-9.
- BONADONNA RC, STUMVOLL M, FRITSCHE A, MUGGEO M, HÄRING H, BONORA E, *et al*. (2003). Altered homeostatic adaptation of first- and second-phase beta-cell secretion in the offspring of patients with type 2 diabetes: studies with a minimal model to assess beta-cell function. *Diabetes*. 2003; 52, 470-80.
- BONNEFOND A, FROGUEL P, VAXILLAIRE M. The emerging genetics of type 2 diabetes. *Trends Mol Med*. 2010; 16 (9) 407-16.
- BONORA E, TARGHER G, ALBERICHE M, BONADONNA RC, SAGGIANI F, ZENERE MB, MONAUNI T, MUGGEO M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23: 57-63.

- BORONAT M, VARILLAS VF, SAAVEDRA P, SUAREZ V, BOSCH E, CARILLO A, *et al.* Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med.* 2005; 23: 148-155.
- BOTAS CERVERO P, DELGADO ÁLVAREZ E, CASTAÑO FERNÁNDEZ G, DÍAZ DE GREÑU C, PRIETO SANTIAGO J, DÍAZ CADÓRNIGA FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clin Esp.* 2002; 202 (8): 421-7.
- BOUCAI L, SOUTHERN WN, ZONSZEIN J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *Am J Med.* 2011; 124 (11): 1028-35.
- BRASACCHIO D, OKABE J, TIKELLIS C, BALCERCZYK A, GEORGE P, BAKER EK, *et al.* Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes.* 2009; 58: 1229-36.
- CABRÉ A, HERAS M, AMIGÓ N, CORREIG X, MARTÍNEZ-HERVÁS S, ASCASO JF, *et al.* Remarkable Quantitative and Qualitative Differences in HDL after Niacin or Fenofibrate Therapy in Type 2 Diabetic Patients. *Atherosclerosis.* 2015; 238 (2): 213-9.
- CALAFIORE R, BASTA G. Stem cells for the cell and molecular therapy of type 1 diabetes mellitus (T1D): the gap between dream and reality. *Am J Stem Cells.* 2015; 4 (1): 22-31.
- CAREY VJ, BISHOP L, LARANJO N, HARSHFIELD BJ, KWIAT C, SACKS FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 757-763.
- CARMENA R, ASCASO JF, REAL JT. Impact of obesity in primary hyperlipidemias. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001; 11: 354-9.
- CARMENA R, ASCASO JF. Complicaciones vasculares de la diabetes. *Medicine (Barcelona).* 1993; 34: 1432-41.
- CARMENA R. Dislipemia diabética. En: R Carmena, JM Ordoñas, editores. *Hiperlipemias. Clínica y Tratamiento.* Barcelona: Ediciones Doyma SA, 1999; p. 139-53.

- CARMENA R, ASCASO JF. Dyslipemia and cardiovascular risk in Diabetes. En, *Cardiovascular risk in Type 2 Diabetes Mellitus*. ISBN 3540438033. Hâncu N, ed. Berlin, Springer-Verlag, 2003. pp 53-62.
- CARLSSON S, MIDTHJELL K, GRILL V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult: Results from the nord-trondelag health study. *Diabetes Care*. 2007; 30: 3040-5.
- CASTELL C, TRESSERRAS R, SERRA J, GODAY A, LLOVERAS G, SALLERAS Ll. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diab Res Clin Practice*. 1999; 43: 33-40.
- CEDERHOLM J, WIBELL L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990; 10: 167-75.
- CETINKUNAR S, ERDEM H, AKTIMUR R, SOZEN S. Effect of bariatric surgery on humoral control of metabolic derangements in obese patients with type 2 diabetes mellitus: How it works. *World J Clin Cases*. 2015; 3 (6): 504-9.
- CHANG CH, CHANG YC, LIN JW, CHEN ST, CHUANG LM, LAI MS. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (3): 1121-9.
- CHAPMAN MJ, GINSBERG HN, AMARENCO P, ANDREOTTI F, BORÉN J, CATAPANO AL, *et al.* for European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1345-61.
- CHARBONNEL B, DORMANDY J, ERDMANN E, MASSI-BENEDETTI M, SKENE A; PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care*. 2004; 27 (7): 1647-53.
- CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATORS. BAIGENT C, KEECH A, KEARNEY PM, BLACKWELL L, BUCK G, POLLICINO C, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267-78.

- CHOLESTEROL Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376 (9753): 1670-81.
- CONCEPCIÓN L, MARTÍ-BONMATÍ L, ALIAGA R, DELGADO F, MORILLAS C, HERNÁNDEZ A. Estudio de la grasa abdominal mediante resonancia magnética: comparación con parámetros antropométricos y de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117: 366-9.
- CORNELL S. Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 621-32.
- CREUTZFELDT W. The incretin concept today. *Diabetologia*. 1979; 16 (2): 75-85.
- CURRIE CJ, PETERS JR, TYNAN A, EVANS M, HEINE RJ, BRACCO OL, *et al*. Survival as a function of HbA (1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010; 375 (9713): 481-9.
- CUTLER JA, NEATON JD, HULLEY SB, KULLER L, PAUL O, STAMLER J. Coronary heart disease and all-causes mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: subgroup findings and comparisons with other trials. *Prev Med*. 1985; 14 (3): 293-311.
- DAVIDSON BL, MCCRAY PB JR. Current prospects for RNA interference-based therapies. *Nat Rev Genet*. 2011; 12: 329-40.
- DCCT. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1990; 13 (4): 427-33.
- DEFRONZO RA, TOBIN JD, ANDRES R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237: E214-23.
- DEKKER JM, GIRMAN C, RHODES T, NIJPELSG, STEHOUWER CD, BOUTER LM, *et al*. MS and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112: 666-73.
- DESPRÉS JP. HDL cholesterol studies—more of the same? *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10: 70-2.

- DIABETES Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burt NP, de Bakker PI, Chen H, et al. Genome-wide association analysis identifies *loci* for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007; 316 (5829): 1331-6.
- EL-KHATIB FH, RUSSELL SJ, NATHAN DM, SUTHERLIN RG, DAMIANO ER. A Bihormonal Closed-Loop Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes. *Sci Transl Med*. 2010; 2 (27): 27-32.
- EMDIN CA, RAHIMI K, NEAL B, CALLENDER T, PERKOVIC V, PATEL A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313 (6): 603-1.
- EMERGING Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009; 302 (18): 1993-2000.
- ESTUDIO Valencia: investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Plan de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2006-2010*. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. ISBN: 978-84-482-3917-6. Valencia, CSGV, 2010.
- ESTRATEGIA en Diabetes del Sistema Nacional de Salud 2012. Sanidad 2012. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*, 2012. Madrid.
- EVANS DM, MARCHINI J, MORRIS AP, CARDON LR. Two-stage two-locus model genome-wide association. *PLOS Genet*. 2006; 2: e157.
- FARMER L. Notes on the History of Diabetes Mellitus. *Bull N Y Acad Med*. 1952; 28 (6): 408-16.
- FERNÁNDEZ-VALVERDE SL, TAFT RJ, MATTICK JS. MicroRNAs in beta-cell biology, insulin resistance, diabetes and its complications. *Diabetes*. 2011; 60: 1825-31.
- FLANNICK J, THORLEIFSSON G, BEER NL, JACOBS SB, GRARUP N, BURTT NP, et al. Loss-of-function mutations in SLC30A8 protect against type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2014; 46 (4): 357-63.
- FOODYEAR LJ, GIORGINO F, SHERMAN LA, CAREY J, SSMITH RJ, DOHM GL. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation

- and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strip from obese subjects. *J Clin Invest.* 1995; 95: 2195-204.
- FRANCH NADAL J, ÁLVAREZ TORICES JC, ÁLVAREZ GUIASOLA F, DIEGO DOMÍNGUEZ F, HERNÁNDEZ MEJÍA R, CUETO ESPINAR A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc).* 1992; 98: 607-11.
- FRIER BM, SCHERNTHANER G, HELLER SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 2011; 34 Suppl 2: S132-7.
- FRUCHART JC, SACKS FM, HERMANS MP; International Steering Committee of R (3)i. Implications of the ACCORD Lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R³i). *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 1793-7.
- GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N, JENSEN GV, PARVING HH, PEDERSEN O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348 (5): 383-93.
- GALE EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia.* 2005; 48 (11): 2195-9.
- GAMI AS, WITT BJ, HOWARD DE, ERWIN PJ, GAMI LA, SOMERS VK, MONTORI VM. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
- GANGULY S, TAN HC, LEE PC, THAM KW. Metabolic bariatric surgery and type 2 diabetes mellitus: an endocrinologist's perspective. *J Biomed Res.* 2015; 29 (2): 105-11.
- GENUTH S, ALBERTI KG, BENNETT P, BUSE J, DEFRONZO R, KAHN R, *et al.* Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3160-7.
- GERICH JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev.* 1998; 19: 491-503.
- GLOBAL Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, *et al.* Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013; 45 (11): 1274-83.

- GRANT SF, THORLEIFSSON G, REYNISDOTTIR I, BENEDIKTSSON R, MANOLESCU A, SAINZ J, *et al.* Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*. 2006; 38 (3): 320-3.
- GUO S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol*. 2014; 220 (2):T1-T23.
- GUSTAFSON B, HEDJAZIFAR S, GOGG S, HAMMARSTEDT A, SMITH U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015; 26 (4): 193-200.
- GUSTAFSON B, SMITH U. Regulation of white adipogenesis and its relation to ectopic fat accumulation and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2015; 241 (1): 27-35.
- HANEFELD M. The Metabolic Syndrome: roots, myths, and facts. En; *The Metabolic Syndrome*. Hanefeld M, Leonhardt W (eds). Jena, Gustav Fischer, 1997: 13-24.
- HANLEY AJ, WILLIAMS K, STERN MP, HAFNER SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002; 25 (7): 1177-84.
- HANSSON O, ZHOU Y, RENSTRÖM E, OSMARK P. (2010). Molecular function of TCF7L2: Consequences of TCF7L2 splicing for molecular function and risk for type 2 diabetes. *Cur Diab Rep*. 2010; 10 (6): 444-51.
- HARA K, FUJITA H, JOHNSON TA, YAMAUCHI T, YASUDA K, HORIKOSHI M, *et al.* (2014). Genome-wide association study identifies three novel *loci* for type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2014; 23 (1): 239-46.
- HARIHARAN M.; SCARIA, V.; BRAHMACHARI, S.K. Dbsmr: A novel resource of genome-wide SNPs affecting microRNA mediated regulation. *BMC Bioinform*. 2009; 10: e108.
- HARPER CR, JACOBSON TA. Using apolipoprotein B to manage dyslipidemic patients: time for a change?. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85: 440-5.
- HEARD RN, STEWART GJ, GORIS A, DOBOSI R, DUBOIS B, LORENTZEN AR, *et al.* The expanding genetic overlap between multiple sclerosis and type 1 diabetes. *Genes Immun*. 2009; 10 (1): 11-4.

- HEMI R, PAZ K, WERTHEIM N, KARASIK A, ZICK Y, KANETY H. Transactivation of ErbB2 and ErbB3 by tumor necrosis factor-alpha and anisomycin leads to impaired insulin signaling through serine/threonine phosphorylation of IRS proteins. *J Biol Chem.* 2002; 277 (11): 8961-9.
- HEMMINGSSEN B, SCHROLL JB, WETTERSLEV J, GLUUD C, VAAG A, SONNE DP, LUNDSTRØM LH, ALMDAL T. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open.* 2014; 2 (3): E162-75.
- HSIA J, MACFADYEN JG, MONYAK J, RIDKER PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 1666-75.
- HUNT CW. Technology and diabetes self-management: An integrative review. *World J Diabetes.* 2015; 6 (2): 225-33.
- HYNES RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell.* 1992; 69: 11-25.
- INTERNATIONAL Diabetes Federation. *Diabetes Atlas.* Sixth edition, 2014. www.idf.org.
- INTERNATIONAL Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 2004; 431 (7011): 931-45.
- LYNEDJIAN PB. Molecular physiology of mammalian glucokinase. *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66 (1): 27-42.
- JOHANNESSON B, SUI L, FREYTES DO, CREUSOT RJ, EGLI D. Toward beta cell replacement for diabetes. *EMBO J.* 2015; 34 (7): 841-855.
- KALRA S, GUPTA Y. Sulfonylureas. *J Pak Med Assoc.* 2015; 65 (1): 101-4.
- KALRA S. Glucagon-like peptide-1 receptors agonists (GLP1 RA). *J Pak Med Assoc.* 2013;63 (10): 1312-5.
- KANNEL WB, DAWBER TR, KAGAN A, REVOTSKIE N, STOKES J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961; 55: 33-50.

- KANTAROVA D, BUC M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res*. 2007; 56, 255-66.
- KAPOOR R. Defining Genotype–Phenotype Correlations in Children With Congenital Hyperinsulinism. *University College London. Doctoral dissertation*. 2010.
- KATO M, NATARAJAN R. Diabetic nephropathy—Emerging epigenetic mechanisms. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10: 517-30.
- KATZ A, NAMBI SS, MATHER K, BARON AD, FOLLMANN DA, SULLIVAN G, QUON MJ: Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2402-10.
- KAUR N, PANDEY A, NEGI H, SHAFIQ N, REDDY S, KAUR H, *et al*. Effect of HDL-raising drugs on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-regression. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e94585.
- KAWASAKI E, SERA Y, YAMAKAWA K, ABE T, OZAKI M, UOTANI S *et al*. Identification and functional analysis of mutations in the hepatocyte nuclear factor 1-alpha in anti-islet autoantibody-negative Japanese patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 331-5.
- KHERA AV, CUCHEL M, DE LA LLERA-MOYA M, RODRIGUES A, BURKE MF, JAFRI K, *et al*. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364 (2): 127-35.
- KOSKA J, SANDS M, BURCIU C, REAVEN P. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12 (3): 154-63.
- KREYMANN B, WILLIAMS G, GHATEI MA, BLOOM SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet*. 1987; 2 (8571): 1300-4.
- LAMARCHE B, TCHERNOF A, MOORJANI S, CANTIN B, DAGENAIS GR, LUPIEN PJ, *et al*. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1997; 95: 69-75.
- LAU DC, YAN H, DHILLON B. Metabolic syndrome: a marker of patients at high cardiovascular risk. *Can J Cardiol*. 2006; 22 Suppl B: 85B-90B.

- LE ROITH D, ZICK Y. Recent Advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2001; 24: 588-97.
- LEE J, PILCH PF, SCHOELSON SE, SCARLATA SF. Conformational changes of IR upon insulin binding and activation as monitored by fluorescence spectroscopy. *Biochemistry*. 1997; 36: 2701-8.
- LEIBOWITZ JO. The concept of diabetes in historical perspective. *Isr J Med Sci*. 1972; 8 (3): 469-75.
- LEMIEUX S, PRUD'HOMME D, BOUCHARD C, TREMBLAY A, DESPRÉS JP. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1996;64: 685-93.
- LEMIEUX S. Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. *Can J Appl Physiol*. 2001; 26: 273-90.
- LEMPAINEN J *et al*. Non-HLA gene effects on the disease process of type 1 diabetes: From HLA susceptibility to overt disease. *J Autoimmun*. 2015; 61: 45-53.
- LI H, XU R, PENG X, WANG Y, WANG T. Association of glucokinase regulatory protein polymorphism with type 2 diabetes and fasting plasma glucose: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013; 40 (6): 3935-42.
- LIU Z, HABENER JF. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation. *J Biol Chem*. 2008; 283 (13): 8723-35.
- MAKI KC, DICKLIN MR, BAUM SJ. Statins and Diabetes. *Cardiol Clin*. 2015; 33 (2): 233-243.
- MARTÍNEZ CANDELA J, GALLARDO MARTÍN A; FRANCH NADAL J, ROMERO ORTIZ J, CÁNOVAS DOMÍNGUEZ C, GÓMEZ MARCO R. Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población adulta de Yecla (Murcia). *Atención Primaria*. 2004; 34 (7): 345-52.
- MARTÍNEZ-BARQUERO V. *Identificación de variantes exómicas en diabetes tipo 2*. Tesis Doctoral 2015. Universitat de València. RODERIC 2015.
- MARTINEZ-HERVAS S, REAL JT, PRIEGO MA, CARRATALÁ A, Sniderman AD, Carmena R, Ascaso JF. Establishing cut-off values for apolipoprotein B and non-HDL-C according to LDL-C values in a South European population. *Int J Clin Pract*. 2013; 67: 81-8.

- MATSCHINSKY FM, GLASER B, MAGNUSON MA. Pancreatic beta-cell glucokinase: closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes*. 1998; 47: 307-15.
- MATSUDA M, DEFRONZO RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22 (9): 1462-70.
- MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC. "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man". *Diabetologia*. 1985; 28: 412-419
- MCAULEY KA, WILLIAMS SM, MANN JI, WALKER RJ, LEDWIS-BARNED NJ, TEMPLE LA, DUNCAN AS. Diagnosis insulin resistance inn the general population. *Diabetes Care*. 2001; 24: 460-464.
- MCNEILL AM, ROSAMOND WD, GIRMAN CJ, GOLDEN SH, SCHMIDT MI, EAST HE, *et al*. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005;28: 385-90.
- MING EE, DAVIDSON MH, GANDHI SK, MAROTTI M, MILES CG, KE X, *et al*. Concomitant use of statins and CYP3A4 inhibitors in administrative claims and electronic medical records databases. *J Clin Lipidol*. 2008; 2: 453-63.
- MISELLI MA, NORA ED, PASSARO A, TOMASI F, ZULIANI G. Plasma triglycerides predict ten-years all-cause mortality in outpatients with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014, 13: 135-43.
- MOLVEN A, NJØLSTAD PR. Role of molecular genetics in transforming diagnosis of diabetes mellitus. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011; 11 (3): 313-20.
- MUÑIZ J, HERVADA J, JUANE R, LÓPEZ-RODRÍGUEZ I, CASTRO-BEIRAS A. Prevalence of diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, north-west Spain. *Diab Res Clin Practice*. 1995; 30: 137-42.
- NAKAGAMI T, TAJIMA N, OIZUMI T, KARASAWA S, WADA K, KAMEDA W, SUSAS S, KATO T, DAIMON M. Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87 (1): 126-31.

NATIONAL Diabetes Information Clearinghouse (NDIC) (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH). Monogenic Forms of Diabetes: Neonatal Diabetes Mellitus and Maturity-onset Diabetes of the Young. *National Diabetes Statistics Report 2014*. www.cdc.gov.

NÚÑEZ GARCÍA D, PASCUAL DE LA PISA B, MARTÍN JIMÉNEZ E, ANDRADA ALMEIDA MA, FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ I. Resultados preliminares del estudio de prevalencia de la diabetes tipo 2 en la provincia de Sevilla. *Av Diabetol*. 2006; 22 (Supl 1): 38–87.

OKRUSZKO A, SZEPIETOWSKA B, WAWRUSIEWICZ-KURYLONEK N, GÓRSKA M, KRĘTOWSKI A, SZELACHOWSKA M. HLA-DR, HLA-DQB1 and PTPN22 gene polymorphism: association with age at onset for autoimmune diabetes. *Arch Med Sci*. 2012; 8: 874-8.

OLIVA J, LOBO F, MOLINA B, MONEREO S. Direct health care cost of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2616-21.

OSOKUN IK, LIAO Y, ROTIMI CN, PREWITT E, COOPER RS. Abdominal Adiposity and Clustering of Multiple Metabolic Syndrome in White, Black and Hispanic Americans. *Ann Epidemiol*. 2000; 10: 263-270.

OTVOS JD, MORA S, SHALAUROVA I, GREENLAND P, MACKEY RH, GOFF DC JR. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol*. 2011; 5: 105-13.

PATON A. Notes for a history of diabetes mellitus. *Br J Clin Pract*. 1961; 15: 37-9.

PENESOVA A, RADIKOVA Z. Comparison of insulin sensitivity indices calculated from standard 3-sampled and frequently sampled oral glucose tolerance test. *Endocr Regul*. 2004; 38 (4): 167-71.

PERLEY MJ, KIPNIS DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*. 1967; 46 (12): 1954-62.

PHILLIPS PC. Epistasis—The essential role of gene interactions in the structure and evolution of genetic systems. *Nat Rev Genet*. 2008; 9: 855-67.

POLYCHRONAKOS C. Special issue on structural genomic alterations: ready for prime time. *J Med Genet*. 2011; 48 (5): 289.

- POLYCHRONAKOS C, LI Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet.* 2011; 12 (11): 781-92.
- POULIOT MC, DESPRÉS JP, LEMIEUX S, MOORJANI S, BOUCHARD C, TREMBLAY A *et al.* Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 460-8.
- POULSEN P, KYVIK KO, VAAG A, BECK-NIELSEN H. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance - A population-based twin study. *Diabetologia.* 1999; 42: 139-45.
- PRASAD RB, GROOP L. Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes (Basel).* 2015; 6 (1): 87-123.
- PREISS D, SATTAR N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol.* 2011; 22: 460-6.
- PREISS D, SESHASAI SR, WELSH P, MURPHY SA, HO JE, WATERS DD, *et al.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305: 2556-64.
- REINER Z, CATAPANO AL, DE BACKER G, GRAHAM I, TASKINEN MR, WIKLUND O, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-818.
- RIDKER PM, GENEST J, BOEKHOLDT SM, LIBBY P, GOTTO AM, NORDESTGAARD BG, *et al.* JUPITER Trial Study Group. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2010; 376: 333-9.
- RIPPE V, DRIESCHNER N, MEIBOOM M, MURUA ESCOBAR H, BONK U, *et al.* Identification of a gene rearranged by 2p21 aberrations in thyroid adenomas. *Oncogene.* 2003; 22: 6111-4.
- RODRÍGUEZ PAÑOS B, SANCHIS C, GARCÍA GOSÁLVEZ F, DIVISÓN JA, ARTIGAO LM, LÓPEZ ABRIL J, *et al.* Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. *Atención Primaria.* 2000; 25 (3): 166-71.

- ROLANDSSON O, PALMER JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: long live autoimmune diabetes. *Diabetologia*. 2010; 53 (7): 1250-3.
- ROSSETTI P, AMPUDIA-BLASCO FJ, ASCASO JF. Old and New Basal Insulin Formulations: Understanding Pharmacodynamics is Still Relevant in Clinical Practice. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (8): 695-706.
- ROSSETTI P, AMPUDIA-BLASCO FJ, LAGUNA A, REVERT A, VEHÌ J, ASCASO JF, BONDIA J. Evaluation of a Novel Continuous Glucose Monitoring-Based Method for Mealtime Insulin Dosing –the iBolis– in subjects with Type 1 Diabetes: a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14 (11): 1043-52.
- ROYO-BORDONADA MA, LOBOS BEJARANO JM, VILLAR ALVAREZ F, SANS S, PÉREZ A, PEDRO-BOTET J, *et al*. Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2012. *Clin Invest Arterioscl*. 2013; 25: 127-39.
- RUDERMAN N, CHISHOLM D, PI-XUÑER X, SCHNEIDER S. The metabolically obese, normal weight individual revisited. *Diabetes* 1998; 47: 699-713.
- RUSSELL S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35 (2): 159-72.
- SAAD MF, ANDERSON RL, LAWS A, WATANABE RM, KADES WW, CHEN YD, *et al*. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 1994; 43: 1114-1121.
- SACKS FM, CAREY VJ, FRUCHART JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363 (7): 692-4.
- SCHACHTER M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005; 19: 117-25.
- SCHEEN AJ, PAQUOT N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabetes Metab*. 2014; 40 (6 Suppl 1): S4-S11.
- SCHMIEDER RE, SCHUTTE R, SCHUMACHER H, BÖHM M, MANCIA G, WEBER MA, *et al*. ONTARGET/TRANSCEND investigators. Mortality and morbidity in

- relation to changes in albuminuria, glucose status and systolic blood pressure: an analysis of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Diabetologia*. 2014; 57 (10): 2019-29.
- SCHOLZ GH, FLEISCHMANN H. Basal insulin combined incretin mimetic therapy with glucagon-like protein 1 receptor agonists as an upcoming option in the treatment of type 2 diabetes: a practical guide to decision making. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2014; 5 (5): 95-123.
- SCHWARTZ S, KOHL BA. Type 2 diabetes mellitus and the cardiometabolic syndrome: impact of incretin-based therapies. *Diabetes, Metab Syndr Obes*. 2010; 3: 227-42.
- SCOTT LJ, MOHLKE KL, BONNYCASTLE LL, WILLER CJ, LI Y, DUREN WL, *et al*. A genome-wide association study of type 2 diabetes in finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007; 316 (5829): 1341-5.
- SERRANO RÍOS M, ASCASO JF, BLÁZQUEZ-FERNÁNDEZ, CABEZAS CERRATO J, CARMENA R, ESCOBAR F, *et al*. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119: 458-63.
- SHEN SW, REAVEN GM, FARQUHAR JW. Comparison to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and subjects with latent diabetes. *J Clin Invest*. 1970; 49: 2151-60.
- SIMMONS KM, MICHELS AW. Type 1 diabetes: A predictable disease. *World J Diabetes*. 2015; 6 (3): 380-90.
- SORIGUER F, GODAY A, BOSCH-COMAS A, BORDIÚ E, CALLE-PASCUAL A, CARMENA R, *et al*. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 88-93.
- SORIGUER F, ROJO-MARTÍNEZ G, ALMARAZ MC, ESTEVA I, RUIZ DE ADANA MS, MORCILLO S *et al*. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest*. 2008; 38 (2): 126-33.
- STANCAKOVA A, KUULASMAA T, PAANANEN J, JACKSON AU, BONNYCASTLE LL, COLLINS FS, *et al*. Association of 18 confirmed susceptibility *loci* for type 2 diabetes with indices of insulin release, proinsulin conversion, and insulin sensitivity in 5,327 nondiabetic Finnish men. *Diabetes*. 2009; 58: 2129-36.

- STANKOV K, BENC D, DRASKOVIC D. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics*. 2013; 132: 1112-22.
- STĘPIEŃ A, KOWALSKA I, KINALSKA I. Comparison of simple indices of insulin sensitivity using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Med Sci Monit*. 2004; 10 (8): CR480-4.
- STUMVOLL M, GOLDSTEIN BJ, VAN HAEFTEN TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005; 365 (9467): 1333-46.
- TAMAYO MARCO B, FAURE E, ROCHE ASENSIO MJ, RUBIO CALVO E, SÁNCHEZ ORIZ E, SALVADOR OLIVÁN JA. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care*. 1997; 20: 534-6.
- THE EXPERT Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1183-97.
- THE TASK FORCE on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary. *Diab Vasc Dis Res*. 2014; 11: 133-73.
- THOMAS CC, PHILIPSON LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am*. 2015; 99 (1): 1-16.
- TODD JA, WALKER NM, COOPER JD, SMYTH DJ, DOWNES K, PLAGNOL V *et al*. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2007; 39: 857-64.
- TOFT-NIELSEN MB, DAMHOLT MB, MADSBAD S, HILSTED LM, HUGHES TE, MICHELSEN BK, *et al*. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3717-23.
- TORGERSEN Z, OSMOLAK A, FORSE RA. Sleeve gastrectomy and Roux En Y gastric bypass: current state of metabolic surgery. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21 (5): 352-7.
- TRIGGLE CR, DING H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014; 5 (6): 245-68.

- TURNER RC, MILLNS H, NEIL HA, STRATTON IM, MANLEY SE, MATTHEWS DR, HOLMAN RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998; 316 (7134): 823-8.
- UNITED Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995; 310 (6972): 83-8.
- UPDATE to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care*. 2015; 38: 140-9.
- UUSITUPA M, SIITONEN O, VOUTILAINEN E ARO A, HERSIO K, PYÖRÄLÄ K, PENTTILÄ I, EHNHOLM C: Serum lipids and lipoproteins in newly diagnosed non-insulin-dependent (type II) diabetic patients, with special reference to factors influencing HDL-cholesterol and triglyceride levels. *Diabetes Care*. 1986; 9: 17-22.
- VAN HAEFTEN TW, PIMENTA W, MITRAKOU A, KORYTKOWSKI M, JENSSEN T, YKIJARVINEN H, *et al.* (2002). Disturbances in beta-cell function in impaired fasting glycemia. *Diabetes*. 2002; 51 (suppl 1): S265-70.
- VEGA GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2001; 142;58: 1108-16.
- VOIGHT BF, SCOTT LJ, STEINTHORSDDOTTIR V, MORRIS AP, DINA C, WELCH RP, *et al.* Twelve type 2 diabetes susceptibility *loci* identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010; 42 (7): 579-89.
- WEBER MA, BAKRIS GL, JAMERSON K, WEIR M, KJELDSSEN SE, DEVEREUX RB, *et al.* ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56 (1): 77-85.
- WEIR GC, MOJSOV S, HENDRICK GK, HABENER JF. Glucagon like peptide I (7-36) actions on endocrine pancreas. *Diabetes*. 1989; 38 (3): 338-42.

- WILSON PW, D'AGOSTINO RB, PARISE H, SULLIVAN L, MEIGS JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 112 (20): 3066-72.
- WORLD Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. *Report of a WHO Study Group*. Geneva: World Health Organization; 1994. No. 844.
- WU L, PARHOFER KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014; 63 (12): 1469-79.
- YIN J, DENG H, QIN S, TANG W, ZENG L, ZHOU B. Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 105 (3): e10-5.
- ZHANG X, GREGG EW, WILLIAMSON DF, BARKER LE, THOMAS W, BULLARD KM, *et al*. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1665-73.
- ZIMMET PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care*. 1995; 18 (7): 1050-64.
- ZOUNGAS S, PATEL A, CHALMERS J, DE GALAN BE, LI Q, BILLOT L, WOODWARD M, NINOMIYA T, NEAL B, MACMAHON S, GROBBEE DE, KENGNE AP, MARRE M, HELLER S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010; 363 (15): 1410-8.
- ZUK O, HECHTER E, SUNYAEV SR, LANDER ES. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 1193-8.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

D. Rafael Carmena Rodríguez

MAGNÍFICO SR. RECTOR,
EXCMO. E ILMO. SR. PRESIDENTE,
HONORABLE SR. CONSELLER DE SANIDAD,
ILMOS. SRS. ACADÉMICOS, ILMA. SRA. ACADÉMICA,
SEÑORAS Y SEÑORES:

MUCHAS GRACIAS SR. PRESIDENTE por haberme designado para contestar al discurso de ingreso y dar la bienvenida a nuestro nuevo académico, el Dr. Juan Ascaso Gimilio, que viene a ocupar el sillón número 38, dando continuidad a la especialidad de Clínica Médica y especialidades afines (Diabetes y enfermedades metabólicas).

Tradicionalmente, la recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y uno de los más importantes de los que periódicamente celebra esta Real Academia. Considero, por tanto, un honor representar hoy a nuestra institución dando respuesta al preceptivo discurso de ingreso del Dr. Ascaso. Permítanme que mis primeras palabras sean de felicitación por el brillante discurso que el nuevo académico acaba de pronunciar.

En el acto que celebramos estas consideraciones tienen para quien les habla un significado especial. Ocupar ahora esta tribuna constituye una profunda satisfacción personal por cuanto con el nuevo académico me unen viejos y entrañables lazos de ininterrumpida y leal amistad que se remontan a más de cuatro décadas de trabajo y aprendizaje en común. Juan Ascaso fue mi primer discípulo cuando, en mayo de 1971, al regresar de Estados Unidos, me reincorporé a nuestra Facultad de Medicina y su Hospital Clínico. A lo largo, pues, de muchos años de convivencia profesional he tenido constancia de su gran capacidad de trabajo, esfuerzo y sacrificio así como de su valía como médico, investigador y profesor universitario. Todo ello arropado por una personalidad donde destacan la sencillez y la bondad. Me produce una satisfacción especial tener la oportunidad de expresar públicamente al nuevo académico mi amistad, afec-

to, admiración y agradecimiento por tantos años de trabajo y aprendizaje en común.

El Dr. Juan Ascaso finalizó brillantemente sus estudios de Medicina en nuestra Facultad alcanzando, con la calificación de Sobresaliente, el Grado de Licenciatura por la Universidad de Valencia en 1971.

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia, con la calificación de Sobresaliente *cum Laude*, en 1976.

A lo largo de su trayectoria académica ha desempeñado sucesivamente los cargos de Profesor Ayudante Supernumerario en la Cátedra de Patología General y Propedéutica Clínica de la Universidad de Valencia, desde 1972 hasta 1976.

Profesor Adjunto Interino de Patología y Clínicas Médicas en la Universidad de Murcia, con dedicación plena, desde 1976 hasta su traslado a la Universidad de Valencia en 1982.

En esta Universidad fue Profesor Ayudante Contratado de Patología y Clínicas Médicas de 1983 a 1986, cuando obtuvo por oposición el cargo de Profesor Titular de Universidad en el Área de Medicina. En el año 2000 obtuvo, por oposición, el cargo de Catedrático de Universidad, Área de Medicina.

Su abundante participación en las estructuras de gobierno y órganos de gestión de nuestra Universidad es una muestra de su profunda vocación universitaria. Entre los cargos desempeñados mencionaré el Vicedecanato de Docencia de nuestra Facultad, la Secretaría del Departamento de Medicina y la Dirección del Departamento de Medicina desde el año 2001 a 2012.

En la Facultad de Medicina ha sido Presidente de la Comisión de Docencia, miembro de la Comisión de Profesorado, de la Comisión de Relaciones con las Instituciones Sanitarias y de la Comisión de Contratación. Desde 2012 forma parte de la Junta de Centro de la Facultad y es Presidente de la Comisión de Doctorado del Departamento de Medicina.

Tiene reconocidos 6 Tramos Docentes.

En la vertiente asistencial, tras su formación como Médico Residente en Medicina Interna en el Hospital Clínico Universitario, ocupó sucesivamente los cargos de Médico Adjunto de Medicina Interna y Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición, ambos en el Departamento de Medicina de la Ciudad Sanitaria Virgen de la Arrixaca de Murcia. De 1982 a 2011 fue Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, en el que actualmente me sucedió en el cargo de Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Su participación en la gestión y la docencia del sistema asistencial ha sido también numerosa y productiva. Cabe destacar su labor como Presidente de la Comisión de Docencia y Formación Continuada, del Hospital Clínico; Director del Programa de Asistencia Integral de la Diabetes en la Comunidad Valenciana; Miembro del Consejo Asesor de Endocrinología y Nutrición de la Conselleria de Sanitat y de la Comisión Coordinadora del Plan de Diabetes de la Comunidad Valenciana y del Plan de Salud de la CV en el área de diabetes. En 2005 fue nombrado Vocal del Grupo de Diabetes del Ministerio de Sanidad.

La actividad investigadora del nuevo académico ha sido y es notablemente intensa y fecunda. Ha participado en numerosos Proyectos de Investigación oficiales (FIS, Ministerio EC y GV) siendo Investigador Principal en 10 de ellos. Ha dirigido como Investigador Principal numerosos ensayos clínicos y actualmente es el IP del nodo del Hospital Clínico Universitario de Valencia de CIBERDEM, dependiente del ISCIII.

El Dr. Ascaso ha dirigido 26 Tesis doctorales y tiene aprobados 6 sexenios de investigación por el Ministerio de Educación y Ciencia.

Es autor de más de 200 artículos científicos y de numerosos capítulos en libros y monografías de su especialidad. Miembro de varias sociedades científicas, actualmente es el Presidente de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Finalmente, quiero destacar que el Dr. Ascaso es Académico Correspondiente de esta Real Academia desde 1989.

Tras este, por fuerza, resumido recorrido del *Curriculum* del nuevo académico, no debe sorprendernos la extraordinaria calidad y el profundo contenido de su discurso de ingreso.

No creo exagerar si afirmo que se trata de una excelente monografía sobre el estado actual de la diabetes mellitus, con un énfasis especial en los aspectos genéticos de la misma. La primera parte de su disertación es una completa revisión sobre la historia, definición, clasificación y prevalencia de la diabetes. Ciertamente, es este último punto uno de los motivos de mayor preocupación en salud pública a nivel global ya que la prevalencia de la diabetes experimenta en todos los países un crecimiento exponencial.

En la Comunidad Valenciana la prevalencia de diabetes en mayores de 18 años es del 14%, y de este porcentaje solo un 50% era conocida. Más del 90% de los casos fueron diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y algo menos del 10% diabetes mellitus tipo 1 (DMT1). La prevalencia de prediabetes en la población valenciana fue del 33%, situación que tiene una gran importancia pues anuncia un importante número de nuevos casos de diabetes en la próxima década.

Los datos obtenidos en la Comunitat Valenciana coinciden con los del Estudio Di@bet.es, en el que participamos, promovido por CIDERDEM-ISCIH y llevado a cabo en el conjunto de la población española mayor de 18 años. La prevalencia global de la diabetes ajustada por edad y sexo fue de 13,8%, de los cuales cerca de la mitad (6%) tenía diabetes desconocida. Aproximadamente, el 30% de la población estudiada presentaba alguna alteración de metabolismo de la glucosa. Estos datos apuntan a un incremento muy significativo de la prevalencia de diabetes en la población española, comparados con los estudios epidemiológicos realizados en los años 60 y 70 del siglo pasado.

También ha cambiado el perfil o fenotipo de las personas diabéticas. A finales del pasado siglo, el 85% de los diabéticos correspondían a la DMT2 y el 15% a la DMT1. Como hemos señalado, en el año 2010 más del 90% corresponden al tipo 2 y menos del 10% al tipo 1. Estas cifras no indican un descenso de la DMT1, que ha aumentado discretamente, sino un significativo incremento de la prevalencia del tipo 2 en todos los países. Es bien sabido que el aumento de la DMT2 y las alteraciones del metaboli-

mo hidrocarbonado acontecen en paralelo con la prevalencia creciente de la obesidad, dando lugar a la llamada por algunos “diabesidad”, y al denominado síndrome metabólico. Otros factores involucrados son el progresivo envejecimiento de la población y los cambios en el estilo de vida y en la composición corporal, con aumento de la grasa intraabdominal y esteatosis hepática.

Según datos recientes de la Federación Internacional de Diabetes, en la población mayor de 65 años, una de cada tres personas padece DMT2 y se estima que más de 387 millones de adultos padecen diabetes, lo que supone un 8,3% de la población adulta mundial, y que, aproximadamente, el 80% de ellos viven en países de ingresos medianos o bajos. El incremento previsto, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, es de más de 205 millones de nuevos casos para el año 2035, es decir, se puede llegar casi a los 600 millones de diabéticos. En este mismo informe, la IDF recoge que, cada año, unos 80.000 niños desarrollan DMT1.

Por todo lo expuesto, la DMT2 está considerada como una epidemia global y, dada su elevada morbilidad y mortalidad, representa en todo el mundo un grave problema de salud pública, con un importante sufrimiento humano y unos gastos sanitarios considerables y crecientes.

Prosiguiendo con el índice de los capítulos del discurso, en el siguiente, el Dr. Ascaso se ocupa de la fisiopatología de la diabetes, dando paso a continuación al bloque principal de su disertación, el estudio de los componentes genéticos de la misma. Por obvias razones de espacio y de tiempo, concentraré mis comentarios en la genética de la DMT2, la forma más frecuente de diabetes, y finalizaré considerando el estado actual de nuestros conocimientos sobre su prevención.

La DMT2 es un cuadro complejo caracterizado por una combinación de resistencia a la insulina y defectos en la secreción insulínica por la célula beta pancreática. Exceptuando los raros síndromes de herencia monogénica, como los tipo MODY, la DMT2 es, por regla general, una enfermedad poligénica y multifactorial, con la participación de factores genéticos y ambientales o adquiridos: obesidad, sedentarismo y envejecimiento. Cabe destacar que, aunque algo más del 80% de los diabéticos tipo 2 son obesos, existe también un grupo reducido de diabéticos tipo 2 delgados.

La insulinoresistencia en músculo, hígado y tejido adiposo y la alteración funcional de la célula beta, con pérdida de la respuesta al estímulo de la glucosa, son procesos inter relacionados pero de origen independiente y con diferente trasfondo genético y grado de penetración. Ello da lugar a que la evolución y los cuadros clínicos de la DMT2 sean extraordinariamente diversos y que muchos de los investigadores y clínicos en este campo consideren a la DMT2 como un verdadero síndrome.

Adentrándonos ahora en la participación genética, se atribuye al médico inglés Richard Morton, en el siglo xvii, la primera descripción del carácter hereditario de la diabetes, estudiando varias familias afectadas. En las dos centurias siguientes se fueron sucediendo observaciones apoyando la naturaleza familiar de la enfermedad. En su tratado *Der Diabetes Mellitus*, publicado en 1898, Bernhard Naunyn, profesor en la Universidad de Estrasburgo, acuñó el concepto de “herencia de la propensión diabética”. En la década de los años veinte del siglo pasado Gregorio Marañón realizó una búsqueda sistemática de indicadores de herencia en la diabetes a través de antecedentes familiares probados en sujetos con diabetes recién diagnosticada. Desarrolló un estrategia original, que denominó “estrategia a la inversa, de hijos a padres”, explorando el grado de tolerancia hidrocarbonada de los progenitores de sus pacientes diabéticos y comprobó herencia positiva en un tercio de los más de 800 diabéticos estudiados. En 1930, la conclusión de Marañón fue, en este punto, categórica: “La herencia es capital en la génesis de la diabetes mellitus”, precisando además que el impacto de la herencia era mayor en la DMT2. En otra lúcida observación, Marañón señaló que es indispensable la presencia de un factor desencadenante externo para que la predisposición genética se exprese en la clínica.

En las primeras décadas del siglo xx, en la Clínica Joslin de Boston, (un centro monográfico para el estudio de la diabetes) se llevaron a cabo importantes trabajos sobre la herencia de la diabetes. Dignas de resaltar son las observaciones del grupo de la Dra. Priscilla White, mostrando que la incidencia de DMT2 en familiares de primer y segundo grado es, aproximadamente, del 35%, similar a lo observado en Madrid por Marañón dos décadas antes. Observaciones posteriores han mostrado que entre el 35 y el 60% de los diabéticos tipo 2 tienen familiares diabéticos y que la

concordancia de DMT2 en gemelos monocigóticos es cercana al 90%, siendo solo del 33% en los dicigóticos. Disponemos, por tanto, de abundantes datos que apoyan la contribución de factores genéticos al desarrollo de la DMT2. Por otra parte, es conocida la elevada prevalencia de DMT2 en determinados grupos étnicos, como los indios Pima que viven en Arizona, y las significativas diferencias en el riesgo de DMT2 entre poblaciones genéticamente similares que habitan en zonas distintas, como los indios Pima que viven en México. Así pues, puede considerarse que los factores genéticos confieren una mayor sensibilidad o predisposición sobre la que actúan factores ambientales para que aparezca la hiperglucemia, como subrayó Marañón hace cerca de un siglo.

El estudio moderno del componente genético de la DMT2 se ha llevado a cabo desde varios enfoques: genes candidatos, estudios de ligamiento en familias, asociación de polimorfismos a lo largo de todo el genoma o, más recientemente, estudio de asociación de genes en el genoma completo o GWAS “Genome-wide association study”. Gracias a los estudios GWAS se han identificado más de 120 *loci* de susceptibilidad a la DMT2, cuya localización cromosómica y riesgo relativo de diabetes queda perfectamente recogida en el texto del discurso del Dr. Ascaso.

También se han ido desvelando otros mecanismos que intervienen, modulando el componente genético y la expresión fenotípica de la DMT2. Entre ellos, las interacciones gen-gen, conocidas como *epistasis*, cuyo complejo estudio requiere muestras de gran tamaño. Las interacciones gen-ambiente, cuyo papel en el desarrollo de la DMT2 no admite duda; recordemos que el espectacular incremento de la prevalencia de DMT2 se ha producido en los últimos 50 años y es evidente que en este período solo se ha modificado el medio ambiente y no los genes. No hay duda de que el medio ambiente influye también en la expresión del genoma y en el fenotipo de la diabetes, como nos enseña la *epigenética*. Por ello, aunque la secuencia de ADN permanezca inalterada, la expresión génica y el fenotipo sí sufren cambios por la metilación del ADN, la modificación post-traducciona de las histonas o la activación de micro-RNAs. Todos estos aspectos, a los que se podrían añadir los cambios en la microbiota intestinal, quedan claramente desarrollados en el texto del discurso de nuestro nuevo académico y me eximen de más comentarios.

Siguiendo la secuencia de su discurso, en los capítulos finales el Dr. Ascaso elabora una exhaustiva revisión sobre el complejo tratamiento médico de la DMT2 y sus comorbilidades asociadas, como la dislipemia y la hipertensión arterial. No es mi intención comentar con detalle esta importante parte del discurso, pero sí deseo dejar constancia de mi completo acuerdo con sus conclusiones.

Quisiera finalizar exponiendo algunas reflexiones sobre los beneficios que el diagnóstico genético aportará en el futuro a la medicina personalizada y, en lo que ahora nos ocupa, la predicción y prevención de la DMT2.

En primer lugar, la llamada medicina genómica alcanzó sus éxitos iniciales cuando se aplicó al diagnóstico de enfermedades raras, monogénicas y con alelos altamente penetrantes. Algunos ejemplos son la fenilcetonuria, el síndrome del cromosoma X frágil, la beta-talasemia y la hipercolesterolemia homocigótica. En cambio, según datos de una reciente revisión publicada por la Cochrane Library, el diagnóstico genético aplicado a enfermedades muy prevalentes y con una herencia poligénica muy compleja todavía no ha demostrado su validez.

La predicción del riesgo para padecer DMT2 mediante estudios genéticos es actualmente un fértil campo de investigación y concita tanto el interés de investigadores como el de los responsables de los sistemas de salud. El objetivo, obviamente, es doble: identificar a los sujetos con riesgo y aplicar en ellos programas de prevención de la diabetes.

Para cumplir con el primer objetivo, en la última década se han llevado a cabo numerosos estudios prospectivos y diversos meta-análisis cuya revisión completa queda fuera de los límites de este discurso. Mencionaré uno de los más recientes, el llevado a cabo por la Dra. Philippa Talmud y cols. en el *University College* de Londres, publicado en la revista *Diabetes* en mayo 2015). Los autores examinaron el impacto de 65 puntuaciones genéticas de riesgo (*Genetic Risk Score*, GRS) en más de 13.000 adultos libres de diabetes y de los cuales 804 desarrollaron la enfermedad a lo largo de 10 años de seguimiento. Los autores compararon el valor predictivo del GRS con el modelo tradicional de predicción de riesgo de T2DM del estudio Framingham, basado en aspectos clínicos, como fenotipo, valores de glucemia, obesidad abdominal, etc. Utilizando solamente el GRS se iden-

tificaron 19,9% nuevos casos de diabetes; utilizando el modelo clínico de Framingham el 30,7% y asociando los dos modelos (GRS y Framingham) el valor de predicción subió al 37,3%. Es decir, la adición de la puntuación genética al modelo clínico basado en el fenotipo mejoró (del 19 al 37%) el poder predictivo para identificar sujetos que desarrollaron DMT2, lo cual es de potencial importancia clínica.

Sin embargo, no todos los estudios genéticos de predicción han proporcionado datos significativos. La propia complejidad genética de la DMT2 explica la negatividad de algunos resultados. El efecto de las variantes genéticas más comunes identificadas hasta la fecha no deja de ser modesto, con una predicción de riesgo alrededor del 10%. En la mayoría de estudios, el área bajo la curva de los modelos genéticos es típicamente del 60%, lo que significa que tiene casi el mismo valor que tirar una moneda al aire. Por otra parte, el valor añadido del GRS comparado con los modelos clínicos de predicción, como el Framingham o el FINDRISK desarrollado en Finlandia, sigue siendo relativamente pequeño. Todas estas limitaciones se podrán ir subsanando, de forma que los futuros modelos de predicción genética serán sin duda más potentes. Para conseguirlo habrá que identificar variantes genéticas raras o de baja frecuencia, aumentar los conocimientos sobre variaciones estructurales y epigenéticas y desarrollar técnicas estadísticas más potentes, capaces de valorar con precisión las interacciones gen-gen y gen-medio ambiente. Hasta que estos avances no se produzcan, el cribado genético para la predicción de la DMT2 tiene todavía, según la opinión de la mayoría de autores, poco valor en la práctica clínica y es superado por los ya mencionados modelos clásicos, basados en el fenotipo y desarrollados mediante la observación clínica. No obstante, al paso vertiginoso con que avanzan las investigaciones sobre el componente genético de la diabetes no cabe duda que el cribado genético alcanzará pronto unas cotas de aplicación clínica mucho más eficaces. Ello permitirá, sin duda, trasladar dichos avances a una intervención más fructífera contra la pandemia de DMT2. No olvidemos que la investigación biomédica alcanza su pleno sentido cuando se aplica a mejorar la salud de las personas.

En este mismo contexto, hay particularidades que conviene señalar. En primer lugar, el diagnóstico genético de las raras formas monogénicas de

la DMT2, como los tipos MODY, es una realidad. Por otra parte, los descendientes jóvenes y delgados de diabéticos tipo 2 se podrían beneficiar especialmente del cribado genético. Estos sujetos, por su fenotipo, pueden quedar excluidos de los modelos clínicos de predicción, presentan resistencia a la insulina relacionada con defectos genéticos a nivel mitocondrial y constituyen un modelo especialmente adecuado para desarrollar futuros programas de intervención farmacológica. En relación con esto último, es bien sabido que la identificación de genes para DMT2 se viene utilizando para diseñar nuevos fármacos específicamente dirigidos a la corrección de sistemas metabólicos alterados, como el sistema mitocondrial. El caso de las glitazonas, ligandos del receptor PPAR-gamma, que mejoran la sensibilidad a la insulina a la par que protegen a la célula beta es un ejemplo paradigmático.

Aunque la naturaleza poligénica de la DMT2 es compleja, se van descubriendo *loci* que impactan sobre la gluconeogénesis, el transporte de la glucosa, la homeostasis de la insulina o la actividad del centro hipotalámico de la saciedad. Todos ellos constituyen dianas terapéuticas potencialmente válidas para un abordaje farmacológico más completo y eficaz en un futuro próximo.

Con respecto a lo que se puede hacer actualmente en el campo de la prevención de la DMT2, existen en la literatura numerosos estudios llevados a cabo en personas con prediabetes tratados con cambios en el estilo de vida (fundamentalmente ejercicio y pérdida de peso) y, en algunos casos, medicación antidiabética, especialmente metformina o glitazonas. Los resultados han demostrado que es posible prevenir o retrasar la aparición de la diabetes y que el principal contribuidor, considerado como la clave para la prevención, es la pérdida de peso. Para garantizar la eficacia de la intervención, la pérdida de peso debe ser como mínimo del 4-5% y mantenerse a lo largo de varios años. Sin embargo, son frecuentes los abandonos y la recuperación del peso al cabo de 2-3 años de intervención.

La cirugía bariátrica en prediabéticos obesos ha proporcionado los resultados más brillantes, con una reducción del riesgo relativo de aparición de diabetes del 83% a lo largo de 15 años de seguimiento y con una pérdida sostenida de más del 20% del peso inicial. Comparados con el grupo

control de prediabéticos no operados estos resultados se tradujeron en un descenso del 33% de accidentes cardiovasculares mortales y no mortales y una reducción del 53% de la mortalidad cardiovascular total.

En los diabéticos tipo 2 obesos con IMC > 35 sometidos a cirugía bariátrica se puede observar remisión de la diabetes en el 63,5% de los operados al cabo de 17 meses, y en períodos de observación prolongados más de 6 años, el 24% de los pacientes permanecieron en remisión de la diabetes. La mejoría del control glucémico es evidente a las pocas semanas de la operación, antes de que se produzca pérdida de peso, apuntando a cambios beneficiosos en la producción de incretinas. En resumen, los resultados de la cirugía bariátrica en obesos con prediabetes y en los ya diabéticos son claramente prometedores y se acompañan de normalización del perfil lipídico y de significativos descensos del riesgo cardiovascular. La pérdida de peso y los cambios en la regulación de las incretinas son algunos de los factores responsables de estos favorables resultados. Sin embargo, dada la elevada prevalencia de la DMT2 y las complejidades, riesgos y coste de la cirugía bariátrica es evidente que este tipo de intervención queda reducido a un número muy limitado de obesos con diabetes o prediabetes.

Diversos grupos de autores en Estados Unidos y en Finlandia están intentando desarrollar programas de prevención de DMT2 a nivel de comunidades y de la población general. Se espera que los positivos resultados de los ensayos de prevención, con cambios substanciales en el estilo de vida, se traduzcan en una reducción significativa de la prevalencia de la obesidad y del sedentarismo a nivel poblacional. Pero aplicar a la población general los logros de estudios controlados, con una duración inferior a los 5 años y con un número limitado de sujetos ha resultado hasta ahora poco eficaz. A pesar de ello, desarrollar programas de prevención a nivel de la población general es un objetivo lógico para un futuro no lejano que no debe abandonarse.

Termino reiterando mis felicitaciones al nuevo académico por su sobresaliente discurso, del que cabe obtener una conclusión: desde diversos campos de la biomedicina, debemos continuar buscando soluciones al importante problema de la epidemia de obesidad y DMT2. La investigación

en el área de la genética de la diabetes, para el diagnóstico precoz del riesgo y el diseño de nuevos fármacos, es una de las más importantes, sino prioritaria.

La Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana se congratula y se enriquece hoy con la entrada de un nuevo e ilustre miembro, cuyo brillante discurso he tenido el honor de contestar.

Me felicito y felicito también a la Academia por acoger hoy al Dr. Juan Ascaso y a quien con todo afecto damos la bienvenida.

Bibliografía

BONNEFOND A, FROGUEL P, VAXILLAIRE M. The emerging genetics of type 2 diabetes. *Trends Mol Med*. 2010; 16: 407-16.

CARLSSON LM, PELTONEN M, AHLIN S *et al*. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2012; 367: 695-704.

DOBLE B, SCHOFIELD DJ, ROSCIOLY T *et al*. The promise of personalized medicine. *Lancet* 2016; 387: 433-4.

DUNKLEY AJ, BODICOAT DH, GREAVES CJ *et al*. Diabetes prevention in the real world: Effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2014; 37: 922-933.

DORIA A. Genética de la diabetes tipo 2. En: *Joslin's Diabetes Mellitus*, decimocuarta edición. CR Kahn *et al*. (eds.) Lippincott, Williams & Wilkins, 2005; pp 371-397.

ELIGAR VS, NARAYANASWAMY AKP. Bariatric surgery and remission of type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 97-98.

ESTUDIO VALENCIA: *Investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico. Plan de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2006-*

2010. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. ISBN: 978-84-482-3917-6. Valencia, CSGV, 2010.
- INTERNATIONAL Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. Sixth edition, 2014. www.idf.org.
- KAHN R, DAVIDSON MB. The reality of type 2 diabetes prevention. *Diabetes Care* 2014; 37: 943-949.
- KEATING BJ. Advances in risk prediction of type 2 diabetes: Integrating genetic scores with Framingham risk models. *Diabetes* 2015; 64: 1495-97.
- LINDSTRÖM J, TUOMILEHTO J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk (FINDRISK). *Diabetes Care* 2003; 26: 725-31.
- LYSSENKO V, LAAKSO, M. Genetic screening for the risk of type 2 diabetes. Worthless or valuable? *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 2): S120-S126.
- PETERSEN KF, DUFOUR S, BEFROY D *et al*. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 664-71.
- SCHERNTHANER G, BARNETT AH, BETTERIDGE DJ, CARMENA R *et al*. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010; 53: 1258-69.
- SERRANO-RIOS M, IANCU S. En: Fundación Gregorio Marañón. *Revisión de la obra médica de Gregorio Marañón*. Madrid, 2003; pp 229-256.
- SORIGUER F, GODAY A, BOSCH-COMAS A, BORDIÚ E, CALLE-PASCUAL A, CARMENA R, *et al*. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55:88-93.
- TALMUD PJ, COOPER JA, MORRIS RW *et al*. UCLEB Consortium. Sixty-five common genetic variants and prediction of type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 1830-1840.
- WILSON PW, MEIGS JB, SULLIVAN L *et al*. Prediction of incident diabetes in middle-age adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1068-74.
- ZLOTOGORA J. Population programs for the detection of couples at risk for severe monogenic genetic diseases. *Hum Genet* 2009; 126: 247-53.

